

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5031162号
(P5031162)

(45) 発行日 平成24年9月19日(2012.9.19)

(24) 登録日 平成24年7月6日(2012.7.6)

(51) Int.Cl. F 1

| | | |
|---------------------|------------------|---------------------|
| C07F 9/6558 | (2006.01) | C 07 F 9/6558 C S P |
| A61K 31/519 | (2006.01) | A 61 K 31/519 |
| A61K 31/661 | (2006.01) | A 61 K 31/661 |
| A61K 31/7068 | (2006.01) | A 61 K 31/7068 |
| A61K 45/00 | (2006.01) | A 61 K 45/00 |

請求項の数 53 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-537327 (P2001-537327)
 (86) (22) 出願日 平成12年10月20日 (2000.10.20)
 (65) 公表番号 特表2003-520783 (P2003-520783A)
 (43) 公表日 平成15年7月8日 (2003.7.8)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2000/041352
 (87) 國際公開番号 WO2001/034614
 (87) 國際公開日 平成13年5月17日 (2001.5.17)
 審査請求日 平成19年10月19日 (2007.10.19)
 (31) 優先権主張番号 60/162,290
 (32) 優先日 平成11年10月28日 (1999.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501427571
 ウエイク・フォレスト・ユニバーシティ
 アメリカ合衆国ノースカロライナ州271
 57-1023ウインストン-セイルム・
 メディカルセンターブールバード
 (73) 特許権者 591220702
 ザ・ユニバーシティ・オブ・ノース・カロ
 ライナ・アト・チヤベル・ビル
 アメリカ合衆国ノースカロライナ州275
 99-4100チヤベルビル・キヤンパス
 ボックス4100・バイナムホール300
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所

最終頁に続く

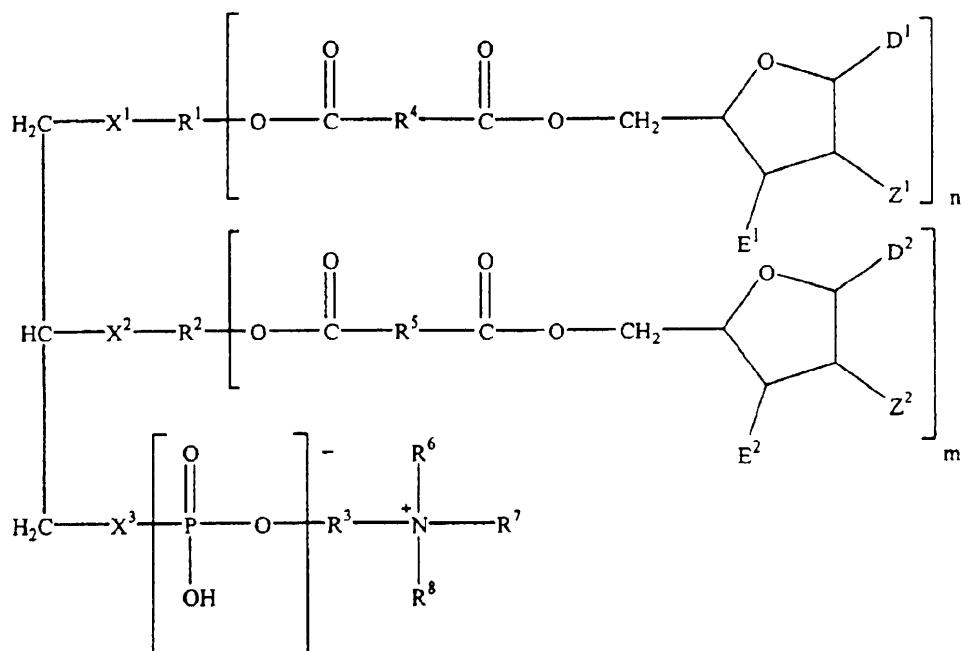
(54) 【発明の名称】ウイルス感染を二重ターゲティングおよびガン細胞をターゲティングするための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



〔式中、

n および m は、それぞれ独立して 0 または 1 であり、しかし n および m は同時に 0 でなく、

R¹ は、n が 0 の場合には (C₁ ~ C₁₆) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして n が 1 の場合には (C₁ ~ C₁₆) アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R² は、m が 0 の場合には (C₁ ~ C₁₆) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして m が 1 の場合には (C₁ ~ C₁₆) アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R³、R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して (C₁ ~ C₈) アルキレンであり、

R⁶、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立して (C₁ ~ C₈) アルキルであり、

X¹ および X² は、それぞれ独立して S、O、NHC=O、OC=O または NH であり、

X³ は、O または S であり、

E¹ は、H、SH、ハロまたは N₃ であり、

Z¹ は、H、SH、またはハロであり、または E¹ および Z¹ は一緒に共有結合であり、

E² は、H、SH、ハロ、または N₃ であり、

Z² は、H、SH、またはハロであり、または E² および Z² は一緒に共有結合であり、

D¹ および D² は、それぞれ独立してプリン、ピリミジン、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルから成る群より選ばれ、かつ、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、D¹、および D² のそれぞれのアルキル、アルキレン、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₁ ~ C₈) アルコキシ、アリール、および N(R^a)(R^b) (式中、R^a および R^b はそれぞれ独立して H および (C₁ ~ C₈) アルキルからなる群より選ばれる) から成る群より独立して選ばれた 1、2、3、または 4 個の置換基を用いて置換されることができる] で表わされる化合物。

【請求項 2】

該化合物が哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する、請求項 1

10

20

30

40

50

記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、n が 0 の場合には (C₆ ~ C₁₆) アルキルであり、または n が 1 の場合には -CH=CH- である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R² が、m が 0 の場合には (C₆ ~ C₁₆) アルキルであり、または m が 1 の場合には -CH=CH- である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R³ が -CH₂CH₂- である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R⁴ が -CH₂- である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R⁵ が -CH₂- である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

R⁶、R⁷ および R⁸ がそれぞれ -CH₃ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

X¹ が S、NH₂、O または O である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

X² が S、NH₂ または O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

X³ が O または S である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

E¹ が N₃、SH または H である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

Z¹ が H または SH である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】

E² が N₃、SH または H である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

Z² が H または SH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

n が 0 ありそして m が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

n が 1 ありそして m が 0 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

D¹ がシトシン、グアニン、イノシンおよびチミンからなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】

D² がシトシン、グアニン、イノシンおよびチミンからなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物の薬剤的に受け入れられる塩。

【請求項 21】

該化合物が哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する、請求項 20 記載の薬剤的に受け入れられる塩。

【請求項 22】

R¹ が (C₆ ~ C₁₆) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R² が (C₄ ~ C₁₂) アルキレンであり、

R³ が -CH₂CH₂- であり、

R⁵ が -CH₂- であり、

10

20

30

40

50

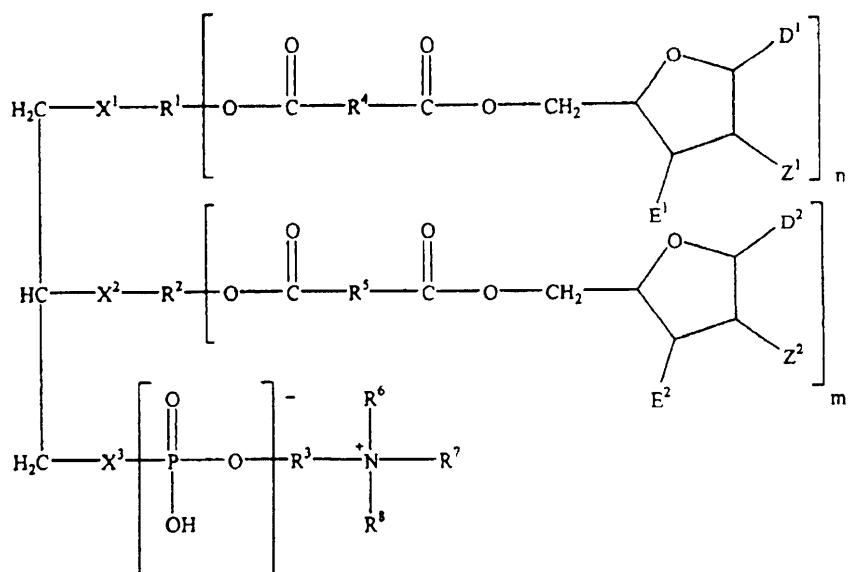
R^6 、 R^7 および R^8 がそれぞれ CH_3 であり、
 X^1 および X^2 がそれぞれ独立して S 、 O または $NHC=O$ であり、
 E^2 が H または N_3 であり、
 D^2 がチミン、シトシン、グアニンおよびイノシンからなる群より選ばれ、そして、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および D^2 のそれぞれのアルキル、分枝状アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、チミン、シトシン、グアニン、およびイノシンが、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C_1 ~ C_8) アルキル、(C_1 ~ C_8) アルコキシ、アリール、および $N(R^a)(R^b)$ (式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して H および (C_1 ~ C_8) アルキルからなる群より選ばれる) から成る群より独立して選ばれた 1、2、3、または 4 個の置換基を用いて置換されることができる請求項 1 記載の化合物。 10

【請求項 2 3】

下記式 I で表される化合物を有効成分として含んでなる哺乳動物内のウイルス感染を治療するための製薬学的製剤。

式 I

【化 2】



20

30

式中、

n および m は、それぞれ独立して 0 または 1 であり、しかし n および m は同時に 0 でなく、

R^1 は、 n が 0 の場合には (C_1 ~ C_{16}) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして n が 1 の場合には (C_1 ~ C_{16}) アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R^2 は、 m が 0 の場合には (C_1 ~ C_{16}) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして m が 1 の場合には (C_1 ~ C_{16}) アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して (C_1 ~ C_8) アルキレンであり、

R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して (C_1 ~ C_8) アルキルであり、

X^1 および X^2 は、それぞれ独立して S 、 O 、 $NHC=O$ 、 $OC=O$ または NH であり、

X^3 は、 O または S であり、

E^1 は、 H 、 SH 、ハロまたは N_3 であり、

Z^1 は、 H 、 SH 、またはハロであり、または E^1 および Z^1 は一緒にになって共有結合であり、

E^2 は、 H 、 SH 、ハロ、または N_3 であり、

Z^2 は、 H 、 SH 、またはハロであり、または E^2 および Z^2 は一緒にになって共有結合で 40

50

あり、

D¹ および D² は、それぞれ独立してプリン、ピリミジン、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルから成る群より選ばれ、かつ、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、D¹、および D² のそれぞれのアルキル、アルキレン、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₁ ~ C₈) アルコキシ、アリール、および N(R^a)(R^b) (ここで、R^a および R^b はそれぞれ独立して H および (C₁ ~ C₈) アルキルからなる群より選ばれる) からなる群より独立して選ばれた 1、2、3 または 4 個の置換基を用いて置換されることができる。 10

【請求項 24】

R¹ が、n が 0 の場合には (C₈ ~ C₁₂) アルキルであり、そして n が 1 の場合には -CH = CH - である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 25】

R² が、m が 0 の場合には (C₈ ~ C₁₂) アルキルでありそして m が 1 の場合には -CH = CH - である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 26】

R³ が -CH₂CH₂- である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 27】

R⁴ が -CH₂- である、請求項 23 記載の製剤。 20

【請求項 28】

R⁵ が -CH₂- である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 29】

R⁶、R⁷ および R⁸ がそれぞれ -CH₃ である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 30】

X¹ が S または O である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 31】

X² が S または O である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 32】

X³ が O である、請求項 23 記載の製剤。 30

【請求項 33】

E¹ が N₃ または H である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 34】

Z¹ が H である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 35】

E² が N₃ または H である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 36】

Z² が H である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 37】

n が 0 でありそして m が 1 である、請求項 23 記載の製剤。 40

【請求項 38】

n が 1 でありそして m が 0 である、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 39】

D¹ がシトシン、グアニン、イノシン、およびチミンからなる群より選ばれる、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 40】

