

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7304128号

(P7304128)

(45)発行日 令和5年7月6日(2023.7.6)

(24)登録日 令和5年6月28日(2023.6.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 19/00 (2006.01)

C 0 7 F

19/00

C S P

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K

9/08

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K

9/10

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K

9/12

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K

9/127

請求項の数 7 (全103頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2016-572508(P2016-572508)

(86)(22)出願日 平成27年6月11日(2015.6.11)

(65)公表番号 特表2017-519004(P2017-519004
A)

(43)公表日 平成29年7月13日(2017.7.13)

(86)国際出願番号 PCT/US2015/035229

(87)国際公開番号 WO2015/191797

(87)国際公開日 平成27年12月17日(2015.12.17)

審査請求日 平成30年6月7日(2018.6.7)

審判番号 不服2021-2761(P2021-2761/J1)

審判請求日 令和3年3月2日(2021.3.2)

(31)優先権主張番号 62/010,841

(32)優先日 平成26年6月11日(2014.6.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

最終頁に続く

(73)特許権者 500039463

ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ
ーシティ オブ テキサス システムBOARD OF REGENTS, TH
E UNIVERSITY OF TEX
AS SYSTEMアメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州
, オースティン, ウェスト 7 番 ストリ
ート 2 1 02 1 0 West 7 th Street
Austin, Texas 7 8 7 0 1
U. S. A.

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 白金耐性の克服における使用のためのテキサフィリンー白金 (I V) コンジュゲート及び
組成物

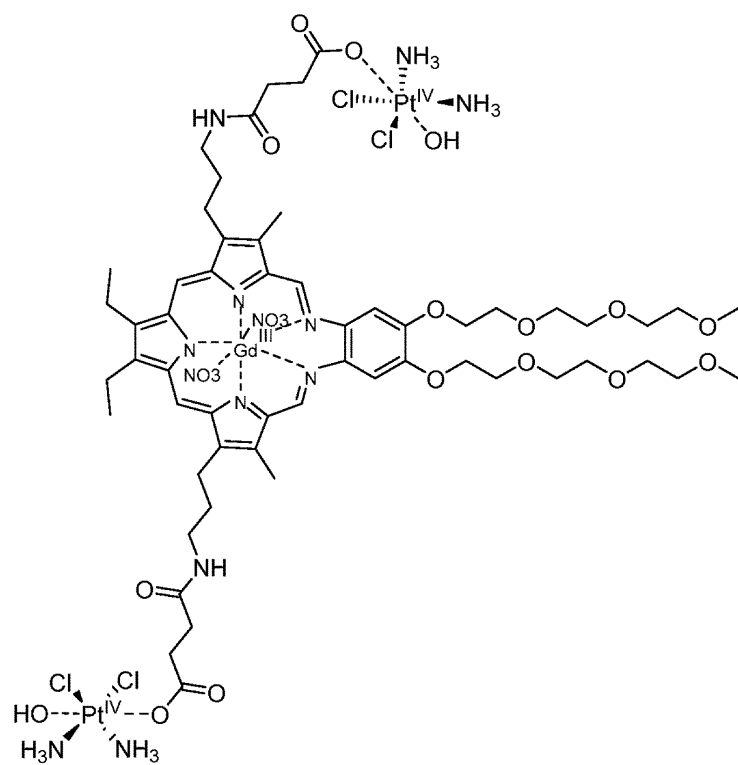
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式:

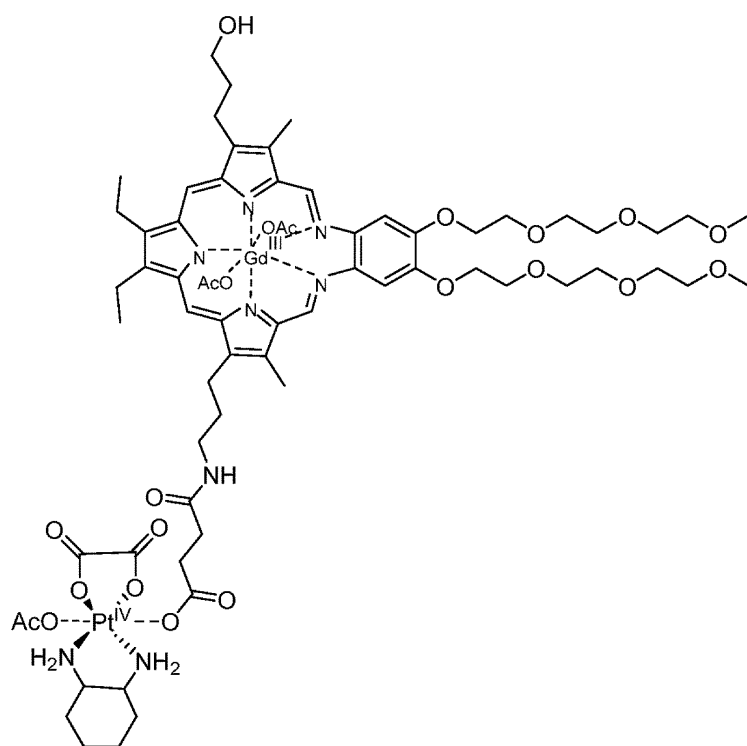


50



10

20

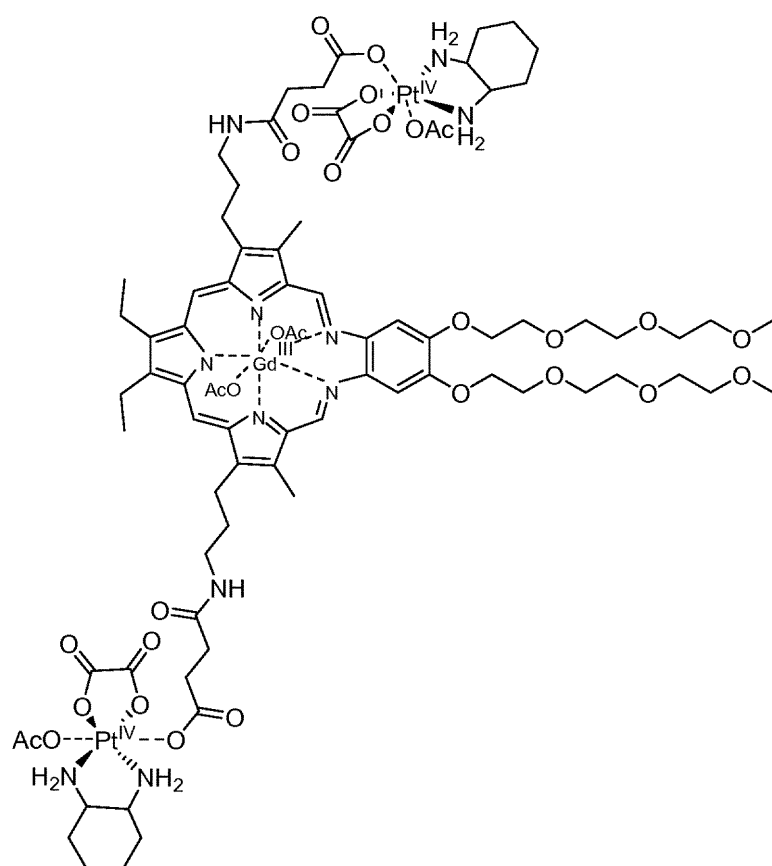


30

, 若しくは

40

50



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、若しくは互変異性体。
【請求項 2】

10

20

30

40

50



30

を含む、薬学的組成物。

患者における疾患を治療するための薬学的組成物であって、治療的に有効な量の

(B) 請求項 3 に記載の薬学的組成物

40

前記疾患が癌である、請求項4に記載の薬学的組成物。

前記癌が、金属化学療法剤に対して耐性を有している、請求項4または5に記載の薬学的組成物。

第2の療法と併用して投与されるように用いられる、請求項4～6のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

50

本出願は、2014年6月11日に出願された米国特許仮出願第62/010,841号及び2015年3月19日に出願された同第62/135,502号への優先権の利益を主張し、両者の全体の内容は参照することにより本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、米国国立研究所によって授与された補助金番号CA160687及びCA068682の政府の助成により行なわれた。米国政府は本発明において一定の権利を有する。

【0003】

1. 発明の分野

本開示は、一般的に医学、薬学的薬剤、及び化学療法剤の分野に関する。本開示は、癌の治療に使用することができる、テキサフィリンコンジュゲート及び組成物に関する。

【背景技術】

【0004】

2. 関連技術の説明

白金(IV)化学療法プロドラッグの使用は白金(II)化学療法剤の使用を超える複数の利点を有し、それらには、改善された安定性、減少した副作用、または増加した動態的不活性化が含まれる(Rosenberg, B.ら, Nature 205:698, 1965; Shi, Y.ら, Biochem. 107:6, 2012)。これらのプロドラッグ製剤には有用な可能性があるが、薬学的活性を増加させるために、細胞毒性白金(II)錯体へ還元することによって化合物を活性化して高い細胞毒性を得なければならない。活性化は、典型的には、細胞内プロセス、光還元によって、または特定の条件下で活性化された配位子の使用を通して実行される(Elding, L. I. and Gustafson, L., Inorg. Chim. Acta 19:165, 1976; Davies, M. S.ら, Inorg. Chem. 47:7673, 2008; Drougge, L. and Elding, L. I., Inorg. Chim. Acta 121:175, 1986; Lemma, K.ら, Inorg. Chem. 39:1728, 2000; Huang, J. C.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1:10394-10398, 1994; Chau, K. Y.ら, Exp. Cell Res. 241:269-272, 1998; He, Q.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97:5768-5772, 2000; Barnes, K. R.ら, J. Chem. Biol. 11:557, 2004)。残念なことに、これらのプロセスは、他の細胞プロセスまたは外部刺激(光等)の適用に依存し、典型的には効果的な結果を得るために至適化されなくてはならない。更に、これらの活性化方法の多くは、癌細胞についての特異性を欠く。

【0005】

FDAに認可された白金(II)薬剤(それは多くの場合、耐性癌における薬理メカニズム及び分子メカニズムを克服することができない)において見出される限界は、米国特許第6,207,660号(参照により本明細書に援用される)中で詳述されるようないわゆるテキサフィリンコンジュゲートの形成を経由する癌部位への白金(II)薬物の局在化の支援にテキサフィリンを使用する動機を提供した。しかしながら、米国特許第6,207,660号及び後続する報告書(Arambulaら2009; Arambula, J. F.; Siddik, Z.ら2011; Arambula, J. F.; Preihs, C.ら2011; Arambulaら2012)中に記載される先行技術の薬剤は、化合物が適切な安定性特色を欠いていたか、適切な可溶性プロファイルを示さなかったか、または白金耐性細胞株において白金耐性を完全に克服することに失敗したので、不十分であることが証明された。さらに、これらの以前のテキサフィリンベースのシステムは、白金(IV)種ではなく、コンジュゲートされた白金(II)中心の使用に依存した。したがって、これらのコンジュゲートは、白金(IV)中心の使用と関連する利点(上記のような改善された安定性、減少した副作用または増加した動態的不活性

10

20

30

40

50

化が含まれる)から利益を得なかった。これらの認識された限界を克服する一方で、依然として適切な活性化機序を提供する、新しいテキサフィリンー白金(ⅠⅤ)の治療用薬剤または組成物を開発することは、薬学的に重要であり、それは、癌のためのとりわけ改善された治療を提供し、現在の白金(ⅠⅠ)及び白金(ⅠⅤ)の化学療法剤に対する耐性を示すそれらの癌の治療において特に有利だろう。

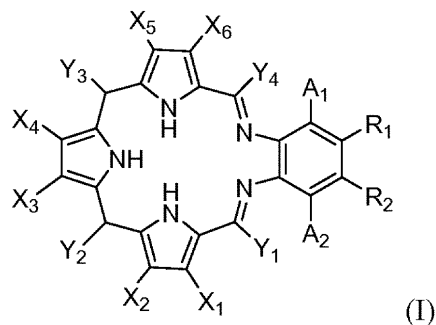
【0006】

明らかに理解できるように、テキサフィリン及び白金(ⅠⅤ)錯体を含有する、新しい治療用の薬剤及び組成物の開発が必要である。

【発明の概要】

【0007】

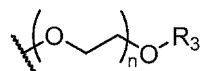
いくつかの態様において、本開示は、式：



の化合物、またはその酸化金属錯体、薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体を提供し、

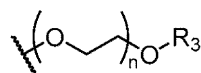
式中、

R_1 及び R_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1 ~ 20 でありかつ R_3 は、水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金(ⅠⅤ)キレート基であり；

A_1 及び A_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル ($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1 ~ 20 でありかつ R_3 は、水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金(ⅠⅤ)キレート基であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 は各々独立して、水素、ハロ、アルキル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、または置換されたアリール ($C \leq 12$) から選択され；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は各々独立して、

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、若しくはシアノ、

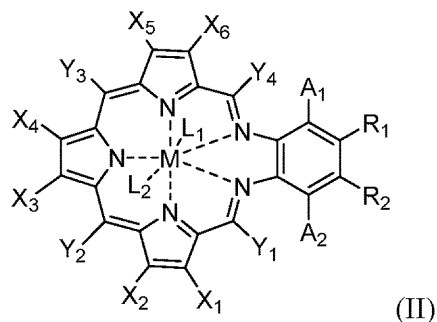
アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラール ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

白金(ⅠⅤ)キレート基

から選択され、

但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のうちの少なくとも 1 つは、白金(ⅠⅤ)

キレート基である。いくつかの実施形態において、化合物は、式：



10

を有する酸化金属錯体、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義され、

式中、

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は、上記で定義される通りであり；

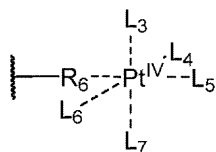
M は、一価金属イオン、二価金属イオン、または三価金属イオンであり；かつ

L_1 及び L_2 は各々、存在しないか、またはフルオリド、クロリド、ブロミド、カルボネート、ヒドロキシド、パークロレート、ナイトレート、スルフェート、トリフルオロメチルスルフォネート、アセチルアセトネート、アセテート、若しくはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子であり；

20

但し、 M が一価金属イオンである場合、 L_1 及び L_2 は存在せず、かつ M が二価金属イオンである場合、 L_1 または L_2 は存在しない。いくつかの実施形態において、白金（IV）キレート基は、 $-A_3-X_7-A_4-R_4$ であり、ここで、 A_3 及び A_4 は各々独立して、アルカンジイル（ $C \leq 12$ ）、アルケンジイル（ $C \leq 12$ ）、アレーンジイル（ $C \leq 12$ ）、アルコキシジイル（ $C \leq 12$ ）、アルキルアミノジイル（ $C \leq 12$ ）、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、 X_7 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、または $-NR_5C(O)-$ であり、ここで、 R_5 は、水素、アルキル（ $C \leq 6$ ）、または置換されたアルキル（ $C \leq 6$ ）であり、かつ、 R_4 は、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、ジカルボキシ、または

30



であり、

ここで、

R_6 は、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、またはジカルボキシであり、

L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 は各々、

アクア、アンモニア、ナイトレート、スルフェート、ハライド、ヒドロキシド、ホスフェート、またはグルコース-6-リン酸、

40

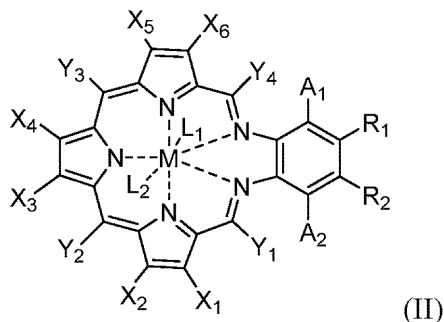
アルキルアミン（ $C \leq 12$ ）、シクロアルキルアミン（ $C \leq 12$ ）、ジアルキルアミン（ $C \leq 18$ ）、ジシクロアルキルアミン（ $C \leq 18$ ）、アリールアミン（ $C \leq 12$ ）、ジアリールアミン（ $C \leq 18$ ）、ジアミノアルカン（ $C \leq 12$ ）、ジアミノシクロアルカン（ $C \leq 12$ ）、ジアミノアレーン（ $C \leq 12$ ）、ヘテロアレーン（ $C \leq 12$ ）、アルキルカルボキシレート（ $C \leq 12$ ）、アルキルジカルボキシレート（ $C \leq 18$ ）、アリールカルボキシレート（ $C \leq 12$ ）、アリールジカルボキシレート（ $C \leq 18$ ）、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型

から独立して選択される配位子であり、

但し、中性錯体になるように、 R_6 、 L_3 、 L_4 、 L_5 及び L_6 は適切に荷電している。い

50

くつかの実施形態において、式は、

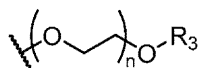


10

、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義され、

式中、

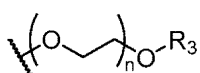
R_1 及び R_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1 ~ 20 でありかつ R_3 は水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

20

A_1 及び A_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル ($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1 ~ 20 でありかつ R_3 は水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

30

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 は各々独立して、水素、ハロ、アルキル ($C \leq 12$)、または置換されたアルキル ($C \leq 12$) から選択され；

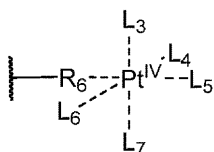
X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は各々独立して、

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、若しくはシアノ、

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または、

A_3 及び A_4 が各々独立して、アルカンジイル ($C \leq 12$)、アルコキシジイル ($C \leq 12$)、アルキルアミノジイル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、 X_7 が、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、若しくは $-NR_5C(O)-$ であり、ここで、 R_5 が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 12$) であり、かつ R_4 が、ヒドロキシ、カルボキシ、ジカルボキシ、若しくはは

40



であり、ここで、 R_6 が、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、若しくはジカルボキシであり、 L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 が各々、アクア、アンモニア、ハライド、若しくはヒドロキシドから、ジアミノアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノアレーン ($C \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($C \leq 18$)、アリールジカルボキシレート ($C \leq 18$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型から独立

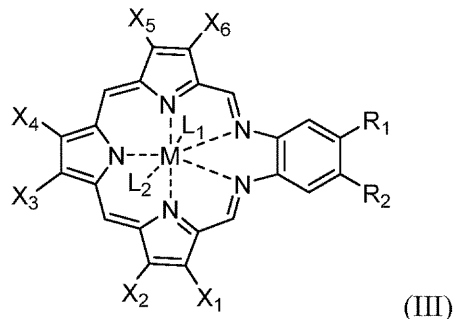
50

して選択される配位子である、式： $-A_3-X_7-A_4-R_4$ の白金キレート基から独立して選択され、

但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のうちの少なくとも1つは、白金（ⅠⅤ）キレート基であり；

Mは、三価ランタニド金属イオンであり；かつ

L_1 及び L_2 は各々、フルオリド、クロリド、ブロミド、パークロレート、ナイトレート、スルフェート、トリフルオロメチルスルフォナート、アセテート、またはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子である。いくつかの実施形態において、式は、

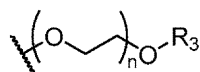


10

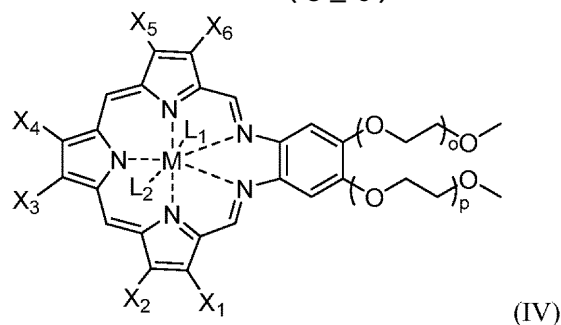
、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義され、

式中、

R_1 及び R_2 は各々独立して、ヒドロキシ、アルコキシ（ $C \leq 12$ ）、置換されたアルコキシ（ $C \leq 12$ ）、または



から選択され、ここで、 n は1～20でありかつ R_3 は水素、アルキル（ $C \leq 6$ ）、または置換されたアルキル（ $C \leq 6$ ）である。いくつかの実施形態において、式は、



30

、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義され、

式中、

o 及び p は各々独立して、1、2、3、4、5、若しくは6であるか、またはその中の導出可能な任意の範囲であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は各々独立して、

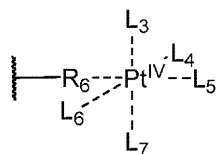
水素、ヒドロキシ、若しくはハロ、

アルキル（ $C \leq 12$ ）若しくは置換されたアルキル（ $C \leq 12$ ）、または

A_3 及び A_4 が各々独立して、アルカンジイル（ $C \leq 12$ ）、アルコキシジイル（ $C \leq 12$ ）、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、 X_7 が $-C(O)NR_5-$ または $-NR_5C(O)-$ であり、ここで、 R_5 が、水素、アルキル（ $C \leq 12$ ）、若しくは置

50

換されたアルキル ($c \leq 12$) でありかつ R_4 が、カルボキシ若しくは



であり、ここで、 R_6 が、カルボキシ若しくはジカルボキシであり、 L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 が各々、アクア、アンモニア、ハライド、若しくはヒドロキシドから、ジアミノアルカン ($c \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($c \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($c \leq 18$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型から独立して選択される配位子である、式： $-A_3-X_7-A_4-R_4$ の白金キレート基

から独立して選択され、

但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のうちの少なくとも 1 つは、白金 (IV) キレート基であり；

M は、三価ランタニド金属イオンであり；かつ

L_1 及び L_2 は各々、ナイトレート、アセテート、またはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子である。

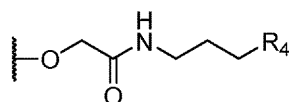
【0008】

いくつかの実施形態において、 o は、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態において、 o は 3 である。いくつかの実施形態において、 p は、2、3、または 4 である。

いくつかの実施形態において、 p は 3 である。

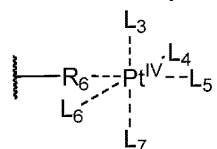
【0009】

いくつかの実施形態において、 R_1 または R_2 は白金 (IV) キレート基である。いくつかの実施形態において、 R_2 は、式：



の白金 (IV) キレート基

であり、式中、 R_4 は上記で定義される通りである。いくつかの実施形態において、 X_1 は、アルキル ($c \leq 12$) または置換されたアルキル ($c \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 X_1 はメチルである。いくつかの実施形態において、 X_2 は、式： $-A_3-X_7-A_4-R_4$ の白金 (IV) キレート基であり、式中、 A_3 及び A_4 は各々独立して、アルカンジイル ($c \leq 12$)、アルコキシジイル ($c \leq 12$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換された型であり、 X_7 は、 $-C(O)NR_5-$ または $-NR_5C(O)-$ であり、ここで、 R_5 は、水素、アルキル ($c \leq 12$)、または置換されたアルキル ($c \leq 12$) でありかつ R_4 は、カルボキシ、ジカルボキシ、または

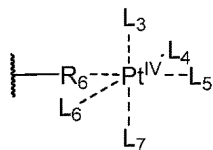


であり、ここで、 R_6 は、カルボキシまたはジカルボキシであり； L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 は各々、アクア、アンモニア、ハライド、またはヒドロキシド、ジアミノアルカン ($c \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($c \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($c \leq 18$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型から独立して選択される配位子である。

【0010】

いくつかの実施形態において、 A_3 は、アルカンジイル ($c \leq 12$) または置換されたアルカンジイル ($c \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 A_3 はアルカンジイル ($c \leq 8$) である。いくつかの実施形態において、 A_3 は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。い

くつかの実施形態において、 X_7 は、 $-C(O)NH-$ または $-NHC(O)-$ である。いくつかの実施形態において、 X_7 は $-NHC(O)-$ である。いくつかの実施形態において、 A_4 は、アルカンジイル ($C \leq 12$) または置換されたアルカンジイル ($C \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 A_4 はアルカンジイル ($C \leq 8$) である。いくつかの実施形態において、 A_4 は $-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、 R_4 は



である。いくつかの実施形態において、 R_6 はカルボキシである。いくつかの実施形態において、 L_3 はハライド（クロリド等）である。いくつかの実施形態において、 L_4 はヒドロキシドである。いくつかの実施形態において、 L_5 はアミノである。いくつかの実施形態において、 L_6 はハライド（クロリド等）である。いくつかの実施形態において、 L_3 及び L_6 は、一緒になっており、かつアルキルジカルボキシレート ($C \leq 18$) である。いくつかの実施形態において、 L_3 及び L_5 は $-O_2CCO_2-$ である。いくつかの実施形態において、 L_7 はアミノである。いくつかの実施形態において、 L_5 及び L_7 は、一緒になっており、かつジアミノシクロアルカン ($C \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 L_5 及び L_7 は各々、1, 2-ジアミノシクロヘキサンのアミノ基である。

【0011】

いくつかの実施形態において、 X_3 は、アルキル ($C \leq 12$) または置換されたアルキル ($C \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 X_3 はアルキル ($C \leq 8$) である。いくつかの実施形態において、 X_3 はエチルである。いくつかの実施形態において、 X_4 は、アルキル ($C \leq 12$) または置換されたアルキル ($C \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 X_4 はアルキル ($C \leq 8$) である。いくつかの実施形態において、 X_4 はエチルである。いくつかの実施形態において、 X_5 は、アルキル ($C \leq 12$) または置換されたアルキル ($C \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 X_5 は置換されたアルキル ($C \leq 8$) である。いくつかの実施形態において、 X_5 は $-CH_2CH_2CH_2OH$ である。いくつかの実施形態において、 X_5 は白金 (IV) キレート基である。いくつかの実施形態において、 X_6 は、アルキル ($C \leq 12$) または置換されたアルキル ($C \leq 12$) である。いくつかの実施形態において、 X_6 はアルキル ($C \leq 8$) である。いくつかの実施形態において、 X_6 はメチルである。

【0012】

いくつかの実施形態において、 M はガドリニウム ($Gd(III)$ 等) である。いくつかの実施形態において、 L_1 は、アセテートまたはナイトレートである。いくつかの実施形態において、 L_2 は、アセテートまたはナイトレートである。

【0013】

いくつかの実施形態において、化合物は、

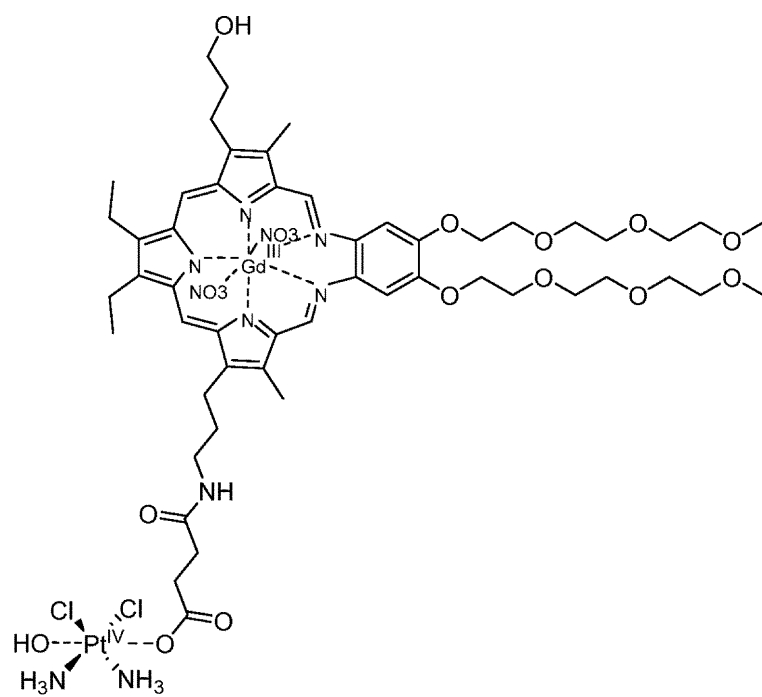
10

20

30

40

50



10

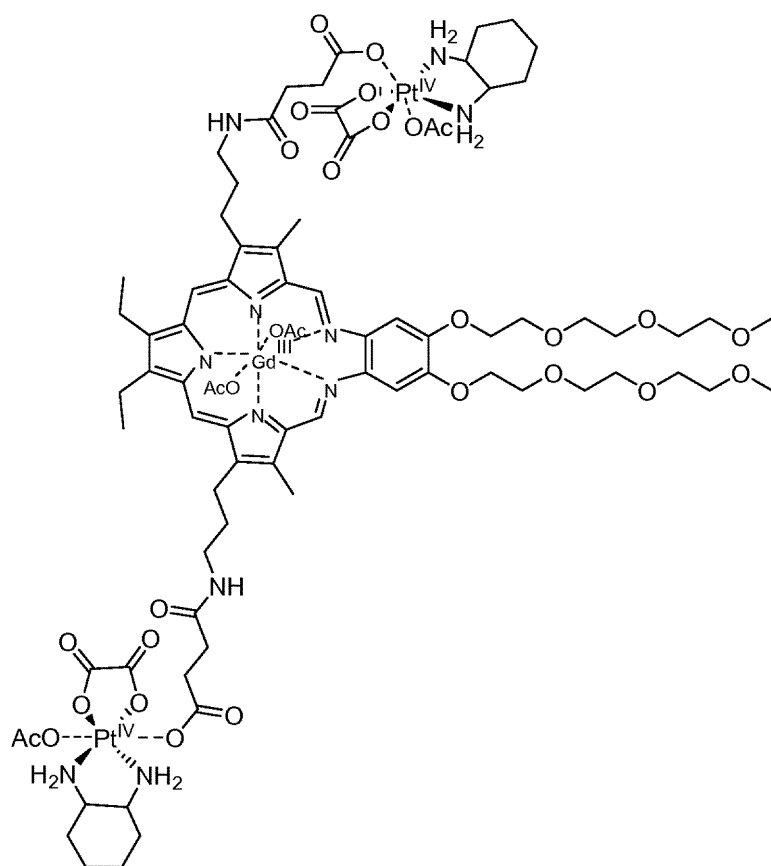
20

30

40

50





10

20

、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義される。

【0014】

なお別の態様において、本開示は、

(A) 薬学的に許容される担体と；

(B) 本開示の化合物と

を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0015】

さらになお別の態様において、本開示は、

(A) テキサフィリン化合物と；

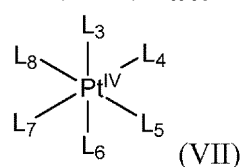
(B) 高酸化状態の金属含有化学療法用錯体と

を含む薬学的組成物を提供する。

【0016】

いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体における金属は、金、白金、オスミウム、ルテニウム、チタン、鉄、コバルト、銅、イリジウム、ガリウム、ヒ素、モリブデン、錫、ロジウム、及びランタンから選択される。金属は、金、オスミウム、白金、ルテニウム、またはチタンであり得る。いくつかの実施形態において、金属は、オスミウム、白金、またはルテニウムである。いくつかの実施形態において、金属は白金である。いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、白金(IV)錯体である。白金(IV)錯体は、式：

40



50

を有し得、
式中、

$L_3 \sim L_6$ は各々独立して、

ヒドロキシド、水、ナイトレート、カルボニル、ホスフェート、スルフェート、アミン、ハライド、ホスフィン ($C \leq 24$)、アルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、アルキルカルバメート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルバメート ($C \leq 12$)、アルコキシド ($C \leq 12$)、アリールオキシド ($C \leq 12$)、アルキルアミン ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジシクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルカン ($C \leq 12$)、ヘテロアレーン ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；または

$L_3 \sim L_6$ の2つ以上が一緒になっており、かつ各々の $L_3 \sim L_6$ 可変基 (variable) が、ヒドロキシド、アミン、アルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、アルキルカルバメート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルバメート ($C \leq 12$)、アルコキシド ($C \leq 12$)、アリールオキシド ($C \leq 12$)、アルキルアミン ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジシクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルカン ($C \leq 12$)、若しくはヘテロアレーン ($C \leq 12$) から、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型から選択されるキレート基であり、かつ、共有結合、アルカンジイル ($C \leq 12$)、アルケンジイル ($C \leq 12$)、アレーンジイル ($C \leq 12$)、ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$)、若しくはヘテロシクロアルカンジイル ($C \leq 12$) から選択される連結基によって1つ若しくは複数の他の $L_3 \sim L_6$ 可変基へ一緒に結合され、キレート基からの1つ若しくは複数の水素が連結基に置き換えられている、二価の配位子

から選択され、

但し、 $L_3 \sim L_6$ の全電荷が-4である。いくつかの実施形態において、 L_3 または L_6 は、ヒドロキシド、アルキルカルボキシレート ($C \leq 8$) または置換されたアルキルカルボキシレート ($C \leq 8$) である。他の実施形態において、 L_3 または L_6 は、ヒドロキシドである。いくつかの実施形態において、白金 (IV) 錯体は、サトラプラチンまたは LA-12 である。他の実施形態において、白金 (IV) 錯体は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、ヘプタプラチン、ピコプラチン、または BBR3464 の白金 (IV) 類似体である。いくつかの実施形態において、白金 (IV) 錯体は、シスプラチン、カルボプラチン、またはオキサリプラチンの白金 (IV) 類似体である。いくつかの実施形態において、白金 (IV) 錯体は、式：

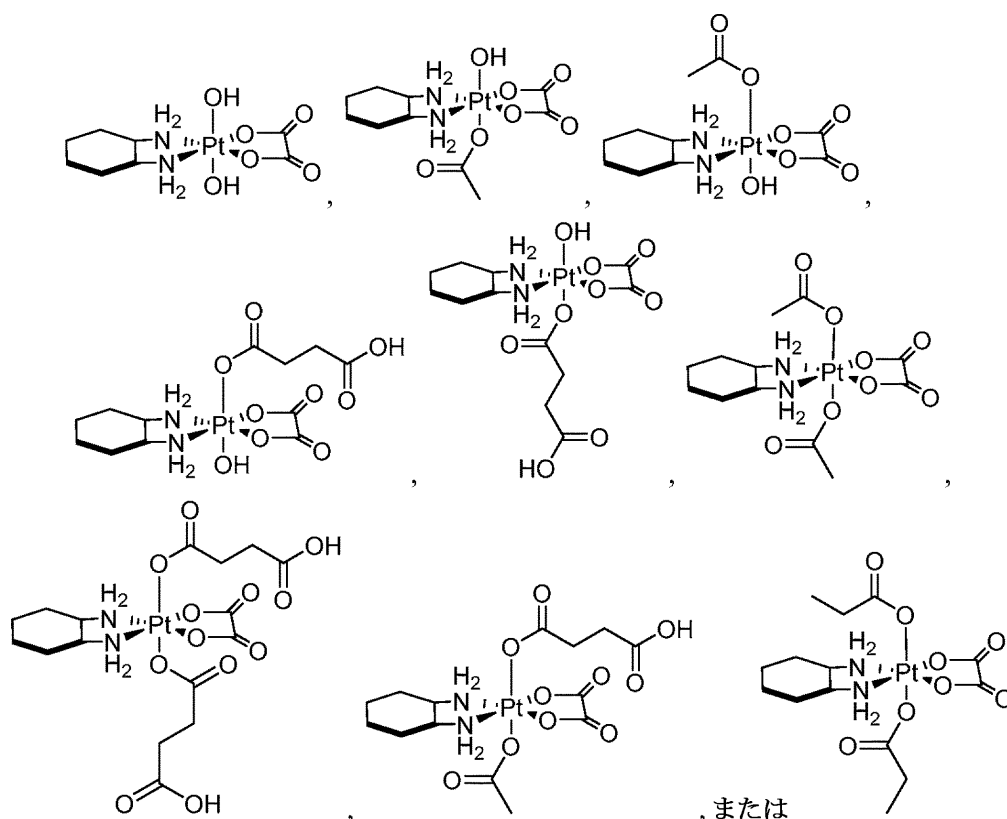
10

20

30

40

50



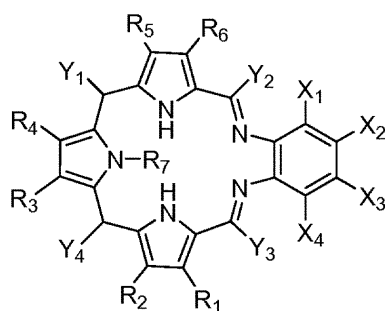
10

20

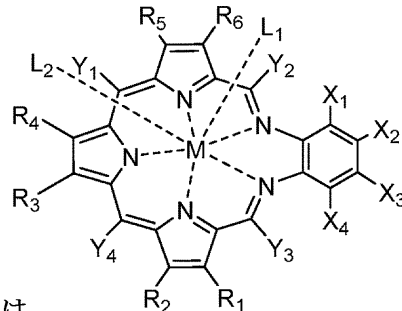
である。

【0017】

いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は、式：



(V) 若しくは



(VI)

30

、またはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体であり、
式中、

Y₁～Y₄は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、若しくはヒドロキシアミノ、

アルキル (c ≤ 12)、シクロアルキル (c ≤ 12)、アルケニル (c ≤ 12)、シクロアルケニル (c ≤ 12)、アルキニル (c ≤ 12)、アリール (c ≤ 12)、アラルキル (c ≤ 12)、ヘテロアリール (c ≤ 12)、ヘテロシクロアルキル (c ≤ 12)、アシル (c ≤ 12)、アルコキシ (c ≤ 12)、アシルオキシ (c ≤ 12)、アリールオキシ (c ≤ 12)、ヘテロアリールオキシ (c ≤ 12)、ヘテロシクロアルコキシ (c ≤ 12)、アミド (c ≤ 12)、アルキルアミノ (c ≤ 12)、ジアルキルアミノ (c ≤ 12)、アルキルチオ (c ≤ 12)、アリールチオ (c ≤ 12)、アルキルスルフィニル (c ≤ 12)、アリールスルフィニル (c ≤ 12)、アルキルスルホニル (c ≤ 12)、アリールスルホニル (c ≤ 12)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型から選択されるか、または