D² がシトシン、グアニン、イノシンおよびチミンからなる群より選ばれる、請求項 23 記載の製剤。

【請求項 41】

該ウイルス感染が、HIV、肝炎ウイルス、およびヘルペスウイルスからなる群より選

ばれたウイルスによる感染である、請求項 2 3 記載の製剤。

【請求項 4 2】

該 H I V が、 H I V - 1 および H I V - 2 からなる群より選ばれる、請求項 4 1 記載の製剤。

【請求項 4 3】

該肝炎ウイルスが、 A 型肝炎、 B 型肝炎、 C 型肝炎、デルタ型肝炎、および E 型肝炎ウイルスからなる群より選ばれる、請求項 4 1 記載の製剤。

【請求項 4 4】

該ヘルペスウイルスが、 1 型単純ヘルペスウイルス、 2 型単純ヘルペスウイルス、水痘帯状痘疹ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン - バーウイルス、 6 型ヒトヘルスウイルス、 7 型ヒトヘルペスウイルス、および 8 型ヒトヘルペスウイルスからなる群より選ばれる、請求項 4 1 記載の製剤。

【請求項 4 5】

R¹ が (C₆ ~ C₁₆) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり

、

R² が (C₄ ~ C₁₂) アルキレンであり、

R³ が - C H₂ C H₂ - であり、

R⁵ が - C H₂ - であり、

R⁶ 、 R⁷ および R⁸ がそれぞれ C H₃ であり、

X¹ および X² がそれぞれ独立して S 、 O または N H C = O であり、

E² が H または N₃ であり、

D² がチミン、シトシン、グアニンおよびイノシンからなる群より選ばれ、そして、ここで、 R¹ 、 R² 、 R³ 、 R⁵ 、 R⁶ 、 R⁷ 、 R⁸ 、および D² のそれぞれのアルキル、分枝状アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、チミン、シトシン、グアニン、およびイノシンが、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 (C₁ ~ C₈) アルキル、 (C₁ ~ C₈) アルコキシ、アリール、および N (R^a) (R^b) (式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して H および (C₁ ~ C₈) アルキルからなる群より選ばれる) から成る群より独立して選ばれた 1 、 2 、 3 、または 4 個の置換基を用いて置換されることができる請求項 2 3 記載の製剤。

【請求項 4 6】

該哺乳動物がヒトである、請求項 2 3 記載の製剤。

【請求項 4 7】

請求項 1 の化合物を有効成分として含んでなる細胞内のウイルス複製を阻害するための製薬学的製剤。

【請求項 4 8】

薬剤的に受け入れられるキャリヤーと組み合わせた請求項 1 の化合物を含んでなる薬剤組成物。

【請求項 4 9】

薬剤的に受け入れられるキャリヤーと組み合わせた請求項 2 2 の化合物を含んでなる薬剤組成物。

【請求項 5 0】

該化合物が、哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する、請求項 4 8 の薬剤組成物。

【請求項 5 1】

該化合物が、哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する、請求項 4 9 の薬剤組成物。

【請求項 5 2】

a) 請求項 1 の化合物、その薬剤的に受け入れられる塩、および請求項 1 の化合物を含んでなる薬剤組成物から成る群より選ばれた組成物、および

b) 使用説明書

10

20

30

40

50

を含んでなる、哺乳動物内のウイルス感染の治療のためのキット。

【請求項 5 3】

a) 請求項 1 の化合物、その薬剤的に受け入れられる塩、および請求項 1 の化合物を含んでなる薬剤組成物から成る群より選ばれた組成物、および

b) 使用説明書

を含んでなる、細胞中のウイルス複製の阻害のためのキット。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の背景】

後天性免疫不全症候群 (AIDS) は、HIV ウィルスによるヒトの感染からもたらされる免疫系および中枢神経系 (CNS) の変性疾患である。AIDS は、世界人口中の死亡率の急速な増加をもたらす原因である。現在、治療法は発見されておらず、そして臨床に承認された薬剤は数が限られている。これらの薬剤は、ヌクレオシド逆転写酵素 (RT) 阻害剤、例えば 3' - アジド - 3' - デオキシチミジン (ジドブジン) (AZT, Zidovudine) 、ジデオキシイノシン (ジダノシン) (ddI, Didanosine) 、ジデオキシシチジン (ザルシタビン) (dideoxycytidine, ddC, Zalcitabine) 、2' , 3' - ジデオキシ - 3' - チアシチジン (ラミブジン) (3TC, Lamivudine) 、および 2' , 3' - ジデオキシヒドロ - 3' - デオキシチミジン (スタブジン) (d4T, Stavudine) 、非 - ヌクレオシド RT 阻害剤、ニベラピン (Niverapine) 、およびプロテアーゼ阻害剤、例えばサキナビル (インベラーゼ) (saquinavir, Inverase) 、リトナビル (ノルビル) (ritonavir, Norvir) 、インジナビル (クリクサバン) (indinavir, Crixavan) 、およびネルフィナビル (ビラセプト) (nelfinavir, Viracept) である。ヌクレオシド RT 阻害剤は、一般に類似した構造 (2' , 3' - ジデオキシヌクレオシド) を有し、そしてウイルス複製の初期に作用してプロウイルス DNA 合成を阻害する (DeClercq, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, 38, 249 1-2517) 。しかし、推奨される初期治療剤である AZT 、およびその他のヌクレオシド類似体は、種々の限界を有し、これには不利な副作用、例えば骨髄抑圧 (bone marrow depression) および貧血が含まれる (Gill et al., 1987, Annals of Internal Medicine, 107, 502-505; Richman et al., 1987, New England Journal of Medicine, 317:192-197) 。末梢神経障害も重要で一般的な副作用である。AZT は半減期約 1 時間で血漿から迅速に排出され (Surbone et al., 1988, Annals of Internal Medicine, 108:534-540) そして肝臓内で迅速に代謝されてこれに相当する不活性な 5' - グルクロニドとなる。

【0 0 0 2】

現在、少数の抗ウイルス剤のみがウイルス感染の治療に利用できる。このような薬剤の開発の問題点は、現在利用できる抗ウイルス薬剤に耐性であるウイルスの変異株が警戒を要する速度で発生していることである。独自の作用モードを有する新規の薬剤の組合せが、ウイルス変異の結果としてウイルスに対する効力を失った薬剤を置き換えるために緊急に必要である。抗ウイルス薬剤の開発に関する別の問題点は、利用できる化合物に対するウイルス耐性の発生が、異なる身体部分および体液中で同様ではないことである。例えば、HIV - 1 臨床分離物間の薬剤耐性の展開は、HIV - 1 陽性男性の血液および精液中でしばしば一致しない (Eron et al., 1998, AIDS 12 :F181-F189) 。

【0 0 0 3】

さらに、抗ウイルス治療のために現在利用できる有用な薬剤は、時に生殖腺内への浸透が不十分である。これは生殖腺に感染するウイルスと戦うためのこれらの薬剤の使用の際に大きな短所である。抗ウイルス薬剤が生殖腺内の抵抗発生を促進し、そしてウイルスがこの身体部位から共通的に伝播される場合に、薬剤は伝播のリスクに曝されて集団内のウイルス感染の治療は無効となる。従って、ある種のウイルスの薬剤耐性変異種は、ヒト集団内の性的接觸により迅速に拡散できる。HIV 、B 型肝炎、C 型肝炎、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、乳頭腫ウイルス、およびその他の多数のウイルスが男性と女性との両方による性的接觸を介して伝播されることが知られている。従って、生殖腺内のウイルス感染を十分に抑制する治療薬剤が公共保健的に高度に優先される。

【0004】

現在利用できる薬剤の別の限界は、薬剤耐性変異ウイルスの迅速な出現が、患者内または患者集団内の薬剤への感受性低下に導くことができる事である(Lander et al., 1989, Science, 243:1731-1734)。従って、AZTなどの薬剤の有利な効果は、寿命が限られる。

【0005】

10年前から始まった抗-HIV化学療法時代は、最近、プロテアーゼ阻害剤の導入およびヌクレオシド阻害剤および非-ヌクレオシドRT阻害剤とプロテアーゼ阻害剤との組合せの使用により、HIV-1感染のより良い制御に向かって進歩している。ヌクレオシドまたは非-ヌクレオシドRT阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤を用いる単独療法(例えば単一薬剤の投与)は、HIV-1感染などのウイルス感染を有する患者の治療のために推奨できる治療の形ではなくなっている。AZT、3TC、およびプロテアーゼ阻害剤の組合せは、検出レベル以下に患者の血漿内のウイルス含有量を低下し(すなわち血漿m1あたりにウイルスRNA 200コピー以下)同時にCD4⁺細胞カウントの上昇をもたらしたが、ある種の薬剤組合せは、複数薬剤治療を受けたヒト内で毒性上昇を伴った。ある種の薬剤の組合せを用いて得られた非検出レベルまでの患者の血漿内のウイルス含有量の低下は印象的であるが、薬剤耐性は薬剤療法の使用および誤用(DeClercq, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, 38: 2491-2517; Bartlett, 1996, Infectious Diseases in Clinical Practice, 5: 172-179)および血液および精液中の耐性変異株の発生(Eron et al., 1998 AIDS 12: f181-f189)の両方のためにますます問題である。

【0006】

HIV疾患の発病イベントは、最近Fauci (1996, Nature {New Biology}, 384:529-534)により総説されている。現在の理解では、細胞内へのHIVの進入は、ウイルス株および細胞タイプで変動する。ヒトの一次感染は、マクロファージ内への進入のためにCD4受容体およびベータ-ケモカイン補受容体(CCR5)を用いるマクロファージ向性(M-tropic)ウイルスと関連する。HIV感染が進行すると、最初のM-向性ウイルスは、通常CD4受容体および補受容体CXCR4(fusin)を介してT-白血球に入るT-向性ウイルスにより置換される。細胞向性のウイルスデテルミナントは、HIV-1 Envタンパク質のp_g120サブユニット、特にはp_g120の第三変動領域またはV3ループに位置付けられる。これらの細胞内に進入すると、HIVは、多分樹状細胞に感染し、これは次いでリンパ器官内のCD4⁺細胞にウイルスを同伴する。次いで、感染はリンパ器官内で確立されそして感染ウイルスの爆発が、CNS、脳、およびリンパ組織および性器官(例えば精巣)を含む身体各所に播種する。HIV感染およびAIDSの治療に使用される上記の現在の薬剤は、胃から血液までの吸収、リンパ器官内の蓄積、CNS内への血液脳関門の通過、またはHIV複製の聖域を攻撃するための性器官(例えば精巣)への進入のためには限られた能力および半減期を有する。

【0007】

合成ホスホコリン脂質(PC脂質)類似体、例えば1-デカンアミド-2-デシクロキシプロピル-3-ホスホコリン(INK-11)は、マウスにおいて骨髄前駆細胞の低下のような望ましくない副作用の発生が低いことが証明され、そして培養細胞内のヒト白血球内の高い分化選択性(すなわち、INK-11に対して細胞毒性のTC₅₀と抗ウイルス活性のEC₅₀との比率、DS = 1342)を示した。21日間、一日当たりに体重kgあたりで50mg投与して、INK-11はフレンド白血病ウイルス(FLV-)誘導発病率を感染マウスで42%阻害し、これは脾腫癌に対する著しい活性により示された。INK-11の使用が、AZT単独と比較して適度の対RT活性抑制しか示さない(それぞれ42%と98%)という観察は、INK-11が欠陥ウイルスの産生を誘導し、これは他の脂質化合物単独を用いて到達した効果と同様であることを示唆する(Kucera, et al., AIDS Research & Human Retroviruses 6: 491-501)。

【0008】

ホスホコリン部分を含んでなっていない他の合成リン脂質(非-PC脂質)は、抗ウイル

10

20

30

40

50

ス化学療法剤と複合されていた。例えばチオエーテル脂質 - ヌクレオシド複合体は、腫瘍を有するマウス中で改善された抗新生物活性を示した(Honget al., 1990, *Journal of Medicinal Chemistry* 33: 1380-1386)。またAZTまたはジデオキシヌクレオシド(d4T, d4C)にカプリングした天然リン脂質は、ウイルスRT活性を阻害することによりHIVに対して著しく活性であることが証明された(Steim et al., 1990, *Biochemical & Biophysical Research Communications* 171: 451-457; Hostetler et al., 1990, *Journal of Biological Chemistry* 265: 6112-6117; Hostetler et al., 1991, *Journal of Biological Chemistry* 266: 11714-11717)。リン脂質抗ウイルス効力の研究は、リン酸エステル結合を介してAZTまたはd4Tを化学的に複合して、合成リン酸脂質類似体を選択することも含む(Piantadosi et al., 1991, *Journal of Medicinal Chemistry* 34: 1408-1414)。合成リン酸エステル連結脂質 - ヌクレオシド複合体は、急性および持続性感染された両方の細胞内の感染性HIV-1産生に対して著しく活性であり、そしてAZT単独と比較して5~10倍毒性が低いことが見いだされた(Piantadosi et al., 1991, *Journal of Medicinal Chemistry* 34: 1408-1414)。予備試験の結果は、合成脂質 - AZT複合体が、HIV-1誘導gp160/gp120タンパク質の反応性を感染および処理細胞の表面上および処置HIV-1粒子の表面上の特異性モノクローナル抗体を用いて遮断することを示し、これはフローサイトメトリーにより測定された。これらの複合体化合物はHIV-1誘導細胞融合の阻害も起こした(Kucera et al., 1992, In: *Novel Membrane Interactive Ether Lipids With Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity*, Aloia et al., eds., *Membrane Interactions of HIV*, pp.329-350; Kruger-Higby et al., 1995, *AIDS Research & Human Retroviruses* 11:705-712)。しかし、これらのリン酸エステル - 連結脂質 - AZT複合体(非PC脂質 - AZT複合体)は、HIV-1のAZT耐性臨床分離物に対して非常に活性というわけではない。さらに、AZT - 一リン酸の放出をもたらす複合体の細胞内代謝の後に、脂質部分は、中程度から検出不能の抗ウイルス活性のみを示した(Piantadosi et al., 1991, *Journal of Medicinal Chemistry* 34: 1408-1414)。

。

【0009】

抗ウイルス剤と同時に、ガンを有効に治療するための抗ガン剤の開発が問題である。抗ガン薬耐性の細胞機構、脳およびCNSへの薬剤の適当な送達を行う血管脳関門の通過、リンパおよび造血組織による薬剤の不適当な取り込み、毒性、経口生体利用性の達成、短い薬剤半減期の克服、および抗ガン剤の細胞外代謝の回避などの障害に熟練者は当面している。

【0010】

CNSおよび脳組織への生体利用性を改善するために、ヌクレオシド類似体が、血液脳関門を無効とするためにリポソーム内のカプセル化されるかまたは変性剤を用いた(Braekman et al., 1997, *Proc. Amer. Soc. for Clinical Oncology*, Abstract #810)。埋め込み可能な器具がさらに持続性の薬剤送達を与えるために使用されて抗ガン剤の薬物動力学を改善した(Del Pan, et al., 1997, *Proc. Amer. Soc. for Clinical Oncology*, Abstract #1384)。さらに、ガン治療におけるヌクレオシド類似体の効力を改善するための試みには、複数薬剤の組合せおよび高用量ヌクレオシド類似治療の使用を含む(Capuzzi, 1996, *Investigational New Drugs* 14:249-256)。これらの方法のいずれも、抗ガン剤に関する上記の考察の問題を適当には克服できなかった。

【0011】

慣用のヌクレオシド類似体ガン治療に関連する問題を回避する別の試みは、リン脂質へのこれらの分子の複合であった。これまで、リン脂質分子へのヌクレオシド類似体の複合は、ara-Cおよび限定された数のジアシル、アルキルアシルおよびチオエーテルリン脂質に集中されていた(Hong, 1990, *Cancer Res.* 50:4401-4406)。これらの複合体は、血液悪性腫瘍の治療に効力を示したが、これらの薬剤は、腹腔内または静脈内に投与されなければならず、そして抗ガン剤に関して以上に考察した問題を克服できなかった。これらの複合体は、ホスホリパーゼAおよびホスホリパーゼBにより細胞外で分解されそして経口

10

20

30

40

50

投与の選択を与えたかった。

【0012】

PC脂質などの化合物、および非-PC脂質ヌクレオシド類似複合体の有望な性質にもかかわらず、現在利用できる抗ウイルスおよび抗ガン剤、例えばヌクレオシド類似体および抗-HIVヌクレオシド薬剤は、厳しい固有の限界を有する。これらの薬剤はウイルス感染の症候の発現を遅延しそして患者の生存期間を延長するけれども、上昇した耐久性、効力、および特定のウイルスに対する選択性、作用の分化機構、血液脳関門を通過する能力、および骨髄抑制性副作用がないことなどの性質を有する新規化合物が、ウイルス感染の改善された治療のために緊急に要求される。さらに、新規の抗ウイルスおよび抗ガン化合物は、ガンとさらに有効に戦い、またはウイルスライフサイクルの多様な状態を標的とし、通常では抗ガン剤が接近できない細胞および組織（例えばCNSおよびリンパ組織）への抗ガン剤の送達を容易にし、さらに持続する抗ウイルスまたは抗ガン効果を有する薬剤を得るために同じ分子内で親脂質性（例えばリン脂質）および抗レトロウイルス性または抗ガン性剤を組合せ（例えば複合化合物）、薬剤耐性ウイルス株の発生の速度を低下させ、そしてウイルス感染の広範囲の細胞または組織貯蔵部分のウイルス複製を阻害することが要求される。本発明は、これらの要求を満足する。

10

【0013】

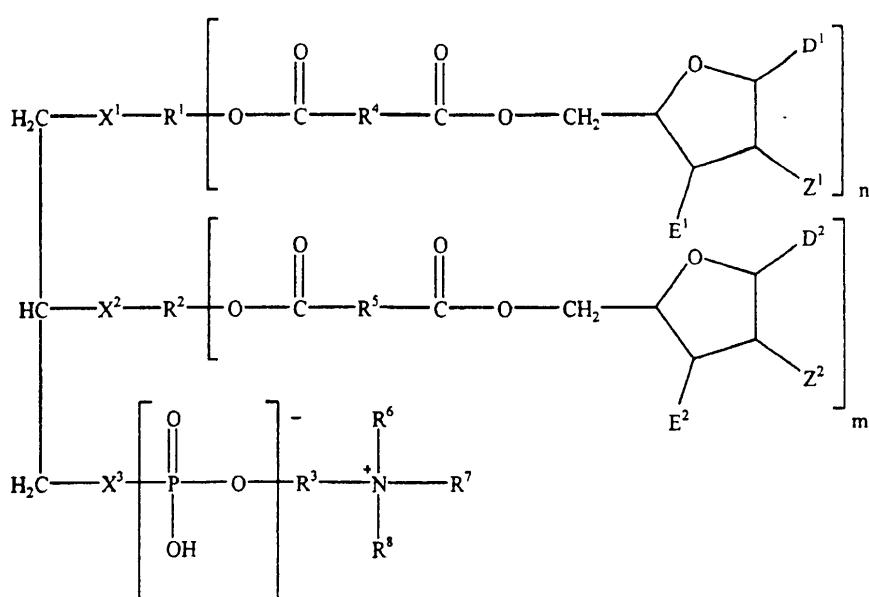
【発明の概要】

本発明は、式I：

【0014】

20

【化6】



30

【0015】

〔式中、

40

nおよびmは、それぞれ独立して0または1であり、しかしnおよびmは同時には0でなく、

R¹は、nが0の場合には(C₁ ~ C₁₆)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そしてnが1の場合には(C₁ ~ C₁₆)アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R²は、mが0の場合には(C₁ ~ C₁₆)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そしてmが1の場合には(C₁ ~ C₁₆)アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して(C₁ ~ C₈)アルキレンであり、

R⁶、R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して(C₁ ~ C₈)アルキルであり、

50

X^1 および X^2 は、それぞれ独立して S 、 O 、 $NHC = O$ 、 $OC = O$ または NH であり、 X^3 は、 O または S であり、

E^1 は、 H 、 S 、ハロ、または N_3 であり、

Z^1 は、 H 、 S 、またはハロであり、または E^1 および Z^1 は一緒にになって共有結合であり、

E^2 は、 H 、 S 、ハロまたは N_3 であり、

Z^2 は、 H 、 S 、またはハロであり、または E^2 および Z^2 は一緒にになって共有結合であり、

D^1 および D^2 は、それぞれ独立してプリン、ピリミジン、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、イノシン、ウラシルおよびこれらの環状変形体からなる群より選ばれ、 O 、 N 、および S 置換を含む] の構造を有し、そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 D^1 、および D^2 のそれぞれのアルキル、アルキレン、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C_1 ~ C_8) アルキル、(C_1 ~ C_8) アルコキシ、アリール、および $N(R^a)(R^b)$ (式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して H および (C_1 ~ C_8) アルキルからなる群より選ばれる) から成る群より独立して選ばれた 1、2、3、または 4 個の置換基を用いて置換されることができる化合物を含む。

【0016】

10

一つの態様では、化合物は哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する。

【0017】

20

別の態様では、 R^1 は、 n が 0 の場合には (C_6 ~ C_{16}) アルキルであり、または n が 1 の場合には $-CH = CH -$ である。

【0018】

さらに別の態様では、 R^2 は、 m が 0 の場合には (C_6 ~ C_{16}) アルキルであり、または m が 1 の場合には $-CH = CH -$ である。

【0019】

30

さらに別の態様では、 R^3 は $-CH_2-CH_2-$ である。

【0020】

一つの態様では、 R^4 は $-CH_2-$ である。

【0021】

別の態様では、 R^5 は $-CH_2-$ である。

【0022】

さらに別の態様では、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ $-CH_3$ である。

【0023】

一つの態様では、 X^1 は S 、 $NHC = O$ 、 $-NH-$ または O である。

【0024】

別の態様では、 X^2 は S 、 $NHC = O$ または O である。

40

【0025】

さらに別の態様では、 X^3 は O または S である。

【0026】

別の態様では、 E^1 は N_3 、 S または H である。

【0027】

一つの態様では、 Z^1 は H または S である。

【0028】

さらに別の態様では、 E^2 は N_3 、 S または H である。

【0029】

さらに別の態様では、 Z^2 は H または S である。

50

【0030】

一つの態様では、nは0でありそしてmは1である。

【0031】

別の態様では、nは1でありそしてmは0である。

【0032】

さらに別の態様では、D¹はシトシン、グアニン、イノシンおよびチミンからなる群より選ばれる。

【0033】

さらに別の態様では、D²はシトシン、グアニン、イノシンおよびチミンからなる群より選ばれる。

10

【0034】

別の態様では、化合物は薬剤的に受け入れられる塩の形である。

【0035】

一つの態様では、化合物は哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する。

【0036】

好みの態様では、R¹は(C₆ ~ C₁₆)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、R²は(C₄ ~ C₁₂)アルキレンであり、R³は-CH₂CH₂-であり、R⁵は-CH₂-であり、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれCH₃であり、X¹およびX²はそれぞれ独立してS、OまたはNHCO=Oであり、E²はHまたはN₃であり、D²はチミン、シトシン、グアニンおよびイノシンからなる群より選ばれ、そしてここで、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびD²のそれぞれのアルキル、分枝状アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、チミン、シトシン、グアニン、およびイノシンは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₁ ~ C₈)アルコキシ、アリール、およびN(R^a)(R^b) (式中、R^aおよびR^bはそれぞれ独立してHおよび(C₁ ~ C₈)アルキルからなる群より選ばれる)から成る群より独立して選ばれた1、2、3、または4個の置換基を用いて置換されることができる。