40

50

$R_1 \sim R_6$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が $1 \sim 20$ でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$) である、PEG 部分から選択され；

R_7 は、

水素、

アルキル ($C \leq 8$)、シクロアルキル ($C \leq 8$)、アルケニル ($C \leq 8$)、シクロアルケニル ($C \leq 8$)、アルキニル ($C \leq 8$)、アルコキシ ($C \leq 8$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

アミノ保護基

であり；

$X_1 \sim X_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が $1 \sim 20$ でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$) である、PEG 部分から選択され；

L_1 及び L_2 は各々独立して、存在しないか、中性配位子であるか、またはアニオン性配位子であり；かつ

M は金属イオンであり；

但し、 L_1 及び L_2 は、金属イオン上の電荷のバランスをとるために必要に応じて存在するかまたは存在しない。他の実施形態において、テキサフィリンは式 VB の化合物である。いくつかの実施形態において、 M は、 $+2$ の酸化状態または $+3$ の酸化状態（ガドリニウム（III）等）の遷移金属である。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は、 $X_1 \sim X_4$ のうちの少なくとも 2 つが PEG 部分であり、PEG 部分が、式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n は $1 \sim 20$ であり；かつ R_8 は、水素、アルキル ($C \leq 8$)、または置換されたアルキル ($C \leq 8$) である。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は、 L_1 及び L_2 が各々独立してアニオン性配位子である以下の式：

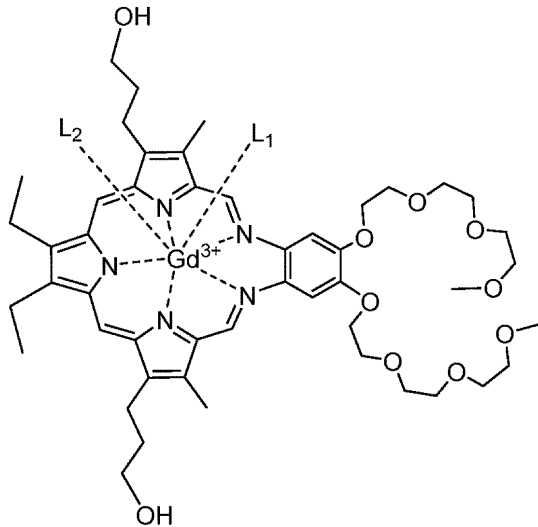
10

20

30

40

50



10

、およびまたはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体を有する。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物はモテキサフィンガドリニウムである。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は式Ⅰまたは式ⅠⅠの化合物である。いくつかの実施形態において、テキサフィリン及び高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、約10：1～約1：10の比で投与される。いくつかの実施形態において、比は約3：1～約1：3である。いくつかの実施形態において、比は約1：2である。

20

【0018】

いくつかの実施形態において、薬学的組成物は還元剤を更に含む。還元剤は、アスコルビン酸ナトリウム、チオレドキシン還元酵素、生体チオール、白金（ⅠⅠ）錯体、または光であり得る。いくつかの実施形態において、生体チオールは、システイン、ホモシステイン、またはグルタチオンである。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、薬学的に許容される担体を更に含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、経口投与、脂肪内（*intr adiposally*）、動脈内投与、関節内投与、頭蓋内投与、皮内投与、病巣内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜内投与、前立腺内（*intraprostatically*）投与、直腸内投与、くも膜下腔内投与、気管内投与、腫瘍内投与、臍帯内投与、腔内投与、静脈内投与、小胞内（*intravesicularly*）投与、硝子体内投与、リポソームによる（*liposomally*）投与、局所的投与、粘膜投与、非経口投与、直腸投与、結膜下投与、皮下投与、舌下投与、局所的投与、経頬（*transbuccally*）投与、経皮投与、経腔投与、クレーン中での投与、脂質組成物中での投与、カテーテルによる投与、洗浄による投与、持続点滴による、点滴による投与、吸入による投与、注射による投与、局部的送達による投与、または局部的灌流による投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、経口投与または静脈内投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、組成物は、単位用量として製剤化される。

30

【0019】

さらになお別の態様において、本開示は、患者における疾患を治療する方法であって、それを必要とする患者へ、治療的に有効な量の

40

(A) 本開示の化合物若しくは薬学的組成物；

(B) 本開示の薬学的組成物；または

(C) テキサフィリン化合物から選択される第1の薬剤、及び高酸化状態の金属含有化学療法用錯体から選択される第2の薬剤

を投与することを含む、方法を提供する。

【0020】

いくつかの実施形態において、疾患は癌であり、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫等であるか、または癌は、膀胱癌、血液癌、

50

骨癌、脳癌、乳癌、中枢神経系癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、性生殖器癌、尿生殖器癌、頭部癌、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌、筋組織癌、頸部癌、口腔粘膜癌若しくは鼻粘膜癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、脾臓癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、精巣癌、若しくは甲状腺癌である。いくつかの実施形態において、癌は、卵巣癌、精巣癌、または膀胱癌である。卵巣癌は、卵巣の癌腫であり得る。癌は、結腸癌または結腸直腸癌であり得る。いくつかの実施形態において、癌は金属化学療法剤に対して耐性を有している。癌は白金化学療法剤に対して耐性を有し得る。いくつかの実施形態において、癌は、シスプラチン、カルボプラチン、またはオキサリプラチンに対して耐性を有している。

【0021】

いくつかの実施形態において、方法は、本開示の化合物または組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、白金錯体は、インビボで還元されて、活性錯体を形成する。化合物は、白金錯体の還元の前に腫瘍に局在化され得る。

【0022】

いくつかの実施形態において、方法は、テキサフィリン化合物と高酸化状態の金属含有化学療法用錯体とを含む組成物を投与することを含む。方法は、テキサフィリン化合物から選択される第1の薬剤及び高酸化状態の金属含有化学療法用錯体から選択される第2の薬剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、還元されることができる金属含有化学療法用錯体である。高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、プロドラッグ形態であり得る。いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、酸化型であり、かつインビボで還元されて化学療法的により活性な化学種を形成する。いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、テキサフィリン化合物の存在下において活性化される。いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、還元型のテキサフィリン化合物によって活性化される。いくつかの実施形態において、還元型のテキサフィリン化合物は、1つまたは複数の還元種によってインビボで産生される。高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、癌細胞において優先的に活性化され得る。高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、癌細胞の存在下において優先的に活性化され得る。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は癌細胞に局在化し、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、癌細胞においてテキサフィリン化合物によって優先的に活性化される。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は癌細胞の周囲の細胞外マトリックスに局在化し、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、癌細胞の存在下においてテキサフィリン化合物によって優先的に活性化される。高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、癌細胞において選択的に活性化され得る。高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、癌細胞の存在下において選択的に活性化され得る。

【0023】

いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体における金属は、金、白金、オスミウム、ルテニウム、チタン、鉄、コバルト、銅、イリジウム、ガリウム、ヒ素、モリブデン、錫、ロジウム、及びランタンから選択される。いくつかの実施形態において、金属は白金である。いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、白金(IV)錯体である。白金(IV)錯体は、1つまたは複数のヒドロキシド配位子を含み得る。白金(IV)錯体は、2つの軸ヒドロキシド配位子を含み得る。いくつかの実施形態において、白金(IV)錯体は、式：

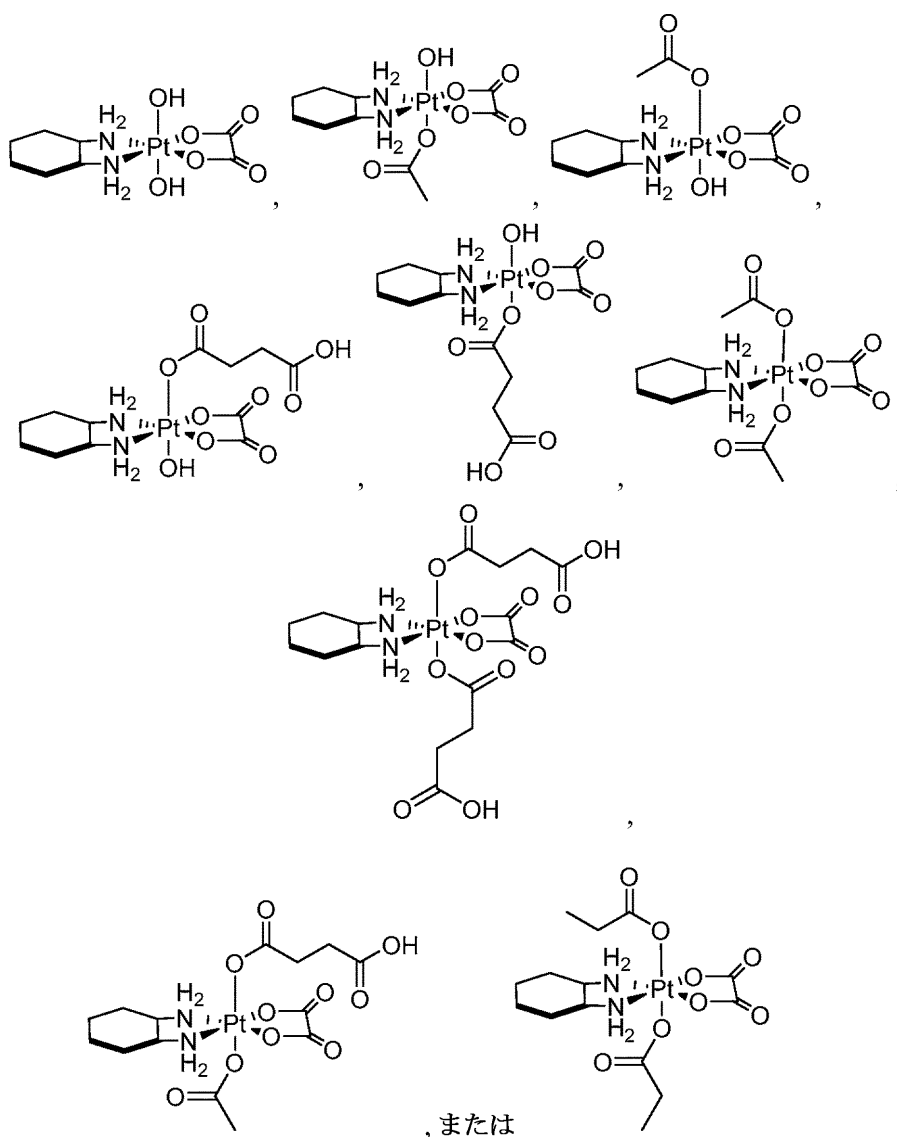
10

20

30

40

50



10

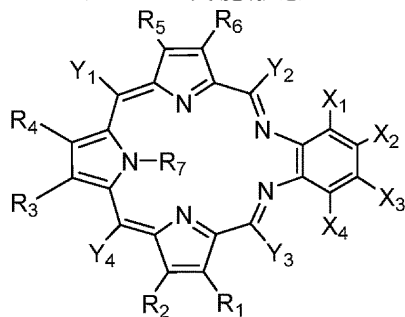
20

30

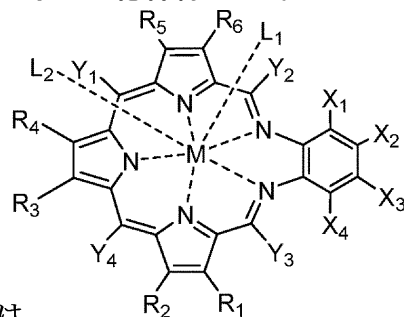
である。

【0024】

いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は、式：



(V) 若しくは



(VI)

40

、またはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体であり、
式中、

$\text{Y}_1 \sim \text{Y}_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、若しくはヒドロキシアミノ、

アルキル ($\text{C} \leq 12$)、シクロアルキル ($\text{C} \leq 12$)、アルケニル ($\text{C} \leq 12$)、シクロアルケニル ($\text{C} \leq 12$)、アルキニル ($\text{C} \leq 12$)、アリール ($\text{C} \leq 12$)、アラルキル ($\text{C} \leq 12$)

50

、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリーロキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリーロキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、アルキルチオ ($C \leq 12$)、アリーロチオ ($C \leq 12$)、アルキルスルフィニル ($C \leq 12$)、アリールスルフィニル ($C \leq 12$)、アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、アリールスルホニル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型

から選択されるか、または

$R_1 \sim R_6$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリーロキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリーロキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が $1 \sim 20$ でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$) である、PEG 部分から選択され；

R_7 は、

水素、

アルキル ($C \leq 8$)、シクロアルキル ($C \leq 8$)、アルケニル ($C \leq 8$)、シクロアルケニル ($C \leq 8$)、アルキニル ($C \leq 8$)、アルコキシ ($C \leq 8$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

アミノ保護基

であり；

$X_1 \sim X_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリーロキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリーロキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が $1 \sim 20$ でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$) である、PEG 部分から選択され；

L_1 及び L_2 は各々独立して、存在しないか、中性配位子であるか、またはアニオン性配位子であり；かつ

M は金属イオンであり、但し、 L_1 及び L_2 は、金属イオン上の電荷のバランスをとるために必要に応じて、存在しないかまたは中性配位子である。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物は、 L_1 及び L_2 が各々独立してアニオン性配位子である式：

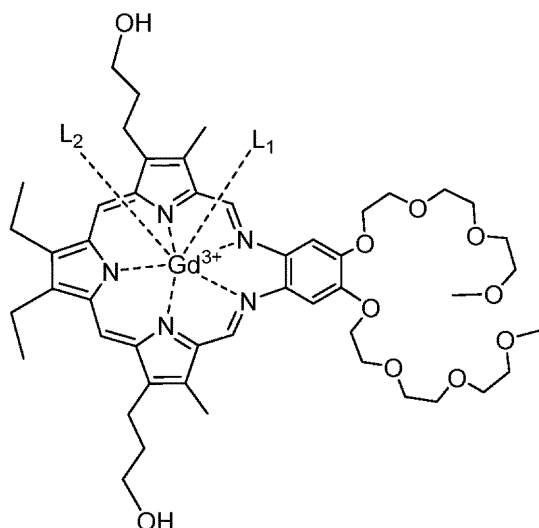
10

20

30

40

50



10

、およびまたはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体である。いくつかの実施形態において、テキサフィリン化合物はモテキサフィンガドリニウムである。

【0025】

いくつかの実施形態において、テキサフィリン及び高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、約10:1～約1:10の比で投与される。いくつかの実施形態において、テキサフィリン及び高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は、一緒に投与される。いくつかの実施形態において、テキサフィリン、または高酸化状態の金属含有化学療法用錯体の一方が投与され、次いで他方が1週間の期間内に投与されるか、または期間は24時間であるか、または期間は12時間である。

20

【0026】

他の実施形態において、テキサフィリンは最初に投与され、次いで高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が投与される。他の実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は最初に投与され、次いでテキサフィリンが投与される。いくつかの実施形態において、テキサフィリンは1回投与される。他の実施形態において、テキサフィリンは2回以上投与される。いくつかの実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は1回投与される。他の実施形態において、高酸化状態の金属含有化学療法用錯体は2回以上投与される。

30

【0027】

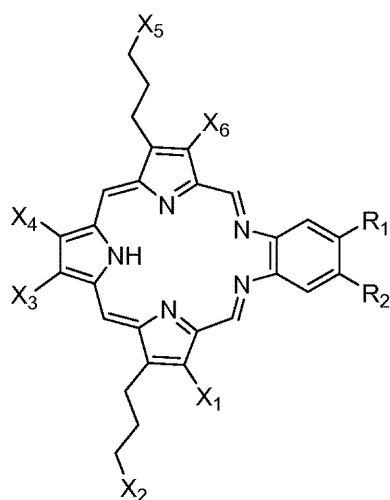
いくつかの実施形態において、方法は還元剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は第2の療法と併用して実施され、第2の療法は、第3の化学療法薬、手術、放射線療法、光線力学療法、超音波力学療法 (sonodynamic therapy)、凍結療法、または免疫療法である。いくつかの実施形態において、第3の化学療法薬は、ブレオマイシン、ドキソルビシン、タキソール、タキソテール、エトポシド、4-OHシクロフォスファミド、若しくは5-フルオロウラシルであるか、または第3の化学療法薬は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、若しくは白金 (IV) 錯体である。

40

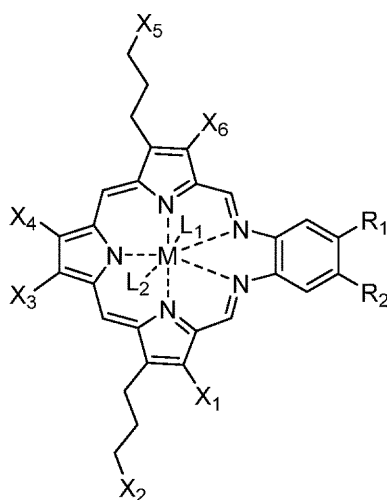
【0028】

なお別の態様において、本開示は、式：

50



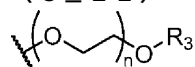
(VII)または



(VIII)

の白金-テキサフィリン錯体を調製する方法を提供し、
式中、

R_1 及び R_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、アルコキシ
($c \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($c \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1 ~ 8 でありかつ R_3 は水素、アルキル ($c \leq 6$)、または置
換されたアルキル ($c \leq 6$) であり；

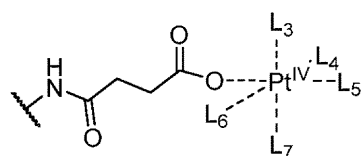
X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_6 は各々独立して、

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、またはシアノ、

アルキル ($c \leq 12$)、アルケニル ($c \leq 12$)、アルキニル ($c \leq 12$)、アリール ($c \leq 12$)、アラルキル ($c \leq 12$)、アシル ($c \leq 12$)、アミド ($c \leq 12$)、またはこれらの
基のうちのいずれかの置換型

から選択され；

X_2 は



であり、

ここで、

L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 は各々、

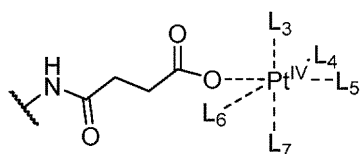
アクア、アンモニア、ナイトレート、スルフェート、ハライド、ヒドロキシド、ホスフ
ェート、またはグルコース-6-リン酸、

アルキルアミン ($c \leq 12$)、シクロアルキルアミン ($c \leq 12$)、ジアルキルアミン ($c \leq 18$)、ジシクロアルキルアミン ($c \leq 18$)、アリールアミン ($c \leq 12$)、ジアリール
アミン ($c \leq 18$)、ジアミノアルカン ($c \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($c \leq 12$)、
ジアミノアレーン ($c \leq 12$)、ヘテロアレーン ($c \leq 12$)、アルキルカルボキシレート ($c \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($c \leq 18$)、アリールカルボキシレート ($c \leq 12$)、アリールジカルボキシレート ($c \leq 18$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置
換型

から独立して選択される配位子であり；

X_5 は各々独立して、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ ($c \leq 12$)、置換されたアルコキ

シ ($C \leq 12$)、アラルコキシ ($C \leq 24$)、若しくは置換されたアラルコキシ ($C \leq 24$)、または



から選択され；

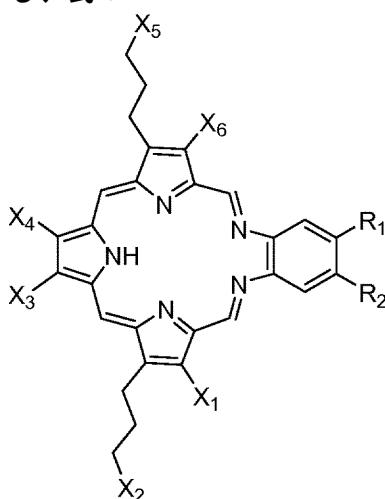
Mは金属イオンであり；かつ

L_1 及び L_2 は各々、フルオリド、クロリド、ブロミド、カルボネート、ヒドロキシド、パークロレート、ナイトレート、スルフェート、トリフルオロメチルスルフォナート、アセチルアセトネート、アセテート、またはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子であり；

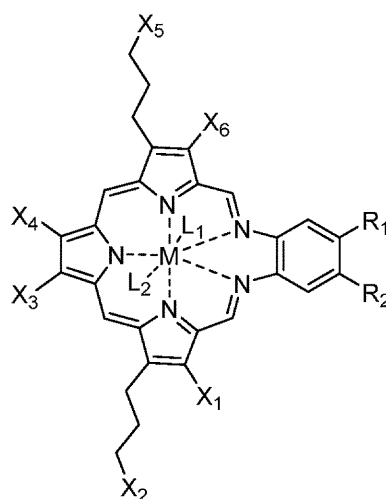
但し、 L_1 及び L_2 は、M上の電荷のバランスをとるために必要に応じて、存在するかまたは存在せず、

該方法は、

X_2 がアミノであり； X_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、アラルコキシ ($C \leq 24$)、または置換されたアラルコキシ ($C \leq 24$) であり；かつ R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_6 が上記で定義される通りである、式：



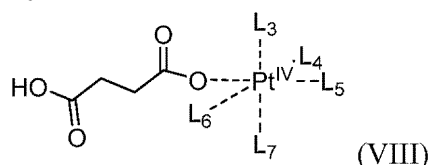
(VII) または



(VIII)

の化合物を、

式：



(VIII)

の化合物と、溶媒中でかつ活性化物質の存在下において反応させることを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、水とアセトニトリルの混合物等の水性有機混合物である。いくつかの実施形態において、活性化物質は、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、PyBOP、BOP、HOBT、またはN,N'-カルボニルジイミダゾール (CDI) である。いくつかの実施形態において、活性化物質は、N-ヒドロキシスクシンイミド及び1-エチル-3

ー (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドである。

【0029】

本明細書において記載される任意の方法または組成物は、本明細書において記載される任意の他の方法または組成物に関して実施できることが企図される。

【0030】

「含む (comprise)」 (及び「含む (comprises)」及び「含むこと (comprising)」等の、含む (comprise) の任意の形)、「有する (have)」 (及び「有する (has)」及び「有すること (having)」等の、有する (have) の任意の形)、「含有する (contain)」 (及び「含有する (contains)」及び「含有すること (containing)」等の、含有する (contain) の任意の形) 、及び「含む (include)」 (及び「含む (includes)」及び「含むこと (including)」等の、含む (include) の任意の形) という用語は、オープンエンドの連結動詞である。結果として、1つまたは複数の列挙されたステップまたは要素を、「含む (comprises)」か、「有する (has)」か、「含有する (contains)」か、または「含む (includes)」か、方法、組成物、キット、またはシステムは、それらの列挙されたステップまたは要素を有するが、それらのステップまたは要素のみを有することに限定されず；列挙されない要素またはステップを有する (すなわち包含する) ことができる。同様に、1つまたは複数の列挙された特色を、「含む (comprises)」か、「有する (has)」か、「含有する (contains)」か、または「含む (includes)」か、方法、組成物、キット、またはシステムの要素は、それらの特色を有するが、それらの特色のみを有することに限定されず；列挙されない特色を有することができる。

【0031】

本方法、組成物、キット、及びシステムのうちのいずれかの任意の実施形態は、記載されるステップ及び／または特色を、含む (comprise) ／含む (include) ／含有する (contain) ／有する (have) のではなく、それらからなる (consist of) か、または本質的になる (consist essentially of) ことができる。したがって、任意の請求項において、「からなること (consisting of)」または「から本質的になること (consisting essentially of)」という用語を、そうでなければオープンエンドの連結動詞を使用しているものから与えられた請求項の範囲を変化させるために、上記で列挙した任意のオープンエンドの連結動詞に代わって置き換えることができる。

【0032】

請求項中の「または」という用語の使用は、本開示は代替物のみ、及び「及び／または」を指す定義を支持するが、代替物のみを指すかまたは代替物が相互に排他的であると明瞭に示されない限り、「及び／または」を意味するように使用される。

【0033】

本出願の全体にわたって、「約」という用語を使用して、値に、値の決定に用いられるデバイスまたは方法についての誤差の標準偏差が含まれることを示す。

【0034】

長年にわたる特許法に従って、「1つの (a)」及び「1つの (an)」という単語は、請求項または明細書中で「含むこと (comprising)」という単語と併用して使用される場合に、特に示されない限り、1つまたは複数を表示する。

【0035】

[本発明1001]

式：

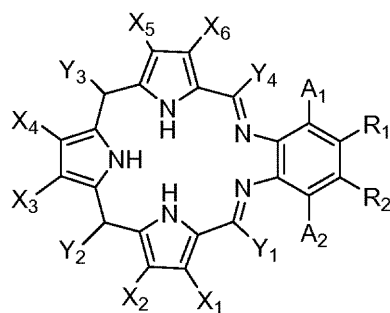
10

20

30

40

50

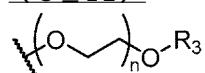


(I)

の化合物、またはその酸化金属錯体、薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体：

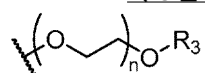
式中、

R_1 及び R_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1~20 でありかつ R_3 は、水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

A_1 及び A_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル ($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1~20 でありかつ R_3 は、水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 は各々独立して、水素、ハロ、アルキル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、または置換されたアリール ($C \leq 12$) から選択され；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は各々独立して、

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、若しくはシアノ、

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラール ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

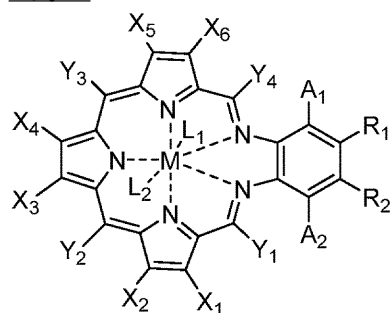
白金 (IV) キレート基

から選択され；

但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のうちの少なくとも 1 つは、白金 (IV) キレート基である。

[本発明 1002]

式：



(II)

を有する酸化金属錯体、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性として更に定義される、本発明1001の化合物：

式中、

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は、上記で定義される通りであり；

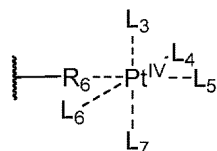
M は、一価金属イオン、二価金属イオン、または三価金属イオンであり；かつ

L_1 及び L_2 は各々、存在しないか、またはフルオリド、クロリド、ブロミド、カルボネート、ヒドロキシド、パークロレート、ナイトレート、スルフェート、トリフルオロメチルスルフォナート、アセチルアセトネート、アセテート、若しくはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子であり；

但し、 M が一価金属イオンである場合、 L_1 及び L_2 は存在せず、かつ M が二価金属イオンである場合、 L_1 または L_2 は存在しない。

[本発明1003]

前記白金(IV)キレート基が $-A_3-X_7-A_4-R_4$ であり、ここで、 A_3 及び A_4 が各々独立して、アルカンジイル($C \leq 12$)、アルケンジイル($C \leq 12$)、アレーンジイル($C \leq 12$)、アルコキシジイル($C \leq 12$)、アルキルアミノジイル($C \leq 12$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、 X_7 が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、または $-NR_5C(O)-$ であり、ここで、 R_5 が、水素、アルキル($C \leq 6$)、または置換されたアルキル($C \leq 6$)であり、かつ R_4 が、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、ジカルボキシ、または



であり、

ここで、

R_6 が、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、またはジカルボキシであり、

L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 が各々、

アクア、アンモニア、ナイトレート、スルフェート、ハライド、ヒドロキシド、ホスフェート、またはグルコース-6-リン酸、

アルキルアミン($C \leq 12$)、シクロアルキルアミン($C \leq 12$)、ジアルキルアミン($C \leq 18$)、ジシクロアルキルアミン($C \leq 18$)、アリールアミン($C \leq 12$)、ジアリールアミン($C \leq 18$)、ジアミノアルカン($C \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン($C \leq 12$)、ジアミノアレーン($C \leq 12$)、ヘテロアレーン($C \leq 12$)、アルキルカルボキシレート($C \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート($C \leq 18$)、アリールカルボキシレート($C \leq 12$)、アリールジカルボキシレート($C \leq 18$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型

から独立して選択される配位子であり、

但し、中性錯体になるように、 R_6 、 L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 が適切に荷電している、本発明1001または本発明1002の化合物。

[本発明1004]

前記式が、

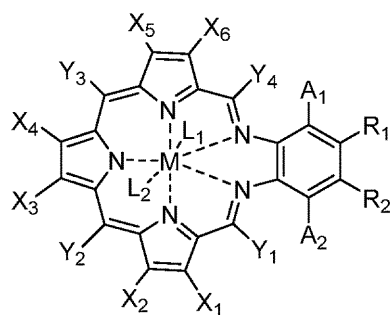
10

20

30

40

50



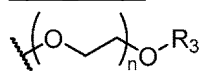
(II)

10

、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義される、本発明1001～1003のいずれかの化合物：

式中、

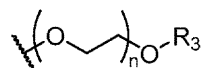
R_1 及び R_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は1～20でありかつ R_3 は水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

20

A_1 及び A_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル ($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は1～20でありかつ R_3 は水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 は各々独立して、水素、ハロ、アルキル ($C \leq 12$)、または置換されたアルキル ($C \leq 12$) から選択され；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は各々独立して、

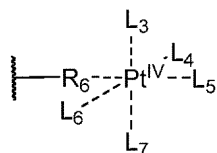
30

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、若しくはシアノ、

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

A_3 及び A_4 が各々独立して、アルカンジイル ($C \leq 12$)、アルコキシジイル ($C \leq 12$)、アルキルアミノジイル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり

、 X_7 が、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、若しくは $-NR_5C(O)-$ であり、ここで R_5 が、水素、アルキル ($C \leq 12$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 12$) であり、かつ R_4 が、ヒドロキシ、カルボキシ、ジカルボキシ、若しくは



40

であり、ここで R_6 が、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、若しくはジカルボキシであり、 L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 が各々、アクア、アンモニア、ハライド、若しくはヒドロキシドから、ジアミノアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノアレーン ($C \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($C \leq 18$)、アリールジカルボキシレート ($C \leq 18$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型から独立して選択される配位子である、式： $-A_3-X_7-A_4-R_4$ の白金キレート基から独立して選択され、

50

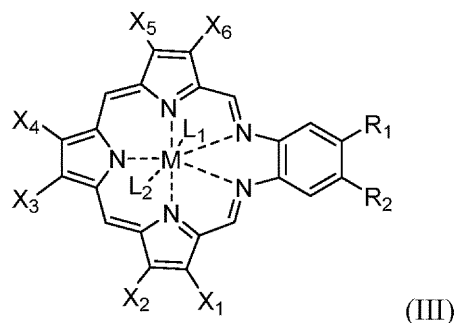
但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のうちの少なくとも1つは、白金（IV）キレート基であり；

Mは、三価ランタニド金属イオンであり；かつ

L_1 及び L_2 は各々、フルオリド、クロリド、ブロミド、パークロレート、ナイトレート、スルフェート、トリフルオロメチルスルフォナート、アセテート、またはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子である。

[本発明1005]

前記式が、



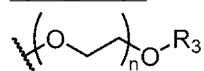
10

、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義される、本発明1001～1004のいずれかの化合物：

20

式中、

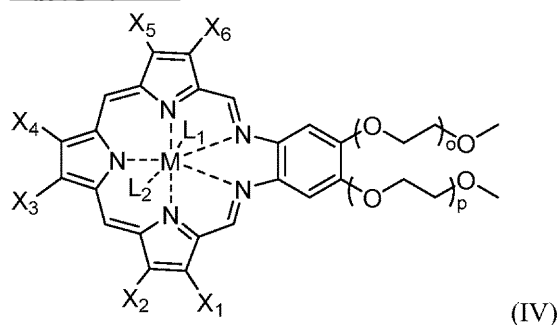
R_1 及び R_2 は各々独立して、ヒドロキシ、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、nは1～20でありかつ R_3 は水素、アルキル ($C \leq 6$)、または置換されたアルキル ($C \leq 6$) である。

[本発明1006]

前記式が、



30

、またはその薬学的に許容される塩、有機金属異性体、若しくは互変異性体として更に定義される、本発明1001～1005のいずれかの化合物：

40

式中、

o及びpは各々独立して、1、2、3、4、5、若しくは6であるか、またはその中の導出可能な任意の範囲であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は各々独立して、

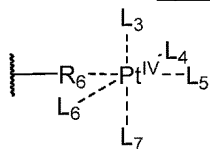
水素、ヒドロキシ、若しくはハロ、

アルキル ($C \leq 12$) 若しくは置換されたアルキル ($C \leq 12$)、または

A_3 及び A_4 が各々独立して、アルカンジイル ($C \leq 12$)、アルコキシジイル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、 X_7 が $-C(O)NR_5-$ 若しくはは

50

—NR₅C(O)—であり、ここでR₅が、水素、アルキル (C ≤ 12)、若しくは置換されたアルキル (C ≤ 12) であり、かつR₄がカルボキシ若しくは



であり、ここでR₆が、カルボキシ若しくはジカルボキシであり、L₃、L₄、L₅、及びL₆が各々、アクア、アンモニア、ハライド、若しくはヒドロキシドから、ジアミノアルカン (C ≤ 12)、ジアミノシクロアルカン (C ≤ 12)、アルキルジカルボキシレート (C ≤ 18)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型から独立して選択される配位子である、式：—A₃—X₇—A₄—R₄の白金キレート基

から独立して選択され、

但し、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、及びX₆のうちの少なくとも1つは、白金 (I V) キレート基であり；

Mは、三価ランタニド金属イオンであり；かつ

L₁及びL₂は各々、ナイトレート、アセテート、またはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子である。

[本発明1007]

oが、2、3、または4である、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

oが3である、本発明1007の化合物。

[本発明1009]

pが2、3、または4である、本発明1006～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

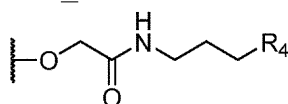
pが3である、本発明1009の化合物。

[本発明1011]

R₁またはR₂が白金 (I V) キレート基である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1012]

R₂が、式：



の白金 (I V) キレート基であり、式中、R₄が上記で定義される通りである、本発明1011の化合物。

[本発明1013]

X₁がアルキル (C ≤ 12) または置換されたアルキル (C ≤ 12) である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1014]

X₁がメチルである、本発明1013の化合物。

[本発明1015]

X₂が、式：—A₃—X₇—A₄—R₄の白金 (I V) キレート基であり、式中、A₃及びA₄が各々独立して、アルカンジイル (C ≤ 12)、アルコキシジイル (C ≤ 12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、X₇が—C(O)NR₅—または—NR₅C(O)—であり、ここでR₅が、水素、アルキル (C ≤ 12)、または置換されたアルキル (C ≤ 12) であり、かつR₄が、カルボキシ、ジカルボキシ、または

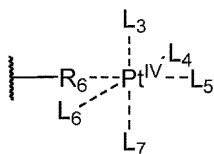
10

20

30

40

50



であり、

ここで、

R_6 が、カルボキシまたはジカルボキシであり；

L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 が各々、

アクア、アンモニア、ハライド、またはヒドロキシド、

ジアミノアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($C \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($C \leq 18$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型

から独立して選択される配位子である、本発明1001～1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

A_3 が、アルカンジイル ($C \leq 12$) または置換されたアルカンジイル ($C \leq 12$) である、本発明1015の化合物。

[本発明1017]

A_3 がアルカンジイル ($C \leq 8$) である、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

A_3 が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、本発明1017の化合物。

[本発明1019]

X_7 が、 $-C(O)NH-$ または $-NHC(O)-$ である、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

[本発明1020]

X_7 が $-NHC(O)-$ である、本発明1019の化合物。

[本発明1021]

A_4 が、アルカンジイル ($C \leq 12$) または置換されたアルカンジイル ($C \leq 12$) である、本発明1015～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

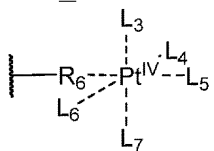
A_4 がアルカンジイル ($C \leq 8$) である、本発明1021の化合物。

[本発明1023]

A_4 が $-CH_2CH_2-$ である、本発明1022の化合物。

[本発明1024]

R_4 が



である、本発明1015～1023のいずれかの化合物。

[本発明1025]

R_6 がカルボキシである、本発明1024の化合物。

[本発明1026]

L_3 がハライドである、本発明1024または本発明1025の化合物。

[本発明1027]

L_3 がクロリドである、本発明1026の化合物。

[本発明1028]

L_4 がヒドロキシドである、本発明1024～1027のいずれかの化合物。

[本発明1029]

L_5 がアミノである、本発明1024～1028のいずれかの化合物。

[本発明1030]

L₆がハライドである、本発明1024～1029のいずれかの化合物。

[本発明1031]

L₆がクロリドである、本発明1030の化合物。

[本発明1032]

L₃及びL₆が、一緒になっており、かつアルキルジカルボキシレート (C ≤ 18) である、本発明1024、1025、1028、及び1029のいずれかの化合物。

[本発明1033]

L₃及びL₆が $\text{—O}_2\text{C C O}_2\text{—}$ である、本発明1032の化合物。

[本発明1034]

L₇がアミノである、本発明1024～1033のいずれかの化合物。

[本発明1035]

L₅及びL₇が、一緒になっており、かつジアミノシクロアルカン (C ≤ 12) である、本発明1024～1028及び本発明1030～1033のいずれかの化合物。

[本発明1036]

L₅及びL₇が各々、1, 2-ジアミノシクロヘキサンのアミノ基である、本発明1035の化合物。

[本発明1037]

X₃がアルキル (C ≤ 12) または置換されたアルキル (C ≤ 12) である、本発明1001～1036のいずれかの化合物。

[本発明1038]

X₃がアルキル (C ≤ 8) である、本発明1037の化合物。

[本発明1039]

X₃がエチルである、本発明1038の化合物。

[本発明1040]

X₄がアルキル (C ≤ 12) または置換されたアルキル (C ≤ 12) である、本発明1001～1039のいずれかの化合物。

[本発明1041]

X₄がアルキル (C ≤ 8) である、本発明1040の化合物。

[本発明1042]

X₄がエチルである、本発明1041の化合物。

[本発明1043]

X₅がアルキル (C ≤ 12) または置換されたアルキル (C ≤ 12) である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1044]

X₅が、置換されたアルキル (C ≤ 8) である、本発明1043の化合物。

[本発明1045]

X₅が $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である、本発明1044の化合物。

[本発明1046]

X₅が白金 (IV) キレート基である、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1047]

X₆がアルキル (C ≤ 12) または置換されたアルキル (C ≤ 12) である、本発明1001～1046のいずれかの化合物。

[本発明1048]

X₆がアルキル (C ≤ 8) である、本発明1047の化合物。

[本発明1049]

X₆がメチルである、本発明1048の化合物。

[本発明1050]

Mがガドリニウムである、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1051]

10

20

30

40

50

MがGd (III)である、本発明1050の化合物。

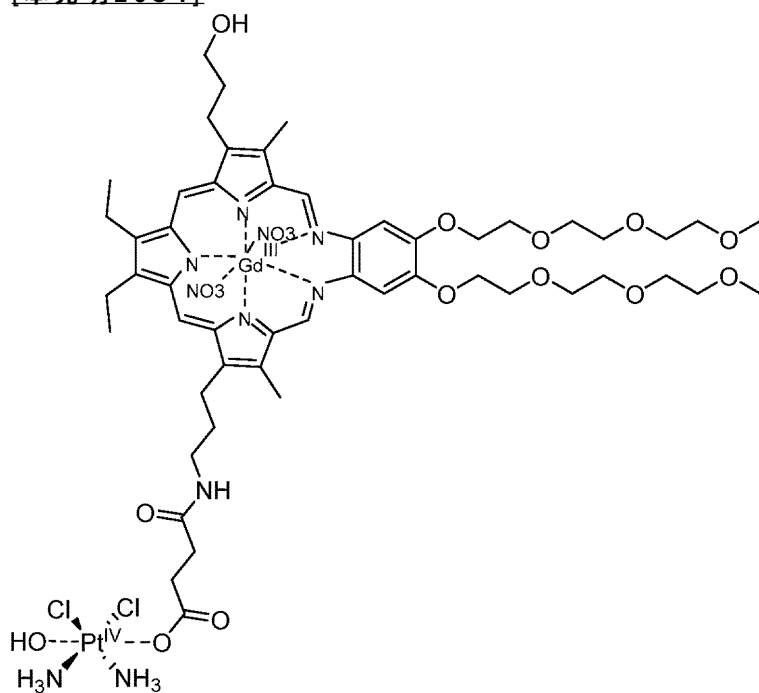
[本発明1052]

L₁がアセテートまたはナイトレートである、本発明1001～1051のいずれかの化合物。

[本発明1053]

L₂がアセテートまたはナイトレートである、本発明1001～1052のいずれかの化合物。

[本発明1054]



10

20

30

40

50



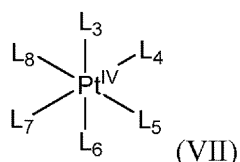


30

40

50

前記白金（Ⅳ）錯体が、式：



を有する、本発明1061の薬学的組成物：

式中、

$L_3 \sim L_6$ は各々独立して、

ヒドロキシド、水、ナイトレート、カルボニル、ホスフェート、スルフェート、アミン、ハライド、ホスフィン ($C \leq 24$)、アルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、アルキルカルバメート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルバメート ($C \leq 12$)、アルコキシド ($C \leq 12$)、アリールオキシド ($C \leq 12$)、アルキルアミン ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジシクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルカン ($C \leq 12$)、ヘテロアレーン ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；または

$L_3 \sim L_6$ の2つ以上が一緒になっており、かつ各々の $L_3 \sim L_6$ 可変基 (variable) が、ヒドロキシド、アミン、アルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、アルキルカルバメート ($C \leq 12$)、シクロアルキルカルバメート ($C \leq 12$)、アルコキシド ($C \leq 12$)、アリールオキシド ($C \leq 12$)、アルキルアミン ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジシクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルカン ($C \leq 12$)、若しくはヘテロアレーン ($C \leq 12$) から、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型から選択されるキレート基であり、かつ、共有結合、アルカンジイル ($C \leq 12$)、アルケンジイル ($C \leq 12$)、アレーンジイル ($C \leq 12$)、ヘテロアレーンジイル ($C \leq 12$)、若しくはヘテロシクロアルカンジイル ($C \leq 12$) から選択される連結基によって1つ若しくは複数の他の前記 $L_3 \sim L_6$ 可変基と一緒に結合され、前記キレート基からの1つ若しくは複数の水素が前記連結基に置き換えられている、二価の配位子

から選択され、

但し、 $L_3 \sim L_6$ の全電荷は-4である。

[本発明1063]

L_3 または L_6 が、ヒドロキシド、アルキルカルボキシレート ($C \leq 8$)、または置換されたアルキルカルボキシレート ($C \leq 8$) である、本発明1062の薬学的組成物。

[本発明1064]

L_3 または L_6 がヒドロキシドである、本発明1062または本発明1063の薬学的組成物。

[本発明1065]

L_3 及び L_6 がヒドロキシドである、本発明1062～1064のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1066]

前記白金（Ⅳ）錯体がサトラプラチンまたは LA-12である、本発明1061または本発明1062の薬学的組成物。

[本発明1067]

前記白金（Ⅳ）錯体が、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、ヘプタプラチン、ピコプラチン、または BBR3464の白金（Ⅳ）類似体である、本発明1061または本発明1062の薬学的組成物。

[本発明1068]

前記白金（Ⅳ）錯体が、シスプラチン、カルボプラチン、またはオキサリプラチンの白金（Ⅳ）類似体である、本発明1067の薬学的組成物。

[本発明1069]

前記白金（Ⅳ）錯体が、式：

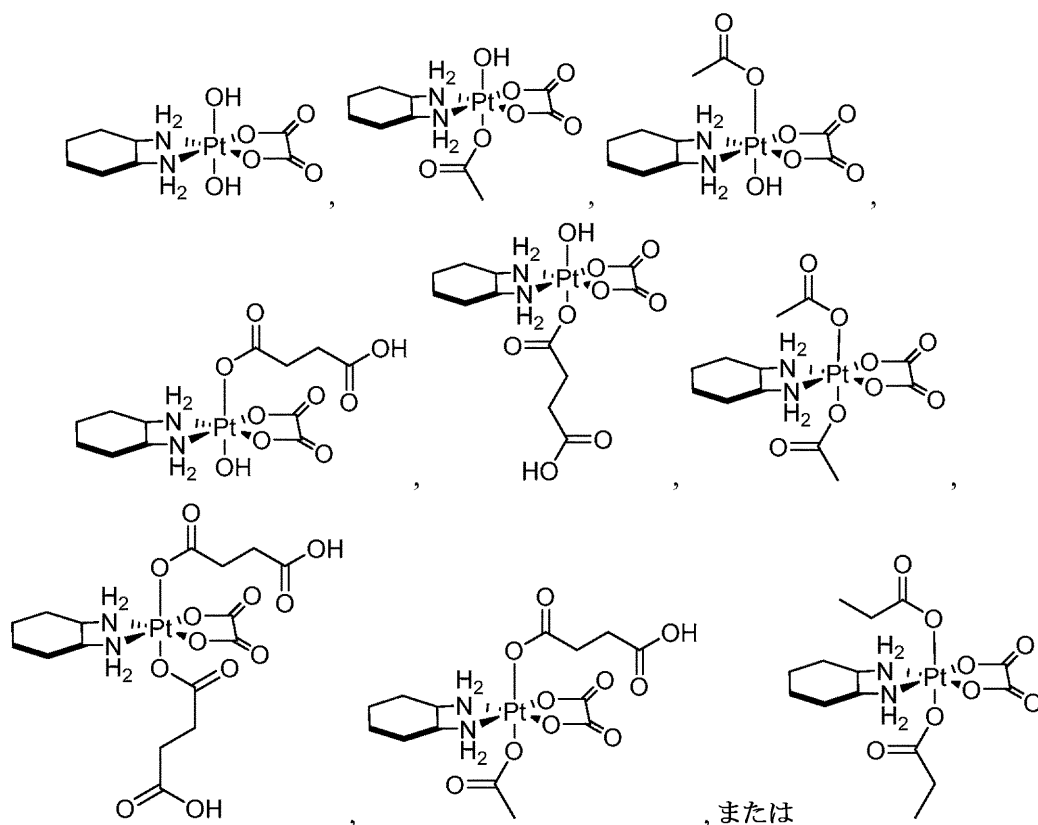
10

20

30

40

50



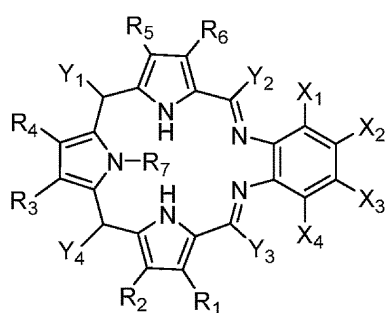
10

20

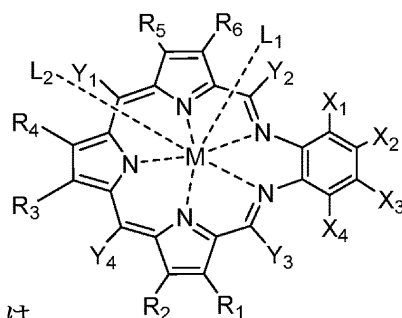
である、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1070]

前記テキサフィリン化合物が、式：



(V) 若しくは



(VI)

30

、またはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体である、本発明1056～1069のいずれかの薬学的組成物：

式中、

$Y_1 \sim Y_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、若しくはヒドロキシアミノ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、アルキルチオ ($C \leq 12$)、アリールチオ ($C \leq 12$)、アルキルスルフィニル ($C \leq 12$)、アリールスルフィニル ($C \leq 12$)、アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、アリールスルホニル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型

40

50

から選択されるか、または

$R_1 \sim R_6$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、
アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケ
ニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテ
ロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ
($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ
($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、ま
たは

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が1～20でありかつ R_8 が、水素、ア
ルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$)である、PEG部分
から選択され；

R_7 は、

水素、

アルキル ($C \leq 8$)、シクロアルキル ($C \leq 8$)、アルケニル ($C \leq 8$)、シクロアルケニル
($C \leq 8$)、アルキニル ($C \leq 8$)、アルコキシ ($C \leq 8$)、若しくはこれらの基のうちのい
ずれかの置換型、または

アミノ保護基

であり；

$X_1 \sim X_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、
アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケ
ニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテ
ロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ
($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ
($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、ま
たは

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が1～20でありかつ R_8 が、水素、ア
ルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$)である、PEG部分
から選択され；かつ

L_1 及び L_2 は各々独立して、存在しないか、中性配位子であるか、またはアニオン性配位
子であり；かつ

M は金属イオンであり；

但し、 L_1 及び L_2 は、前記金属イオン上の電荷のバランスをとるために必要に応じて、存
在するかまたは存在しない。

[本発明1071]

前記テキサフィリンが、式VBの化合物である、本発明1056～1070のいずれかの薬学
的組成物。

[本発明1072]

M が、+2の酸化状態または+3の酸化状態の遷移金属である、本発明1056～1071のい
ずれかの薬学的組成物。

[本発明1073]

M がガドリニウム(III)である、本発明1072の薬学的組成物。

[本発明1074]

$X_1 \sim X_4$ のうちの少なくとも2つがPEG部分であり、前記PEG部分が式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、
式中、

n が1～20であり；かつ

10

20

30

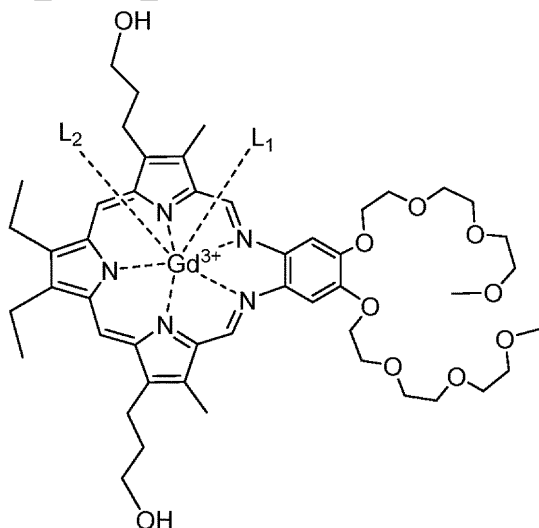
40

50

R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、または置換されたアルキル ($C \leq 8$) である、本発明1056～1073のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1075]

前記テキサフィリン化合物が、
 L_1 及び L_2 が各々独立してアニオン性配位子である以下の式：



10

20

、およびまたはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体を有する、本発明1056～1074のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1076]

前記テキサフィリン化合物がモテキサフィンガドリニウムである、本発明1075の薬学的組成物。

[本発明1077]

前記テキサフィリン化合物が、式Iまたは式IIの化合物である、本発明1056～1069のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1078]

前記テキサフィリン及び前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、約10：1～約1：10の比で投与される、本発明1056～1076のいずれかの薬学的組成物。

30

[本発明1079]

前記比が約3：1～約1：3である、本発明1078の薬学的組成物。

[本発明1080]

前記比が約1：2である、本発明1079の薬学的組成物。

[本発明1081]

還元剤を更に含む、本発明1056～1080のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1082]

前記還元剤が、アスコルビン酸ナトリウム、チオレドキシン還元酵素、生体チオール、白金 (II) 錯体、または光である、本発明1081の薬学的組成物。

40

[本発明1083]

前記生体チオールが、システイン、ホモシステイン、またはグルタチオンである、本発明1082の薬学的組成物。

[本発明1084]

前記薬学的組成物が、薬学的に許容される担体を更に含む、本発明1056～1083のいずれかの組成物。

[本発明1085]

経口投与、脂肪内 (intradiiposally) 投与、動脈内投与、関節内投与、頭蓋内投与、皮内投与、病巣内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、眼内投与、心膜内投与、腹腔内投与、胸膜内投与、前立腺内 (intraprostatically) 投与、

50

直腸内投与、くも膜下腔内投与、気管内投与、腫瘍内投与、臍帯内投与、腔内投与、静脈内投与、小胞内 (intravesicularly) 投与、硝子体内投与、リポソームによる (liposomally) 投与、局部的投与、粘膜投与、非経口投与、直腸投与、結膜下投与、皮下投与、舌下投与、局所的投与、経頬 (transbuccally) 投与、経皮投与、経腔投与、クリーム中での投与、脂質組成物中での投与、カテーテルによる投与、洗浄による投与、持続点滴による投与、点滴による投与、吸入による投与、注射による投与、局部的送達による投与、または局部的灌流による投与のために製剤化されている、本発明1055～1084のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1086]

経口投与または静脈内投与のために製剤化されている、本発明1085の薬学的組成物。

10

[本発明1087]

前記組成物が単位用量として製剤化されている、本発明1055～1086のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1088]

患者における疾患を治療する方法であって、

それを必要とする前記患者へ、治療的に有効な量の

(A) 本発明1001～1055若しくは1085～1087のいずれかの化合物若しくは薬学的組成物；

(B) 本発明1056～1087のいずれかの薬学的組成物；または

(C) テキサフィリン化合物から選択される第1の薬剤、及び高酸化状態の金属含有化学療法用錯体から選択される第2の薬剤を投与することを含む、方法。

20

[本発明1089]

前記疾患が癌である、本発明1088の方法。

[本発明1090]

前記癌が、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、本発明1089の方法。

[本発明1091]

前記癌が、膀胱癌、血液癌、骨癌、脳癌、乳癌、中枢神経系癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、性生殖器癌、尿生殖器癌、頭部癌、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌、筋組織癌、頸部癌、口腔粘膜癌若しくは鼻粘膜癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、皮膚癌、脾臓癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、精巣癌、または甲状腺癌である、本発明1089の方法。

30

[本発明1092]

前記癌が卵巣癌、精巣癌、または膀胱癌である、本発明1091の方法。

[本発明1093]

前記卵巣癌が卵巣の癌腫である、本発明1092の方法。

[本発明1094]

前記癌が結腸癌または結腸直腸癌である、本発明1091の方法。

[本発明1095]

前記癌が、金属化学療法剤に対して耐性を有している、本発明1088～1094のいずれかの方法。

40

[本発明1096]

前記癌が、白金化学療法剤に対して耐性を有している、本発明1095の方法。

[本発明1097]

前記癌が、シスプラチン、カルボプラチン、またはオキサリプラチンに対して耐性を有している、本発明1096の方法。

[本発明1098]

本発明1001～1055または1085～1087のいずれかの化合物または組成物を投与することを含む、本発明1088～1097のいずれかの方法。

50

[本発明1099]

白金錯体が、インビボで還元されて、活性錯体を形成する、本発明1098の方法。

[本発明1100]

前記化合物が、前記白金錯体の還元の前に腫瘍に局在化する、本発明1098または本発明1099の方法。

[本発明1101]

本発明1056～1087のいずれかの組成物を投与することを含む、本発明1088～1097のいずれかの方法。

[本発明1102]

テキサフィリン化合物から選択される第1の薬剤及び高酸化状態の金属含有化学療法用錯体から選択される第2の薬剤を投与することを含む、本発明1088～1097のいずれかの方法。

10

[本発明1103]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、還元されることができる金属含有化学療法用錯体である、本発明1101または本発明1102の方法。

[本発明1104]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体がプロドラッグ形態である、本発明1101～1103のいずれかの方法。

[本発明1105]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、酸化型であり、かつ、インビボで還元されて、化学療法的により活性な化学種を形成する、本発明1101～1104のいずれかの方法。

20

[本発明1106]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、前記テキサフィリン化合物の存在下において活性化される、本発明1101～1105のいずれかの方法。

[本発明1107]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、還元型の前記テキサフィリン化合物により活性化される、本発明1106の方法。

[本発明1108]

前記還元型の前記テキサフィリン化合物が、1つまたは複数の還元種によりインビボで産生される、本発明1107の方法。

30

[本発明1109]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、癌細胞において優先的に活性化される、本発明1106の方法。

[本発明1110]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、癌細胞の存在下において優先的に活性化される、本発明1106の方法。

[本発明1111]

前記テキサフィリン化合物が癌細胞に局在化し、かつ前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、前記癌細胞において前記テキサフィリン化合物によって優先的に活性化される、本発明1101～1109のいずれかの方法。

40

[本発明1112]

前記テキサフィリン化合物が、癌細胞の周囲の細胞外マトリックスに局在化し、かつ前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、前記癌細胞の存在下において前記テキサフィリン化合物によって優先的に活性化される、本発明1101～1109のいずれかの方法。

[本発明1113]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、前記癌細胞において選択的に活性化される、本発明1111の方法。

[本発明1114]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、前記癌細胞の存在下において選択的に活

50

性化される、本発明1111の方法。

[本発明1115]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体中の前記金属が、金、白金、オスmium、ルテニウム、チタン、鉄、コバルト、銅、イリジウム、ガリウム、ヒ素、モリブデン、錫、ロジウム、及びランタンから選択される、本発明1101～1113のいずれかの方法。

[本発明1116]

前記金属が白金である、本発明1115の方法。

[本発明1117]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が白金（IV）錯体である、本発明1101～1116のいずれかの方法。

[本発明1118]

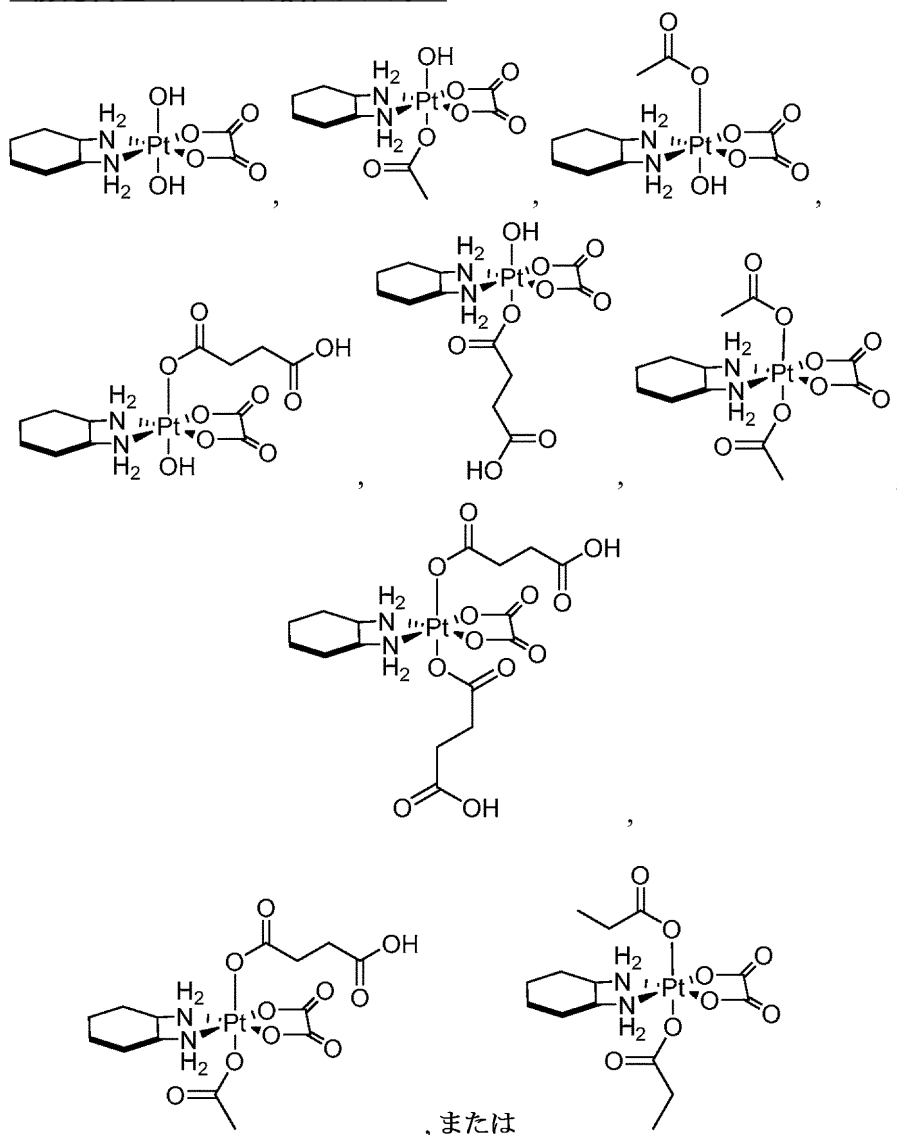
前記白金（IV）錯体が1つまたは複数のヒドロキシド配位子を含む、本発明1117の方法。

[本発明1119]

前記白金（IV）錯体が2つの軸ヒドロキシド配位子を含む、本発明1118の方法。

[本発明1120]

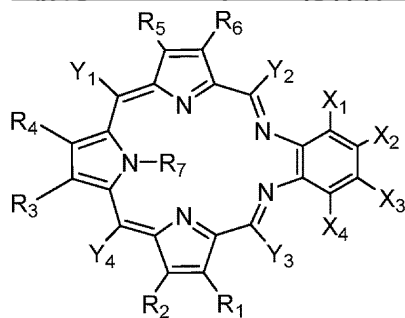
前記白金（IV）錯体が、式：



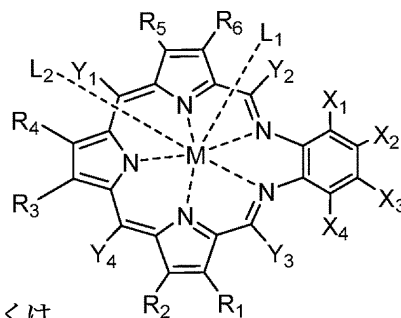
である、本発明1117の方法。

[本発明1121]

前記テキサフィリン化合物が、式：



(V) 若しくは



(VI)

10

、またはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体である、本発明1101～1120のいずれかの方法：

式中、

$Y_1 \sim Y_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、若しくはヒドロキシアミノ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、アルキルチオ ($C \leq 12$)、アリールチオ ($C \leq 12$)、アルキルスルフィニル ($C \leq 12$)、アリールスルフィニル ($C \leq 12$)、アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、アリールスルホニル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型

20

から選択されるか、または

$R_1 \sim R_6$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

30

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が1～20でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$)である、PEG部分から選択され；

R_7 は、

水素、

アルキル ($C \leq 8$)、シクロアルキル ($C \leq 8$)、アルケニル ($C \leq 8$)、シクロアルケニル ($C \leq 8$)、アルキニル ($C \leq 8$)、アルコキシ ($C \leq 8$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

40

アミノ保護基

であり；

$X_1 \sim X_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ

50

($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が1～20でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$)である、PEG部分から選択され；

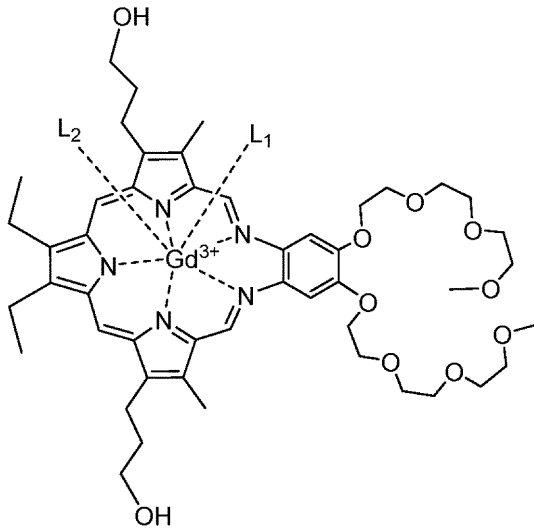
L_1 及び L_2 は各々独立して、存在しないか、中性配位子であるか、またはアニオン性配位子であり；かつ

M は金属イオンであり、但し、 L_1 及び L_2 は、前記金属イオン上の電荷のバランスをとるために必要に応じて、存在しないかまたは中性配位子である。

[本発明1122]

前記テキサフィリン化合物が、

L_1 及び L_2 が各々独立してアニオン性配位子である式：



、およびまたはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体である、本発明1101～1121のいずれかの方法。

[本発明1123]

前記テキサフィリン化合物がモテキサフィンガドリニウムである、本発明1122の方法。

[本発明1124]

前記テキサフィリン及び前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が、約10：1～約1：10の比で投与される、本発明1101～1123のいずれかの方法。

[本発明1125]

前記テキサフィリン及び前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が一緒に投与される、本発明1101～1124のいずれかの方法。

[本発明1126]

前記テキサフィリンまたは前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体の一方が投与され、次いで他方が1週間の期間内に投与される、本発明1102～1124のいずれかの方法。

[本発明1127]

前記期間が24時間である、本発明1126の方法。

[本発明1128]

前記期間が12時間である、本発明1127の方法。

[本発明1129]

前記テキサフィリンが最初に投与され、次いで前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が投与される、本発明1126～1128のいずれかの方法。

[本発明1130]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が最初に投与され、次いで前記テキサフィリンが投与される、本発明1126～1128のいずれかの方法。

[本発明1131]

前記テキサフィリンが1回投与される、本発明1088～1130のいずれかの方法。

[本発明1132]

前記テキサフィリンが2回以上投与される、本発明1088～1130のいずれかの方法。

[本発明1133]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が1回投与される、本発明1102～1132のいずれかの方法。

[本発明1134]

前記高酸化状態の金属含有化学療法用錯体が2回以上投与される、本発明1102～1132のいずれかの方法。

[本発明1135]

還元剤を投与することを更に含む、本発明1088～1134のいずれかの方法。

[本発明1136]

第2の療法と併用して実施される、本発明1088～1134のいずれかの方法。

[本発明1137]

前記第2の療法が、第3の化学療法薬、手術、放射線療法、光線力学療法、超音波力学療法 (sonodynamic therapy)、凍結療法、または免疫療法である、本発明1136の方法。

[本発明1138]

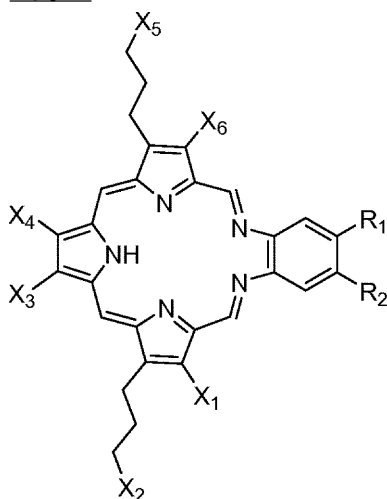
前記第3の化学療法薬が、ブレオマイシン、ドキソルビシン、タキソール、タキソテル、エトポシド、4-OHシクロフォスファミド、または5-フルオロウラシルである、本発明1137の方法。

[本発明1139]

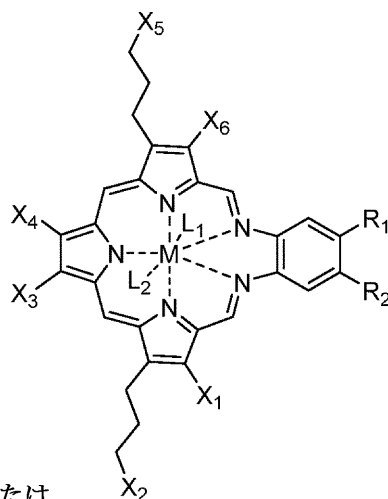
前記第3の化学療法薬が、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、または白金 (IV) 錯体である、本発明1137の方法。

[本発明1140]

式：



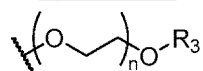
(VII) または



(VIII)

の白金-テキサフィリン錯体を調製する方法であって、

R₁及びR₂が各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、アルコキシ (C ≤ 12)、置換されたアルコキシ (C ≤ 12)、または



10

20

30

40

50

から選択され、ここで、 n が1～8でありかつ R_3 が水素、アルキル ($C \leq 6$)、または置換されたアルキル ($C \leq 6$) であり；

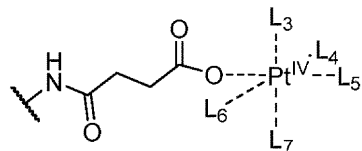
X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_6 が各々、

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、またはシアノ、

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型

から独立して選択され；

X_2 が



10

であり、

ここで、

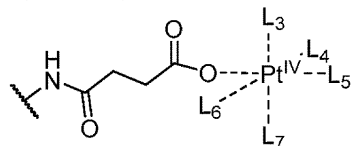
L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 が各々、

アクア、アンモニア、ナイトレート、スルフェート、ハライド、ヒドロキシド、ホスフェート、またはグルコース-6-リン酸、

アルキルアミン ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジアルキルアミン ($C \leq 18$)、ジシクロアルキルアミン ($C \leq 18$)、アリールアミン ($C \leq 12$)、ジアリールアミン ($C \leq 18$)、ジアミノアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノアレーン ($C \leq 12$)、ヘテロアレーン ($C \leq 12$)、アルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($C \leq 18$)、アリールカルボキシレート ($C \leq 12$)、アリールジカルボキシレート ($C \leq 18$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型から独立して選択される配位子であり；

20

X_5 が各々独立して、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、アラルコキシ ($C \leq 24$)、若しくは置換されたアラルコキシ ($C \leq 24$)、または



30

から選択され；

M が金属イオンであり；かつ

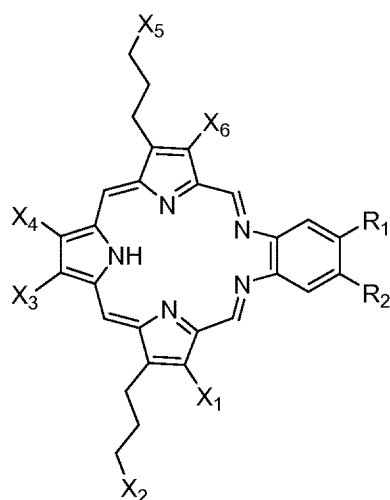
L_1 及び L_2 が各々、フルオリド、クロリド、ブロミド、カルボネート、ヒドロキシド、パークロレート、ナイトレート、スルフェート、トリフルオロメチルスルフォネート、アセチルアセトネート、アセテート、またはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子であり；

但し、 L_1 及び L_2 は、 M 上の電荷のバランスをとるために必要に応じて、存在するかまたは存在せず、

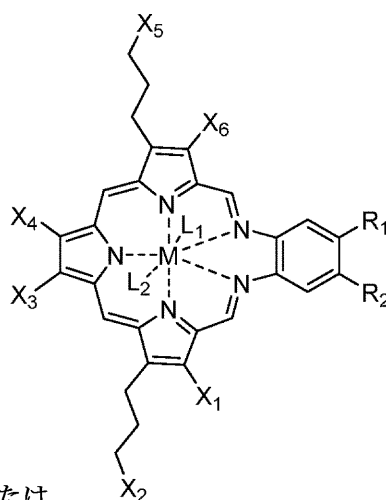
40

前記方法が、

X_2 がアミノであり； X_5 が、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、アラルコキシ ($C \leq 24$)、または置換されたアラルコキシ ($C \leq 24$) であり；かつ R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、及び X_6 が上記で定義される通りである、式：



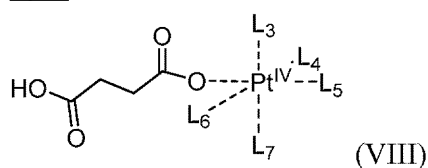
(VII)または



(VIII)

10

の化合物を、
式：



(VIII)

20

の化合物と、溶媒中でかつ活性化物質の存在下において反応させることを含む、方法。

[本発明1141]

前記溶媒が水性有機混合物である、本発明1140の方法。

[本発明1142]

前記溶媒が水とアセトニトリルの混合物である、本発明1141の方法。

[本発明1143]

前記活性化物質が、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、PyBOP、BOP、HOBT、またはN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)である、本発明1140~1142のいずれかの方法。

30

[本発明1144]

前記活性化物質が、N-ヒドロキシスクシンイミド、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドである、本発明1143の方法。

本発明の他の目的、特長及び利点は以下の詳細な記載から明らかになるだろう。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲内の様々な変更及び改変がこの詳細な記載から当業者へ明らかになるので、詳細な記載及び具体的な実施例は、本発明の具体的な実施形態を示すが、例示することのみの目的で与えられることを理解すべきである。

40

【図面の簡単な説明】

【0036】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明のある特定の態様を更に説明するために含まれる。本発明は、本明細書において提示される具体的な実施形態の詳細な記載と組み合わせて、これらの図面のうちの1つまたは複数への参照によってよりよく理解することができる。

【図1】新規の白金(IV)テキサフィリン類似体の調製のための一般的合成スキームを示す。

【図2】以前の世代の白金(II)-テキサフィリンコンジュゲートを示す。

50

【図3】この開示中で記載される化合物の構造のうちのいくつかを示す。

【図4】白金（IV）－テキサフィリンコンジュゲートの4及び5の合成を示す。R1 = (OCH₂CH₂)₃OCH₃。条件：i = 4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチルクロリド（DMT-Cl）、ジクロロメタン中のジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、30%；ii = トリフェニルホスフィン、フタルイミド、ジクロロメタン中のジイソプロピルアゾカルボキシレート、メタノール／アセトニトリル中のメチルアミン、25%；iii = 水中のN-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（EDC・HCl）、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）及び3。収率は、40%（4）及び20%（5）であった。

【図5】5'-GMP（2当量）の存在下において、実験室の光への2日間曝露の前（A）及び後（B）の錯体3の；（C）5'-GMP（2当量）の存在下において37℃で10時間インキュベーションされたシスプラチンの、記録された部分的なRP-HPLCクロマトグラム（上部）及び¹H-NMRスペクトル（下部、D₂O、pH=7、300K、400MHz）を示す。円＝遊離5'-GMP；三角形＝白金（II）－配位5'-GMP；黒色四角形＝白金（IV）－配位サクシネートアニオン；正方形＝遊離サクシネートジアニオン。