20

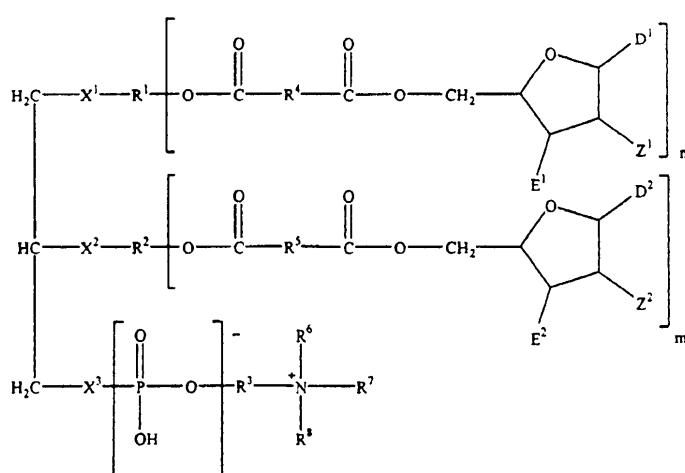
【0037】

本発明は、哺乳動物内のウイルス感染を治療するための方法も含む。本方法は、式I

30

【0038】

【化7】



40

【0039】

〔式中、

nおよびmは、それぞれ独立して0または1であり、しかしnおよびmは同時には0でなく、

50

R^1 は、 n が 0 の場合には ($C_1 \sim C_{16}$) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして n が 1 の場合には ($C_1 \sim C_{16}$) アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R^2 は、 m が 0 の場合には ($C_1 \sim C_{16}$) アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして m が 1 の場合には ($C_1 \sim C_{16}$) アルキレン、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して ($C_1 \sim C_8$) アルキレンであり、

R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり、

X^1 および X^2 は、それぞれ独立して S 、 O 、 $N H C = O$ 、 $O C = O$ または $N H$ であり、

X^3 は、 O または S であり、

E^1 は、 H 、 S 、ハロまたは N_3 であり、

Z^1 は、 H 、 S 、またはハロであり、または E^1 および Z^1 は一緒になって共有結合であり、

E^2 は、 H 、 S 、ハロ、または N_3 であり、

Z^2 は、 H 、 S 、またはハロであり、または E^2 および Z^2 は一緒になって共有結合であり、

D^1 および D^2 は、それぞれ独立してプリン、ピリミジン、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、イノシン、ウラシルおよびこれらの環状変形体からなる群より選ばれ、 O 、 N 、および S 置換を含む] の構造を有し、そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 D^1 、および D^2 のそれぞれのアルキル、アルキレン、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_8$) アルコキシ、アリール、および $N(R^a)(R^b)$ (式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して H および ($C_1 \sim C_8$) アルキルからなる群より選ばれる) から成る群より独立して選ばれた 1、2、3、または 4 個の置換基を用いて置換することができる化合物を、感染を治療するために有効な量で哺乳動物に投与することを含んでなる。

【0040】

一つの態様では、 R^1 は、 n が 0 の場合には ($C_8 \sim C_{12}$) アルキルであり、そして n が 1 の場合には $-CH=CH-$ である。

【0041】

別の態様では、 R^2 は、 m が 0 の場合には ($C_8 \sim C_{12}$) アルキルでありそして m が 1 の場合には $-CH=CH-$ である。

【0042】

さらに別の態様では、 R^3 は $-CH_2-CH_2-$ である。

【0043】

一つの態様では、 R^4 は $-CH_2-$ である。

【0044】

別の態様では、 R^5 は $-CH_2-$ である。

【0045】

さらに別の態様では、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ $-CH_3$ である。

【0046】

別の態様では、 X^1 は S または O である。

【0047】

一つの態様では、 X^2 は S または O である。

【0048】

別の態様では、 X^3 は O である。

【0049】

さらに別の態様では、 E^1 は N_3 または H である。

【0050】

10

20

30

40

50

さらに別の態様では、Z¹ はHである。

【0051】

一つの態様では、E² はN₃ またはHである。

【0052】

別の態様では、Z² はHである。

【0053】

さらに別の態様では、nは0でありそしてmは1である。

【0054】

別の態様では、nは1でありそしてmは0である。

【0055】

別の態様では、D¹ はシトシン、グアニン、イノシン、およびチミンからなる群より選ばれる。

10

【0056】

さらに別の態様では、D² はシトシン、グアニン、イノシンおよびチミンからなる群より選ばれる。

【0057】

さらに別の態様では、ウイルス感染は、HIV、肝炎ウイルス、およびヘルペスウイルスからなる群より選ばれたウイルスによる感染である。

【0058】

一つの態様では、HIVはHIV-1およびHIV-2からなる群より選ばれる。

20

【0059】

好ましくは、肝炎ウイルスは、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、デルタ型肝炎、およびE型肝炎ウイルスからなる群より選ばれる。

【0060】

好ましくは、ヘルペスウイルスは、1型単純ヘルペスウイルス、2型単純ヘルペスウイルス、水痘带状痘疹ウイルス、サイトメガロウイルス、エブスタイン-バーウイルス、6型ヒトヘルペスウイルス、7型ヒトヘルペスウイルスおよび8型ヒトヘルペスウイルスからなる群より選ばれる。

【0061】

好ましい態様では、R¹ は(C₆ ~ C₁₆)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、R² は(C₄ ~ C₁₂)アルキレンであり、R³ は-C H₂ C H₂-であり、R⁵ は-C H₂-であり、R⁶ 、R⁷ およびR⁸ はそれぞれC H₃ であり、X¹ およびX² はそれぞれ独立してS、OまたはN H C = Oであり、E² はHまたはN₃ であり、D² はチミン、シトシン、グアニンおよびイノシンからなる群より選ばれ、そしてここで、R¹ 、R² 、R³ 、R⁵ 、R⁶ 、R⁷ 、R⁸ 、およびD² のそれぞれのアルキル、分枝状アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、チミン、シトシン、グアニン、およびイノシンは、場合により、八口、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₁ ~ C₈)アルコキシ、アリール、およびN(R^a)(R^b) (式中、R^a およびR^b はそれぞれ独立してHおよび(C₁ ~ C₈)アルキルからなる群より選ばれる)から成る群より独立して選ばれた1、2、3、または4個の置換基を用いて置換されることができる。

30

【0062】

一つの態様では、化合物の薬剤的に受け入れられる塩が哺乳動物に投与される。

【0063】

好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0064】

本発明は、細胞内のウイルス複製を阻害する方法も含む。本方法は、細胞内のウイルス複製を阻害するために有効な量の式Iの化合物を細胞に投与することを含んでなる。

【0065】

本発明は、薬剤的に受け入れられるキャリヤーと組み合わせた式Iの化合物を含んでなる

40

50

薬剤組成物を含む。

【0066】

一つの態様では、化合物は、哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する。

【0067】

別の態様では、化合物は、哺乳動物内のウイルス複製を阻害するために有効な量で存在する。

【0068】

本発明は、哺乳動物内のウイルス感染の治療のためのキットも含む。本キットは、a)式Iの化合物、その薬剤的に受け入れられる塩、および式Iの化合物を含んでなる薬剤組成物から成る群より選ばれる組成物、およびb)使用説明書を含んでなる。

10

【0069】

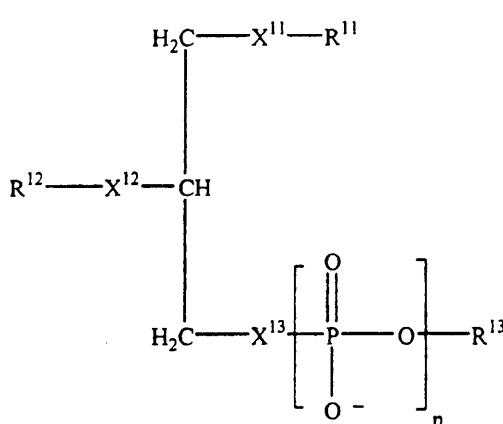
本発明は、細胞中のウイルス複製の阻害のためのキットも含む。本キットは、a)化合物Iの化合物、その薬剤的に受け入れられる塩、および式Iの化合物を含んでなる薬剤組成物から成る群より選ばれる組成物、およびb)使用説明書を含んでなる。

【0070】

本発明は、式III：

【0071】

【化8】



20

30

(III)

【0072】

〔式中、

R¹¹は(C₁～C₁₆)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、R¹²は(C₁～C₁₆)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

X¹¹はO、S、またはNHC=Oであり、

X¹²はO、S、またはNHC=Oであり、

X¹³はOまたはSであり、

nは0、1または2であり、そして

R¹³は治療薬である〕

40

の構造を有し、

R¹¹、R¹²、およびR¹³のそれぞれのアルキル、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)アルコキシ、アリールおよびN(R^a)(R^b) (式中、R^aおよびR^bはそれぞれ独立してHおよび(C₁～C₈)アルキルからなる群より選ばれる)から成る群より独立して選ばれた1、2、3、または4個の置換基を用いて置換されることができ、そして

nが1または2の場合に、化合物はホスホリパーゼC基質でありそしてホスホリパーゼA

50

の基質ではなく、そして

さらに、nが1または2の場合に、化合物は、哺乳動物内の細胞内でアルキル脂質およびヌクレオシドーリン酸およびヌクレオシド類似体ーリン酸からなる群より選ばれた部分に変換され、哺乳動物の細胞外ではアルキル脂質およびヌクレオシドーリン酸およびヌクレオシド類似体ーリン酸からなる群より選ばれた部分に変換されない化合物を含む。

【0073】

好みの態様では、R¹¹はC₁₂アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、R¹²はC₈ H₁₆アルキルまたは分枝状アルキルであり、n=1、そしてR¹³は、ゲムシタビン(gemcitabine)、ara-C、5-アザシチジン(azacytidine)、クラドリビン(cladribine)、フルクララビン(fluclarabine)、フルオロデオキシウリジン(fluorodeoxyuridine)、シトシンアラビノシド(cytosine arabinoside)および6-メルカプトプリンからなる群より選ばれた抗ガン剤であり、ここで、リン酸部分のリン原子は、R¹³の糖部分の5'ヒドロキシル基の酸素原子にリン酸エステル連結中で共有結合的に連結する。

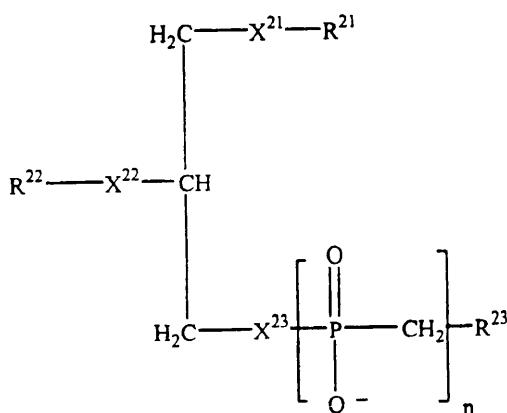
10

【0074】

本発明は、式IV：

【0075】

【化9】



(IV)

20

30

【0076】

〔式中、

R²¹は(C₆ ~ C₁₆)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、R²²は(C₁ ~ C₁₂)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

X²¹はO、S、またはNHC=Oであり、

X²²はO、S、またはNHC=Oであり、

X²³はOまたはSであり、

nは1または2であり、

40

R²³は治療薬である〕

の構造を有し、そして、

R²¹、R²²、およびR²³のそれぞれのアルキル、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₁ ~ C₈)アルコキシ、アリールおよびN(R^a)(R^b) (式中、R^aおよびR^bはそれぞれ独立してHおよび(C₁ ~ C₈)アルキルからなる群より選ばれる)からなる群より独立して選ばれた1、2、3、または4個の置換基を用いて置換されることができる