【図6】図6A～Cは以下を示す。（図6A）4の光活性化、後続のDNA－白金付加体の形成の図式的な表現（注：星はテキサフィリン部分を表わす）。（図6B）暗所で（黒色円）または実験室の光へ曝露された（黒色四角形）、PBS溶液中での4の安定性（RP-HPLC分析）。表記1は加水分解相（光の非存在）を示し、2は光曝露へ対応する相を示す。（図6C）暗所で（黒色円）または自然光へ曝露された（黒色四角形）、DNAと4の反応後に形成された白金－DNA付加体の数のFAAS（白金）による及びナノドロップ（DNA）による定量。

【図7】水性試料から記録された4の高分解能ESI-MSスペクトルを示す。

【図8】水中での研究のコンジュゲート4の470nm（図8A）及びUV－可視光線スペクトル（図8B）でのRP-HPLCクロマトグラムモニタリングを示す。

【図9】C18カラムを使用して単離した後に脱保護された種1（OH）（NH₂）の高分解能ESI-MSスペクトルを示す。図9A：全体のスペクトル；図9B：理論的同位体相対存在量と共に主要なピークの拡大図も示す。

【図10】6の高分解能スペクトル（主要なピークでズームした）を示す。

【図11】水中で記録された6の470nm（図11A）及び紫外線－可視光線スペクトル（図11B）でモニターされたRP-HPLCクロマトグラムを示す。図11Cは高分解能の質量スペクトルを示す。

【図12】実験室の光（2日）へ4を曝露した後に得られた6の高分解能のESI-MSのスペクトル（図12A）；最も強いピークの拡大図（図12B）を示す。注：同じ結果はアスコルビン酸ナトリウムまたはグルタチオンと4の反応後に観察された。

【図13】水中でのコンジュゲート5の470nm（図13A）及び紫外線－可視光線スペクトル（図13B）でモニターされたRP-HPLCクロマトグラムを示す。

【図14】5に対応する最も強いピークの増強を示す高分解能のESI-MSを示す。赤色ボックスは理論的同位体相対存在量を表わす。

【図15】RP-HPLCによってモニターされた、4（黒色フレーム）の還元（ピークサイズの増加）または加水分解（ピークサイズの減少）の際の6（赤色フレーム）の形成を示す。

【図16】図16A：リン酸緩衝液塩類溶液（pH=7.5、6mMのホスフェート、100mMのNaCl）中の37℃での既知の白金（II）－テキサフィリンコンジュゲート2（cisTEX、赤色正方形）についての加水分解率を、4の加水分解率（青色菱形）へ比較した。図16B：リン酸緩衝液生理食塩水（pH=7.5、6mMのホスフェート、100mMのNaCl）中で室温で実験室の光へ曝露された（4）（赤色正方形）を、37℃で暗所での4（青色菱形）の還元率へ比較した。表記1は加水分解相（光の非存在）を示し、表記2は後続の光曝露に対応する相を示す。

【図17】シスプラチン（図17A）、暗所での3（図17B）、環境光への48時間の曝露後の3（図17C）、48時間の光曝露後の4（図17D）、アスコルビン酸ナトリウム（5当量）との1時間の反応後の4（図17E）のRP-HPLCトレースを示す。
*アスコルビン酸ナトリウムに対応するピーク。

【図18】実験室の光への曝露前後で記録された3の ^1H NMR（ D_2O PBS溶液 $\text{pH}=7.5$ 、 300K 、 400MHz ）スペクトルを示し、サクシネートアニオン（He#）の放出を示す。

【図19】実験室の光への曝露の前（赤色の線）及び後の3（PBS溶液、 $\text{pH}=7.5$ 、濃度 $=1.6\times 10^{-4}\text{M}$ 中）のUV目視可能なスペクトルを示す。観察された変遷（白金（IV）が還元される場合、 $290\sim 390\text{nm}$ の間の吸光度が減少する）は、Ramosら、2011と一致する。

【図20】48時間の光への曝露の前（図20A）及び後（図20B）の3のESI-MS（ネガティブモード、PBS溶液）スペクトルを示し、光への曝露後のサクシネートアニオンの放出を示す。

【図21】暗所での22時間放置（B）の前（A）及び環境光への48時間曝露後（D）の3の ^1H NMR（DMSO、 300K 、 400MHz ）スペクトルを示し、コハク酸（He）の放出及び新しい化学種（赤色星）の形成を示す。スペクトルCはDMSO中でのシスプラチンに対応する。注：DMSOが白金（II）と相互作用することは公知であり（Fischerら、2008）、所見は、（C）及び（D）において観察されたNMRスペクトルプロファイルについて説明する。この予想された相互作用についての支持は、図22中で記載されるようなESI-MS分析へこの溶液をかけることによって提供された。

【図22】環境光への2日間の曝露後の $\text{DMSO}-d_6$ （NMR試験のために使用される溶液）中の3の高分解能ESI-MSスペクトルを示す。

【図23】3の還元によって得られた産物（2日間の実験室の光（フィルターされた日光）またはアスコルビン酸ナトリウム（5当量）のいずれかを使用）を、 $5'\text{GMP}$ へ追加の2日間曝露した後に得られる、 D_2O （ $\text{pH}=7$ ）、 300K 、 400MHz 中で記録された ^1H NMRスペクトルを示す。参照として、シスプラチンは2当量の $5'\text{GMP}$ へ2日間曝露され；これは付加体（ $5'\text{GMP}$ ）₂白金（II）（ NH_3 ）₂を形成する。*=不純物。

【図24】暗所で（黒色円）または実験室の光へ曝露して（黒色四角形）DNAと4を反応させた後に、形成された白金-DNA付加体の数のFAAS（白金）による及びナノドロップ（DNA）による定量化を示す。シスプラチン（三角形）を参照として使用した。

【図25】野生型細胞株（A2780）からの癌細胞に対する、コンジュゲート4（図25A）及びコンジュゲート5（図25B）についての半数阻害濃度（ μM での IC_{50} 、対数のスケール）の決定を示す。

【図26】シスプラチン耐性細胞株（2780CP）からの癌細胞に対する、コンジュゲート4（図26A）及びコンジュゲート5（図26B）についての半数阻害濃度（ μM での IC_{50} 、対数のスケール）の決定を示す。

【図27】OxaliPt（IV）-TEXまたはcisPt（IV）-TEXのいずれかを得る、一般的な合成スキームを示す。

【図28】OxaliPt（IV）-TEXまたはcisPt（IV）-TEXのいずれかのダイマー性構造を得る、一般的な合成スキームを示す。

【図29】テキサフィリンへ連結された白金コンジュゲート単位のOxaliPt（IV）及びcisPt（IV）の両方を含有するヘテロダイマー性構造を得る、一般的な合成スキームを示す。

【図30】水性試料から記録されたOxaliPt（IV）-TEXの高分解能ESI-MSスペクトルを示す。

【図31】水中での試験されたコンジュゲートOxaliPt（IV）-TEXの 469nm 及び紫外線-可視光線スペクトルでのRP-HPLCクロマトグラムモニタリングを

10

20

30

40

50

示す。

【図32】オキサリプラチン（上部）、オキサリプラチンの白金（IV）類似体（中央）、及びアスコルビン酸ナトリウムの存在下におけるオキサリプラチンの白金（IV）類似体（下部）のHPLCトレースを示す。

【図33】オキサリプラチンの白金（IV）類似体（上部）、ならびにアスコルビン酸ナトリウム及びテキサフィリン化合物の存在下におけるオキサリプラチンの白金（IV）類似体（下部）のHPLCトレースを示す。

【図34】テキサフィリン化合物（MGd）（正方形）、オキサリプラチンの白金（IV）類似体（三角形）、及びオキサリプラチンの白金（IV）類似体とテキサフィリン化合物（円）による濃度の関数としての細胞生存率を示す。

【図35A】白金（IV）類似体単独（正方形）と比較した、テキサフィリン化合物及びオキサリプラチンの白金（IV）類似体（円）による濃度の関数としての細胞生存率を示す。これらの組み合わせについてのIC₅₀値の要約は表1中で提供される。図35Aは、軸配位子が両者ともヒドロキシドである、白金（IV）類似体についてのデータを示す。

【図35B】白金（IV）類似体単独（正方形）と比較した、テキサフィリン化合物及びオキサリプラチンの白金（IV）類似体（円）による濃度の関数としての細胞生存率を示す。これらの組み合わせについてのIC₅₀値の要約は表1中で提供される。図35Bは、軸配位子の一方がヒドロキシドで、他方がアセテートである、白金（IV）類似体についてのデータを示す。

【図35C】白金（IV）類似体単独（正方形）と比較した、テキサフィリン化合物及びオキサリプラチンの白金（IV）類似体（円）による濃度の関数としての細胞生存率を示す。これらの組み合わせについてのIC₅₀値の要約は表1中で提供される。図35Cは、軸配位子の一方がヒドロキシドで、他方がサクシネートである、白金（IV）類似体についてのデータを示す。

【図35D】白金（IV）類似体単独（正方形）と比較した、テキサフィリン化合物及びオキサリプラチンの白金（IV）類似体（円）による濃度の関数としての細胞生存率を示す。これらの組み合わせについてのIC₅₀値の要約は表1中で提供される。図35Dは、軸配位子が両者ともアセテートである、白金（IV）類似体についてのデータを示す。

【図35E】白金（IV）類似体単独（正方形）と比較した、テキサフィリン化合物及びオキサリプラチンの白金（IV）類似体（円）による濃度の関数としての細胞生存率を示す。これらの組み合わせについてのIC₅₀値の要約は表1中で提供される。図35Eは、軸配位子が両者ともエタノエートである、白金（IV）類似体についてのデータを示す。

【発明を実施するための形態】

【0037】

例示的な実施形態の説明

本開示は、癌及び特に白金耐性癌株の治療に使用することができる新規化合物（図1）に加えて、テキサフィリン化合物及び白金（IV）薬物を含む新規組成物を記載する。

【0038】

本開示のテキサフィリン-白金（IV）コンジュゲートは、FDAによって承認されている化合物及び以前の世代の白金（II）-テキサフィリンコンジュゲートと比較して、加水分解及び求核剤（5'-グアノシンモノフォスフェート（5'-GMP）等）に対して増加した安定性を示す（図2）。いくつかの態様において、新規化合物は、化学的還元剤（アスコルビン酸ナトリウム、グルタチオン等）によって、及び自然光への照射経路でも、還元の際して活性化されるので、化学療法プロドラッグである。いくつかの態様において、本開示のコンジュゲートは、従来の白金剤と比較して、白金耐性癌細胞株において増加した活性を示すので、新規化合物は、白金耐性癌細胞株において化学療法剤として使用することができる。いくつかの実施形態において、メタル化テキサフィリンを使用して、画像化技法（MRI）を介して腫瘍または薬剤の位置の検出を可能にすることもできる。

【0039】

本開示は、治療的に有効な量でテキサフィリン化合物と金属化学療法用錯体を患者へ投

10

20

30

40

50

与することを含む、患者における癌を治療する方法も記載する。いかなる理論によっても束縛されることは意図しないが、テキサフィリン化合物は、腫瘍細胞の中に局在化し、金属化学療法用錯体の還元を媒介して細胞毒性種を形成する。いくつかの態様において、本開示は、テキサフィリン化合物と白金（Ⅴ）錯体と共に投与し、そこでテキサフィリン化合物が白金（Ⅴ）錯体の細胞毒性白金（Ⅲ）錯体への還元を媒介することに関する。いくつかの態様において、テキサフィリン化合物が白金（Ⅴ）錯体へつながれるこれらの組成物を投与することができるか、またはテキサフィリン化合物は白金（Ⅴ）錯体へ共有結合で連結されず、一緒に若しくは続いて投与される。他の実施形態において、テキサフィリン化合物及び白金（Ⅴ）錯体は、1つまたは複数の追加の治療用の薬剤または様式と共に投与される。

10

【0040】

A. 化学的定義

化学基の文脈において使用される場合に、「水素」は $-H$ を意味し；「ヒドロキシ」は $-OH$ を意味し；「オキソ」は $=O$ を意味し；「カルボニル」は $-C(=O)-$ を意味し；「カルボキシ」は $-C(=O)OH$ を意味し（ $-COOH$ または $-CO_2H$ としても記載される）；「ハロ」は独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ を意味し；「アミノ」は $-NH_2$ を意味し；「ヒドロキシアミノ」は $-NHOH$ を意味し；「ニトロ」は $-NO_2$ を意味し；イミノは $=NH$ を意味し；「シアノ」は $-CN$ を意味し；「イソシアネート」は $-N=C=O$ を意味し；「アジド」は $-N_3$ を意味し；一価の文脈において、「ホスフェート」は $-OP(O)(OH)_2$ またはその脱プロトン形態を意味し；二価の文脈において、「ホスフェート」は $-OP(O)(OH)O-$ またはその脱プロトン形態を意味し；「メルカプト」は $-SH$ を意味し；「チオ」は $=S$ を意味し；「スルホニル」は $-S(O)_2-$ を意味し；「スルフィニル」は $-S(O)-$ を意味する。

20

【0041】

化学式の文脈において、記号「 $-$ 」は単結合を意味し、「 $=$ 」は二重結合を意味し、「 $\equiv$ 」は三重結合を意味する。記号「 $-----$ 」は随意的結合を表わし、それは存在するならば単結合または二重結合のいずれかである。記号

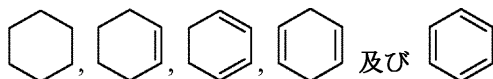
「 $==$ 」

は、単結合または二重結合を表わす。したがって、例えば、式：

30



には、



が含まれ、1つのかかる環原子のどれも1つより多い二重結合の部分形成しないことが理解される。更に、共有結合記号「 $-$ 」が、1つまたは2つの立体生成原子を接続する場合、いかなる好ましい立体化学をも示さないことが指摘される。その代りに、それはすべての立体異性体に加えてその混合物を包含する。記号

40

「 $\sim$ 」

は、結合を横切って垂直に描かれた場合

(例えば、メチルの場合の $\begin{array}{c} | \\ -CH_3 \end{array}$)

、基の付加の点を示す。読者が付加の点を明確に特定することを支援するために、典型的にはより大きな基についてのみ付加の点がこの様式で同定されることが指摘される。記号

「 $\blacktriangleleft$ 」

50

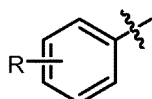
は、くさびの太い末端へ付加された基が「ページから出ている」単結合を意味する。記号「」

は、くさびの太い末端へ付加された基が「ページの中に入っている」単結合を意味する。記号「」

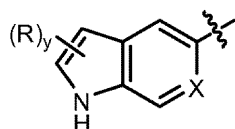
は、二重結合の周囲の幾何学的配置（例えばEまたはZのいずれか）が定義されていない単結合を意味する。したがって両方の選択枝に加えてその組み合わせが意図される。本出願において示される構造の原子上の任意の定義されていない原子価は、その原子へ結合する水素原子を暗に表わす。炭素原子上の太い点は、その炭素へ付加された水素が紙面から出る向きであることを示す。

【0042】

基「R」が、例えば式：



中の環系上の「浮遊基（floating group）」として図示される場合、Rは、安定的な構造が形成される限り、環原子のうちのいずれかへ付加される任意の水素原子（図示されるか、暗示されるか、明示的に定義される水素が含まれる）を置き換えることができる。基「R」が、例えば式：



中の縮合環系上の「浮遊基」として図示される場合、Rは、特別の定めのない限り、縮合環のいずれか一方の環原子のうちのいずれかへ付加される任意の水素を置き換えることができる。置き換え可能な水素には、安定的な構造が形成される限り、図示される水素（例えば上記の式で窒素へ付加された水素）、暗示される水素（例えば示されないが、存在することが理解される上記の式の水素）、明示的に定義される水素、及びその存在が環原子の同一性に依存する随意の水素（例えばXが $-CH-$ に等しい場合の基Xへ付加された水素）が、含まれる。図示される例において、Rは、縮合環系の5員環または6員環のいずれか上に存在し得る。上記の式において、括弧で囲まれた基「R」のすぐ後に続く下付き文字「y」は、数値変数を表わす。特別の定めのない限り、この変数は、0、1、2、または3以上の任意の整数であり得、これは環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される。

【0043】

以下の基及びクラスについて、以下の括弧でくくられた下付きは以下の通りに基／クラスを更に定義する。「 (C_n) 」は、基／クラス中の炭素原子の正確な数（n）を定義する。「 $(C_{\leq n})$ 」は、基／クラス中であり得る炭素原子の最大数（n）を定義し、最小数は問題になっている基について可能な限り小さく、例えば、基「アルケニル」（ $C_{\leq 8}$ ）またはクラス「アルケン」（ $C_{\leq 8}$ ）中での炭素原子の最小数は2であることが理解される。例えば、「アルコキシ」（ $C_{\leq 10}$ ）は、1～10の炭素原子を有するそれらのアルコキシ基を指定する。 $(C_{n-n'})$ は、基中の炭素原子の最小数（n）及び最大数（n'）の両方を定義する。同様に、「アルキル」（ C_{2-10} ）は、2～10の炭素原子を有するそれらのアルキル基を指定する。

【0044】

「飽和」という用語は、本明細書において使用される時、そのように修飾された化合物

10

20

30

40

50

または基が、以下に言及されること以外は、炭素－炭素二重結合及び炭素－炭素三重結合を有していないことを意味する。飽和基の置換型の事例において、1つまたは複数の炭素－酸素二重結合または炭素－窒素二重結合は存在し得る。そしてかかる結合が存在する場合、次いでケト－エノール互変異性またはイミン／エナミン互変異性の一部として起こり得る炭素－炭素二重結合は除外されない。

【0045】

「脂肪族」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、そのように修飾された化合物／基が、非環式または環式であるが芳香族でない、炭化水素の化合物または基であることを示す。脂肪族の化合物／基において、炭素原子は、直鎖、分岐鎖、または非芳香族環（脂環式）中で一緒に繋ぐことができる。脂肪族の化合物／基は、単結合（アルカン／アルキル）によって繋がれた飽和、または1つ若しくは複数の二重結合（アルケン／アルケニル）を有するか若しくは1つ若しくは複数の三重結合（アルキン／アルキニル）を有する不飽和であり得る。

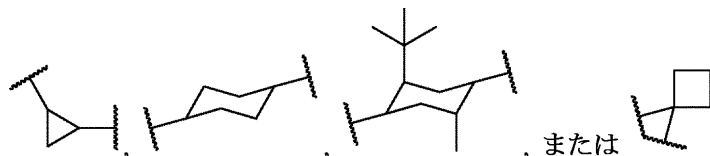
【0046】

「アルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての炭素原子を有し、直線状非環式構造または分岐状非環式構造を有し、炭素及び水素以外の原子を有さない、一価の飽和脂肪族基を指す。基、 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Prまたはプロピル)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i-Pr、ⁱPrまたはイソプロピル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (sec-ブチル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (イソブチル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (tert-ブチル、t-ブチル、t-Buまたは^tBu)、及び $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (ネオペンチル)は、アルキル基の非限定例である。「アルカンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての1つまたは2つの飽和炭素原子を有し、直線状または分岐状の非環式構造を有し、炭素－炭素二重結合または炭素－炭素三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない、二価の飽和脂肪族基を指す。基、 $-\text{CH}_2-$ (メチレン)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ は、アルカンジイル基の非限定例である。「アルキリデン」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、二価の基 $=\text{CRR}'$ を指し、ここで、R及びR'は独立して水素またはアルキルである。アルキリデン基の非限定例には、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、及び $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ が含まれる。「アルカン」は、化合物 $\text{H}-\text{R}$ を指し、ここで、Rはアルキルであり、この用語は上記で定義される通りである。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって独立して置き換えられている。以下の基： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ は、置換されたアルキル基の非限定例である。「ハロアルキル」という用語は、置換されたアルキルのサブセットであり、そこで1つまたは複数の水素原子はハロ基により置換され、炭素、水素及びハロゲン以外の他の原子は存在しない。基、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ は、ハロアルキルの非限定的例である。「フルオロアルキル」という用語は、置換されたアルキルのサブセットであり、そこで1つまたは複数の水素はフルオロ基により置換され、炭素、水素及びフッ素以外の他の原子は存在しない。基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ は、フルオロアルキル基の非限定例である。

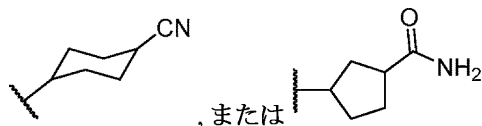
【0047】

「シクロアルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての炭素原子を有し、直線状または分岐状のシクロまたは環式の構造を

有し、炭素－炭素二重結合または炭素－炭素三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない、一価の飽和脂肪族基を指す。本明細書において使用される時、シクロアルキル基は、付加の点が環系である限り、環系へ付加された1つまたは複数の分岐アルキル基（炭素数限定が許容される）を含有することができる。シクロアルキル基の非限定例には、 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ （シクロプロピル）、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルが含まれる。「シクロアルカンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての1つまたは2つの炭素原子を有し、直線状または分岐状のシクロまたは環式の構造を有し、炭素－炭素二重結合または炭素－炭素三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない、二価の飽和脂肪族基を指す。



は、シクロアルカンジイル基の非限定例である。「シクロアルキリデン」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、二価の基 $=\text{CRR}'$ を指し、ここで、R及びR'が一緒になって、少なくとも2つの炭素を有するシクロアルカンジイル基を形成する。アルキリデン基の非限定例には、 $=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ 及び $=\text{C}(\text{CH}_2)_5$ が含まれる。「シクロアルカン」は、化合物 $\text{H}-\text{R}$ を指し、ここで、Rはシクロアルキルであり、この用語は上記で定義される通りである。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって独立して置き換えられている。以下の基： $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2$ 、



は、置換されたシクロアルキル基の非限定例である。

【0048】

「アルケニル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての炭素原子を有し、直線状または分岐状のシクロ、環式または非環式の構造を有し、少なくとも1つの非芳香族炭素－炭素二重結合を有し、炭素－炭素三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない、一価の非飽和脂肪族基を指す。アルケニル基の非限定例には、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ （ビニル）、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ （アリル）、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、及び $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ が含まれる。「アルケンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての2つの炭素原子を有し、直線状または分岐状のシクロ、環式または非環式の構造を有し、少なくとも1つの非芳香族炭素－炭素二重結合を有し、炭素－炭素三重結合を有さず、炭素及び水素以外の原子を有さない、二価の非飽和脂肪族基を指す。基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ は、アルケンジイル基の非限定例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、一旦、両末端で接続されたならば、この基が芳香族構造の一部を形成することは除外されないことが言及される。「アルケン」という用語は、式 $\text{H}-\text{R}$ を有する化合物を指し、ここで、Rはアルケニルであり、この用語は上記で定義される通りである。「末端アルケン」は、ただ1つの炭素－炭素二重結合を有し、その結合が分子の1つの末端でビニル基を形成する、アルケンを指す。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{C}$

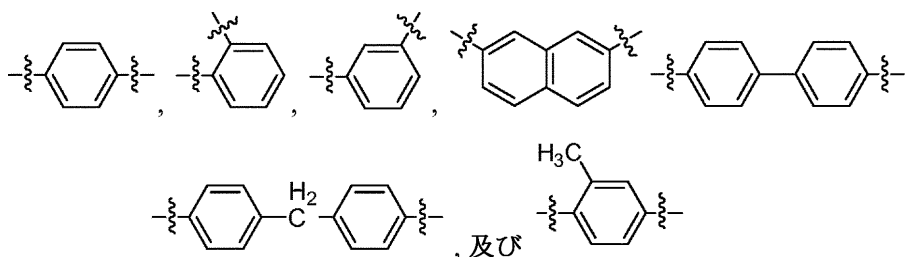
l、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって独立して置き換えられている。基、 $-CH=CHF$ 、 $-CH=CHCl$ 及び $-CH=CHBr$ は、置換されたアルケニル基の非限定例である。

【0049】

「アルキニル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての炭素原子を有し、直線状または分岐状の非環式構造を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、炭素及び水素以外の原子を有さない、一価の不飽和脂肪族基を指す。本明細書において使用される時、アルキニルという用語は、1つまたは複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を除外しない。基、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、及び $-CH_2C\equiv CCH_3$ は、アルキニル基の非限定例である。「アルキン」は化合物 $H-R$ を指し、ここで、 R はアルキニルである。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって独立して置き換えられている。

【0050】

「アリール」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての芳香族炭素原子を有し、該炭素原子が1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、環原子がすべて炭素であり、基が炭素及び水素以外の原子からならない、一価の不飽和芳香族基を指す。2つ以上の環が存在するならば、環は縮合または非縮合であり得る。本明細書において使用される時、この用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環へ付加された、1つまたは複数のアルキル基またはアラルキル基（炭素数限定を許容する）の存在を除外しない。アリール基の非限定例には、フェニル（Ph）、メチルフェニル、（ジメチル）フェニル、 $-C_6H_4CH_2CH_3$ （エチルフェニル）、ナフチル、及びビフェニルに由来する一価の基が含まれる。「アレレンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての2つの芳香族炭素原子を有し、該炭素原子が1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、環原子がすべて炭素であり、一価の基が炭素及び水素以外の原子からならない、二価の不飽和芳香族基を指す。本明細書において使用される時、この用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環へ付加された、1つまたは複数のアルキル基、アリール基またはアラルキル基（炭素数限定を許容する）の存在を除外しない。2つ以上の環が存在するならば、環は縮合または非縮合であり得る。非縮合環は、1つまたは複数の以下の：共有結合、アルカンジイル基、またはアルケンジイル基（炭素数限定を許容する）経由で接続され得る。アレレンジイル基の非限定例には、



が含まれる。「アレーン」は、化合物 $H-R$ を指し、ここで、 R はアリールであり、この用語は上記で定義される通りである。ベンゼン及びトルエンは、アレーンの非限定例である。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、

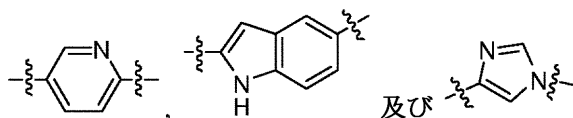
$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって独立して置き換えられている。

【0051】

「アラルキル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、一価の基—アルカンジイル—アリールを指し、ここで、アルカンジイル及びアリールという用語は各々上記で提供された定義と一致した様式で使用される。アラルキルの非限定例は、フェニルメチル（ベンジル、 Bn ）及び2-フェニル—エチルである。アラルキルという用語が「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、アルカンジイル基及び／またはアリール基からの1つまたは複数の水素原子は独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって置き換えられている。置換されたアラルキルの非限定例は、（3-クロロフェニル）—メチル、及び2-クロロ—2-フェニル—エス—1-イルである。

【0052】

「ヘテロアリール」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、付加の点としての芳香族の炭素原子及び窒素原子を有し、該炭素原子または窒素原子が1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、少なくとも1つの環原子が窒素、酸素または硫黄であり、ヘテロアリール基が、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素及び芳香族硫黄以外の原子からならない、一価の芳香族基を指す。2つ以上の環が存在するならば、環は縮合または非縮合であり得る。本明細書において使用される時、この用語は、芳香環または芳香環系へ付加された、1つまたは複数のアルキル基、アリール基及び／またはアラルキル基（炭素数限定を許容する）の存在を除外しない。ヘテロアリール基の非限定例には、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル（ Im ）、イソオキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、及びトリアゾリルが含まれる。「N-ヘテロアリール」という用語は、付加の点としての窒素原子を有するヘテロアリール基を指す。「ヘテロアリーレンジイル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、2つの点の付加としての2つの芳香族炭素原子、2つの芳香族窒素原子、または1つの芳香族炭素原子及び1つの芳香族窒素原子を有し、該原子が1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、環原子のうちの少なくとも1つが窒素、酸素または硫黄であり、二価の基が、炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素及び芳香族硫黄以外の原子からならない、二価の芳香族基を指す。2つ以上の環が存在するならば、環は縮合または非縮合であり得る。非縮合環は、1つまたは複数の以下の：共有結合、アルカンジイル基、またはアルケンジイル基（炭素数限定を許容する）経由で接続され得る。本明細書において使用される時、この用語は、芳香環または芳香環系へ付加された、1つまたは複数のアルキル基、アリール基及び／またはアラルキル基（炭素数限定を許容する）の存在を除外しない。ヘテロアリーレンジイル基の非限定例には、



が含まれる。「ヘテロアレーン」は化合物 $\text{H}-\text{R}$ を指し、ここで、 R はヘテロアリールである。ピリジン及びキノリンは、ヘテロアレーンの非限定例である。これらの用語が「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})$

) 2NH_2 によって独立して置き換えられている。

【0053】

「アシル」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、基- $\text{C}(\text{O})\text{R}$ を指し、ここで、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり、それらの用語は上記で定義される通りである。基、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (アセチル、Ac)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (イミダゾリル) は、アシル基の非限定例である。「チオアシル」は、硫黄原子により基- $\text{C}(\text{O})\text{R}$ の酸素原子が置き換えられたこと ($-\text{C}(\text{S})\text{R}$) 以外は、類似した様式で定義される。「アルデヒド」という用語は、水素原子のうちの少なくとも1つが $-\text{CHO}$ 基により置き換えられるアルカン (上記で定義されるような) に対応する。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子 (もしあれば、カルボニル基またはチオカルボニル基が直接付加された水素原子が含まれる) は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって独立して置き換えられている。基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ (カルボキシル)、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (メチルカルボキシル)、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (カルバモイル)、及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ は、置換されたアシル基の非限定例である。

【0054】

「アルコキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、基- OR を指し、ここで、Rは、アルキルであり、この用語は上記で定義される通りである。アルコキシ基の非限定例には、 $-\text{OCH}_3$ (メトキシ)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (エトキシ)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ (イソプロポキシ)、及び $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (tert-ブトキシ) が含まれる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「シクロアルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」及び「アシルオキシ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、 $-\text{OR}$ として定義された基を指し、ここで、Rは、それぞれシクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、及びアシルである。「アルコキシジイル」という用語は、二価の基- O -アルカンジイル-、 $-\text{O}$ -アルカンジイル- O -、または $-\text{アルカンジイル}-\text{O}-\text{アルカンジイル}-$ を指す。「アルキルチオ」、「シクロアルキルチオ」、及び「アシルチオ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、基- SR を指し、ここで、Rは、それぞれアルキル、シクロアルキル、及びアシルである。「アルコール」という用語は、水素原子のうちの少なくとも1つがヒドロキシ基により置き換えられるアルカン (上記で定義されるような) に対応する。「エーテル」という用語は、水素原子のうちの少なくとも1つがアルコキシ基またはシクロアルコキシ基により置き換えられるアルカン (上記で定義されるような) に対応する。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって独立して置き換えられている。

【0055】

「アルキルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、基- NHR を指し、ここで、Rは、アルキルであり、この用語は上記で定義される通りである。アルキルアミノ基の非限定例には、 $-\text{NHCH}_3$ 及び $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ が含ま

れる。「ジアルキルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、基 $-NRR'$ を指し、ここで、 R 及び R' は各々独立して、同じ若しくは異なるアルキル基であり得るか、または R 及び R' は一緒になってアルカンジイルを表し得る。「ジシクロアルキルアミノ」または「ジアリールアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、基 $-NRR'$ を指し、ここで、 R 及び R' は各々独立して、それぞれ、同じまたは異なるシクロアルキル基またはアリール基であり得る。ジアルキルアミノ基の非限定例には、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、及び N -ピロリジニルが含まれる。「アルコキシアミノ」、「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「シクロアルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」及び「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、 $-NHR$ として定義された基を指し、ここで、 R は、それぞれアルコキシ、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、及びアルキルスルホニルである。アリールアミノ基の非限定例は、 $-NHC_6H_5$ である。「アミド」(アシルアミノ)という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、基 $-NHR$ を指し、ここで、 R は、アシルであり、この用語は上記で定義される通りである。アミド基の非限定例は、 $-NHC(O)CH_3$ である。「アルキルアミン」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、 NH_2R 、 $NH(CH_3)R$ 、または $N(CH_3)_2R$ として定義される基を指し、ここで、 R は、アルキルであり、この用語は上記で定義される通りである。同様に、「アルコキシアミン」、「シクロアルキルアミン」、「アルケニルアミン」、「シクロアルケニルアミン」、「アルキニルアミン」、「アリールアミン」、「アラルキルアミン」、「ヘテロアリールアミン」、「ヘテロシクロアルキルアミン」及び「アルキルスルホニルアミン」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、 $-NH_2R$ として定義された基を指し、ここで、 R は、それぞれアルコキシ、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、及びアルキルスルホニルである。加えて、ジアルキルアミンまたはジシクロアルキルアミンのそれらの用語は上記で定義されたようなものであり、接続の点は水素原子である。「アルキルイミノ」という用語は、「置換された」という修飾語なしに使用される場合に、二価の基 $=NR$ を指し、ここで、 R は、アルキルであり、この用語は上記で定義される通りである。「アルキルアミノジイル」という用語は、二価の基 $-NH-$ アルカンジイル $-$ 、 $-NH-$ アルカンジイル $-NH-$ 、または $-$ アルカンジイル $-NH-$ アルカンジイル $-$ を指す。これらの用語のうちのいずれかが「置換された」という修飾語と共に使用される場合に、1つまたは複数の水素原子は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、または $-S(O)_2NH_2$ によって独立して置き換えられている。基 $-NHC(O)OCH_3$ 及び $-NHC(O)NHCH_3$ は、置換されたアミド基の非限定例である。

【0056】

「有効な」という用語は、明細書及び／または請求項中でその用語が使用される時、所望、予想、または意図される結果を達成するのに適切であることを意味する。有効な量」、「治療的に有効な量」または「薬学的に有効な量」は、化合物により患者または対象を治療する文脈において使用される場合に、疾患の治療のために対象または患者へ投与された場合に、疾患についてのかかる治療を達成するのに十分な化合物の量を意味する。

【0057】

本明細書において使用される時、「 IC_{50} 」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害用量を指す。この定量的測定は、所与の生物学的プロセス、生化学的プロセスまたは化学的プロセス(またはプロセスの構成要素、すなわち酵素、細胞、細胞受容体、若しくは微生物)を半分まで阻害するのに、特定の薬物または他の物質(阻害剤)がど

れだけ必要かを示す。

【0058】

本明細書において使用される時、「配位子」という用語は、結合を介して金属中心へ配位する化学基を指す。いくつかの事例において、配位子と金属中心との間の結合はイオン結合または配位結合のいずれかである。配位子は一価、二価、三価、またはより高い原子価を有する。いくつかの事例において、配位子は負に荷電し得る。配位子のいくつかの例示的な例には、ハライド (F^- 、 Cl^- 、 Br^- または I^-)、カルボネート (CO_3^{2-})、バイカルボネート (HCO_3^-)、ヒドロキシド (OH^-)、パークロレート (ClO_4^-)、ナイトレート (NO_3^-)、スルフェート (SO_4^{2-})、アセテート ($CH_3CO_2^-$)、トリフルオロアセテート ($CF_3CO_2^-$)、アセチルアセトネート ($CH_3COCHCOCH_3^-$)、トリフルオロスルフォネート ($CF_3SO_2^-$)、またはホスフェート (PO_4^{3-}) が含まれるが、これらに限定されない。配位子は、電子の非共有電子対を含有する中性種でもあり得る。中性配位子のいくつかの例には、アクア (H_2O) またはアンモニア (NH_3) が含まれるが、これらに限定されない。加えて、中性配位子には、アルキルアミンまたはジアルキルアミン等の基が含まれ得る。

10

【0059】

本明細書において一般的に使用される時、「薬学的に許容される」という表現は、本明細書において、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、炎症、アレルギー反応、または他の問題若しくは合併症なしに、合理的なベネフィット／リスク比と釣り合った、ヒト及び動物の組織、器官、及び／または体液と接触させる使用のために好適な化合物、物質、組成物及び／または剤形を指す。

20

【0060】

「薬学的に許容される塩」は、上記で定義されるように薬学的に許容され、所望される薬理学的活性を所有する、本発明の化合物の塩を意味する。かかる塩には、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、及び同種のもの等）により；または有機酸（1，2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、3-フェニルプルピオン酸、4，4'-メチレンビス（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、4-メチルピシクロ〔2.2.2〕オクター-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族のモノカルボン酸及びジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、第三級ブチル酢酸、トリメチル酢酸等）により形成された酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機塩基または有機塩基と反応させることができる場合に形成され得る塩基付加塩も含まれる。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン等が含まれる。塩が全体として薬理学的に許容される限り、本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンが重要ではないことを認識するべきである。薬学的に許容される塩の追加の例ならびにそれらの調製の方法及び使用は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth 編、Verlag Helvetica Chimica Acta、2002年) 中で提示される。

30

40

【0061】

「防止」または「防止すること」には、（1）疾患へのリスク及び／若しくは素因があり得るが、まだ疾患の病理若しくは症候のうちのいずれか若しくはすべてを経験若しくは

50

提示しない対象若しくは患者において、疾患の開始を阻害すること、ならびに／または（２）疾患へのリスク及び／若しくは素因があり得るが、まだ疾患の病理若しくは症候のうちのいずれか若しくはすべてを経験若しくは提示しない対象若しくは患者において、疾患の病理若しくは症候の開始を遅らせること、が含まれる。