化合物を含む。

50

【0077】

好ましい態様では、 R^{21} が C_{12} アルキルであり、 R^{22} が C_{10} アルキルであり、 $n = 1$ 、そして R^{23} がゲムシタビン、ara-C、5-アザシチジン、クラドリビン、フルクララビン、フルオロデオキシウリジン、シトシンアラビノシドおよび6-メルカプトプリンからなる群より選ばれた抗ガン剤であり、ここで、リン酸部分のメチレン基は、 R^{23} の糖部分の5'、ヒドロキシル基の酸素原子に共有結合的に連結する。

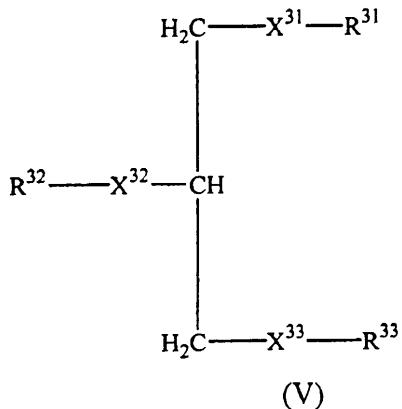
【0078】

本発明は、また式V：

【0079】

【化10】

10



20

【0080】

〔式中、

R^{31} は($C_1 \sim C_{16}$)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、 R^{32} は($C_1 \sim C_{16}$)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

X^{31} はO、S、または $NHC=O$ であり、

X^{32} はO、S、または $NHC=O$ であり、

X^{33} は-OH、-SH、またはアミノであり、

R^{33} は治療薬である〕

30

の構造を有し、

そして、

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} のそれぞれのアルキル、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_8$)アルキル、($C_1 \sim C_8$)アルコキシ、アリールおよびN(R^a)(R^b)〔式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立してHおよび($C_1 \sim C_8$)アルキルからなる群より選ばれる〕からなる群より独立して選ばれた1、2、3、または4個の置換基を用いて置換されることができる

化合物も含む。

40

【0081】

好ましい態様では、 R^{31} が($C_6 \sim C_{16}$)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、 R^{32} が($C_1 \sim C_8$)アルキル、分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして R^{33} が、ミトキサントロン(mitoxanthron)、メトトレキセート(methotrexate)およびCPT-11からなる群より選ばれた抗ガン剤であり、そして X^{33} の-SH、OHまたはアミノ基にエステル、アミドまたはカルバメート連結を介して共有結合的に連結する。

【0082】

一つの態様では、化合物は薬剤的に受け入れられるキャリヤー中に懸濁されそして哺乳動物内のガンを防除するために有効な量で存在する。

50

【0083】

好ましくは、ガンは、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫および充実性腫瘍からなる群より選ばれたガンである。

【0084】

一つの態様では、化合物は、哺乳動物細胞への治療剤の送達を容易にするために有効な量で存在する。

【0085】

好ましくは、治療剤は、抗ガン剤である。

【0086】

好ましくは、細胞は哺乳動物内にある。

10

【0087】

好ましくは、細胞は、CNS細胞およびリンパ系細胞からなる群より選ばれた細胞である。

【0088】

一つの態様では、CNS細胞は星状膠細胞またはグリア細胞である。

【0089】

一つの態様では、化合物は薬剤的に受け入れられる塩の形である。

【0090】

一つの態様では、化合物は、哺乳動物細胞への治療剤の送達を容易にするために有効な量で存在する。

20

【0091】

一つの態様では、細胞は哺乳動物内にある。

【0092】

好ましくは、細胞は、CNS細胞およびリンパ系細胞からなる群より選ばれた細胞である。

。

【0093】

一つの態様では、化合物は、哺乳動物内のガンを防除するために有効な量で存在する。

【0094】

一つの態様では、薬剤的に受け入れられる塩中の化合物は、哺乳動物細胞への治療剤の送達を容易にするために有効な量で存在する。

30

【0095】

好ましくは、治療剤は、抗ガン剤である。

【0096】

一つの態様では、細胞は哺乳動物内にある。

【0097】

一つの態様では、細胞は、CNS細胞およびリンパ系細胞からなる群より選ばれた細胞である。

【0098】

一つの態様では、化合物は、哺乳動物内のガンを防除するために有効な量で存在する。

【0099】

本発明は、薬剤組成物を含んでなる薬剤送達剤も含む。本組成物は、哺乳動物細胞への治療剤の送達を容易にするために有効な量の式IIIの化合物またはその薬剤的に受け入れられる塩を含んでなる。

40

【0100】

一つの態様では、治療剤は抗ガン剤である。

【0101】

別の態様では、細胞は哺乳動物内にある。

【0102】

好ましくは、細胞は、CNS細胞およびリンパ系細胞からなる群より選ばれた細胞である。

50

【0103】

本発明は、薬剤組成物を含んでなる薬剤送達剤も含む。この組成物は、哺乳動物内のガンを防除するために有効な量の式ⅠⅡⅢの化合物またはその薬剤的に受け入れられる塩を含んでなる。

【0104】

好ましくは、ガンは、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫および充実性腫瘍からなる群より選ばれたガンである。

【0105】

本発明は、哺乳動物細胞への治療剤の送達を容易にする方法も含む。本方法は、細胞への治療剤の送達を容易にするために有効な量の式ⅠⅡⅢの化合物またはその薬剤的に受け入れられる塩を含んでなる薬剤組成物を細胞に投与することを含んでなる。 10

【0106】

一つの態様では、治療剤は抗ガン剤である。

【0107】

別の態様では、細胞は哺乳動物内にある。

【0108】

好ましくは、細胞は、CNS細胞およびリンパ系細胞からなる群より選ばれた細胞である。 20

【0109】

本発明は、細胞への治療剤の送達を容易にする方法も含む。この方法は、細胞への治療剤の送達を容易にするために有効な量の式ⅠⅡⅢの化合物またはその薬剤的に受け入れられる塩を含んでなる薬剤組成物を細胞に投与することを含んでなる。 20

【0110】

一つの態様では、細胞は哺乳動物内にある。

【0111】

別の態様では、細胞は、CNS細胞およびリンパ系細胞からなる群より選ばれた細胞である。

【0112】

本発明は、哺乳動物内のガンを防除する方法も含む。本方法は、哺乳動物内のガンを防除するために有効な量の式ⅠⅡⅢの化合物またはその薬剤的に受け入れられる塩を含んでなる薬剤組成物を哺乳動物に投与することを含んでなる。 30

【0113】

一つの態様では、ガンは、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫および充実性腫瘍からなる群より選ばれたガンである。

【0114】

本発明は、哺乳動物内の疾患を治療する方法も含む。本方法は、哺乳動物内の細胞への治療剤の送達を容易とし、これにより該疾患を治療するために有効な量の式ⅠⅡⅢの化合物、またはその薬剤的に受け入れられる塩を含んでなる薬剤組成物を哺乳動物に投与することを含んでなる。

【0115】

一つの態様では、疾患は、脳疾患、CNS疾患、リンパ系疾患、生殖系疾患、心血管疾患、腎臓疾患および肝臓疾患からなる群より選ばれた疾患である。 40

【0116】

本発明は、哺乳動物内のガンを防除するためのキットも含む。本キットは、a)式ⅠⅡⅢの化合物、その薬剤的に受け入れられる塩、および式ⅠⅡⅢの化合物を含んでなる薬剤組成物から成る群より選ばれた組成物、およびb)使用説明書を含んでなる。

【0117】

本発明は、哺乳動物細胞への治療剤の送達を容易とするためのキットも含む。本キットは、a)式ⅠⅡⅢの化合物、その薬剤的に受け入れられる塩、および式ⅠⅡⅢの化合物を含んでなる薬剤組成物から成る群より選ばれる組成物、およびb)使用説明書を含んでなる 50

。

【0118】

好みしくは、該治療剤は抗ガン剤である。

【0119】

(発明の詳細な説明)

本発明は、ウイルス生活環の中の2段階 (stages) 以上の段階でウイルスを標的にしてウイルスの複製を阻害することで哺乳動物におけるウイルス感染を治療する目的で薬剤を送達する時に用いるに有用な方法および組成物に関する。本明細書では、そのような様式で抗ウイルス剤組成物を用いることをウイルス感染への二重ターゲティングと呼ぶ。本発明の組成物は、異なる様式で作用を示す少なくとも2種類の抗ウイルス剤を含んで成っておりこれらが化学的に組み合わされている(例えば共有接合している)化合物を含有する。これらの抗ウイルス剤は異なる様式で作用を示すことから、それらは2段階以上の異なる段階のウイルス生活環を標的にする。例として限定するものでないが、本発明の組成物は、ヌクレオシド類似物またはプロテアーゼ阻害剤部分を有していてこの部分がホスホコリン脂質(PC脂質)部分と接合している化合物を含有する。また、例として限定するものでないが、ウイルス生活環の中で本発明の化合物が標的にする段階には、逆転写、プロテアーゼ活性およびウイルスアセンブリ(virus assembly)を伴う段階が含まれ得る。本発明の方法および組成物はウイルスの耐薬剤性変異体の防除で用いるに特に有用である、と言うのは、ヌクレオシド類似物およびプロテアーゼ阻害剤に耐性を示すウイルスはまだ磷脂質による阻害にはまだ感受性を示すからである。

10

20

【0120】

用語「と接合 (conjugated with)」を本明細書で用いる場合、これは同じ分子と共有結合することを意味する。

【0121】

標的となるウイルスは如何なる種類のウイルスであってもよく、非限定の典型的ウイルスにはHIV-1、HIV-2、肝炎ウイルス(例えばA型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎およびE型肝炎ウイルス)そしてヘルペスウイルス(例えば1型および2型の単純ヘルペスウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バーウイルスおよび6型、7型および8型ヒトヘルペスウイルス)が含まれる。

30

【0122】

本発明の化合物が示す生物学的特性は現在入手可能な抗ウイルス薬剤に比較して優れており、そのような優秀さには下記が含まれる:(i) 哺乳動物が本薬剤に耐え得る度合の方が哺乳動物がヌクレオシド類似物またはプロテアーゼ阻害剤の単独に耐える度合に比較して投薬量が多くても高いことに付随して細胞毒性が低いこと、(ii) 異なる複数の段階のウイルス複製を標的にする能力を有すること(例えば、逆転写、ウイルスの蛋白質のプロテアーゼプロセシングおよびウイルスアセンブリなどを標的にすることで、子孫ウイルスの複製を起こさせないか或は欠陥のある子孫ウイルスの産出をもたらすなど)、(iii) ウイルスに感染した細胞に複数の抗ウイルス剤(例えばホスホコリン脂質とヌクレオシド類似物、またはホスホコリン脂質とプロテアーゼ阻害剤など)を一定量で同時に送達して優先的にCNS、リンパ系組織そしてオスおよびメスの生殖路の中に取り込ませる能力を有すること、(iv) 本複合化合物の代謝が細胞内で起こると同時にウイルスが繁殖する細胞内に2種類の抗ウイルス剤が放出されること、(v) 本化合物がインビボで示す半減期の方がヌクレオシド類似物またはプロテアーゼ阻害剤の単独に比較して長いこと、(vi) 生物学的効果の持続期間が長いこと(これは、恐らくは、完全な動物の肝臓の中でグルクロニドが迅速に生じることでヌクレオシド類似物が保護されることによるものであろう)、および(vii) ホスホコリン(PC)脂質主鎖に他の低分子量化合物を複合化させることができることから、ウイルス感染の結果として生じる病気、例えばエイズなどに加えて中枢神経系の他の病気(例えばアルツハイマー、ガンなど)の治療も可能なこと。