【００６２】

「プロドラッグ」は、本発明に記載の阻害剤へとインビボで代謝的に転換可能な化合物を意味する。プロドラッグそれ自体は、所与の標的タンパク質に関する活性を有しても有していなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、ヒドロキシ化合物へのインビボでの加水分解によって転換されるエステルとして投与することができる。インビボでヒドロキシ化合物に転換され得る適切なエステルには、アセテート、シトレート、ラクテート、ホスフェート、タルトレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、サクシネート、フマレート、マレート、メチレンビス-β-ヒドロキシナフトエート、ゲンチセート、イセチオネート、ジ-*p*-トルオイルタルトレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、*p*-トルエンシルホネート、シクロヘキシルスルファメート、キネート、アミノ酸のエステル等が含まれる。同様に、アミン基を含む化合物は、アミン化合物へのインビボでの加水分解によって転換されるアミドとして投与することができる。

【００６３】

「反復単位」は、ある特定の物質（例えば、有機、無機、または有機金属であるかにかかわらず、骨格及び／またはポリマー）の最も単純な構造的な実体である。ポリマー鎖の事例において、反復単位は、ネックレスのビーズのように鎖に沿って連続的に一緒に連結される。例えば、ポリエチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）_n 中で、反復単位は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、下付きの「n」は重合度（すなわち一緒に連結される反復単位の数）を表わす。「n」についての値が定義されないままの場合、または「n」が存在しない場合に、それは単純に角括弧内の式の反復に加えて、物質のポリマー性の性質を指定する。反復単位概念は、反復単位間の接続が三次元的に延長するところ（金属有機骨格、修飾されたポリマー、熱硬化性ポリマーなど等中で）へ等しく適用される。

【００６４】

本出願の文脈において、「選択的に」は、５０％を超える化合物の活性が指摘された位置で示されることを意味する。一方、「優先的に」は、７５％を超える化合物の活性が指摘された位置で示されることを意味する。

【００６５】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じ他の原子へ結合されるが、三次元ではそれらの原子の立体配置は異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、互いの鏡像（左手及び右手のような）である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオ異性体」は鏡像異性体でない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、キラル中心（立体中心または立体生成中心とも称される）を含有し、キラル中心は、任意の２つの基の交換が立体異性体をもたらすような基を有する分子中の任意の点であるが、必ずしも原子ではない。有機化合物において、キラル中心は、典型的には炭素、リンまたは硫黄原子であるが、有機化合物及び無機化合物中の立体中心である他の原子についても可能である。分子は複数の立体中心を有することができ、そのことにより多くの立体異性体を得られる。その立体異性が四面体の立体生成中心（例えば四面体炭素）に起因する化合物において、仮説的に可能な立体異性体の総数は、nが、四面体の立体中心の数である、 2^n を上回らないだろう。対称のある分子は、多くの場合最大可能な数よりもより少ない立体異性体を有する。鏡像異性体の５０：５０混合物はラセミ混合物と称される。あるいは、１つの鏡像異性体が５０％を超える量で存在するように、鏡像異性体の混合物は鏡像異性体的に濃縮することができる。典型的には、鏡像異性体及び／またはジアステレオ異性体は、当技術分野において公知の技法を使用して分割または分離することができる。任意の立体中心または立体化学が定義されていないキラリティーの軸については、四面体の立体生成中心に関して、キラリティーの立体中心または軸は、そのR型、S型、

10

20

30

40

50

または R 型及び S 型の混合物（ラセミ混合物及び非ラセミ混合物が含まれる）で存在することができることが企図される。本明細書において使用される時、「他の立体異性体を実質的にない」という表現は、組成物が 15% 以下、より好ましくは 10% 以下、さらにより好ましくは 5% 以下、または最も好ましくは 1% 以下の別の立体異性体を含むことを意味する。

【0066】

「治療」または「治療すること」には、（１）疾患の病理若しくは症候を経験若しくは提示する対象若しくは患者において、疾患を阻害すること（例えば病理及び／または症候の更なる発症を阻止すること）、（２）疾患の病理若しくは症候を経験若しくは提示する対象若しくは患者において、疾患を寛解すること（例えば病理及び／または症候を回復させること）、及び／または（３）疾患の病理若しくは症候を経験若しくは提示する対象若しくは患者において、疾患の任意の測定可能な減少を達成すること、が含まれる。

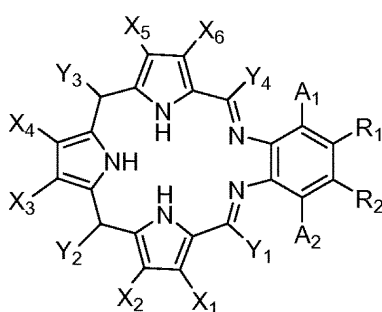
【0067】

上記の定義は、参照により本明細書に援用される任意の参照中の任意の矛盾する定義に取って代わる。しかしながら、ある特定の用語が定義されるという事実は、定義されない任意の用語が不明確であることを示すと判断されるべきでない。むしろ、使用されるすべての用語は、当業者が範囲を認識することができ、本発明を実践することができるような観点で本発明を記載すると考えられる。

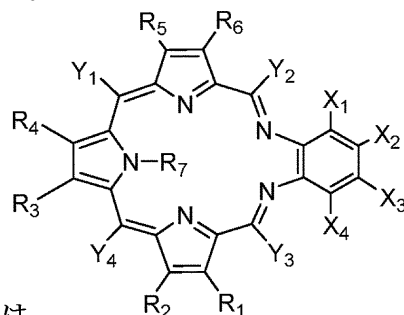
【0068】

B. 本発明の化合物

いくつかの態様において、本発明は、式：



(IA) 若しくは



(IB)

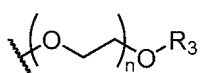
の化合物、またはその酸化金属錯体、薬学的に許容される塩、若しくは互変異性体に関し、
式中、

R_1 及び R_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1 ~ 20 でありかつ R_3 は水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

A_1 及び A_2 は各々独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル ($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、置換されたアルコキシ ($C \leq 12$)、または



から選択され、ここで、 n は 1 ~ 20 でありかつ R_3 は水素、アルキル ($C \leq 6$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 6$)、または白金 (IV) キレート基であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 は各々独立して、水素、ハロ、アルキル ($C \leq 12$)、アリール

($C \leq 12$)、置換されたアルキル ($C \leq 12$)、または置換されたアリール ($C \leq 12$) から選択され；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は各々独立して、

水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、カルボキシ、ニトロ、若しくはシアノ、

アルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

白金 (IV) キレート基

から選択され；

R_7 は、

水素、

アルキル ($C \leq 8$)、シクロアルキル ($C \leq 8$)、アルケニル ($C \leq 8$)、シクロアルケニル ($C \leq 8$)、アルキニル ($C \leq 8$)、アルコキシ ($C \leq 8$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

アミノ保護基

であり；

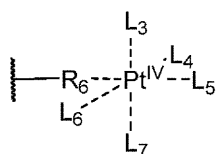
但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のうちの少なくとも1つは、白金 (IV) キレート基である。本明細書において使用される時、使用することができる白金 (IV) キレート基には、式： $-A_3-X_7-A_4-R_4$ の錯体が含まれ、

式中、

A_3 及び A_4 は各々独立して、アルカンジイル ($C \leq 12$)、アルケンジイル ($C \leq 12$)、アレージイル ($C \leq 12$)、アルコキシジイル ($C \leq 12$)、アルキルアミノジイル ($C \leq 12$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、

X_7 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、または $-NR_5C(O)-$ であり、ここで、 R_5 は、水素、アルキル ($C \leq 6$)、または置換されたアルキル ($C \leq 6$) である) であり、

R_4 は、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、ジカルボキシ、または



であり、

ここで、

R_6 は、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、またはジカルボキシであり、

L_3 、 L_4 、 L_5 、及び L_6 は各々、

アクア、アンモニア、ナイトレート、スルフェート、ハライド、ヒドロキシド、ホスフェート、またはグルコース-6-リン酸、

アルキルアミン ($C \leq 12$)、シクロアルキルアミン ($C \leq 12$)、ジアルキルアミン ($C \leq 18$)、ジシクロアルキルアミン ($C \leq 18$)、アリールアミン ($C \leq 12$)、ジアリールアミン ($C \leq 18$)、ジアミノアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノシクロアルカン ($C \leq 12$)、ジアミノアレーン ($C \leq 12$)、ヘテロアレーン ($C \leq 12$)、アルキルカルボキシレート ($C \leq 12$)、アルキルジカルボキシレート ($C \leq 18$)、アリールカルボキシレート ($C \leq 12$)、アリールジカルボキシレート ($C \leq 18$)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型

から独立して選択される配位子である。

【0069】

更に、酸化金属錯体は、式：

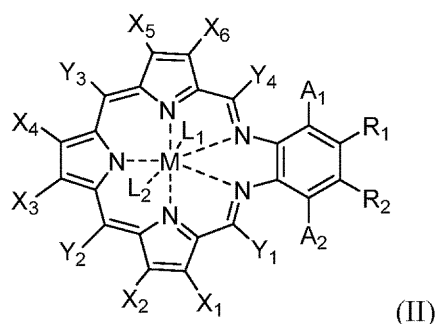
10

20

30

40

50



(II)

10

、またはその薬学的に許容される塩を有し得、
式中、

R_1 、 R_2 、 A_1 、 A_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 は、上記で定義される通りであり；

M は、一価金属イオン、二価金属イオン、または三価金属イオンであり；かつ

L_1 及び L_2 は各々、存在しないか、またはフルオリド、クロリド、ブロミド、カルボネート、ヒドロキシド、パークロレート、ナイトレート、スルフェート、トリフルオロメチルスルフォナート、アセチルアセトネート、アセテート、若しくはトリフルオロアセテートから独立して選択されるアニオン性配位子であり；

但し、 M が一価金属イオンである場合、 L_1 及び L_2 は存在せず、かつ M が二価金属イオンである場合、 L_1 または L_2 は存在しない。

20

【0070】

本開示によって提供される化合物は、例えば上記の本発明の要約セクション及び以下の請求項中で示される。それらは実施例セクション中で略述される方法を使用して行うことができる。これらの方法は、当業者によって適用されるような有機化学の原理及び技法を使用して、更に修飾及び至適化することができる。かかる原理及び技法は、例えば March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007) (それは参照により援用される) 中で教示される。

【0071】

30

本発明の化合物は、1つまたは複数の非対称的に置換される炭素原子または窒素原子を含有し、光学活性体またはラセミ体において単離され得る。したがって、具体的な立体化学または異性体が具体的に示されない限り、化学式のすべてのキラル体、ジアステレオマー体、ラセミ体、エピマー体、及びすべての幾何学的異性体が意図される。本開示の文脈において、金属錯体は、それらの異性体の各々中の配位子を再構成して他の異性体を形成することができるように存在し得る。化合物は、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物ならびに個々のジアステレオ異性体として生じ得る。いくつかの実施形態において、単一ジアステレオ異性体を得られる。本発明の化合物のキラル中心はS立体配置またはR立体配置を有することができる。加えて、金属中心の立体異性体（金属イオンの周囲の配位子の様々な配置から生じる白金(IV)カチオンが含まれる）も企図される。

40

【0072】

本発明の化合物の表現に使用される化学式は、典型的には恐らく複数の異なる互変異性体のうちの1つのみを示すだろう。例えば、多くのタイプのケトン基は、対応するエノール基との平衡で存在することが公知である。同様に、多くのタイプのイミン基は、エナミン基との平衡で存在する。どの互変異性体が所与の化合物について図示されるかにかかわらず、及びどれが最も多いかにかかわらず、所与の化学式のすべての互変異性体が意図される。

【0073】

本発明の化合物は、本明細書またはその他において明示される適応症における使用のた

50

めであるかどうかにかかわらず、それらが、先行技術の公知の化合物よりも、より有効である、より毒性がない、より長時間作用型である、より強力である、より少ない副作用である、より容易に吸収される、及び／若しくはより良好な薬物動態プロファイル（例えば、より高い経口生物学的利用能及び／またはより低いクリアランス）を有する、ならびに／または他の有用な薬理学的特性、物理的特性、若しくは化学的特性を有する、という利点も有することができる。

【0074】

加えて、本発明の化合物を構成する原子は、かかる原子の同位体をすべて含むことが意図される。同位体には、本明細書において使用される時、同じ原子番号だが異なる質量数を有するそれらの原子が含まれる。一般的な例として、及び限定されずに、水素の同位体には三重水素及び重水素が含まれ、炭素の同位体には ^{13}C 及び ^{14}C が含まれる。加えて、本発明中の金属イオンは、特に断りのない限り異なる酸化状態を有することができる。本明細書において使用される時、金属原子上の電荷は、上付き文字（白金 $^{\text{IV}}$ 等）としてまたは括弧（白金（IV）等）を使用して表わすことができる。これらの2つの形態は同一であると、当業者に認識されるだろう。1つの形態が本出願中の1つの場所で酸化状態を記載するために本出願において使用されても、他の形態は本出願中の他の場所で使用できることが企図される。

【0075】

本発明の化合物はプロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグが医薬品の多数の所望される品質（例えば可溶性、生物学的利用能、製造性など）を高めることが公知であるので、本発明のいくつかの方法において用いられる化合物は、所望されるならばプロドラッグ形態で送達することができる。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグに加えてプロドラッグを送達する方法を企図する。本発明において用いられる化合物のプロドラッグは、ルーチンの操作でまたはインビボでのいずれかで親化合物へ修飾が切断されるように化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。したがって、プロドラッグは、例えば本明細書において記載される化合物を含み、その化合物中のヒドロキシ基、アミノ基、またはカルボキシ基は、プロドラッグが対象へ投与される時に切断されてそれぞれヒドロキシ酸、アミノ酸、またはカルボン酸を形成する任意の基へ結合される。

【0076】

塩が全体として薬理学的に許容される限り、本明細書において提供される化合物の任意の塩形態の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンが重要ではないことを認識するべきである。薬学的に許容される塩の追加の例ならびにそれらの調製の方法及び使用は、*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*（2002）（参照により本明細書に援用される）中で提示される。

【0077】

有機化学の当業者は、多くの有機化合物が、それらが反応する溶媒、またはそれらが沈殿若しくは結晶化する溶媒と錯体を形成できることを認識するだろう。これらの錯体は「溶媒和物」として公知である。例えば、水との錯体は「水和物」として公知である。本明細書において提供される化合物の溶媒和物は、本発明の範囲内である。多くの有機化合物が2つ以上の結晶形態で存在できることも、有機化学の当業者によって認識されるだろう。例えば、結晶形態は、溶媒和物間で変動し得る。したがって、本明細書において提供される化合物のすべての結晶形態またはその薬学的に許容される溶媒和物は、本発明の範囲内である。

【0078】

C. 金属化学療法用錯体

いくつかの態様において、本開示は、金属化学療法用錯体を使用する方法及び組成物を提供する。使用され得る金属化学療法用錯体のいくつかの非限定例には、白金（II）、白金（IV）、オスミウム（II）、チタン（IV）、イリジウム（III）、鉄（II）

10

20

30

40

50

)、銅(II)、ロジウム(III)、ルテニウム(II)、コバルト(III)、ガリウム(III)、ヒ素(III)、モリブデン(VI)、金(I)、金(III)、ランタン(III)、または錫(IV)が含まれる(Romero-Canelon and Sadler, 2013)。いくつかの実施形態において、これらの金属錯体を高酸化の金属含有化学療法用錯体としてより高い酸化状態において投与して、副作用を低減させる、及び／または他の薬物動態学的特性を改善することができる。いくつかの実施形態において、これらの化合物は、酸化感受性があり、したがってインビボで還元剤へ曝露された場合、還元されて、異なる酸化状態で錯体を形成するだろう。いくつかの実施形態において、これらの化合物は、還元の前の化合物よりも、還元剤への曝露後により高い細胞毒性を示す。いくつかの態様において、これらの化合物は、インシトゥーでそれらを還元して細胞毒性種を形成しなければならないので、プロドラッグである。いくつかの実施形態において、本発明は、細胞毒性形態への還元を媒介するテキサフィリン化合物と併用した、これらのプロドラッグ金属化学療法用錯体のうちの1つの使用を提供する。いくつかの実施形態において、テキサフィリンが癌細胞へ優先的に局在化するので、このプロセスは癌細胞について選択的である(米国特許第5,599,923号及び同第5,599,928号)。いくつかの実施形態において、金属化学療法用錯体は、高酸化状態の金錯体、白金錯体、オスミウム錯体、またはルテニウム錯体である。例えば、かかる高酸化状態の金属化学療法用錯体は、米国特許第4,265,823号、同第4,845,124号、同第4,870,208号、同第4,980,473号、同第5,072,011号、同第5,409,915号、同第5,624,919号、同第6,340,599号、同第6,774,254号、同第7,479,557号、同第7,655,697号、同第7,655,810号、同第8,193,175号、同第8,357,678号、同第8,481,496号、同第8,563,712号、同第8,653,132号、同第8,729,286号、同第8,748,484号、同第8,877,215号、同第8,828,984号、及び米国特許出願第2012/0164230号、同第2013/0303606号、同第2014/0221475号、同第2014/0274988号、PCT国際出願WO9824424、WO2010027428、WO2012177935、WO2014165782、中国出願CN02058576、Chenら, 2013; Hallら, 2002; Hallら, 2003; Hallら, 2012; Nemirovskiら, 2010; Novohradskyら, 2014; Shiら, 2012; Wexselblattら, 2012; Wexselblattら, 2015; Zhangら, 2012a; Zhangら, 2012b; Zhangら, 2013; Zhengら, 2015、Zhuら, 2014(それらはすべて参照により本明細書に援用される)によって教示される、いくつかの実施形態において、金属化学療法用錯体は高酸化状態の白金錯体である。特定の一実施形態において、高酸化状態の白金錯体は白金(IV)錯体である。

【0079】

D. テキサフィリン化合物

いくつかの態様において、本開示は、マクロ環へ直接結合された白金キレート基ありまたはなしのテキサフィリン化合物を含む組成物及び方法を提供し、ここでテキサフィリンは、式：

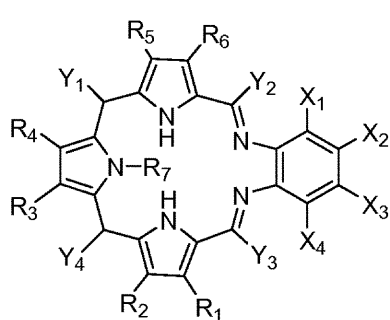
10

20

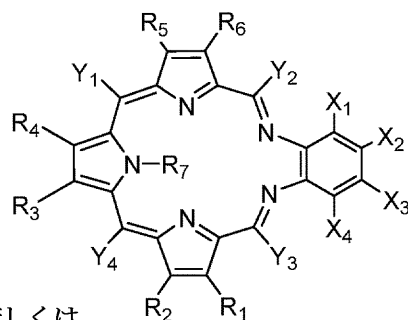
30

40

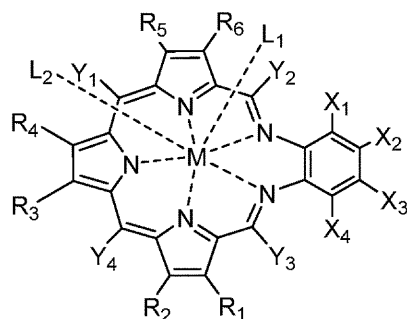
50



(IA) 若しくは



(IB) 若しくは



(II)

のマクロ環、またはその薬学的に許容される塩若しくは互変異性体であり、
式中、

$Y_1 \sim Y_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、若しくはヒドロキシアミノ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、アルキルチオ ($C \leq 12$)、アリールチオ ($C \leq 12$)、アルキルスルフィニル ($C \leq 12$)、アリールスルフィニル ($C \leq 12$)、アルキルスルホニル ($C \leq 12$)、アリールスルホニル ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型

から選択されるか、または

$R_1 \sim R_6$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が $1 \sim 20$ でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$) である、PEG 部分、または白金 (IV) キレート基

から選択され；

R_7 は、

水素、

アルキル ($C \leq 8$)、シクロアルキル ($C \leq 8$)、アルケニル ($C \leq 8$)、シクロアルケニル ($C \leq 8$)、アルキニル ($C \leq 8$)、アルコキシ ($C \leq 8$)、若しくはこれらの基のうちの

10

20

30

40

50

いずれかの置換型、または
アミノ保護基
であり；

$X_1 \sim X_4$ は各々独立して、

水素、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、若しくはニトロ、

アルキル ($C \leq 12$)、シクロアルキル ($C \leq 12$)、アルケニル ($C \leq 12$)、シクロアルケニル ($C \leq 12$)、アルキニル ($C \leq 12$)、アリール ($C \leq 12$)、アラルキル ($C \leq 12$)、ヘテロアリール ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルキル ($C \leq 12$)、アシル ($C \leq 12$)、アルコキシ ($C \leq 12$)、アシルオキシ ($C \leq 12$)、アリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロアリールオキシ ($C \leq 12$)、ヘテロシクロアルコキシ ($C \leq 12$)、アミド ($C \leq 12$)、アルキルアミノ ($C \leq 12$)、ジアルキルアミノ ($C \leq 12$)、若しくはこれらの基のうちのいずれかの置換型、または

式： $-(OCH_2CH_2)_nOR_8$ であり、式中、 n が1～20でありかつ R_8 が、水素、アルキル ($C \leq 8$)、若しくは置換されたアルキル ($C \leq 8$)である、PEG部分、または白金(IV)キレート基

から選択され；

L_1 及び L_2 は各々独立して、存在しないか、または中性配位子若しくはアニオン性配位子であり；

M は金属イオンであり；かつ

但し、 L_1 及び L_2 は、金属イオン上の電荷のバランスをとるために十分な様式で、存在するかまたは存在しない。

【0080】

テキサフィリンの追加の非限定例は、米国特許第4,935,498号、同第5,252,270号、同第5,272,142号、同第5,292,414号、同第5,369,101号、同第5,432,171号、同第5,439,570号、同第5,504,205号、同第5,569,759号、同第5,583,220号、同第5,587,463号、同第5,591,422号、同第5,633,354号、同第5,776,925号、同第5,955,586号、同第5,994,535号、同第6,207,660号、同第7,112,671号、及び同第8,410,263号（それらはすべて参照により本明細書に援用される）によって教示される。本明細書において「テキサフィリン化合物」という用語が使用される場合、それは、その酸化型及び還元型の両方でのテキサフィリン、メタロテキサフィリンまたはこれらのグループのうちのいずれかを指すことができる。当業者によって公知であるように、金属イオンが結合される場合、テキサフィリンは酸化を受けていることが公知である。この現象は、米国特許第5,504,205号、Shimanovichら、2001及びHannahら、2001（それらのすべては参照により本明細書に援用される）中で記載される。このプロセスはテキサフィリン化合物のメタル化と結びつけられるので、これらの化合物は、還元されたマクロ環の式の酸化されたメタル化誘導体として、本明細書において参照される。

【0081】

いくつかの態様において、本開示は、テキサフィリン化合物のメタル化形態の組成物及び使用の方法を提供する。いくつかの実施形態において、メタル化形態の金属は遷移金属である。いくつかの実施形態において、金属は、 $2+$ 酸化状態または $3+$ 酸化状態における金属イオンである。いくつかの実施形態において、金属はアクチニドまたはランタニドである。いくつかの実施形態において、金属はルテチウムまたはガドリニウムである。いくつかの実施形態において、金属原子はガドリニウムである。いくつかの態様において、テキサフィリン化合物は還元剤と同時に投与される。いくつかの実施形態において、還元剤は2電子供与体である。いくつかの実施形態において、還元剤は、アスコルビン酸ナトリウム、チオレドキシン還元酵素、白金(II)イオン若しくは白金(II)錯体、または生体チオール（システイン、ホモシステイン、またはグルタチオンが含まれるがこれらに限定されない）である。光還元もテキサフィリン化合物と併用して使用することができ

10

20

30

40

50

る。

【0082】

E. 過剰増殖性疾患

過剰増殖性疾患は、細胞を制御不可能に複製させる任意の医学的障害と関連させることができるが、典型的な例は癌である。癌の鍵となる要素の1つは、細胞の正常なアポトーシスの周期が中断されるということであり、したがって、細胞のアポトーシスをもたらず薬剤は、これらの疾患の治療のための重要な治療用薬剤である。それゆえ、本開示において記載されるテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物は、癌の治療において有効であり得る。

【0083】

実施形態に記載の化合物により治療される癌細胞には、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯茎、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽腔、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、脾臓、精巣、舌、子宮頸部、または子宮からの細胞が含まれ得るが、これらに限定されない。加えて、癌は、具体的には以下の組織学的タイプ、すなわち悪性新生物；癌腫；未分化癌腫；巨細胞癌及び紡錘体細胞癌；小細胞癌；乳頭状癌；扁平上皮細胞癌；リンパ上皮癌；基底細胞癌；毛母癌；移行上皮癌；乳頭状移行上皮癌；腺癌；悪性ガストリン産生腫瘍；胆管癌；肝細胞癌；混合型肝癌；索状腺癌；腺様嚢胞癌；腺腫性ポリープ内腺癌；家族性大腸腺腫性ポリポーシス；固形癌；悪性カルチノイド腫瘍悪性；細気管支－肺胞性腺癌；乳頭腺癌；嫌色素性癌；好酸性細胞癌；好酸性腺癌；好塩基性癌；透明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾胞状腺癌；乳頭状濾胞状腺癌；非被包性硬化癌；副腎皮質癌；類内膜癌；皮膚付属器癌；アポクリン腺癌；皮脂腺癌；耳垢腺癌；粘液性類表皮癌；嚢胞腺癌；乳頭状嚢胞腺癌；乳頭状漿液性嚢胞腺癌；粘液嚢胞腺癌；粘液腺癌；印環細胞癌；浸潤腺管癌；髓様癌；小葉癌；炎症性癌；乳房パジェット病；腺房細胞癌；腺扁平上皮癌；扁平上皮化生を伴う腺癌；悪性胸腺腫；悪性卵巣間質性腫瘍；悪性卵胞膜腫；悪性顆粒膜細胞腫；悪性男性胚腫；セルトリ細胞腫；悪性ライディッヒ細胞腫；悪性脂質細胞腫瘍；悪性傍神経節腫；悪性乳房外傍神経節腫；クロム親和性細胞腫；グロムス血管肉腫；悪性黒色腫；メラニン欠乏性黒色腫；表在拡大型黒色腫；巨大色素性母斑内悪性黒色腫；類上皮細胞黒色腫；悪性青色母斑；肉腫；線維肉腫；悪性線維性組織球腫；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児性横紋筋肉腫；胞巣状横紋筋肉腫；間質肉腫；悪性混合腫瘍；ミュー管混合腫瘍；腎芽腫；肝芽腫；癌肉腫；悪性間葉腫；悪性ブレンナー腫瘍；悪性葉状腫瘍；滑膜肉腫；悪性中皮腫；未分化胚細胞腫；胎児性癌；悪性奇形腫；悪性卵巣甲状腺腫；絨毛腫；悪性中腎腫；血管肉腫；悪性血管内皮腫；カボジ肉腫；悪性血管周囲細胞腫；リンパ管肉腫；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；軟骨肉腫；悪性軟骨芽細胞腫；間葉性軟骨肉腫；骨巨細胞腫；ユーイング肉腫；悪性歯原性腫瘍；エナメル上皮歯牙肉腫；悪性エナメル上皮腫；エナメル上皮線維肉腫；悪性松果体腫；脊索腫；悪性神経膠腫；上衣腫；星細胞腫；原形質性星細胞腫；原線維性星細胞腫；星芽細胞腫；神経膠芽細胞腫；乏突起膠腫；乏突起膠芽細胞腫；原始神経外胚葉；小脳肉腫；神経節芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅神経原腫瘍；悪性髄膜腫；神経線維肉腫；悪性神経鞘腫；悪性顆粒細胞腫；悪性リンパ腫；ホジキン病；ホジキン側肉芽腫；小リンパ球性悪性リンパ腫、びまん性大細胞型悪性リンパ腫；濾胞性悪性リンパ腫菌状息肉腫；他に規定された非ホジキンリンパ腫；悪性組織球症；多発性骨髓腫；肥満細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞性白血病；骨髓性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；肥満細胞性白血病；巨核芽球性白血病；骨髓性肉腫；及び有毛細胞白血病であり得るが、これらに限定されない。ある特定の態様において、腫瘍には、骨肉腫、血管肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、ユーイング肉腫、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫または白血病が含まれ得る。

【0084】

F. 薬学的製剤及び投与経路

かかる治療を必要とする哺乳類への投与のために、本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物コンジュゲートは、適応投与経路に適切な1つまたは複数の

10

20

30

40

50

賦形剤と通常組み合わせられる。本発明のテキサフィリン及び白金（ⅠⅤ）類似体ならびに組成物は、好都合な投与のために、ラクトース、ショ糖、デンプンパウダー、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム塩及びカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ならびに／またはポリビニルアルコールと混合され、錠剤化またはカプセル化され得る。あるいは、コンジュゲートは、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、胡麻油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、及び／または様々なバッファー中で溶解され得る。他の賦形剤及び投与モードは、薬学技術分野において広く周知である。

10

【0085】

本発明において有用な薬学的組成物は、従来の薬学的操作（滅菌等）を行うことができ、及び／または従来の薬学的担体及び賦形剤（保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、バッファーなど等）を含有することができる。

【0086】

本発明のテキサフィリン及び白金（ⅠⅤ）類似体ならびに組成物は、多様な方法によって（例えば経口的にまたは注射（例えば、皮下、静脈内、腹腔内など））によって投与することができる。投与経路に依存して、新規のコンジュゲートを物質中にコートして、酸及び化合物を不活性化し得る他の天然の条件の作用から化合物を保護することができる。それらは、疾患部位または創傷部位の連続的な灌流／点滴によっても投与され得る。

20

【0087】

非経口投与以外によって治療用化合物を投与するために、本発明のテキサフィリン及び白金（ⅠⅤ）類似体ならびに組成物を不活性化を防止する物質によりコートすること、または本発明のテキサフィリン及び白金（ⅠⅤ）類似体ならびに組成物を不活性化を防止する物質と共投与することが必要だろう。例えば、治療用化合物は、適切な担体（例えばリポソーム）または希釈剤中で患者へ投与することができる。薬学的に許容される希釈剤には、生理食塩水及び水性バッファー溶液が含まれる。リポソームには、従来のリポソームに加えて水中油中水型CGFエマルションも含まれる。加えて、Trapasol（登録商標）、Travasol（登録商標）、シクロデキストリン及び他の薬物担体分子も、本開示のテキサフィリン及び白金（ⅠⅤ）類似体ならびに組成物と組み合わせて使用することができる。本開示の化合物は、糖水溶液中のポリエチレングリコール及びポロキサマーの組成物と共に有機溶媒（ジメチルアセトアミド等）を使用して、薬物担体としてのシクロデキストリンとともに製剤化され得ることが企図される。いくつかの実施形態において、有機溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、または他の生物学的に適合性のある有機溶媒である。加えて、組成物は、ポリエチレングリコールポリマー（PEG100、PEG200、PEG250、PEG400、PEG500、PEG600、PEG750、PEG800、PEG900、PEG1000、PEG2000、PEG2500、PEG3000、またはPEG4000等）により希釈され得る。加えて、組成物は、1つまたは複数のポロキサマー組成物（ポロキサマーは2つの親水性ポリオキシエチレン基及び疎水性ポリオキシプロピレンまたはこれらの基の置換型を含有する）を更に含み得る。この混合物は、糖水溶液（5%のデキストロース水溶液）を使用して更に希釈され得る。

30

40

【0088】

本発明のテキサフィリン及び白金（ⅠⅤ）類似体ならびに組成物は、非経口的、腹腔内、髄腔内、または脳内でも投与することができる。分散物は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール及びその混合物ならびに油中で調製することができる。貯蔵及び使用の通常の条件下で、これらの調製物は保存剤を含有して微生物の増殖を防止することができる。

【0089】

注射可能な使用のために適切な薬学的組成物には滅菌水溶液（水溶性の場合）または分

50

散物が含まれ、滅菌注射可能溶液または分散物の即時調製のための滅菌された粉末も想定される。すべての事例において、組成物は滅菌されなくてはならず、容易な注入可能性が存在する程度に流動性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的でなくてはならないし、微生物（細菌及び真菌等）の混入作用に対して保存されなくてはならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコールならびに同種のもの等）、適切なその混合物、及び植物油を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えばコーティング（レシチン等）の使用によって、分散物の事例において要求される粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤（例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル及び同種のもの）によって達成することができる。多くの事例において、組成物中に等張剤（例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトール及びソルビトール等の多価アルコール）を含むことは好ましいだろう。注射可能な組成物の長期吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤（例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチン）を含めることによって成し遂げることができる。

【0090】

滅菌注射可能溶液は、必要に応じて上記で列挙された成分のうちの1つまたは組み合わせと共に、適切な溶媒中に要求される量で本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物を取り込み、続いて濾過滅菌することによって、調製することができる。一般的に、分散物は、基本的な分散媒及び上記で列挙されたものからの要求される他の成分を含有する、滅菌された担体の中へ治療用化合物を取り込むことによって調製される。滅菌注射可能溶液の調製物のために滅菌された粉末の事例において、調製の好ましい方法は真空乾燥及び凍結乾燥であり、それは、活性成分（すなわち治療用化合物）とそれに加えて事前に濾過滅菌されたその溶液からの任意の追加の所望される成分の粉末をもたらす。

【0091】

本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物は、例えば不活性希釈剤または吸収可能な食用担体と共に経口的に投与することができる。治療用化合物及び他の成分は、ハードシェルゼラチンカプセル若しくはソフトシェルゼラチンカプセル中に封入することもできるか、錠剤へと圧縮することもできるか、または対象の食事の中へ直接取り込むこともできる。経口療法の投与のために、コンジュゲートは賦形剤と共に取り込まれ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁物、シロップ、ウエハー等の形態で使用することができる。組成物及び調製物中の治療用化合物のパーセンテージは当然変動され得る。かかる治療法的に有用な組成物中の本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物の量は、適切な投薬量が得られるようなものである。

【0092】

投与の容易性及び投薬量の均一性のために、非経口組成物を投薬単位形態で製剤化することは特に有利である。投薬量単位形態は、本明細書において使用される時、治療される対象のための一体型投薬量として適した物理的に分離した単位を指し；各々の単位は、要求される薬学的担体と共同して所望される治療的な効果を産生するように計算された既定の量の本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物を含有する。本発明の投薬量単位形態のための規格は、（a）テキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに本発明の組成物の固有の特徴、ならびに達成される特定の治療的な効果と、（b）患者における選択された病態の治療のためのかかる治療用化合物を調合する当技術分野に本来存在する制限とによって決定され、それらに直接依存する。

【0093】

治療用化合物は、皮膚、眼、または粘膜へも局所的に投与することができる。あるいは、肺への局所的送達が所望されるならば、治療化合物は乾燥粉末またはエアロゾル製剤における吸入によって投与することができる。

【0094】

本開示で記述される本発明のテキサフィリン及び白金（I V）類似体ならびに組成物は、患者における病態と関連する病態を治療するのに十分な治療的に有効な投薬量で投与される。例えば、本発明のテキサフィリン及び白金（I V）類似体ならびに組成物の有効性は、ヒトでの疾患の治療における有効性の予測であり得る動物モデル系（実施例及び図面において示されるモデル系等）において評価することができる。

【0095】

対象へ投与される本開示のテキサフィリン及び白金（I V）類似体ならびに組成物または本開示のコンジュゲートを含む組成物の実際の投薬量は、物理的因子及び生理的因子（年齢、性別、体重、病態の重症度、治療されている疾患のタイプ、事前または同時の治療法的介入、対象の特発性疾患、及び投与の経路等）によって決定することができる。これらの因子は当業者によって決定することができる。投与に責任のある実施者は、典型的には個々の対象についての組成物中の活性成分の濃度及び適切な用量を決定するだろう。投薬量は任意の合併症の事象において個々の医師によって調整することができる。

【0096】

有効な量は、1日または数日間での毎日の1つまたは複数の用量の投与において、約1 mg / kg ~ 約50 mg / kg で典型的には変動するだろう（投与のモード及び上記で考察した因子に当然依存して）。いくつかの特定の実施形態において、量は1日あたり5,000 mg 未満であり、1日あたり10 mg ~ 4500 mg の範囲である。

【0097】

有効な量は、10 mg / kg / 日未満、50 mg / kg / 日未満、100 mg / kg / 日未満、250 mg / kg / 日未満であり得る。それは、あるいは1 mg / kg / 日 ~ 250 mg / kg / 日の範囲であり得る。

【0098】

他の非限定例において、用量は、1投与あたり、約0.1 mg / kg / 体重、約1 mg / kg / 体重、約10 g / kg / 体重、約50 g / kg / 体重、またはそれ以上、及びその中の導出可能な任意の範囲からなり得る。本明細書において列挙される数値からの導出可能な範囲の非限定例において、約1 mg / kg / 体重 ~ 約50 mg / kg / 体重、約5 g / kg / 体重 ~ 約10 g / kg / 体重などの範囲は、上記の数値に基づいて投与することができる。

【0099】

ある特定の実施形態において、本開示の薬学的組成物は、例えば少なくとも約0.1%の本開示中に記載されるコンジュゲートを含むことができる。他の実施形態において、本開示の化合物は、約0.25% ~ 約75%の間、約25% ~ 約60%の間、または約1% ~ 約10%の間の単位重量、例えば及びその中の導出可能な任意の範囲であり得る。

【0100】

薬剤の単一用量または複数用量が企図される。複数の用量の送達についての所望される時間間隔は、ルーチンを超えない実験を用いて当業者によって決定することができる。一例として、対象はおよそ12時間の間隔で毎日2用量投与され得る。いくつかの実施形態において、薬剤は1日1回投与される。

【0101】

化合物はルーチンのスケジュールで投与することができる。本明細書において使用される時、ルーチンのスケジュールとは既定の示される期間を指す。スケジュールがあらかじめ決定される限り、ルーチンのスケジュールは同一であるか、または異なる長さの期間を包含することができる。例えば、ルーチンのスケジュールは、1日2回、毎日、2日ごとに、3日ごとに、4日ごとに、5日ごとに、6日ごとに、毎週ベース、毎月ベース、または日若しくは週の任意の定められたその間の数の投与を、含み得る。あるいは、あらかじめ決定されるルーチンのスケジュールは、第1の週で間1日2回ベース、続いて数か月間で毎日ベースなどでの投与を含み得る。他の実施形態において、本発明は、薬剤が経口的に採取され得ること、及びタイミングが食物摂取に依存してもしなくてもよいことを規定

する。したがって、例えば、薬剤は、対象がいつ食べたか、または食べるだろうにかかわらず、毎朝及び／または毎晩服用することができる。

【0102】

G. 組み合わせ療法

いくつかの態様において、本開示は、テキサフィリン化合物及び高酸化状態の金属化学療法剤（白金（IV）錯体等）の組成物を提供する。これらの薬剤が同時に投与できることが企図される。これらの組成物は、両方の薬剤と一緒に投与されるように、両方の薬剤による単位用量として製剤化され得る。他の態様において、テキサフィリン化合物は、数分～約1週間の期間で、高酸化状態の金属化学療法剤の前に投与することができる。いくつかの実施形態において、期間は約1時間～約24時間である。したがって、期間は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、27、30、33、36若しくは48時間、またはその中の導出可能な任意の範囲であり得る。他の実施形態において、高酸化金属化学療法剤は、同様の期間でテキサフィリン化合物の前に投与することができる。

【0103】

単独療法として使用されることに加えて、本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物は、組み合わせ療法における使用も見出すことができる。効果的な組み合わせ療法は、同時に投与される両方の薬剤を含む単一の組成物若しくは薬理的製剤により、または2つの別個の組成物若しくは製剤により達成することができ、1つの組成物はテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物を含み、他方は第2の薬剤を含む。他の治療法様式は、本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物の投与の前、それと同時に、またはそれに続いて投与することができる。本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物を使用する治療法は、分からの週の範囲の間隔で他の薬剤の投与に先行または後続し得る。他の薬剤及び本開示の化合物または組成物が分離して投与される実施形態において、各々の薬剤が有利に組み合わせ効果をまだ発揮することができるように、有意な期間は各々の送達の時間の間に終了しなかったことが、一般的に保証されるだろう。かかる例において、本発明のテキサフィリン及び白金（IV）類似体ならびに組成物と他の治療用薬剤を互いに約12～24時間以内で、及びより好ましくは互いに約6～12時間以内で、最も好ましくは約12時間だけの遅延時間で、典型的には投与することが企図される。しかしながら、いくつかの状況において、治療のための期間の有意な延長を所望することができるが、その場合、数日（2、3、4、5、6または7）～数週間（1、2、3、4、5、6、7または8）が、それぞれの投与の間に経過する。

【0104】

本開示のテキサフィリン-白金（IV）コンジュゲート若しくはテキサフィリン化合物及び高酸化金属化学療法剤の組成物または他の薬剤の1つより多い投与が所望されるであろうことも考えられる。この点に関して、様々な組み合わせを用いることができる。例証として、本開示の化合物が「A」であり、他の薬剤が「B」である場合、3回及び4回の全投与に基づく以下の順列が例示的なものである：

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B B/A/A A/B/B B/B/B/A B/B/A/B

A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B B/B/B/A

A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A A/B/B/B B/A/B/B B/B/A/B

。他の組み合わせが同様に企図される。本発明において使用できる薬物の非限定例には、癌または過剰増殖性の障害若しくは疾患の治療において利益であることが公知である任意の薬物が含まれる。いくつかの実施形態において、癌標的免疫療法、放射線療法、化学療法または手術と、本発明のテキサフィリン-白金（IV）コンジュゲートまたはテキサフ

イリン化合物及び高酸化状態の金属化学療法剤の組成物の組み合わせが企図される。上述の方法のうちの1つより多い（特異的な治療法のうちの1つ以上より多いタイプが含まれる）と、本開示のテキサフィリンー白金（IV）コンジュゲート、テキサフィリン化合物及び高酸化状態の金属化学療法剤の組成物の組み合わせも企図される。いくつかの実施形態において、免疫療法は、HER2/neuを標的とするモノクローナル抗体（トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、ペバシズマブ（Avastin（登録商標））、セツキシマブ（Eribix（登録商標））、及びパニツムマブ（Vectibix（登録商標））等）、またはコンジュゲートされた抗体（イブリツモマブ・チウクセタン（Zevalin（登録商標））、トシツモマブ（Bexxar（登録商標））、ブレンツキシマブ・ベドチン（Adcetris（登録商標））、アドーラスツズマブ・エムタンシン（Kadcyla（登録商標））、またはデニロイキン・ディティトックス（dititox）（Ontak（登録商標））等）に加えて、免疫細胞を標的とする抗体（イピリムマブ（Yervoy（登録商標））、トレメリムマブ、抗PD-1、抗4-1-BB、抗GITR、抗TIM3、抗LAG-3、抗TIGIT、抗CTLA-4、または抗LIGHT等）であることが企図される。更に、いくつかの実施形態において、本開示のテキサフィリンー白金（IV）コンジュゲート、テキサフィリン化合物及び高酸化状態の金属化学療法剤の組成物は、樹状細胞ベースの免疫療法（Sipuleucel-T（Provenge（登録商標））等）または養子T細胞免疫療法との組み合わせ療法において使用されることが想定される。

【0105】

更に、本明細書において記載される方法は、化学療法剤（PR-171（Kyprolis（登録商標））、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））、アントラサイクリン、タキサン、メトトレキサート、ミトキサントロン、エストラムスチン、ドキシソルビン、エトポシド、ビンブラスチン、ビノレルビン、5-フルオロウラシル、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、白金（IV）錯体、トポテカン、イフォスファミド、シクロフォスファミド、エピルビン、ゲムシタビン、ビノレルビン、イリノテカン、エトポシドビンブラスチン、ペメトレキセド、メルファラン、カペシタビン、オキサリプラチン、BRAF阻害剤、及びTGF-β阻害剤等）と組み合わせ使用できることが企図される。いくつかの実施形態において、組み合わせ療法は、上記で列挙されたもの等の癌を標的とするようにデザインされる。

【0106】

いくつかの態様において、テキサフィリンー白金（IV）コンジュゲートまたはテキサフィリン化合物及び高酸化状態の金属化学療法剤の組成物は、放射線療法と併用して使用できることが企図される。放射線療法（放射線照射療法とも呼ばれる）は、電離放射線による癌及び他の疾患の治療である。電離放射線は、治療されている領域における細胞を遺伝物質の損傷によって損傷または破壊するエネルギーを蓄積し、これらの細胞が増殖し続けることを不可能にする。照射は癌細胞及び正常な細胞の両方を損傷するが、後者は自身を修復し、適切に機能することができる。

【0107】

本発明に従って使用される放射線療法には、γ線、X線、及び／または放射性同位体の腫瘍細胞への方向付けられた送達の使用が含まれるが、これらに限定されない。DNA損傷性因子の他の形態（マイクロ波及び紫外線照射等）も企図される。これらの因子のすべては、DNA、DNAの前駆物質、DNAの複製及び修復、ならびに染色体のアセンブリ及び維持に対する広範囲の損傷を誘導することは最も可能性が高い。X線のための線量範囲は、長期間（3～4週間）での50～200レントゲンの1日の用量から、2000～6000レントゲンの単一用量の範囲である。放射性同位体についての線量範囲は広く変動し、放射された照射の同位体半減期、強度及びタイプ、ならびに新生物性細胞による取り込みに依存する。

【0108】

加えて、本発明のテキサフィリンー白金（IV）コンジュゲート、テキサフィリン化合

10

20

30

40

50

物及び高酸化状態の金属化学療法剤の組成物は、超音波力学療法と組み合わせて使用されることが企図される。超音波力学療法におけるテキサフィリンの使用は、米国特許第6,207,660号（参照により本明細書に援用される）中に記載される。テキサフィリン-白金（IV）コンジュゲートまたは組成物は、超音波力学剤の投与の前に投与される。コンジュゲートまたは組成物は単一用量として投与することができるか、または時間的な間隔によって分離された2つ以上の用量として投与することができる。非経口投与が典型的であり、静脈内注射及び動脈間注射が含まれる。他の一般の投与経路も用いることができる。

【0109】

超音波はパワーアンプによって駆動される集束アレイトランスデューサーによって生成される。トランスデューサーは、直径及び球面曲率において変動して、超音波アウトプットの焦点の変動を可能にすることができる。商業的に入手可能な治療用超音波デバイスは本発明の実践において用いることができる。継続期間及び波の周波数（用いられた波のタイプが含まれる）を変動させることができ、治療の好ましい継続期間は治療する医師の判断内で症例間で変動するだろう。進行波モードパターン及び定常波パターンの両方は疾患組織の空洞化の産生に成功している。進行波を使用する場合、第二高調波は有利なことには基本波の上ヘスーパーインポーズさせることができる。

10

【0110】

本発明において用いられる好ましい超音波力学剤は、超音波、特に低強度の非温熱的超音波（すなわち、約0.1 MHz～5.0 MHzの波長内及び約3.0～5.0 W/cm²の間の強度で生成された超音波）である。

20

【0111】

更に、本発明のコンジュゲートは、光線力学療法と組み合わせて使用できることが企図される。一例として、ルテチウムテキサフィリンは、随意に5%のマンニトール（USP）中で2 mg/mlを含有する溶液中で投与される。約1.0または2.0 mg/kg～約4.0または5.0 mg/kg、好ましくは3.0 mg/kg、5.2 mg/kgの最大耐容用量（ある研究において決定された）までの投薬量を用いることができる。テキサフィリンは静脈注射によって投与され、続いて短くて数分間または約3時間～長くて約72時間または96時間の期間で待機して（達成されている治療に依存して）、光照射の投与前に、血漿及び細胞外マトリックスからの細胞内取り込み及びクリアランスを促進する。

30

【0112】

鎮静剤（例えばベンゾジアゼペン（benzodiazepene））及び麻醉性鎮痛剤の共投与は、場合によっては、閉鎖包帯下でエムラクリーム（2.5%のリドカイン及び2.5%のプリロカイン）の局所投与と一緒に、光治療前に推奨される。不快症状の低減が必要なときに、他の皮内麻醉剤、皮下麻醉剤及び局所麻醉剤も用いることができる。後続の治療はおおよそ21日後に提供することができる。治療医師は、特定の状況において特に慎重に選択し、特定の患者が治療後約1週間は明るい光を回避するように助言することができる。

【0113】

光線力学療法を用いる場合に、標的領域は、総光線量150 J/cm²について75 mW/cm²の強度で、LED機器または等価な光源（例えばQuantum Device Qbeam（商標）QB MED X M-728 Solid State Lighting System、728 nmで操作する）によって送達される約732±16.5 nm（半値全幅）での光により治療される。光治療はおおよそ33分間かかる。

40

【0114】

テキサフィリン投与に後続する光治療までの時間の至適の長さは、投与のモード、投与の形態、及び標的組織のタイプに依存して変動し得る。典型的には、テキサフィリンは、テキサフィリン、製剤、用量、点滴速度に加えて、組織のタイプ及び組織サイズに依存して、数分～数時間の期間持続する。

【0115】

50

光感作性テキサフィリンが投与された後に、治療されている組織は、テキサフィリンの吸光度に類似する波長、通常約400～500nm若しくは約700～800nmのいずれか、より好ましくは約450～500nm若しくは710～約760nm、または最も好ましくは約450～500nm若しくは約725～740nmで光照射される。光源は、レーザー、発光ダイオード、または例えばキセノンランプからのフィルターされた光であり得る。光は、局所的に、内視鏡的に、または細胞間に（例えば光ファイバースコープ経由で）施され得る。好ましくは、光はスリットランプ送達システムを使用して施される。光照射治療の間のフルエンス及び放射照度は、組織のタイプ、標的組織の深さ、及び重層された液体または血液の量に依存して変動し得る。例えば、約100J/cm²の総光エネルギーは、標的組織に依存して200mW～250mWの電力で送達することができる。

10

【0116】

本発明の一態様は、本発明の化合物を加えて使用して治療用薬剤の局在化を画像化できるということである。テキサフィリンコアにより、MRIの使用で患者による化合物の位置を決定し、テキサフィリンコアが局在化した腫瘍の特異的な位置及び辺縁を決定することが可能にされる。いくつかの態様において、テキサフィリンコアの位置を決定する能力は、より多くのまたは追加の治療的方法（手術または放射線療法等）のために有利であり得る。

【実施例】

【0117】

20

H. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含まれる。後続する実施例中で開示される技法が、本発明者によって見出された技法を代表して本発明の実践において良好に機能し、したがってその実践のための好ましいモードを構成すると判断できることは、当業者によって認識されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示された具体的な実施形態において多くの変更を行なうことができ、本発明の趣旨及び範囲から逸脱せずに、同様の結果または類似の結果をそれでもなお得ることができることを認識するべきである。

【0118】

A. 実施例1：一般的な方法及び材料

30

1. 材料

出発物質はFisher ScientificまたはSigma Aldrichから購入し、特別の定めのない限り更なる精製なしに使用した。溶媒は、溶媒精製装置システム（Vacuum Atmospheres）を使用して精製した。ジクロロメタンは、アルゴン下CaH₂上で脱水した後新規に蒸留した。反応進行は、薄層クロマトグラフィー（TLC）（TLCシリカゲル60 F254、Silicycle（登録商標）UltraPureシリカゲル）によりモニターした。テキサフィリン及び白金（IV）-テキサフィリンコンジュゲートを、どのアニオン（AcO⁻またはNO₃⁻）がガドリニウム（III）中心上の配位子として所望されるかに依存して、0.1Mの酢酸アンモニウム／1%の酢酸水溶液中または0.1Mの硝酸カリウム水溶液中のいずれかでアセトニトリルの増加勾配を使用して、10gのC-18を含有するRP-tC18 SPE（Waters Sep-Pak、waters（登録商標））カラム上で精製した。HPLC分析は、PDA検出器を装備したShimadzuの分析／分取HPLCシステム及びC18 Acclaim（商標）3nm、120Å、2.1×150mmカラム（Thermo Scientific）上で遂行した。水性（0.1%の酢酸）／アセトニトリル（0.1%の酢酸）の勾配（30～99%のアセトニトリル、20分間にわたって、0.3mL／分）を、すべてのテキサフィリン含有化合物の分析のために使用した（470nm及び740nmでの検出）。5'-GMP及び白金（II）（5'-GMP）₂（NH₃）₂の分析のために、（0.1%の酢酸）／メタノール（0.1%の酢酸）の勾配（5～55%のメタノール、20分間にわたって、0.2mL／分）を使用し、検出を254nmで行っ

40

50

た。質量分光分析は、University of Texas at Austin Mass Spectrometry Facilityにおいて実行した。低分解能及び高分解能のエレクトロスプレー質量分光（ESI-MS）分析は、Thermo Finnigan LTQ装置及びQq-FTICR（7 Telsa）装置をそれぞれ使用して実行した。元素分析はAtlantic Microlabs Inc. によって遂行した。¹H NMRスペクトルはVarian 400MHz装置を使用して記録した。

【0119】

2. EDC・HClカップリングのための一般的な手順

EDC・HCl（40mg、0.21mmol）及びN-ヒドロキシスクシンイミド NHS（24mg、0.21mmol）を、HPLC用サブミクロン濾過グレード水（4mL）中で溶解した。水（2mL）中の懸濁物としての白金錯体3（22mg、50μmol）を、混合物（「EDC・HCl+NHS」と称される）へ添加し、30分間撹拌しながら放置した。CH₃CN（5mL）中の前駆体1^{ODMT}NH₂（60mg、42μmol、RP-HPLC 保持時間=11.4分）を、先の溶液へ滴加し、反応混合物を40℃で20時間暗所で維持した。反応の進行はHPLCによってモニターした（保持時間=9分によって特徴づけられる新規ピークが形成される）。KNO₃（50mLの0.1Mの水溶液）を添加し、もたらされた溶液をC18カラム上に充填し、0.1MのKNO₃水溶液中のアセトニトリルの増加勾配による溶出を行った。単離された画分を新しいC18カラム上に充填し、水により脱塩し、純粋なメタノールにより溶出した。溶媒を真空下で除去して、暗緑色粉末として産物4を得た（26.4mg、40%）。化合物5については、同じ手順に従った。これらの化合物についての構造は図4中で見出すことができる。

【0120】

3. 光曝露

光誘導性遊離試験については、ガラスバイアル中に含有される（3または4の）水溶液を、以下の透過特性を備えた窓（Viracon（登録商標）、GL-22）の後ろで実験室において日光へ曝露した：可視光=38%、紫外線光（300~380nm）=12%。低蒸気圧水銀灯も使用した。この後者の事例において、化合物3は15分間の曝露後に還元されるが、コンジュゲート4は、同様に還元されるには15時間の露光時間を必要とした。

【0121】

4. 白金-DNA結合

サケ精子DNA（1.125mLのTris-EDTAバッファー中で500μgのDNA/mL）を、白金錯体（水溶液中で；最終比としておよそ1白金/75ヌクレオチド）と共に、37℃で暗所でまたは光へ曝露してインキュベーションした。200μLのアリコートを取り出し、40μLの10Mの酢酸アンモニウム水溶液へ直ちに添加した。試料中のDNAを-20℃で予冷した0.8mLの無水エタノールの添加によって沈殿させた。試料を1時間氷中に放置し、14000rpmで4分間遠心分離した。上清を慎重に除去し、小さなペレットを50μLのTris-EDTAバッファー中で室温で一晩溶解した。白金含有量は、Siddikら、1987及びSiddik and Newman、1988（参照として本明細書に援用される）によって記載された条件を使用して、FAAS（モデルAA300/GTA-96；Varian Instruments、Victoria、オーストラリア）によって決定した。初期の白金濃度があまりにも高かった場合、試料をHClで希釈した。DNA濃度はNanodrop ND-1000分光光度計を使用して決定した。

【0122】

5. 細胞培養

A2780株は任意の化学療法レジメンの開始前に患者の生検から確立した（Godwinら、1992）。Siddikら、1998によって記載されるように、この研究において使用される耐性細胞株（2780CP）は、A2780細胞から確立した。2つの細胞株は野生型p53の遺伝子型及び／または機能を有する。細胞を、10%のウシ胎

仔血清及び抗生物質（ $100\mu\text{g}/\text{mL}$ のストレプトマイシン及び $100\text{U}/\text{mL}$ のペニシリン）を含有するRPMI中で増殖させた。

【0123】

6. 生存率試験

A2780及び2780CPの細胞の対数期培養の増殖を、テトラゾリウム色素の還元によって査定した（Mosmann, 1983、参照により本明細書に援用される）。簡潔には、腫瘍細胞を、700（A2780）細胞／ウェル及び1000（2780CP）細胞／ウェルで、96ウェルのマイクロリットルプレート中にそれぞれ播種し、 2mM のL-グルタミン、 10% の非動化ウシ胎仔血清、抗生物質（ $200\text{U}/\text{cm}^3$ のペニシリン及び $200\mu\text{g}/\text{cm}^3$ のストレプトマイシン）を補足したRPMI 1640培地中で、一晚接着させた。24時間後に、薬物を添加した。 37°C での6日間の全インキュベーション時間後に、 $50\mu\text{L}$ の $3\text{mg}/\text{mL}$ のテトラゾリウム色素（3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド（MTT、Sigma Chemical））のストック溶液を、各々のウェルへ添加し、プレートを 37°C で4時間インキュベーションし、その後培地を除去し、ホルマザン産物をDMSO（ $50\sim 100\mu\text{L}$ ）中に溶解し、 570nm での吸光度の値をマイクロプレートリーダー（Molecular Devices、Sunnyvale、CA）を使用して測定した。吸光度の値をバックグラウンドについて補正し、次いでプレート間の比較を可能にするように無処理細胞を含有するウェルに対して正規化した。増殖抑制データをシグモイドの用量-応答曲線ヘフィッティングさせて、 IC_{50} （それは細胞増殖を 50% まで阻害する薬物濃度である）を得た。 IC_{50} は平均±標準偏差として提示される。

【0124】

実施例2；テキサフィリン白金コンジュゲートの化学

不斉白金（IV）錯体3（Lippard（Feazellら2007；Xiaoら2011；Xiaoら2012；Dharら2009）によってもともと報告されたシスプラチンの誘導体）を、コンジュゲート4及び5についての白金前駆体として選択した。この前駆体は、白金（IV）中心についての軸配位子として供すること及びアミノ官能化されたテキサフィリンコアへの容易なコンジュゲーションを可能にするものの両方ができる二官能性コハク酸部分を、含有するという利点を有する。さらに、錯体3の他の軸位置中の電子供与ヒドロキシ配位子の存在は、それに由来するコンジュゲートを、白金（IV）中心に関してカルボキシラト配位子またはハロ配位子を含有する類似体（それは生物関連条件下で迅速な加水分解を受けることが公知である）よりもより安定的にすることが予想された（Wexselblattら2013）。

【0125】

コンジュゲート4及び5の合成をスキーム2中で示す。簡潔には、MGd 1のモノアミン及びビスアミンの誘導体（Weiら2005）を、白金（IV）含有前駆体3の存在下においてカルボジイミドカップリング条件に供した。精製後に、 40% 及び 20% の収率でコンジュゲート4及び5をそれぞれ得た。

【0126】

コンジュゲート4は水中で高度に可溶性である。したがってRP-HPLCを使用して、加水分解への安定性を評価することができる。これは、 470nm （Abs₄₇₀）（出発物質4に対応するピーク）で吸収強度の減少をモニターすることによって行った（図6）。これらの試験（それは光への曝露を最小限にしながら 310K で水性溶媒中で実行した）に基づいて、同じ条件下で試験した場合に、コンジュゲート4は、第一世代の白金（II）コンジュゲート（cisTEX（2））（ $t_{1/2}=12$ 時間）よりも高い加水分解安定性（ $t_{1/2}>3$ 日間）を所有することが結論付けられた。理論により束縛されるものではないが、このより高い動態的安定性は、コンジュゲート4中に存在する白金（IV）錯体の相対的な不活性へ帰着させることができる。

【0127】

試験を行って、コンジュゲート4内の白金（IV）部分の光感受性を調査した。理論に

より束縛されるものではないが、白金（I V）錯体は還元の際して両方の軸配位子を失うという仮説が立てられる（Wexselblatt and Gibson, 2012; Wexselblattら, 2012; Sinisiら2010; Nemirovskiiら, 2010）。4の事例において、両方の軸配位子（すなわちヒドロキシル配位子及びテキサフィリンを有するサクシネート）の消失は、テキサフィリン6及びシスプラチンを生じさせるだろう。ガラスでフィルターされた日光（実施例4.1を参照）への曝露後に、出発物質は、質量分光分析及びRP-HPLC分析に基づいて、コハク酸に官能化されたテキサフィリン6について予想されるものへ対応する、新しい化合物へ転換される（ $t_{1/2}$ = 5時間、48時間後に約100%）（図6）。この娘化合物（6）は独立して合成され、直接的な共注射研究を可能にした。

10

【0128】

白金（I V）コンジュゲート4に、公知の生物学的な還元剤（アスコルビン酸ナトリウム（NaAsc）及びグルタチオン（GSH））を使用して還元を行った場合にも、テキサフィリン6が得られた。他方の還元産物（すなわちシスプラチン）は、C18 RP HPLCカラム上で6から分離された後にRP-HPLCを使用して確認された（図17）。

【0129】

コンジュゲート4及び5上にあるような白金（I V）の化学を更に理解する取り組みにおいて、 ^1H NMR分光法を使用して、テキサフィリン不含有白金（I V）錯体3上での光の効果を調査した。4または5ではなく3の選択は、これらの4または5の種の常磁性の性質によって決定された。3のスペクトルは D_2O 中で記録され、軸方向に配位されるサクシネート中に存在する4つの不斉メチレン基を含むプロトンに対応する2.58及び2.38 ppmでの2つの三重線によって特徴づけられる。暗所においては、1週間後でさえスペクトルにおける変化は観察されなかった。この所見は、上記で指摘された4の比較的高い加水分解安定性に一致する。これとは対照的に、前駆体3をガラスでフィルターされた日光へ2日間曝露した場合に、スペクトル中にもともとあった2つの三重線は2.39 ppmで一重線へと合体することが観察された。この最後のスペクトルは水中の遊離サクシネートアニオンのスペクトルに対応する。放出されたサクシネートアニオンをESI-MS分析によって検出することも可能であった（図20）。これらを一緒にして、これらの結果は、化合物3が、環境光への曝露が軸サクシネート配位子の放出を誘導するという点で4に類似するということを示唆する。理論により束縛されるものではないが、この観察は、テキサフィリン局在基の存在が軸配位子放出を引き起こすのには必要ではないという結論を支持する。

20

30

【0130】

DMSO中で3を使用する類似した ^1H NMRスペクトル実験は、配位された NH_3 プロトンに対応するピークをモニターすることを可能にした。3を環境光へ2日間曝露した後に、白金（I I）種の特徴である4~5.3 ppmの間の新しいピークが出現する一方で、5.8 ppmでの初期のシグナルの強度は減少する。これらの新しいピークはシスプラチンをDMSO中で溶解する場合に観察されたものに類似する（図21）。ESI-MSによるこの溶液の分析は、 $[\text{白金（I I）}(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})(\text{DMSO})]^+$ に対応するシグナルを示す（図22）。

40

【0131】

グアノシン5'-リン酸（5'-GMP）を、白金（I I）についての捕捉剤として使用した。暗所で、5'-GMPの存在下における1週間のインキュベーション後でさえ、3の ^1H -NMRスペクトル（及びRP-HPLCクロマトグラム）において、変化は観察されなかった。5'-GMPのスペクトルにおける変化も観察されなかった。変化の欠如は、この白金（I V）錯体が5'-GMPへ結合しない証拠として見なすことができる。これとは対照的に、2日間の光への曝露後に、新しいピークが8.6 ppmで観察される（図5、三角形）。反磁性カチオンが5'-GMPの N^7 に配位される場合に、このピークは錯体中の5'-GMPの H^8 共鳴について典型的であるように、高頻度で出現する（Bemers-Priceら1994; Berners-Priceら1993）。この新しいシ

50

グナルは、アスコルビン酸ナトリウムが3 + 5'-GMPの混合物へ添加された場合に、またはシスプラチンが5'-GMPへ添加された場合に、得られたシグナルに匹敵した（図5C）。

【0132】

NMRスペクトル試験のために使用した溶液をRP-HPLCによっても分析した。図5の上部の検査によって理解することができるように、混合物3 + 5'-GMPを環境光へ2日間曝露した後に、新しいピークが出現した。このピークはシスプラチンと5'-GMPとの間に形成された錯体と同じ保持時間（10.9分）を有する。このことから、同じ5'-GMP-白金（II）錯体（すなわち、公知の付加体（5'-GMP）₂-白金（II）-（NH₃）₂）（Choiら, 1998; Van der Veerら1986; Roatら1993; Choiら1999; Zollnerら2001）が、3の光誘導還元の際に形成されることが示唆されることが導かれる。

【0133】

4とDNAとの間の相互作用に対する光の影響も調査された（Shiら2012）。4が環境光へ曝露される場合、4が暗所で維持される場合よりも、8.5 ± 1.1倍多いDNA-白金付加体が形成されること（2つの独立した研究の平均）が観察された（図6Cを参照）。

【0134】

コンジュゲート4及び5の抗増殖効果を、白金感受性のあるヒト卵巣A2780細胞及びアイソジェニックなシスプラチン耐性2780CP細胞株により査定した。これらの実験はコンジュゲート4について37℃で暗所で実行した。比色性の細胞増殖分析結果（表1）から、これらの新しい白金（IV）コンジュゲートが、第一世代のコンジュゲートcisTEX（2）よりも両方の細胞株における癌細胞増殖の阻害でより効率的であると結論される。有効性におけるこの促進は、2に比較して4及び5のより高い加水分解安定性が、最も効果的な場所での白金（II）の有効濃度の増加を供するという示唆と完全に一致する。コンジュゲート5の有効性は、1白金あたりに基づいたコンジュゲート4の有効性にほぼ等しい。

【0135】

（表1）白金（IV）-TEXコンジュゲート4及び5、ならびにテキサフィリン不含有白金（IV）前駆体錯体3について決定された半数阻害濃度（IC₅₀）（マイクロモル）。白金（II）錯体シスプラチン及びcisTEX（2）についてのデータも示している。

化合物	IC ₅₀ 2780CP	IC ₅₀ A2780	耐性度 ^[b]
シスプラチン ^[a]	7.3 (0.2)	0.33 (0.02)	18.25
2 ^[a]	17.0 (1.5)	1.63 (0.20)	10.42
3	26.88 (2.04)	6.31 (0.38)	4.26
4	10.66 (0.63)	1.28 (0.12)	8.32
5	4.55 (0.29)	0.67 (0.06)	6.79

[a] Arambulaら, 2012を参照されたい。[b] 耐性度 (Resistance factor) = IC₅₀ (2780CP) / IC₅₀ (A2780)

【0136】

実施例3：テキサフィリン白金錯体の合成

1. 白金錯体

$cis-cis-trans-Pt(IV)(Cl)_2(NH_3)_2(OH)_2$ (オキソプラチン (oxoplatin)) : シスプラチン (100 mg、0.33 mmol) を 1.5 mL の脱イオン水中に溶解した。 H_2O_2 (4 mL ; 水中で30%) を滴加し、混合物を一晩暗所で60℃で加熱した。次いで溶液を室温へ冷却し、冷蔵庫中に1時間置いた。淡黄色粉末 (または一晩非常にゆっくり冷却した条件下では結晶) が得られる。0.8 μ M の isopore (商標) 膜フィルター (Millipore) を使用する濾過によって、固体を収集し、冷水によりすすぎ、真空下で乾燥した。産物 (60 mg、54%) を ESI-MS 及び IR 分光法によって特徴評価し、データは、Kurodara, 1983 (参照により本明細書に援用される) 中で報告されたものに対応する。ESI-MS : ポジティブモード : 300 $[M-Cl]^-$ $^+$ 及び 356.9 $[M+Na]^+$; FTIR : 3460 及び 540 cm^{-1} (O-H 及び白金-OH 結合ストレッチング)。

【0137】

$cis-cis-trans-Pt(IV)(Cl)_2(NH_3)_2(OH)(OOC-CH_2-COOH)$ (3) : オキソプラチン (60 mg、0.18 mmol) を無水 DMSO (5 mL) 中に溶解し、コハク酸無水物 (18 mg、0.18 mmol) を添加した。反応混合物を N_2 下の暗所で一晩攪拌した。若干の不溶性物質を含有する溶液を最初に PTFE 膜フィルターを使用して濾過し、次いでそれを冷アセトンにより洗浄した。濾液へ、冷アセトンの更なるアリコート (全体積 = 500 mL) を添加した。次いで濾液を暗所の氷冷浴中で2時間放置した。非常に薄い懸濁物が形成された。これを、別の PTFE 膜フィルターを使用する濾過によって収集し、冷アセトンにより洗浄し、真空下で乾燥した。産物 (54 mg、69%) を、ESI-MS (高分解能)、 ^1H NMR 分光法、IR 分光法、及び元素分析によって特徴評価した。特徴評価したデータは、Johnstoneら, 2013 (参照により本明細書に援用される) 中で報告されたものに対応する。ポジティブモード : 416.97 $[M-OH]^-$ $^+$ 、434.98 $[M+H]^+$ $^+$ 、456.97 $[M+Na]^+$ $^+$; ネガティブモード : 432.97 $[M-H]^+$ $^-$ 、468.94 $[M+Cl]^-$ $^-$; ^1H -NMR ($DMSO-d_6$ 、300 K、400 MHz) : 2.3 ppm (4 H、m、 $-CH_2$)、5.8 ppm (6 H、m、 NH_3)。注 : D_2O 中で、 NH_3 シグナルは目視可能ではない。しかしながら、 $DMSO-d_6$ 中でよりも、配位されたコハク酸部分からのシグナルはより良好に識別される (2つの三重線は各々 2.38 及び 2.58 ppm で 2 H について一体化する)。元素分析 : $C_4H_{12}Cl_2N_2O_5Pt$ についての計算値 : C 11.07、H 2.79、Cl 16.33、N 6.45 ; 実測値 : C 11.83、H 2.88、Cl 15.62、N 6.35。及び FT-IR : 3460、1700、1640、540 cm^{-1} 。注 : 推定された O-H 結合ストレッチングモード (3460 cm^{-1}) に対応する IR 吸収特性は、オキソプラチンについて最大、錯体 3 について中間、シスプラチンについて存在しない。白金-OH 結合ストレッチング特性 (540 cm^{-1}) について、同じ順序が観察される。錯体 3 について、1640 及び 1700 cm^{-1} でのピーク (それぞれ配位されたカルボン酸基及び遊離カルボン酸基の特徴) が観察される。

【0138】

2. テキサフィリン :

1 = MGd*

 $1^{ODMT} = MGd(OH)(ODMT)^*$ $1^{ODMT}_{NH_2} = MGd(NH_2)(ODMT)^*$ $1^{NH_2}_{NH_2} = MGd(NH_2)(NH_2)$

4 = MGd(3)

5 = MGd(3)₂

6 = MGd(コハク酸)

10

20

30

40

50

*合成が既に発表出版されている (Weira, 2005)、公知の化合物

【0139】

1^{NH₂}DMT-NH₂: トリフェニルホスフィン (685 mg、2.6 mmol) を含有する丸底フラスコへ、フタルイミド (384.5 mg、2.6 mmol) 及び 1 (500 mg、0.287 mmol) (その両方の出発物質は事前に真空下で一晩乾燥させた) を、1 バッチで添加した。この混合物へ、100 mL の新たに蒸留した CH₂Cl₂ (CaCH₂ の上で乾燥) を添加した。もたらされた緑色溶液を N₂ 下で約 15 分間氷の上で冷却した。これに続いて、ジイソプロピルアゾカルボキシレート (514 µL、2.6 mmol) を滴加した。反応混合物を氷の上で 2~3 時間維持し、放置して周囲温度へ徐々に暖めた。溶媒を減圧下で除去した。もたらされた残留物へ、30 mL のメタノール、10 mL のアセトニトリル (可溶性を増加させるため)、及び 27 mL のメチルアミン (水中で 40%) を添加した。周囲温度で 7 時間攪拌後に、反応混合物を通して N₂ をバブリングして、過剰なメチルアミンを除去した。次いで揮発性物質を減圧下で除去し、もたらされた固体を、20 mL のアセトニトリル及び 80~100 mL の 0.1 M の酢酸アンモニウム / 1% の酢酸の水溶液中で再懸濁した。もたらされた溶液を C-18 カラム上に充填し、HPLC (保持時間 = 6.9 分間) によってモニタリングしながら、アセトニトリル / 0.1 M の酢酸アンモニウム + 1% の酢酸の水溶液の増加勾配を使用してクロマトグラフィーによって精製した。産物を新しい C-18 カラム上に充填し、HPLC グレードのサブミクロン濾過水によりすすぐことによって脱塩し、メタノールにより溶出し、減圧下で乾燥させた。これにより暗緑色粉末を得た (140 mg、24%)。注: 1^{ODMT}DMT-NH₂ について出版されたプロトコル (Weira, 2005、参照により本明細書に援用される) は、メチルアミンによる脱保護後にクロロホルムにより産物を抽出することを推奨する。しかしながら、1^{NH₂}DMT-NH₂ の事例において、産物は水層中にとどまるのでこのプロトコルは効果的ではない。したがって、粗製物質を C18 カラム上に直ちに充填した。3 とカップリングする前に、ナイトレート配位子とアセテート配位子を交換するために、1^{NH₂}DMT-NH₂ をアセトニトリル及び 0.1 M の KNO₃ 水溶液の混合物中で可溶化した。もたらされた溶液を新しい C18 カラム上に充填し、上述のように、水により脱塩し、メタノールを使用してカラムから溶出し、次いで減圧下で乾燥した。

【0140】

3. コンジュゲート TEX-白金 (IV):