40

【0123】

50

以前に行われた研究により、燐脂質が最適な抗ウイルス活性を示すには P C 部分が必須成分であることが立証された (Piantadosi 他、1991、J. Med. Chem. 34: 1408 - 1414; Krugner-Higby 他、1995、AIDS Res. & Human Retrovirology, 11: 705 - 712)。ホスファチジン酸、ホスホエタノールアミン、ホスホアルキルピリジン、アルコールまたは第四級アミン塩部分を含んで成る化合物は、相当する P C 脂質に比べて、活性が低いか、毒性が高いか、ずっと低い示差選択性 (differential selectivity) を示すか、或はそれらのある種の組み合わせを示した。本発明の好適な特定化合物では、P C 部分を脂質主鎖の中に組み込んでいることから、結果として生じる化合物は、最適な抗ウイルス活性を示し、リンパ系組織、精巣および膣の分泌物の中に蓄積する可能性がありかつ血液脳関門を通り抜けて CNS の中に入り込み得る。そのような解剖学的部位は、HIV-1 の如きウイルスによる感染中にウイルスの重要な貯蔵所として働きかつた耐薬剤性変異体の伝達源としても働く。10

【0124】

本発明は、また、細胞または哺乳動物、例えばヒトなどにおけるウイルス感染を治療する方法も包含し、この方法は、本発明の化合物を前記細胞または哺乳動物に前記ウイルス感染を軽減またはなくすか或は前記感染に関連した症状を軽減するに有効な量で投与することを含んで成る。

【0125】

本発明は、また、薬剤送達で治療剤を哺乳動物の細胞に送達するのを容易にする目的で用いるに有用な方法および組成物も包含する。治療剤を哺乳動物の細胞に「送達するのを容易にすること」または「送達するのを容易にする」と言った用語を本明細書で用いる場合、これは、治療剤が哺乳動物の細胞に取り込まれるレベルが本発明の化合物または組成物を投与しなかった以外は同じ哺乳動物細胞の中に当該治療剤が取り込まれるレベルよりも高くなるように取り込まれる度合が高くなることを意味する。例として限定するものでないが、下記の手段の中のいずれか 1 つ以上を用いて治療剤の取り込みを向上させることができる：当該治療剤を細胞の中に取り込ませるに必要な細胞活性輸送機構 (cellular active transport mechanism) の要求を回避すること、当該治療剤 (即ち薬剤) が活性形態 (即ちヌクレオシド類似物である抗ガン薬剤の場合にはモノホスホリル化形態) で細胞内に送り込まれるようにすることで当該治療剤が細胞内キナーゼの如き酵素による活性化を細胞内で受ける必要があると言った要求を回避すること、当該治療剤を所望細胞の中に取り込ませる時の生理学的障害、例えば溶解度が低いこと、胃または小腸による吸収が劣ること、または血液脳関門を通り抜けないことなどを克服することで当該治療剤が通常は送達されない部位 (即ち CNS およびリンパ系組織) にまで送達されること。20

【0126】

本発明は、また、哺乳動物におけるガンを防除するか或は哺乳動物における病気を治療または軽減する目的で薬剤を送達する時に用いるに有用な方法および組成物も包含する。

【0127】

哺乳動物における「ガンを防除すること」または「ガンを防除する」と言った用語を本明細書で用いる場合、これは例えば下記のいずれか 1 つ以上を意味する：本発明の組成物または化合物を投与しなかった以外は同じ哺乳動物に比べて哺乳動物の生存期間が長くなること、哺乳動物の腫瘍の大きさが小さくなるか或は阻止されること、または哺乳動物のガン再増殖の小康期間が長くなること。30

【0128】

用語「治療剤」を本明細書で用いる場合、これは、哺乳動物の細胞の中に入り込んだ後に哺乳動物の病気を軽減または治療する点で利点をもたらし得る如何なる化合物も組成物も意味する。例として限定するものでないが、そのような化合物および組成物には、小型の有機分子、ペプチド、ヌクレオシド類似物、抗ガン剤、抗ウイルス剤、リボチーム、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび他の薬剤が含まれる。そのような病気は哺乳動物がか40

かっている如何なる病気であってもよい。例として限定するものでないが、そのような病気には、とりわけ、脳、CNS、リンパ系組織、生殖系、心臓血液系、腎系および肝臓の病気が含まれる。

【0129】

「病気の軽減」を本明細書で用いる場合、これは、病気の症状のひどさを軽減することを意味する。

【0130】

「病気の治療」を本明細書で用いる場合、これは、ある哺乳動物がかかっている病気の症状の頻度を軽減することを意味する。

【0131】

用語「抗ガン剤」を本明細書で用いる場合、これは、哺乳動物または哺乳動物の細胞におけるガンを防除する点で効力を示し得る治療薬か或は哺乳動物または哺乳動物の細胞におけるガンを防除する点で効力を示し得る化合物に細胞内で変化し得る如何なる化合物も意味する。

10

【0132】

哺乳動物の細胞は如何なる種類の哺乳動物の細胞であってもよく、それにはガン性細胞および非ガン性細胞の両方が含まれる。好適な細胞の例には、これらに限定するものでないが、CNSおよびリンパ系細胞が含まれる。好適なリンパ系細胞にはリンパ腫、脾臓および胸腺細胞が含まれる。好適なCNS細胞には脳細胞、星状細胞およびグリア細胞が含まれる。ガンは哺乳動物の如何なる種類のガンであってもよい。ガンは好適にはガン腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫および固体腫瘍(solid tumor)の中の1種以上である。

20

【0133】

本発明の組成物は、アルキル脂質または燐脂質部分を含んで成っていてこれがある治療剤と共有接合している化合物である。用語「アルキル脂質」を本明細書で用いる場合、これは、本明細書に記述する如き式III、IVおよびVで表される化合物のいずれかに含まれる部分を意味し、これは治療剤部分を伴わない。

【0134】

本発明は、また、ガンを防除しそして/または治療剤を哺乳動物の細胞に送達するのを容易にする薬剤組成物およびキット(kits)も包含する。

30

【0135】

本発明は、また、本発明の化合物、その薬学的に受け入れられる塩または本発明の薬剤組成物をガンの防除で有効な量でか或は治療剤を哺乳動物の細胞に送達するのを容易にするに有効な量で投与することを含んで成る方法も包含する。

【0136】

下記の用語を本明細書で用いる場合、特に明記しない限り、これらを下記の如く定義する:ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである。アルキル、アルコキシ、アルキレンなどは直および分枝基の両方を表すが、個々の基、例えば「プロピル」などを言及する場合、これは直鎖基のみを包含し、分枝鎖異性体、例えば「イソプロピル」などに関しては具体的に示す。

40

【0137】

本明細書では、冠詞「a」および「an」を、この冠詞の文法的対象物(grammatical object)の1つまたは2つ以上(即ち少なくとも1つ)を指す。例として、「ある要素」は1種類の要素または2種以上の要素を意味する。

【0138】

キラル中心を持つ本発明の化合物は、光学的活性を示す個別またはラセミ形態で存在する可能性がありかつそのような形態で単離可能である。本発明は本発明の化合物の如何なるラセミ形態も光学活性形態も多形性形態も立体異性体形態もそのような形態の混合物も包含する。ある化合物の光学活性形態の調製は本技術分野で良く知られている(例えば、ラセミ形態を再結晶化技術で分割するか、光学活性を示す出発材料を用いて合成を行うか、

50

キラル合成を行うか、或はキラリティーを持つ固定相を用いたクロマトグラフィー分離を行うことなど)。抗ウイルス活性の測定および検定は、本明細書に記述する標準的試験または本技術分野で知られる他の試験を用いて実施可能である。

【0139】

以下に挙げる基および置換基の具体的および好適な定義は単に説明の目的であり、明記した他の値を排除するものでも本明細書に記述する基および置換基に関して明記した範囲内に入る他の値を排除するものでもない。

【0140】

C_1 - C_8 アルキル部分には、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 s - ブチル、ペンチル、 s - ペンチル、イソ - ペンチル、ヘキシル、 s - ヘキシル、イソ - ヘキシル、ヘプチル、 s - ヘプチル、イソ - ヘプチルおよびオクチル部分が含まれる。 C_1 - C_8 アルコキシ部分には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソ - ブトキシ、 s - ブトキシ、ペントキシ、 s - ペントキシ、イソ - ペントキシ、ヘキシルオキシ、 s - ヘキシルオキシ、ヘプトキシ、 s - ヘプトキシ、イソ - ヘプトキシおよびオクチルオキシ部分が含まれる。 C_1 - C_8 アルキレン部分には、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソ - ブチレン、 s - ブチレン、ペンチレン、 s - ペンチレン、イソ - ペンチレン、ヘキシレン、 s - ヘキシレン、イソ - ヘキシレン、ヘプチレン、 s - ヘプチレン、イソ - ヘプチレンおよびオクチレン部分が含まれる。 C_6 - C_{15} アルキル部分には、例えばヘキシル、ヘプチル、 s - ヘプチル、イソ - ヘプチル、オクチル、 s - オクチル、ノニル、 s - ノニル、イソ - ノニル、デシル、 s - デシル、イソ - デシル、ウンデシル、 s - ウンデシル、イソ - ウンデシル、ドデシル、 s - ドデシル、イソ - ドデシル、トリデシル、 s - トリデシル、イソ - トリデシル、テトラデシル、 s - テトラデシル、イソ - テトラデシルおよびペンタデシル部分が含まれる。 C_6 - C_{15} アルキレン部分には、例えばヘキシレン、ヘプチレン、 s - ヘプチレン、イソ - ヘプチレン、オクチレン、 s - オクチレン、イソ - オクチレン、ノニレン、 s - ノニレン、イソ - ノニレン、デシレン、 s - デシレン、イソ - デシレン、ウンデシレン、 s - ウンデシレン、イソ - ウンデシレン、ドデシレン、 s - ドデシレン、イソ - ドデシレン、トリデシレン、 s - トリデシレン、イソ - トリデシレン、テトラデシレン、 s - テトラデシレン、イソ - テトラデシレンおよびペンタデシレン部分が含まれる。 C_8 - C_{12} アルキル部分には、例えばオクチル、 s - オクチル、イソ - オクチル、ノニル、 s - ノニル、イソ - ノニル、デシル、 s - デシル、イソ - デシル、ウンデシル、 s - ウンデシル、イソ - ウンデシルおよびドデシル部分が含まれる。 C_8 - C_1 アルキレン部分には、例えばオクチレン、 s - オクチレン、イソ - オクチレン、ノニレン、 s - ノニレン、イソ - ノニレン、デシレン、 s - デシレン、イソ - デシレン、ウンデシレン、 s - ウンデシレン、イソ - ウンデシレンおよびドデシレン部分が含まれる。

【0141】

本発明は、抗ウイルス活性を示しつつ特に耐薬剤性ウイルスに対して抗ウイルス活性を示すことから有用である化合物を包含する。従って、本発明は、式Iで表される化学構造を有する化合物またはその薬学的に受け入れられる塩を包含する。

【0142】

式Iは、

【0143】

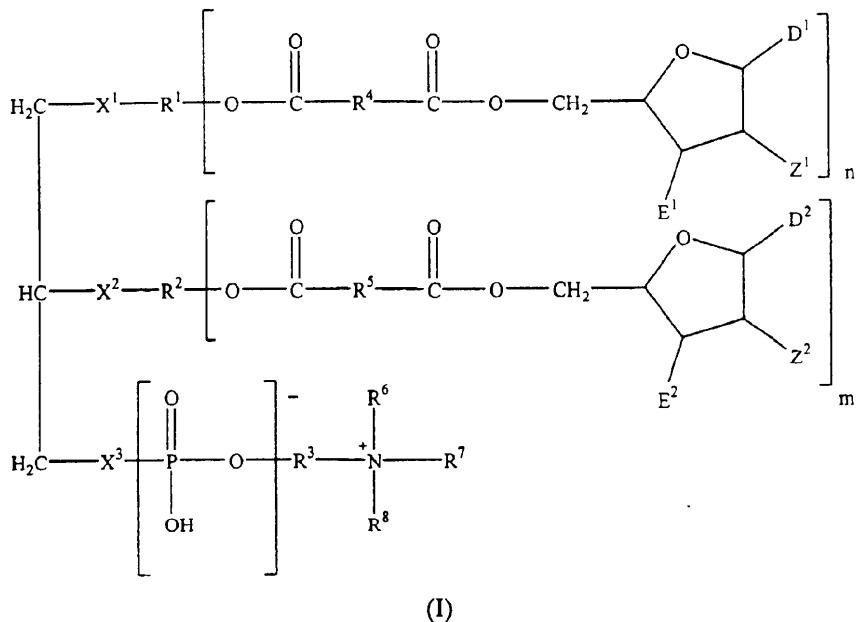
【化11】

10

20

30

40



【0144】

であり、ここで、

n および m は、各々独立して、0 または 1 であるが、 n と m の両方ともが 0 であることはなく、

R^1 は、 n が 0 の場合には ($C_1 - C_{16}$) アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして n が 1 の場合には ($C_1 - C_{16}$) アルキレン、アルケニルまたはアルキニルであり、