4NO₃=MGd(OH)(3): EDC·HCl (40 mg、0.21 mmol) 及び N-ヒドロキシスクシンイミド NHS (24 mg、0.21 mmol) を、HPLC サブミクロン濾過グレード水 (4 mL) 中に溶解した。水 (2 mL) 中の懸濁物としての錯体 3 (22 mg、50 µmol) を、混合物 (「EDC·HCl + NHS」と称される) へ添加し、攪拌しながら 30 分間放置した。CH₃CN (5 mL) 中の前駆体 1^{ODMT}DMT-NH₂ (60 mg、42 µmol、HPLC 保持時間 = 11.4 分) を、先の溶液へ滴加し、反応混合物を 40 °C で 20 時間暗所で維持した。反応の進行は HPLC によってモニターした (保持時間 = 9 分によって特徴づけられる新規ピークが形成される)。この期間に後続して、KNO₃ (50 mL の 0.1 M の水溶液) を添加し、もたらされた溶液を C18 カラム上に充填し、0.1 M の KNO₃ 水溶液中のアセトニトリルの増加勾配による溶出を行った。単離された画分を新しい C18 カラム上に充填し、水により脱塩し、純粋なメタノールにより溶出した。溶媒を真空下で除去して、暗緑色粉末として産物を得た (26.4 mg、40%)。白金のない化合物 (MGd(OH)(NH₂)(DMT 基は HCl により脱保護された)) は、精製の間に単離される。この後者の種を別のカップリング反応において使用した。注: このカップリングの間に、HPLC 分析から推測されるように、わずかな 6 (約 5%; 保持時間 = 9.99 分) が形成される。場合によっては、反応を完了することが困難であることが証明された。しかしながら、白金のない種 1^{OH}DMT-NH₂ (DMT 基は HCl により除去された) は C18 カラムを使用して分離することが比較的容易であるので、これは問題にならない。一旦単離されたら、産物を高分解能 ESI-MS により分析した (図 5、6 A 及び B ならびに 7 A 及び B 中に示されるように)。元素

分析：C₅₂H₇₇Cl₂GdN₁₀O₁₉Ptについての計算値：C 39.79、H 4.95、Cl 4.52、N 8.92；実測値：C 39.07、H 4.97、Cl 4.17、N 8.90。

【0141】

(6) MGd(OH) (コハク酸)：この化合物は、コンジュゲート4内の白金(IV)中心の還元(光、アスコルビン酸ナトリウムまたはグルタチオン)または1^{ODMT}NH₂とコハク酸との間の反応のいずれかにより得ることができる。この後者の事例において、アセトニトリル(50 mL)中の1^{ODMT}NH₂(20 mg、13.7 nmol)を、HPLC用サブミクロン濾過グレード水(150 mL)中のコハク酸(1.6 g、13.7 mmol)、EDC・HCl(2.6 g、13.7 mmol)及びNHS(1.53 g、13.7 mmol)を含有する溶液の中へ徐々に滴加した。反応物をN₂下で一晩攪拌した。反応進行をTLC(シリカゲルプレート；80/20のCH₂Cl₂/MeOH、溶出剤)によりチェックし、1^{ODMT}NH₂のR_f=0及び6^{ODMT}のR_f=0.57であった。溶液をC18カラム上に充填し、産物を0.1 Mの酢酸アンモニウム+1%の酢酸の水溶液中のアセトニトリルの増加勾配を使用して精製した。保護された中間体(6^{ODMT})をサブミクロン濾過HPLCグレード水を使用して脱塩し、メタノールにより溶出し、減圧下で乾燥した。DMT基を脱保護するために、6^{ODMT}を2 mLのジクロロメタン中に溶解し、1.5 mLの酢酸を添加した。溶液を3時間攪拌し、TLC(シリカゲルプレート；80/20のCH₂Cl₂/MeOH、溶出剤)によりチェックした。6のR_f=0.34。産物をC18カラム上で上述のように精製した(収量：6.6 mg、40%)。特徴評価を、図10、11A~Cならびに12A及びB中で示す。

【0142】

5NO₃=MGd(3)₂：EDC・HCl(14.5 mg、76 μmol)及びN-ヒドロキシスクシンイミドNHS(8.74 mg、0.21 mmol)を、サブミクロン濾過HPLCグレード水(8 mL)中で溶解した。水(2 mL)中の懸濁物としての錯体3(33 mg、76 μmol)を、「EDC・HCl+NHS」溶液へ添加し、攪拌しながら30分間放置した。CH₃CN(5 mL)中の前駆体1^{NH₂}NH₂(34.5 mg、30 μmol、HPLC 保持時間=6.9分)を、先の溶液へ滴加し、反応混合物を20時間暗所で維持した。反応の進行をHPLCによりチェックした。反応の実行が可能にされるにつれて、新しい2つのピークが保持時間=7.7及び8.7分で出現する。第1のピーク(7.7分)はモノ白金化合物MGd(3)(NH₂)であり、第2のピーク(8.7分)は所望されるビス白金産物(5)である。20時間後に、EDC・HCl及びNHS(各々76 μmol)を水中に添加した。3日後に、わずかな出発物質(2%)がまだある。モノ白金化合物及びビス白金化合物は、(HPLC分析から推論されるように)同様の量でやはり存在する。溶液を0.1 MのKNO₃水溶液により希釈し、C18カラム上に充填した。2つのコンジュゲートを、0.1 MのKNO₃水溶液中のアセトニトリルの増加勾配を使用して精製及び単離した。画分をHPLCによりモニターし、新しいC18カラム及びサブミクロン濾過HPLCグレード水を使用して脱塩し、メタノールにより溶出し、減圧下で乾燥した。これにより暗緑色粉末として5を得た。収量は12 mg(20%)であった。特徴評価を、図13A及びBならびに14中で示す。

【0143】

実施例4：テキサフィリン白金錯体の安定性及び生物学的な試験

1. 4の加水分解及び光誘導還元

加水分解研究については、反応を暗所で実行し、続いて水性溶媒中での時間の関数としてのスペクトル特性の変化を試験した。光誘導性遊離試験については、ガラスバイアル中に含有される3または4の溶液を、紫外線光の約75%をフィルタリングにより除く二重窓(Viracoon(登録商標)、VE1-85)の後ろで実験室において日光へ曝露した。同じ実験を蛍光灯Hg 25 W(化学換気フード中の光源)も使用して実行した。

【0144】

還元された白金錯体を特定するために、溶液をC18カラム上に充填してテキサフィリ

ン部分から白金錯体を分離した。緑色画分は、RP-HPLC及びHR ESI-MSの分析により特定して、コハク酸官能化されたテキサフィリン6を含有することが見出された（図9A及びBならびに10）。収集された第1の画分（白金錯体を含有する）は3分でのピーク溶出を示し、シスプラチン及び還元後の3について観察されたものに類似していた（図17A～Eを参照）。

【0145】

2. 3の光反応性：

化合物3の光反応性を図18～22中に示す。

【0146】

3. 5'-GMPと3の光誘導還元産物との間の相互作用：

図23中に示されるNMRスペクトルは、3及び5'-GMPの隔離を示す。

【0147】

4. 白金-DNA相互作用：

サケ精子DNA（1.125mLのTris-EDTAバッファー中で500μgのDNA/mL）を、グルタチオン（GSH；20mMのEDTA中の溶液）の非存在または存在下において、白金錯体（水溶液中で；最終的な比としておよそ1白金/75ヌクレオチド）と共に、37℃で暗所でまたは光へ曝露してインキュベーションした。200μLのアリコートを取り出し、40μLの10Mの酢酸アンモニウム水溶液へ直ちに添加した。試料中のDNAを-20℃で予冷した0.8mLの無水エタノールの添加によって沈殿させた。試料を1時間氷浴中に放置し、14000rpmで4分間遠心分離した。上清を慎重に除去し、このような手法で得られた小さなペレットを50μLのTris-EDTAバッファー中で室温で一晩溶解した。白金含有量は、以前に記載された条件（Siddikら、1987；Siddik and Newman、1988）を使用して、FAAS（モデルAA300/GTA-96；Varian Instruments、Victoria、オーストラリア）によって決定した。初期の白金濃度があまりにも高かった場合、試料をHClにより希釈した。DNA濃度はNanodrop ND-1000分光光度計を使用して決定した。結果を図24中で示す。

【0148】

5. インビトロの試験：

A2780及び2780CPの細胞の対数期培養の増殖を、テトラゾリウム色素の還元によって査定した（Mosmann、1983、参照により本明細書に援用される）。簡潔には、腫瘍細胞を、500（A2780）細胞/ウェル及び1000（2780CP）細胞/ウェルで、96ウェルのマイクロリットルプレート中にそれぞれ播種し、2mMのL-グルタミン、10%の非動化ウシ胎仔血清、及び抗生物質（200U/cm³のペニシリン及び200μg/cm³のストレプトマイシン）を補足したRPMI 1640培地中で、一晩接着させた。4日後に、テトラゾリウム色素（3-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2，5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド（MTT、Sigma Chemical））を各々のウェルへ添加し、プレートを37℃で4時間インキュベーションし、その後培地を除去し、ホルマザン産物をDMSO（50～100μL）中に溶解し、560～650nmでの吸光度の値をマイクロプレートリーダー（Molecular Devices、Sunnyvale、CA）を使用して測定した。吸光度の値をバックグラウンドについて補正し、次いでプレート間の比較を可能にするように無処理細胞を含有するウェルに対して正規化した。増殖阻害データをシグモイドの用量-応答曲線へフィッティングさせて、IC₅₀（それは細胞増殖を50%まで阻害する薬物濃度である）を得た。IC₅₀は平均±標準偏差として提示される。IC₅₀値を図19～20中で示す。

【0149】

実施例5：OxaliPt（IV）-Tex及びヘテロビス白金（IV）コンジュゲートの形成

1. オキサリプラチンから誘導体される白金（IV）錯体の合成

oxaliPt (IV) - TEXの合成のために使用される白金 (IV) 錯体 (図27) (Lax=アセテート、Lequa1=オキサレート、及びLequa2=R, R-ジアミノシクロヘキサンにより) を、公開されているプロトコルに従って合成した (Hambleyら, 2013; Kepplerら, 2014)。ただ一つの違いは、最終的な化合物が、ジクロロメタン中のメタノールの増加勾配 (5~60%) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製されたということである。精製された錯体は、TLC (3:7のメタノール:ジクロロメタン中のRf=0.17)、¹H NMR (図33)、及びHR-ESI MS (図32) により特徴評価した。

【0150】

2. OxaliPt (IV) - Texコンジュゲートの合成

オキサリプラチン白金コアを含有する化合物4の類似体を、図27~29中で記載される方法を使用して調製した。

【0151】

EDC・HCl (17mg、89mmol) 及びN-ヒドロキシスクシンイミドNHS (12mg、107mmol) を、HPLCサブミクロン濾過グレード水 (5mL) 中に溶解した。水 (5mL) 中のオキサリプラチンから誘導した白金 (IV) 錯体 (図27) (23mg、40μmol) を、混合物 (「EDC・HCl+NHS」と称される) へ添加し、攪拌しながら30分間放置した。ジイソプロピルアミン (9μL、64.2μmol) を含有するCH₃CN (5mL) 中の前駆体1^{ODMT}NH₂ (50mg、33μmol、HPLC 保持時間=11.4分) の溶液を、先の溶液へ滴加し、反応混合物を20時間暗所で維持した。反応の進行はHPLCによってモニターした (保持時間=13分によって特徴づけられる新規ピークが形成される)。この期間に後続して、0.5NのHCl水溶液 (2mL、1mmol) を添加してDMT保護基を除去した。1時間後に (反応はHPLCによりモニターされる)、0.1%の酢酸を含有する50mLの水溶液を反応混合物へ添加し、溶液をC18カラム上に充填した。溶出は、水 (0.1%の酢酸を含有する) 中のアセトニトリルの増加勾配を使用して行った。所望される化合物 (図31) に対応する単離された画分を新しいC18カラム上に充填し、水により脱塩し、純粋なメタノールにより溶出した。溶媒を真空下で除去して、暗緑色粉末として産物を得た (36mg、64%)。軸アセテート配位子を有する産物を高分解能ESI-MSにより分析した (図30中で示されるように)。元素分析: 計算値: C=46.55%、H=5.50%、及びN=6.58%; 実測値: C=45.55%、H=5.79%、及びN=6.59%。軸ヒドロキシド配位子及び軸クロリド配位子を有する類似の化合物を同様に調製した。

【0152】

実施例6: テキサフィリン及び高酸化状態金属化学療法用錯体についての一般的な方法及び材料

1. モテキサフィンガドリニウム (MGd) により触媒された白金 (IV) の還元 of HPLCモニタリング

白金 (IV) 錯体及びアスコルビン酸ナトリウムをPBSバッファー (pH=7) 中に溶解し、MGdの非存在または存在下において37℃でインキュベーションした。所定の時間で、アリコート (20μL) を、RP-HPLC (C18カラム、水中のアセトニトリルの増加勾配、両方の溶媒は0.1%の酢酸を含有する) により分析した。

【0153】

2. 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド (MTT) アッセイを使用して測定された抗増殖活性

A2780癌細胞を、10%のウシ胎仔血清を含有し、ペニシリン及びストレプトマイシンを補足した培養培地で、600細胞/ウェルの濃度で96ウェルプレート中でインキュベーションした (37℃、5%のCO₂雰囲気、暗所)。15時間後に、薬物 (白金 (IV)、MGd、MGd+白金 (IV)) を細胞へ添加し (0~200μMの濃度の勾配、3倍の希釈)、上記の条件を使用してプレートをさらに5日間インキュベーションした。5日後に、MTT色素を各々のウェル (0.15mg/ウェル) 中に添加し、プレート

10

20

30

40

50

をインキュベーター中で4時間放置した。次いで、上清を慎重に除去し、50 μ LのDM SOを添加してMTTの紫色のホルマジン結晶を溶解した。吸光度をプレートリーダーを使用して570 nmで読み取った。

【0154】

実施例7：モテキサフィンガドリニウム(MGd)により触媒された白金(IV)の還元
のHPLCモニタリング

モテキサフィンガドリニウム(MGd)の非存在下において、HPLCトレースの変化は指摘されなかった。これに基づいて、出発物質の白金(IV)は、数時間後でさえ、アスコルビン酸ナトリウム(1モル当量/2当量電子)と反応しないことが結論された(図32)。MGd(0.5当量)の存在下において、新しいピークはわずか10分後に観察された。ピーク面積は約67%を表わし、保持時間はオキサリプラチン(白金(II))のピークと完全に一致する(図33)。これは、MGdが、アスコルビン酸ナトリウムから白金(IV)への電子移動を可能にするように酸化還元メディエータとして働いて、白金(IV)還元のために不可欠であるという証拠を提供する。この還元はこれらの条件下で約25分間で完了する。この実験は多様な異なる白金(IV)錯体により反復された。

【0155】

実施例8：3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラ
ゾリウムブロミド(MTT)アッセイを使用して測定された抗増殖活性

MGd(IC₅₀=78 μ M)及び白金(IV)(IC₅₀=40 μ M)の両方について観察された増殖阻害は、MGdを白金(IV)と組み合わせた場合に観察されたもの(IC₅₀=6.5 μ M)よりもはるかに低い(図34を参照)。この観察は、相乗効果が起こり、HPLC実験において観察された結果と一致しているという証拠として採用される(実施例7中で記載される)。

【0156】

同様の増殖阻害研究が、MGdと組み合わせた多様な異なる白金(IV)錯体を使用して実行された(図35A~Eを参照)。観察されたIC₅₀の要約を表1中で示す。

【0157】

(表1) MGdの存在下における異なる白金(IV)錯体のIC₅₀

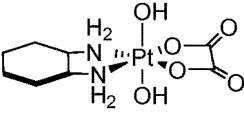
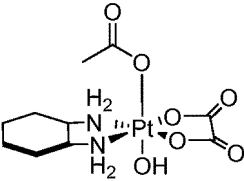
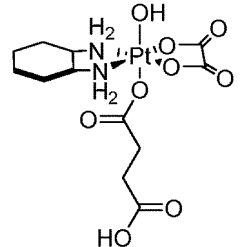
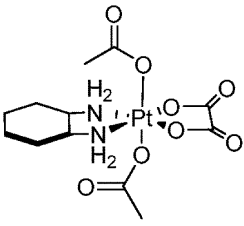
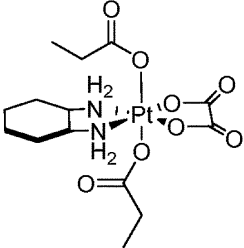
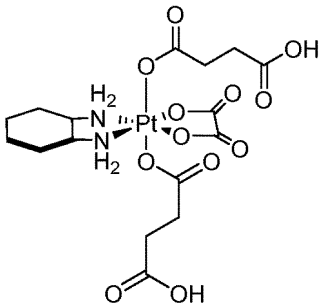
10

20

30

40

50

Pt(IV) 錯体	MGdなしのIC ₅₀ (μM)	MGdありのIC ₅₀ (μM)
	22.3 ± 2.8	9.26 ± 1.61
	6.15 ± 0.69	4.12 ± 0.14
	5.81 ± 0.92	3.28 ± 0.53
	4.10 ± 0.13	3.42 ± 0.04
	2.30 ± 0.12	2.12 ± 0.13
	34 ± 5.6	7 ± 0.6

【 0 1 5 8 】

本明細書において開示及び請求されたすべての組成物及び方法は、本開示に照らして過度の実験なしに作製及び実施することができる。本発明の組成物及び方法はある特定の実施形態に関して記載されるが、本発明の概念、趣旨及び範囲から逸脱せずに、組成物及び方法へ、ならびに本明細書において記載される方法のステップまたは一連のステップにおいて、変化が適用され得ることは当業者に明らかだろう。より具体的には、化学的及び生理学的の両方で関連するある特定の薬剤が同じまたは同様の結果を達成しながら、本明細書において記載される薬剤に置き換わり得ることは明らかだろう。当業者に明らかなすべてのかかる同様の代替物及び修飾は、添付の請求項により定義される本発明の趣旨、範囲

10

20

30

40

50

及び概念内にあると見なされる。

【 0 1 5 9 】

参照文献

以下の参照文献は、それらが本明細書において示したものへの補足である例示的な手順の詳細または他の詳細を提供する程度に、参照により本明細書に具体的に援用される。

米国特許第4,265,823号

米国特許第4,845,124号

米国特許第4,870,208号

米国特許第4,935,498号

10

米国特許第4,980,473号

米国特許第5,072,011号

米国特許第5,252,270号

米国特許第5,272,142号

米国特許第5,292,414号

米国特許第5,369,101号

米国特許第5,409,915号

米国特許第5,432,171号

20

米国特許第5,439,570号

米国特許第5,504,205号

米国特許第5,533,354号

米国特許第5,569,759号

米国特許第5,583,220号

米国特許第5,587,463号

米国特許第5,591,422号

米国特許第5,599,923号

30

米国特許第5,599,928号

米国特許第5,624,919号

米国特許第5,776,925号

米国特許第5,955,586号

米国特許第5,994,535号

米国特許第6,207,660号

米国特許第6,340,599号

米国特許第6,774,254号

40

米国特許第7,112,671号

米国特許第7,479,557号

米国特許第7,655,697号	
米国特許第7,655,810号	
米国特許第8,193,175号	
米国特許第8,357,678号	
米国特許第8,410,263号	
米国特許第8,481,496号	
米国特許第8,563,712号	
米国特許第8,653,132号	10
米国特許第8,729,286号	
米国特許第8,748,484号	
米国特許第8,828,984号	
米国特許第8,877,215号	
米国特許出願第2012/0164230号	
米国特許出願第2013/0303606号	
米国特許出願第2014/0221475号	
米国特許出願第2014/4165782号	
PCT国際出願 WO 2010/027428	20
PCT国際出願 WO 2012/177935	
PCT国際出願 WO 2014/65782	
PCT国際出願 WO 98/24424	
中国出願 CN102058576	
Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, March 2007.	
Arambula <i>et al.</i> , "Texaphyrins: Tumor Localizing Redox Active Expanded Porphyrins," <i>Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry</i> , 11, 222-232, 2011.	30
Arambula <i>et al.</i> , <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 21, 1701-1705, 2011.	
Arambula <i>et al.</i> , <i>Dalton Trans.</i> , 48, 10834, 2009.	
Arambula <i>et al.</i> , <i>Med. Chem. Commun.</i> , 3, 1275-1281, 2012.	
Banfic' <i>et al.</i> , <i>Eur. J. Inorg. Chem.</i> , 484-492, 2014.	
Barnes <i>et al.</i> , <i>et al.</i> , <i>J. Chem. Biol.</i> , 11:557, 2004.	
Berners-Price <i>et al.</i> , <i>Inorg. Chem.</i> , 33, 5842-5846, 1994.	
Berners-Price <i>et al.</i> , <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 115, 8649-8659, 1993.	
Chau <i>et al.</i> , <i>Exp. Cell Res.</i> , 241:269-272, 1998.	
Chen <i>et al.</i> , <i>J. Med. Chem.</i> , 56:8757, 2013.	40

- Choi *et al.*, *Inorg. Chem.*, 37, 2500-2504, 1998.
- Choi *et al.*, *Inorg. Chem.*, 38, 1800-1805, 1999.
- Davies *et al.*, *Inorg. Chem.*, 47:7673, 2008.
- Dhar *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 14652-14653, 2009..
- Drougge and Elding, *Inorg. Chim. Acta*, 121:175, 1986.
- Elding and Gustafson, *Inorg. Chim. Acta*, 19:165, 1976;
- Feazell *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 8438-8439, 2007.
- Fischer *et al.*, *NeuroToxicology*, 29, 444-452, 2008. 10
- Godwin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 3070-3074, 1992.
- Hall *et al.*, *Coord. Chem. Ref.*, 232:49, 2002.
- Hall *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, 8:726, 2003.
- Hall *et al.*, *Metallomic*, 4:568, 2012.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).
- Hannah, *et al.*, *Org. Lett.*, 3(24):3911-3914, 2001.
- He *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:5768-5772, 2000.
- Huang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:10394-10398, 1994. 20
- Ines Batinic-Haberle, guest ed.; Bentham Science Publishers. DOI: 10.2174/187152011795255894.
- Johnstone *et al.*, *Inorg. Chem.*, DOI: 10.1021/ic400538c, 2013.
- Kelland, L. *Nat Rev Cancer*, 7:573-584, 2007.
- Kuroda *et al.*, *Inorg. Chem.*, 22, 3620-3624, 1983.
- Lemma *et al.*, *Inorg. Chem.*, 39:1728, 2000.
- Montagner *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52,11785-11789, 2013.
- Mosmann, T., *J. Immunol. Meth.*, 65, 55-63, 1983.
- Nemirovski *et al.*, *Chem. Commun.*, 46, 1842-1844, 2010.
- Novohradsky *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, 72, 2014. 30
- Ramos *et al.*, *Quim. Nova*, 34, 1450-1454, 2011.
- Roat and Reedijk, *J. Inorg. Bioch.*, 52, 263-274, 1993.
- Romero-Canelon and Sadler, *Inorg. Chem.*, 52(21):12276-12291, 2013.
- Rosenberg *et al.*, *Nature*, 205:698, 1965.
- Shi *et al.*, *Biochem.*, 107:6, 2012.
- Shi *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, 107, 6-14, 2012.
- Siddik and Newman, *Anal. Biochem.*, 172, 190-196, 1988.
- Shimanovich, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 123:3613-3614, 2001.
- Siddik *et al.*, *Anal. Biochem.*, 163, 21-26; 1987. 40

- Siddik *et al.*, *Cancer Res.*, 58, 698-703, 1998.
- Sinisi *et al.*, *Inorg. Chem.*, 51, 9694-9704, 2012.
- Van der Veer *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, 26, 137-142, 1986.
- Wei *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 3290-3296, 2005.
- Wexselblatt and Gibson, *J. Inorg. Biochem.*, 117, 220-229, 2012.
- Wexselblatt *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 6059-6062, 2013.
- Wexselblatt *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 21:3018, 2015.
- Wexselblatt *et al.*, *Inorg. Chim. Acta*, 393, 75-83, 2012.
- Xiao *et al.*, *Biomaterials*, 32, 7732-7739, 2011.
- Xiao *et al.*, *Chem. Commun.*, 48, 10730-10732, 2012.
- Zhang *et al.*, *Chem. Commun.*, 48:847, 2012a.
- Zhang *et al.*, *Chem. Commun.*, 48:847-849, 2012b.
- Zhang *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 19:1672-1676, 2013.
- Zheng *et al.*, *Chem. Sci.*, 6:1189, 2015.
- Zhu *et al.*, *Chem. Int. Ed.*, 53:13225, 2014.
- Zöllner *et al.*, *Mass Spectrom.*, 36, 742-753, 2001.

10

20

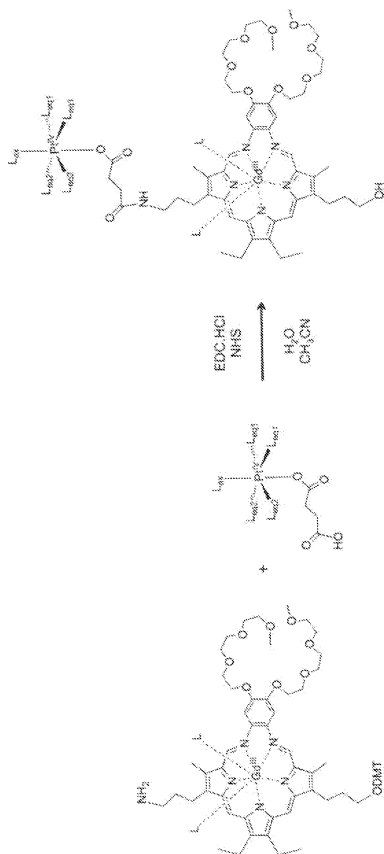
30

40

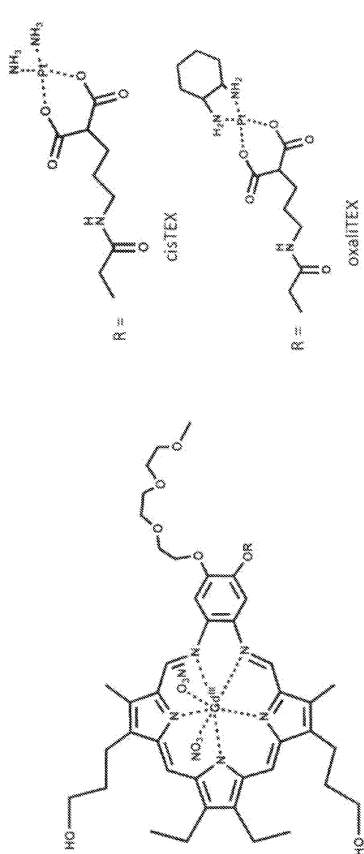
50

【図面】

【図 1】



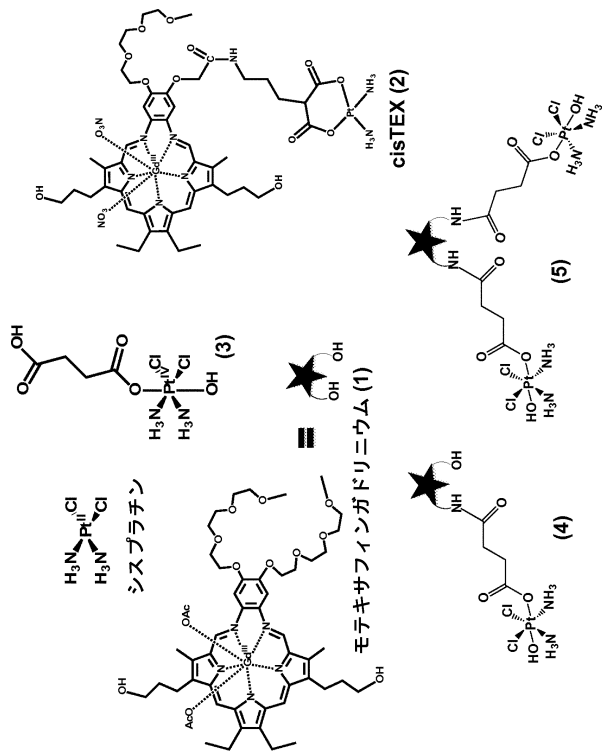
【図 2】



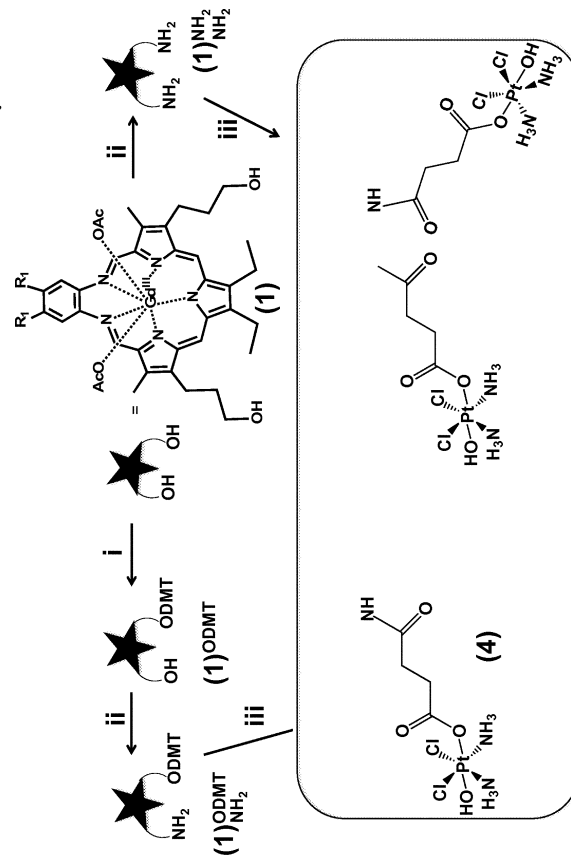
10

20

【図 3】



【図 4】

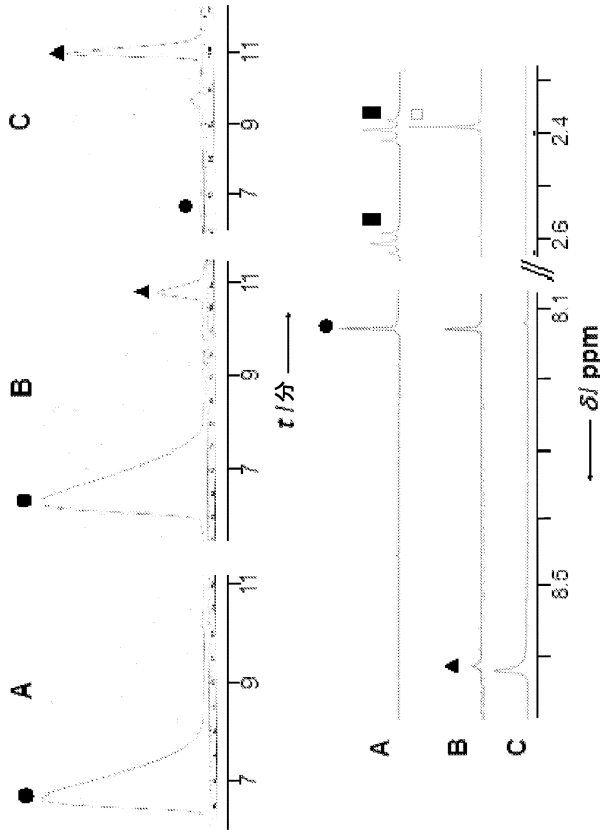


30

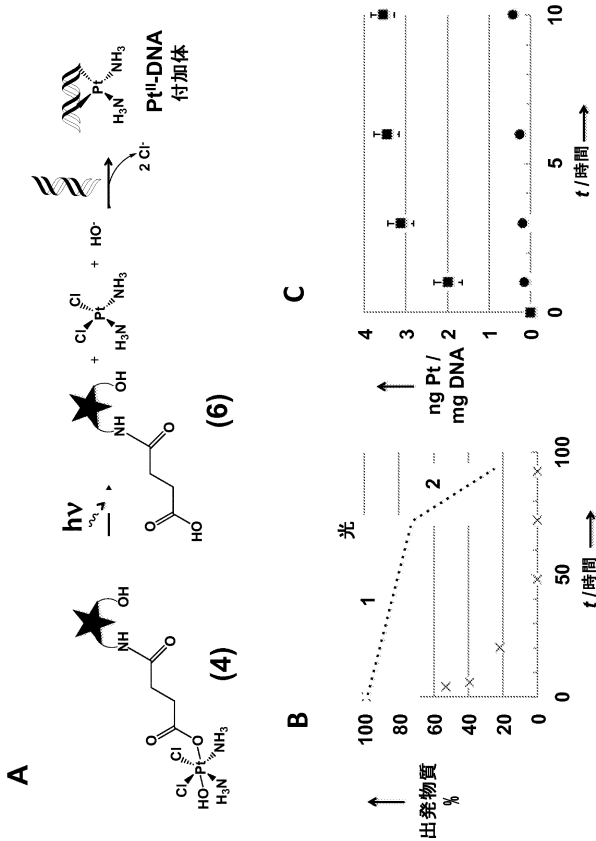
40

50

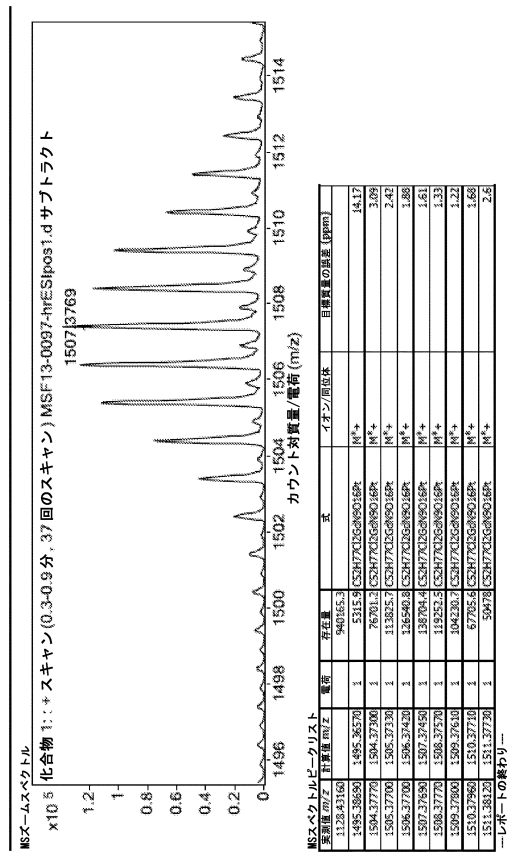
【図 5】



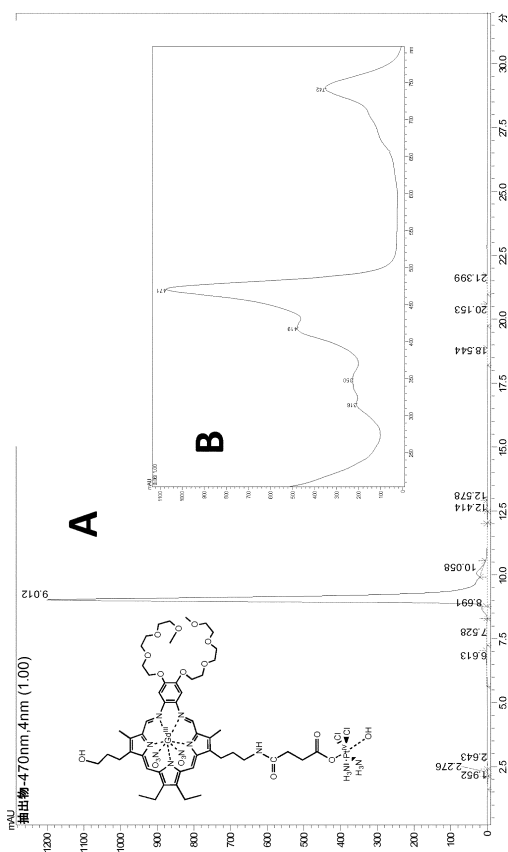
【図 6】



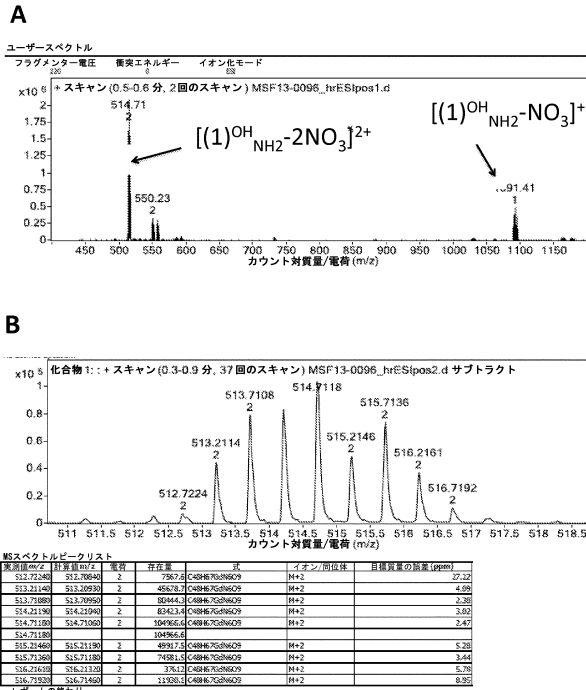
【図 7】



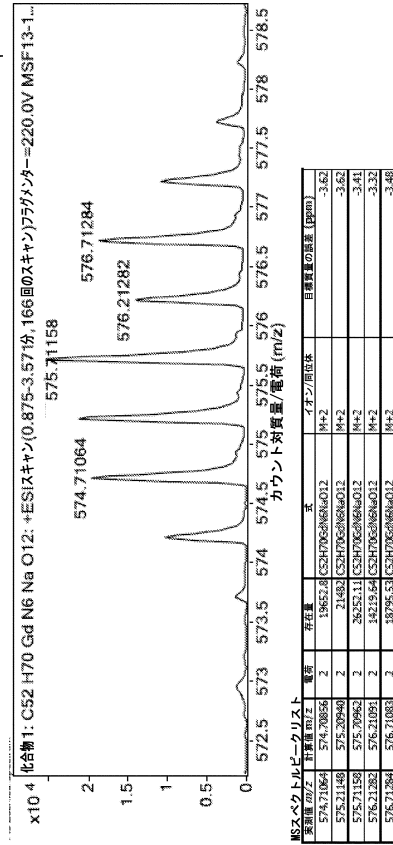
【図 8】



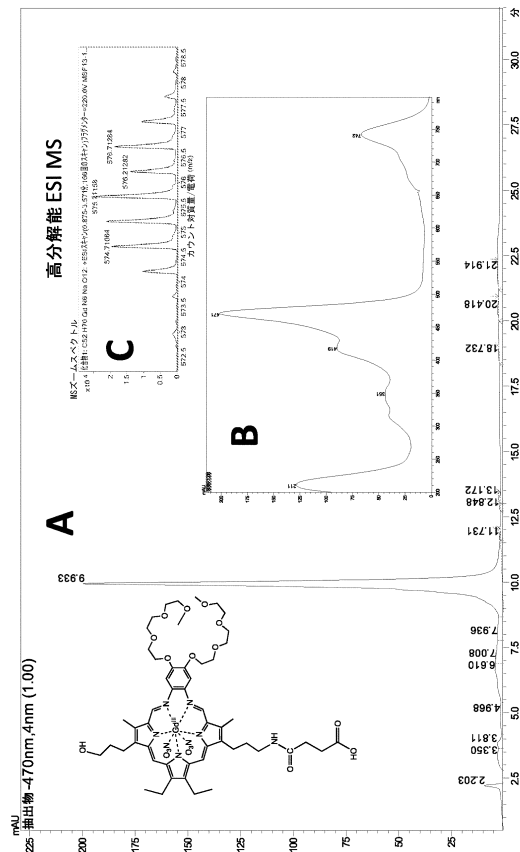
【図 9】



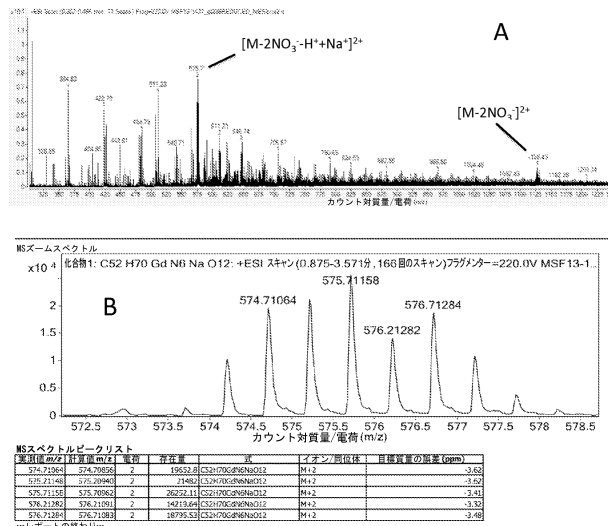
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