R^2 は、 m が 0 の場合には ($C_1 - C_{16}$) アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして m が 1 の場合には ($C_1 - C_{16}$) アルキレン、アルケニルまたはアルキニルであり、

R^3 、 R^4 および R^5 は、各々独立して、($C_1 - C_8$) アルキレンであり、

R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、($C_1 - C_8$) アルキルであり、

X^1 および X^2 は、各々独立して、S、O、NHC=O、OC=O または NH であり、

X^3 は、O または S であり、

E^1 は、H、S、ハロまたは N_3 であり、

Z^1 は、H、S またはハロであるか、或は E^1 と Z^1 が一緒にになって共有結合であり、

E^2 は、H、S、ハロまたは N_3 であり、

Z^2 は、H、S またはハロであるか、或は E^2 と Z^2 が一緒にになって共有結合であり、そして

D^1 および D^2 は、各々独立して、プリン、ピリミジン、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、イノシン、ウラシル、そして O、N および S 置換を包含するそれらの環修飾形から成る群から選択される。

【0145】

式 I 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 D^1 および D^2 の各アルキル、アルキレン、分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_1 - C_8$) アルコキシ、アリールおよび $N(R^a)(R^b)$ [ここで、 R^a および R^b は、各々独立して、H および ($C_1 - C_8$) アルキルから成る群から選択される] から成る群から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてよい。

【0146】

10

20

30

40

50

下記は好適な態様における式 I で表される基および置換基の定義の例である。これらの例は限定例ではなく、その代わりに、本発明が包含するいくつかの好適な態様の例として示すものである。

【0147】

好適な態様における R^1 は $(C_2 - C_{16})$ アルキレン、 $- (CH_2)_{12} -$ および $- CH = CH -$ の中の 1 つであってもよい。このような態様における R^1 は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アリールおよび $N(R^a)(R^b)$ [ここで、 R^a および R^b は、各々独立して、H および $(C_1 - C_8)$ アルキルから成る群から選択される] から成る群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0148】

好適な態様における R^2 は $(C_2 - C_{16})$ アルキレン、 $- (CH_2)_8 -$ 、 $- (CH_2)_9 -$ 、 $- (CH_2)_{10} -$ 、 $- (CH_2)_{11} -$ 、 $- (CH_2)_{12} -$ および $- CH = CH -$ の中の 1 つであってもよい。このような態様における R^2 は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アリールおよび $N(R^a)(R^b)$ [ここで、 R^a および R^b は、各々独立して、H および $(C_1 - C_8)$ アルキルから成る群から選択される] から成る群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい。

【0149】

R^3 は、好適には、場合によりハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アリールおよび $N(R^a)(R^b)$ [ここで、 R^a および R^b は、各々独立して、H および $(C_1 - C_8)$ アルキルから成る群から選択される] から成る群から選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい $- CH_2CH_2 -$ である。

20

【0150】

R^4 は、好適には、場合によりハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アリールおよび $N(R^a)(R^b)$ [ここで、 R^a および R^b は、各々独立して、H および $(C_1 - C_8)$ アルキルから成る群から選択される] から成る群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい $- CH_2 -$ である。

【0151】

30

R^5 は、好適には、場合によりハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アリールおよび $N(R^a)(R^b)$ [ここで、 R^a および R^b は、各々独立して、H および $(C_1 - C_8)$ アルキルから成る群から選択される] から成る群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい $- CH_2 -$ である。

【0152】

1 つの好適な態様における R^6 、 R^7 および R^8 は各々 $- CH_3$ であり、これは各々場合によりハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、アリールおよび $N(R^a)(R^b)$ [ここで、 R^a および R^b は、各々独立して、H および $(C_1 - C_8)$ アルキルから成る群から選択される] から成る群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0153】

X^1 は、好適には、S、O または $NHC = O$ である。

【0154】

X^2 は、好適には、S、O または $NHC = O$ である。

【0155】

X^3 は、好適には、O または S である。

【0156】

E^1 は、好適には、 N_3 、S または H である。

【0157】

Z^1 は、好適には、H である。

50

〔 0 1 5 8 〕

E^2 は、好適には、 N_3 、 S または H である。

〔 0 1 5 9 〕

Z^2 は、好適には、H である。

[0 1 6 0]

D¹は、好適には、シトシン、ゲアニン、イノシンまたはチミンであり、ここで、D¹は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₈)アルコキシ、アリールおよびN(R^a)(R^b) [ここで、R^aおよびR^bは、各々独立して、Hおよび(C₁ - C₈)アルキルから成る群から選択される]から成る群から選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい。

10

[0 1 6 1]

D²は、好適には、シトシン、ゲアニン、イノシンまたはチミンであり、ここで、D²は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₈)アルコキシ、アリールおよびN(R^a)(R^b) [ここで、R^aおよびR^bは、各々独立して、Hおよび(C₁ - C₈)アルキルから成る群から選択される]から成る群から選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい。

[0 1 6 2]

本発明は、また、式ⅠⅠで表される化学構造を有していて抗ウイルス活性を示す化合物またはその薬学的に受け入れられる塩も包含する。

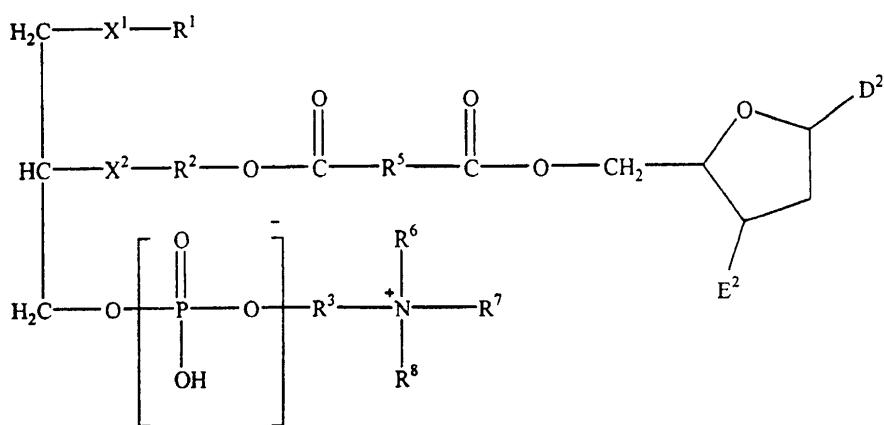
[0 1 6 3]

20

式 II は、

[0 1 6 4]

【化 1 2 】



30

〔 0 1 6 5 〕

であり、ここで、

R¹ は (C₆ - C₁₆) アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R^2 は ($C_4 - C_{12}$) アルキレンであり、

40

R^3 は $-CH_2CH_2-$ であり、

R^5 は $-CH_2-$ であり、

R^6 、 R^7 および R^8 は各々 CH_3 であり、

X^1 および X^2 は各々独立して S, O または N H C = O であり、

E^2 は H または N_3 であり、

D^2 はチミン、シトシン、グアニンおよびイノシンから成る群から選択される。

[0 1 6 6]

式 I I 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および D^2 の各アルキル、分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、チミン、シトシン、グアニンおよびイノシンは、場合により、八口、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ、

50

アリールおよびN (R^a) (R^b) [ここで、R^aおよびR^bは、各々独立して、Hおよび(C₁ - C₈)アルキルから成る群から選択される]から成る群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい。

【0167】

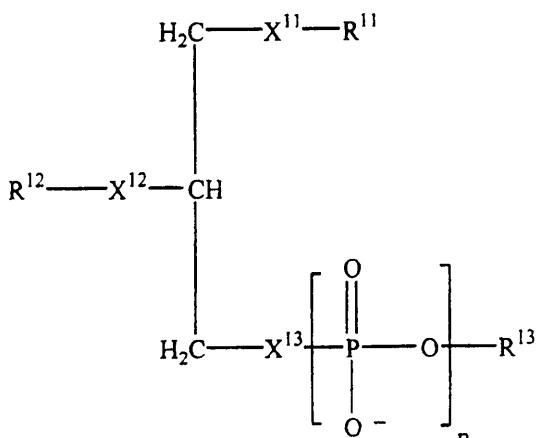
本発明は、また、哺乳動物における病気を治療または軽減するか或はガンを防除する目的で薬剤を送達する時に用いるに有用な化合物も包含する。この化合物はまたある治療剤を哺乳動物の細胞に送達するのを容易にする目的でも有用である。従って、本発明は、式I I Iで表される化学構造を有する化合物またはその薬学的に受け入れられる塩も包含する。

【0168】

式I I Iは、

【0169】

【化13】



(III)

【0170】

であり、ここで、

R¹¹は(C₁ - C₁₆)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R¹²は(C₁ - C₁₆)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

X¹¹はO、SまたはNHC=Oであり、

X¹²はO、SまたはNHC=Oであり、

X¹³はOまたはSであり、

nは0、1または2であり、そして

R¹³は治療剤である。

【0171】

式I I I中のR¹¹、R¹²およびR¹³の各アルキル、分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₈)アルコキシ、アリールおよびN (R^a) (R^b) [ここで、R^aおよびR^bは、各々独立して、Hおよび(C₁ - C₈)アルキルから成る群から選択される]から成る群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい。

【0172】

式I I I中のnが1または2の場合の化合物はホスホリバーゼC基質であり、これはホスホリバーゼA基質ではない。また、nが1または2の場合の化合物は、哺乳動物の細胞内でヌクレオシドのモノホスフェートおよびヌクレオシド類似物のモノホスフェートから成る群から選択される部分とアルキル脂質に変化し、これは哺乳動物の細胞外ではヌクレオ

10

20

30

40

50

シドのモノホスフェートおよびヌクレオシド類似物のモノホスフェートから成る群から選択される部分とアルキル脂質に変化しない。

【0173】

式I I Iで表される接合化合物は本明細書に記述するように薬剤組成物に調合可能であり、これは、経口投与に適した有利な特性を有し、胃腸管から容易に吸収され得、血液脳関門を通り抜けることができかつCNS病およびガンの治療で用いるに価値がある。このような接合物は多種多様な細胞系で使用可能であり、そのような細胞系には、例として限定するものでないが、脳腫瘍細胞、リンパ系細胞および膵臓腫瘍細胞が含まれる。

【0174】

燐酸エステル基を少なくとも1つ有する（即ちn = 1または2の）式I I Iで表される化合物では、燐酸エステルのエステル結合が哺乳動物の細胞内でホスホリパーゼC様活性の作用で開裂することで燐脂質と抗ガン剤が細胞内に放出される。このような化合物はホスホリパーゼCの基質であり、ホスホリパーゼAの基質ではない。ホスホリパーゼCの活性は細胞内活性であることから、前記接合物が燐脂質とヌクレオシドのモノホスフェートに変化するのは細胞内のみであり、細胞外では変化しない。このような化合物は細胞内のホスホリパーゼC様活性によって代謝を受けることから、そのような化合物をヌクレオシド類似物であるプロドラッグ（prodrugs）の活性化段階、即ちヌクレオシド類似物がヌクレオシド類似物のモノホスフェートに変化する段階が律速段階にならないような方法で用いることが可能になる。そのような化合物は細胞内で代謝を受けてヌクレオシド類似物のモノホスフェートを放出することから、それらを投与すると、結果として、細胞が抗ガン薬剤に耐性を示す機構としてキナーゼ酵素、例えばデオキシシチジンキナーゼなどが存在しないガン細胞の中で効果を示し得る抗ガン剤を生じ得る。追加的に、その燐脂質部分は蛋白質キナーゼCとMAPキナーゼのシグナルカスケード（signaling cascades）を伴うシグナル導入路（signal transduction pathways）にも影響を与える。