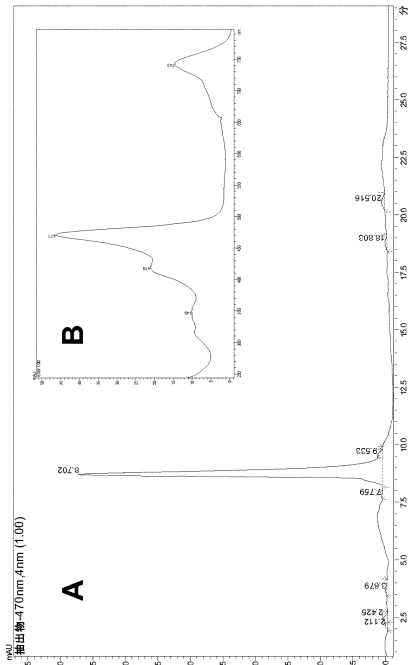
20

30

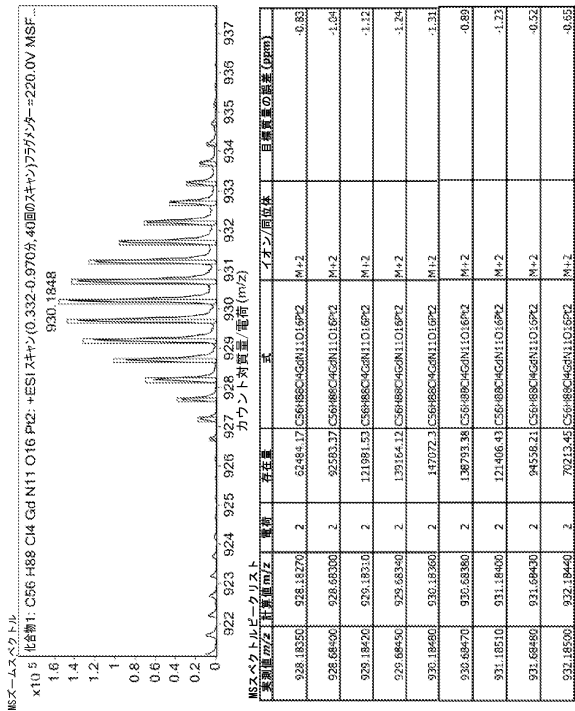
40

50

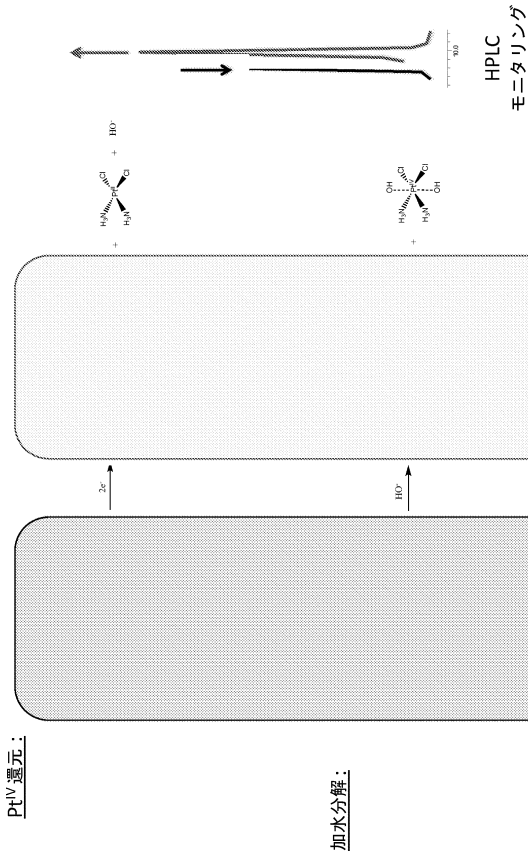
【図 1 3】



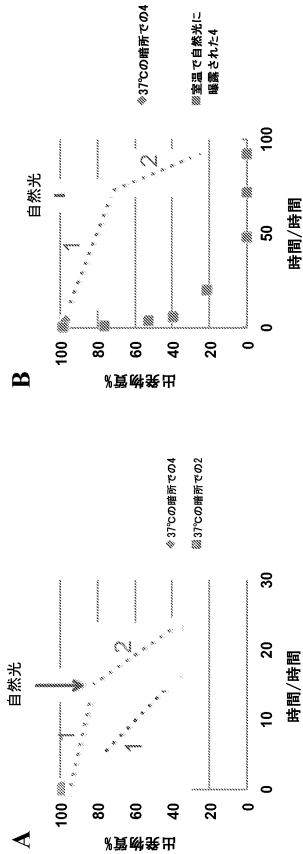
【図 1 4】

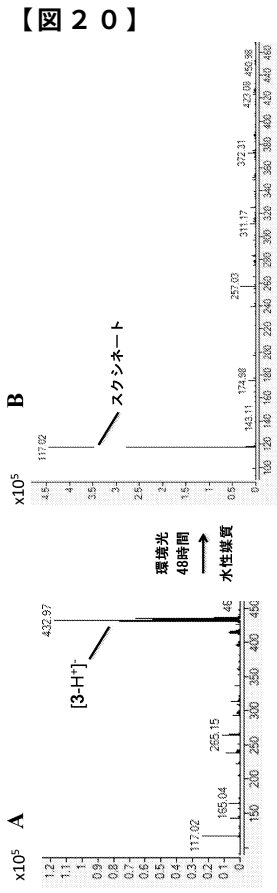
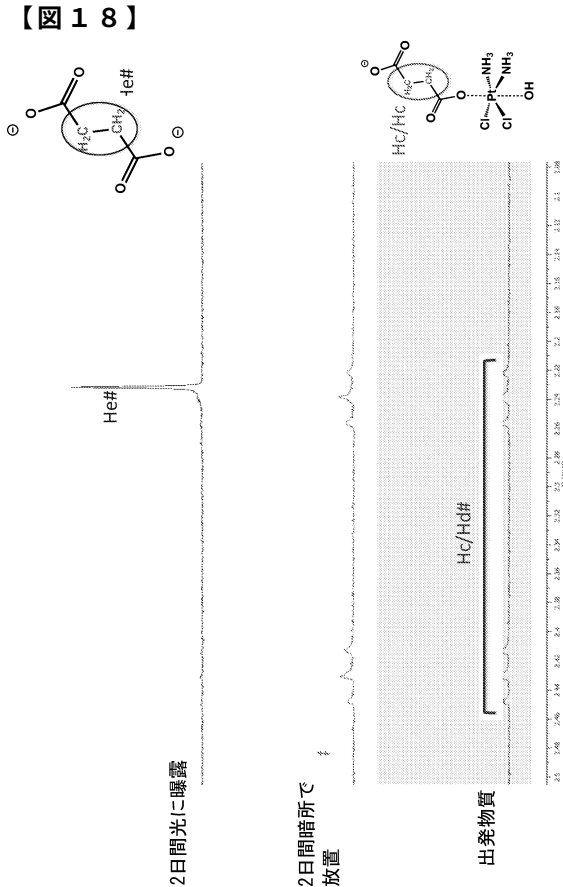
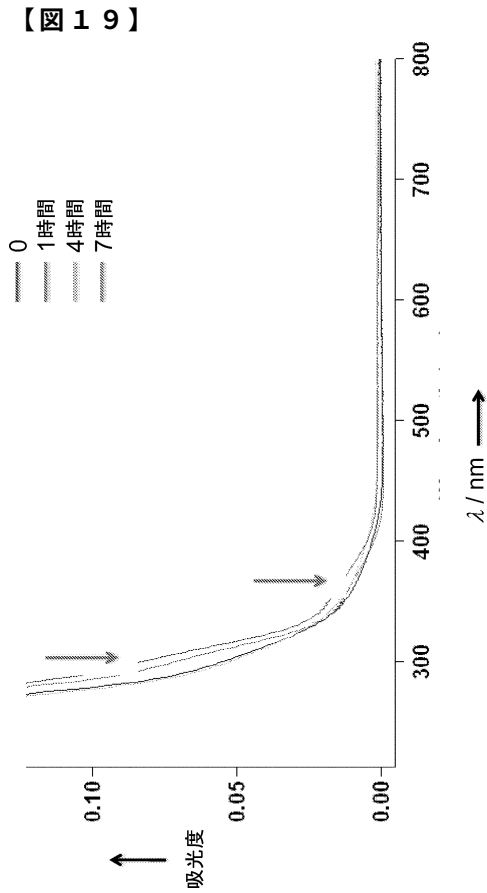
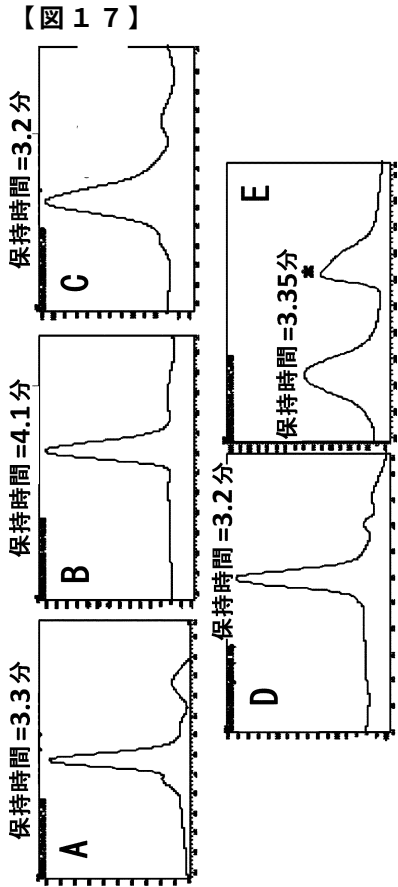


【図 1 5】

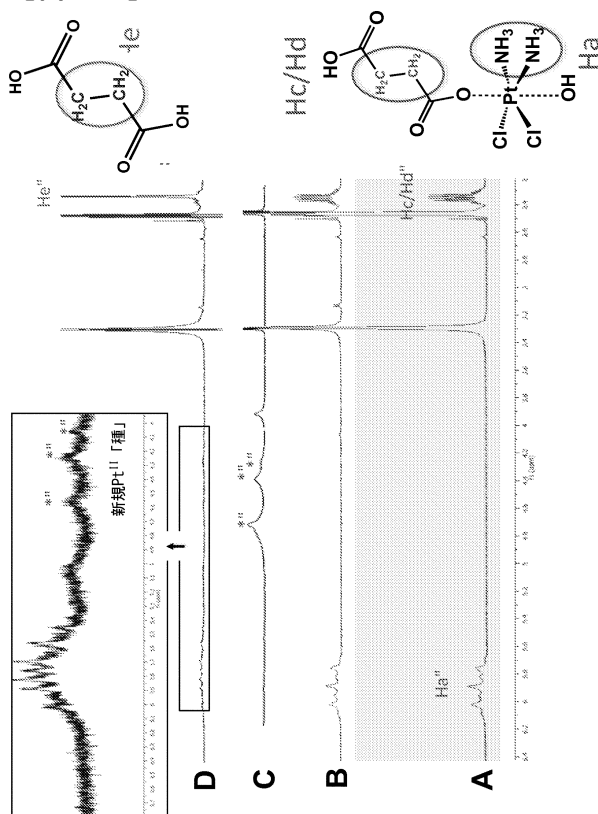


【図 1 6】

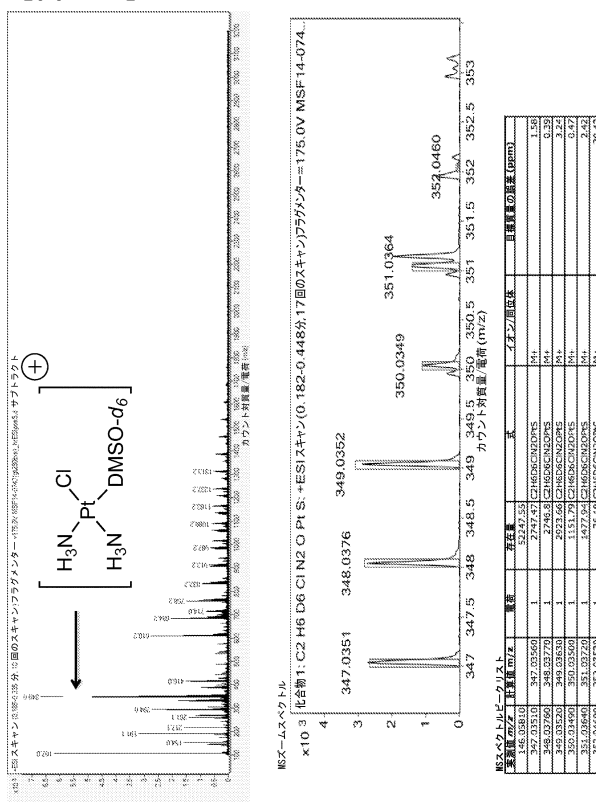




【図 2 1】

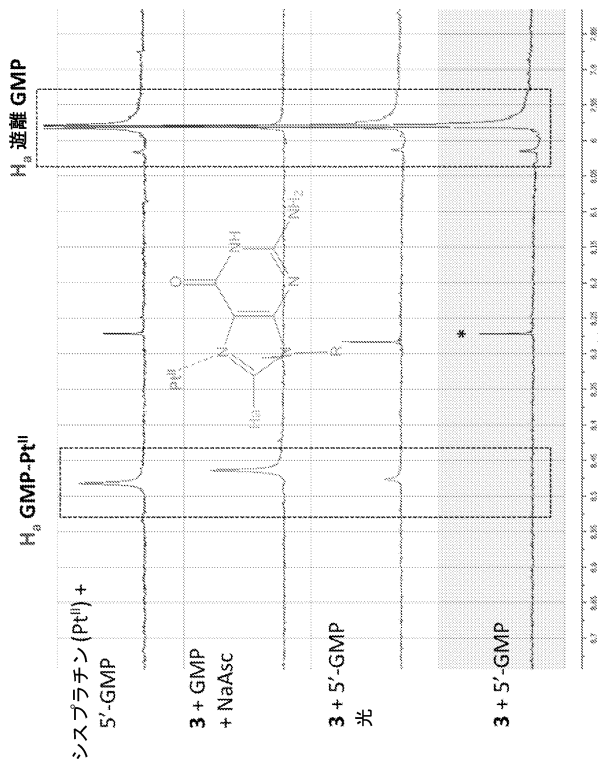


【図 22】

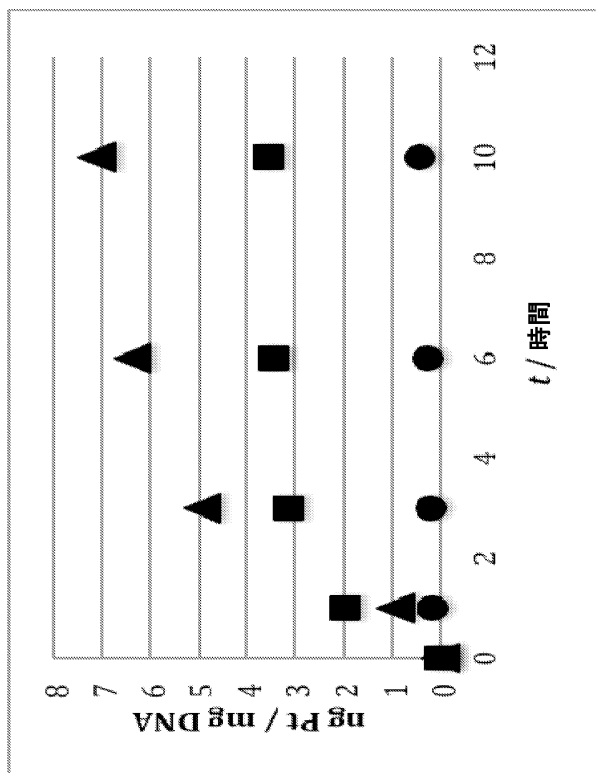


試料名	試料量 (mg)	検出率 (%)	イオン/固相体	目標物質の濃度 (ppm)
146-038410	347.035610	5247.55	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+
347.035110	347.035110	2747.47	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+
348.037760	348.037760	2746.8	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+
349.035220	349.035220	2727.66	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+
350.035010	350.035010	1531.79	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+
351.034940	351.034940	1497.94	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+
352.034720	352.034720	251.22	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+
353.034640	353.034640	251.22	CH ₄ ClC ₂ H ₄ ClO ₂ PS	94+

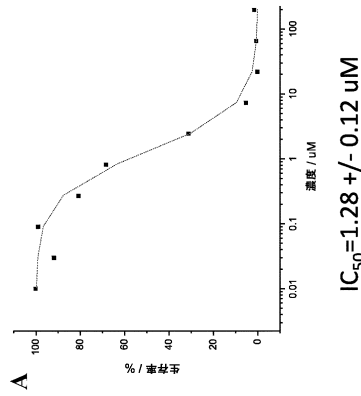
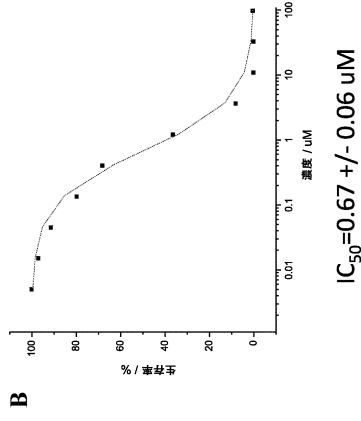
【図 23】



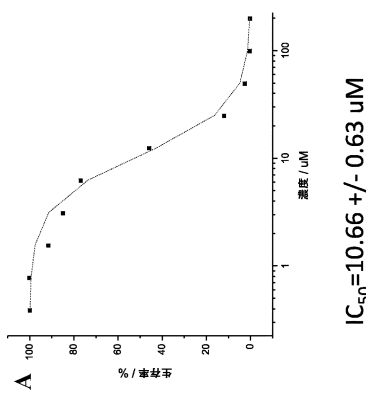
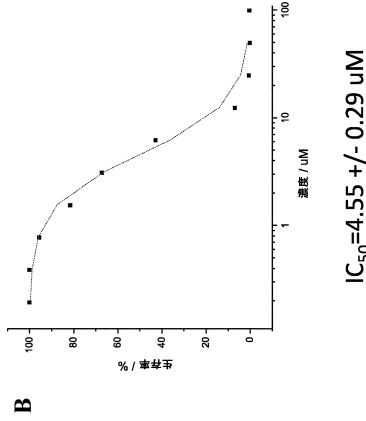
【図 2 4】



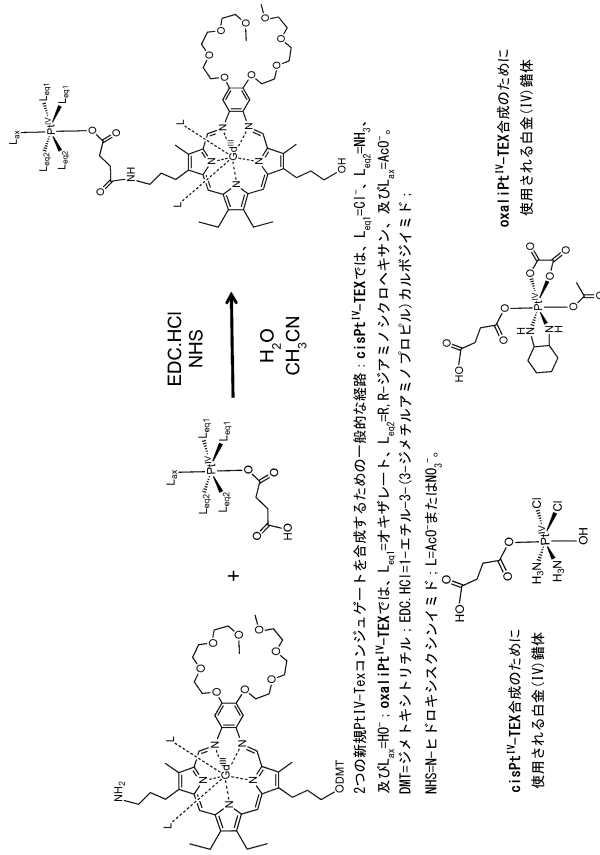
【図 2 5】



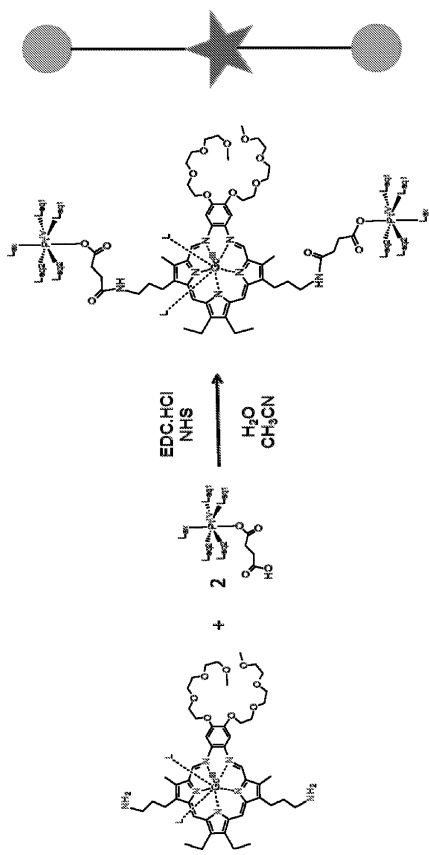
【図 2 6】



【図 2 7】



【図 2 8】



10

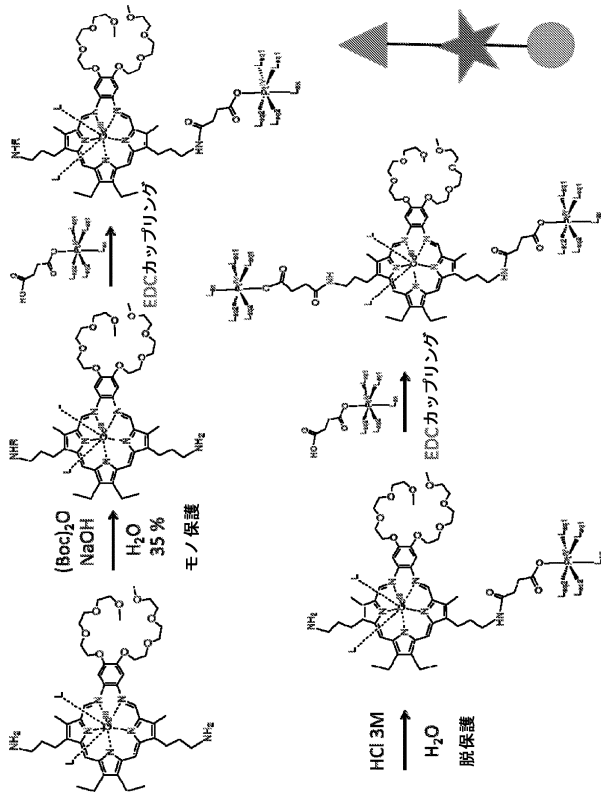
20

30

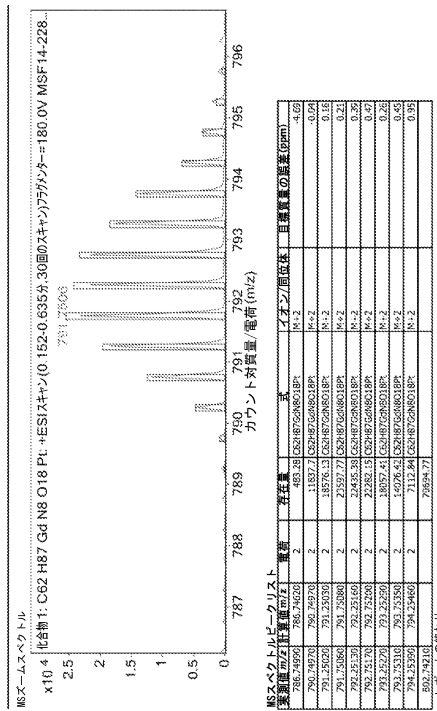
40

50

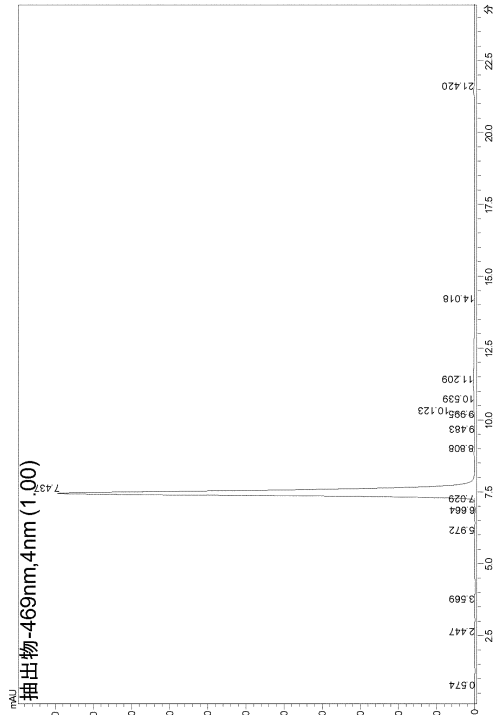
【図 29】



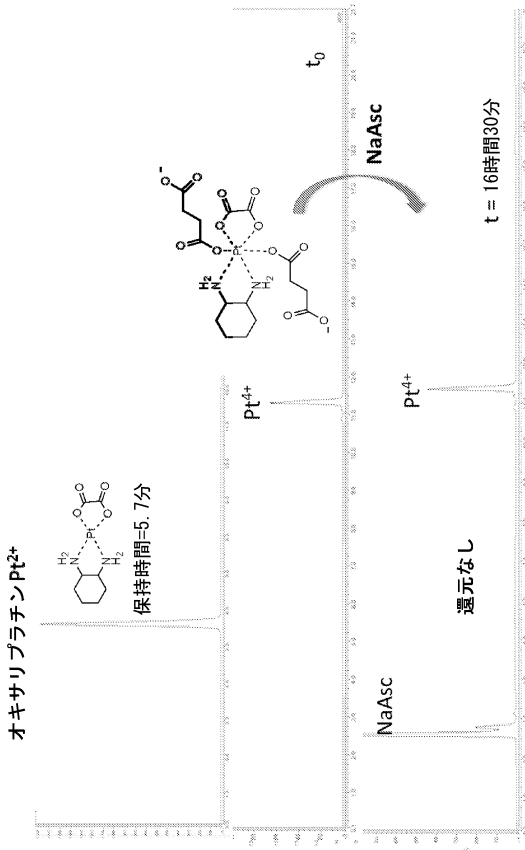
【図 30】



【図 31】



【図 32】



10

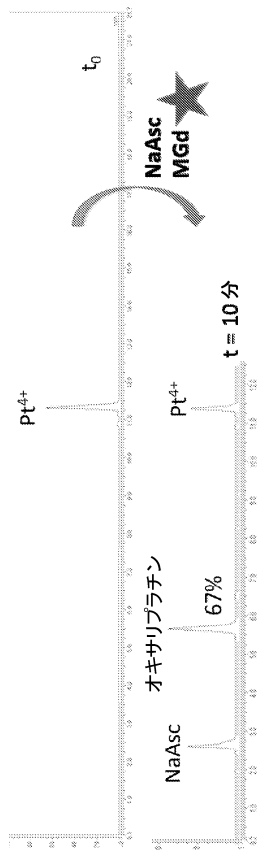
20

30

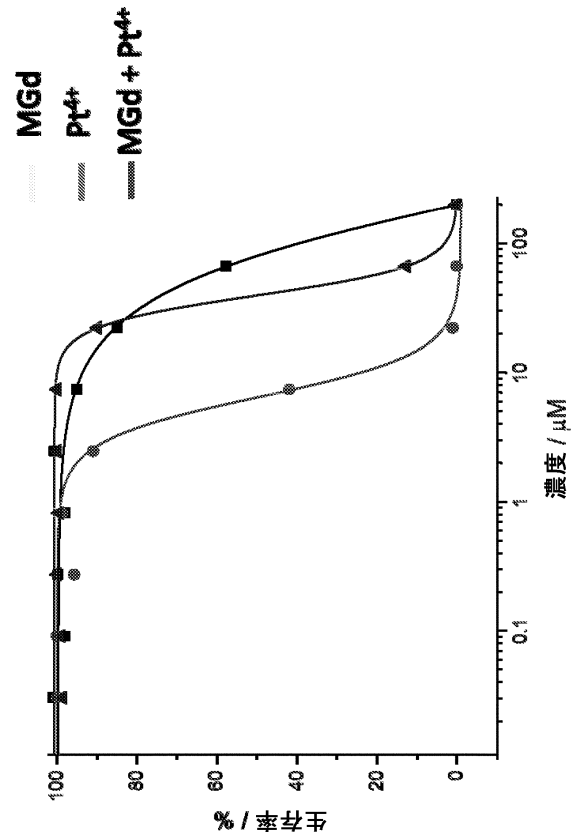
40

50

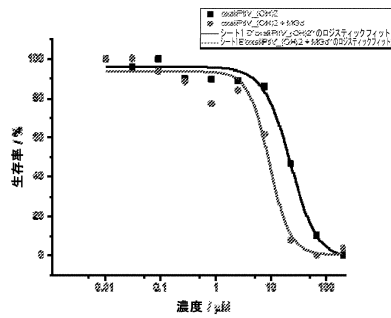
【図 3 3】



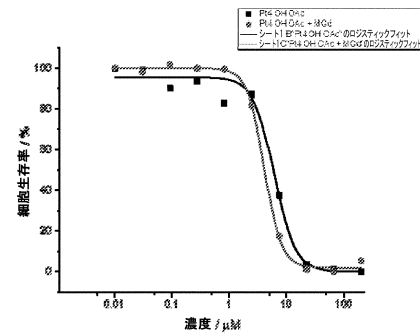
【図 3 4】



【図 3 5 A】



【図 3 5 B】



10

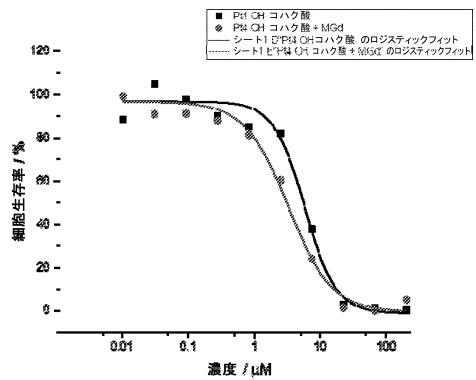
20

30

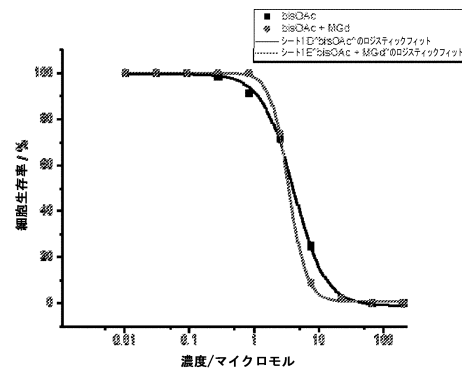
40

50

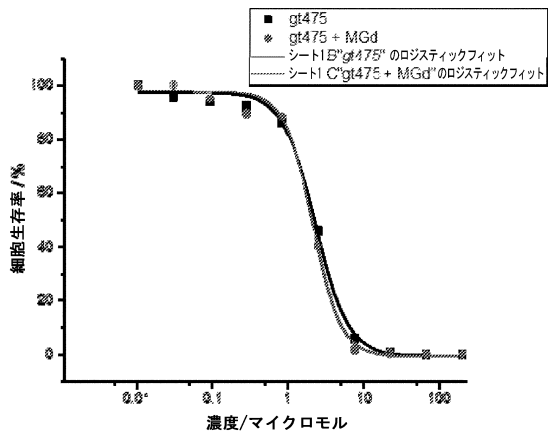
【図 3 5 C】



【図 3 5 D】



【図 3 5 E】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	31/07 (2006.01)	A 6 1 K	31/07	
A 6 1 K	31/28 (2006.01)	A 6 1 K	31/28	
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/285 (2006.01)	A 6 1 K	31/285	
A 6 1 K	31/295 (2006.01)	A 6 1 K	31/295	
A 6 1 K	31/30 (2006.01)	A 6 1 K	31/30	
A 6 1 K	31/32 (2006.01)	A 6 1 K	31/32	
A 6 1 K	31/407 (2006.01)	A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/555 (2006.01)	A 6 1 K	31/555	
A 6 1 K	33/24 (2019.01)	A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54	
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	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 F	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
C 0 7 F	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 5
		C 0 7 F	5/00	D
		C 0 7 F	15/00	F

(31)優先権主張番号 62/135,502

(32)優先日 平成27年3月19日(2015.3.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 セスラー ジョナサン エル.

アメリカ合衆国 7 8 7 3 1 テキサス州 オースティン クレストウェイ ドライブ 5 0 0 5

(72)発明者 アランブラ ジョナサン

アメリカ合衆国 7 8 7 2 3 テキサス州 オースティン リッジモント 1 8 1 0

(72)発明者 シディク ザヒド エイチ.

-
- アメリカ合衆国 77096 テキサス州 ヒューストン インディゴ ストリート 5111
(72)発明者 シアバウド グレゴリー
アメリカ合衆国 78722 テキサス州 オースティン マナー ロード 2703
- 合議体
審判長 瀬良 聡機
審判官 富永 保
審判官 齊藤 真由美
- (56)参考文献 特表2002-516878 (JP, A)
特開2021-102616 (JP, A)
Inorganic Chemistry、(2013)、52、pp. 12184-12192
Chemistry A European Journal、(2014)、20、pp. 8942-8947
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07F,A61K
Caplus/REGISTRY (STN)