【0175】

その放出されたヌクレオシドモノホスフェートは2つの目的で働く。1番目として、それは数種のヌクレオシドプロドラッグ、即ちデオキシシチジンキナーゼの活性化における律速段階を回避させる。2番目として、極性のある燐酸エステル基がヌクレオシドを細胞内に「閉じ込める（locks）」。このような燐脂質接合物はまた薬剤の貯蔵所としても働き、それによって前記薬剤の半減期を長くする。中枢神経系の他の病気（即ちアルツハイマー病）を治療する時に燐脂質主鎖に他の低分子量化合物を接合させることができれば、これもまた大きな有用性を有する。例えばエーテル-脂質部分は、多様な治療剤に接合させる時の主鎖として使用可能であり、そのような治療剤には、ヌクレオシド類似物、抗ガン剤、抗ウイルス剤、リボザイムおよびアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。そのようなエーテル-脂質主鎖は親脂質性であることから、そのような接合物は血液脳関門を通り抜けることができ、CNS病、例えばアルツハイマー病および変形性神経病（neurologic degenerative diseases）などの治療でプロドラッグとして使用可能である。このような接合物は親脂質特性を有することから、それらは血液脳関門を通り抜けることができ、従って、薬剤が細胞に取り込まれることを望む時に必要な活性輸送系（active transport system）の要求を回避することができる。

【0176】

式I I Iで表される好適な化合物における、

R¹¹はC₁₂アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R¹²はC₈H₁₆アルキルまたは分枝アルキルであり、

n = 1 であり、そして

R¹³は抗ガン剤である。

【0177】

そのような抗ガン剤を、好適には、ゲムシタビン、ara-C、5-アザシチジン、クラ

10

20

30

40

50

ドリビン、フルクララビン、フルオロデオキシウリジン、シトシン、アラビノシドおよび6-メルカプトプリンから成る群から選択して、磷酸エステル部分の隣原子をR¹³の糖部分が有する5'ヒドロキシル基の酸素原子に磷酸エステルのエステル結合の様式で共有結合させる。

【0178】

本発明は、哺乳動物における病気を治療または軽減するか或はガンを防除する目的で薬剤を送達する時に用いるに有用な追加的化合物を包含する。この化合物はまたある治療剤を哺乳動物の細胞に送達するのを容易にする目的で用いるにも有用である。従って、本発明は、式IVで表される化学構造を有する化合物またはその薬学的に受け入れられる塩も包含する。

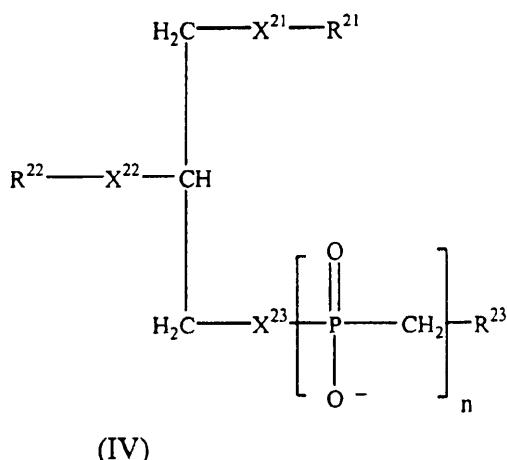
10

【0179】

式IVは、

【0180】

【化14】



(IV)

【0181】

であり、ここで、

R²¹は(C₆ - C₁₆)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

30

R²²は(C₁ - C₁₂)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

X²¹はS、OまたはNHC=Oであり、

X²²はS、OまたはNHC=Oであり、

X²³はOまたはSであり、

nは1または2であり、そして

R²³は治療剤である。

【0182】

式IV中のR²¹、R²²およびR²³の各アルキル、分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₈)アルコキシ、アリールおよびN(R^a)(R^b)[ここで、R^aおよびR^bは、各々独立して、Hおよび(C₁ - C₈)アルキルから成る群から選択される]から成る群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてよい。

40

【0183】

式IVで表される好適な化合物における、

R²¹はC₁₂アルキルであり、

R²²はC₁₀アルキルであり、

n = 1であり、そして

R²³は治療剤である。

50

【0184】

そのような抗ガン剤を、好適には、ゲムシタビン、ara-C、5-アザシチジン、クラドリビン、フルクララビン、フルオロデオキシウリジン、シトシン、アラビノシドおよび6-メルカブトプリンから成る群から選択して、ホスホネート部分のメチレン基をR²³の糖部分が有する5'ヒドロキシル基の酸素原子に共有結合させる。

【0185】

本発明は、哺乳動物における病気を治療または軽減するか或はガンを防除する目的で薬剤を送達する時に用いるに有用な追加的化合物を包含する。この化合物はまたある治療剤を哺乳動物の細胞に送達するのを容易にする目的で用いるにも有用である。従って、本発明は、式Vで表される化学構造を有する化合物またはその薬学的に受け入れられる塩も包含する。

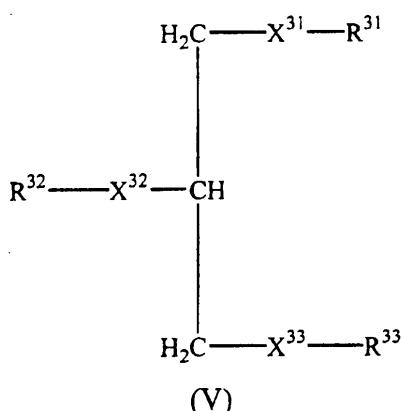
10

【0186】

式Vは、

【0187】

【化15】



20

【0188】

であり、ここで、

R³¹は(C₁ - C₁₆)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

30

R³²は(C₁ - C₁₆)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

X³¹はO、SまたはNHC=Oであり、

X³²はO、SまたはNHC=Oであり、

X³³は-OH、-SHまたはアミノであり、そして

R³³は治療剤である。

【0189】

式V中のR³¹、R³²およびR³³の各アルキル、分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₈)アルコキシ、アリールおよびN(R^a)(R^b) [ここで、R^aおよびR^bは、各々独立して、Hおよび(C₁ - C₈)アルキルから成る群から選択される]から成る群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてよい。

40

【0190】

式Vで表される好適な化合物における、

R³¹は(C₆ - C₁₆)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R³²は(C₁ - C₈)アルキル、分枝アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、そして

R³³は治療剤である。

【0191】

50

そのような抗ガン剤を、好適には、ミトキサントロン、メトレキセートおよびCPT-11から成る群から選択して、これをX³³の-SH、OHまたはアミノ基にエステル、アミドまたはカルバメート結合で共有結合させる。

【0192】

式Iおよび式IIで表される化合物の調製は本分野の技術者に公知の手順に従って実施可能である(例えばMarx他、1988、Journal of Medicinal Chemistry 31: 858-863; Meyer他、1991、Journal of Medicinal Chemistry 34: 1377-1383; Morris-Natschke他、1986、Journal of Medicinal Chemistry 29: 2114-2117; Piantadosi他、1991、Journal of Medicinal Chemistry 34: 1408-1414;そしてSurles他、1993、Lipids 28: 55-57を参照)。 10

【0193】

そのような方法の例を図2~4に示す。図2~4の反応スキームに示されている構造は本発明の化合物の代表的なものであり、それらを制限することを意味してはいない。種々の化合物を用いる図2~4の反応への修正は熟練者に明らかである。簡単に言えば、例えば図2に示す通りに製造される脂質主鎖部分を例えば図3に示す通りに製造されるAZT-マロン酸(AZT-MA)部分と反応させることにより、式I又は式IIの化合物を製造する。図2に記載されている脂質主鎖の製造のための合成法は当該技術分野において既知である。例えばチオホスホコリンのための脂質主鎖の製造のための合成法は、参照文献に記載されているC-2アルキル鎖をベンジルオキシアルキルブロミドに置き換える以外は、Morris-Natschke et al., 1986, Journal of Medicinal Chemistry 29(10): 2114-2117に記載されている。アミドホスホコリンの製造のためには、例えばKucera et al., 1998, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 9: 157-165に記載されている合成法に従う。しかしながら参照文献に記載されているCH₃(CH₂)₇Br(オクチルブロミド)をC₆H₅CH₂O(CH₂)₈Br(8-ベンジルオキシオクチルブロミド)に置き換える。種々の他のホスホコリン合成のための脂質主鎖の製造のためには、Meyer et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34(4): 1377-1383及びMorris-Natschke et al., 1993, Journal of Medicinal Chemistry 36(14): 2018-2023に記載されている合成法に従う。この場合も参照文献に記載されているC-2アルキル鎖をベンジルオキシアルキルブロミドに置き換える。 20

【0194】

本発明の好ましい化合物(例えばINK-20、PC脂質-AZT複合体)は、本明細書の実施例に記載し且つ図4に描く通り、図2に示す通りに生成する脂質主鎖部分を図3に示す通りに生成するAZT-マロン酸(AZT-MA)部分と反応させることにより製造することができる。AZT-MA部分は、例えば本明細書の実施例に記載する通りに製造することができる。図2~4は一緒になって、AZTが修飾チオグリセロール主鎖上の2-位の末端官能基においてPC脂質に連結している本発明のある好ましい化合物の製造のための反応スキームを示している。図4における中間チオホスホコリンは2-位側鎖上に末端ヒドロキシル基を有しており、それがAZTをPC脂質に複合させるための部位として用いられる。例えばAZTのような抗ウィルス剤又はプロテアーゼ阻害剤をマロン酸エステルを介してPC脂質に連結させることができる。この合成経路は、置換マロン酸連結基の導入により、細胞におけるAZT部分のエステラーゼ-触媒加水分解の速度をあやつることを可能にする。いずれかの特定の理論に縛られることは望まないが、受け入れられているプロドラッグ戦略を用いる場合のように、PC脂質をAZT部分と連結させているエステル結合が生体内でエステラーゼ-様活性の作用により開裂し、それにより処置された細胞の内部で活性な抗ウィルス剤の両方(例えばヌクレオシド又はプロテアーゼ阻害剤 40

及びPC脂質)を放出すると思われる(Goodman and Gilman, 1996, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ninth Ed.中のChapter 47, "Chemotherapy of Microbial Agents," それぞれpp. 1130及び1141を参照されたい)。

【0195】

以下の化合物は上記の式I及び式IIの1つもしくは両方に従う構造を有する化合物の例である。これらの化合物は本明細書に記載する方法により、あるいは本開示を見て当該技術分野における熟練者に明らかなそれらの変形により製造することができる。代表的化合物にはINK-20、INK-25及びINK-26が含まれる。これらの化合物の化学構造を本明細書の表1中に描く。

10

【0196】

式III、IV及びVの化合物は熟練者に既知の方法に従って製造することができる。そのような方法の例は、例えばPiantadosi et al., 1991, J. Med. Chem. 34: 1408-1414に記載されている。式Vの化合物の合成は、式III及びIVのホスファチジン酸部分との治療薬の複合ではなくて、治療薬を用いる脂質部分の直接のエステル化を含む。

【0197】

式III、IV及びVに従う構造を有する代表的化合物を本明細書において図中で記載する。これらの化合物は本明細書に記載する方法により、あるいは本開示を見て当該技術分野における熟練者に明らかなそれらの変形により製造することができる。代表的化合物の構造式を図7(式III)、図8(式IV)及び図9(式V)に示す。

20

【0198】

本発明の化合物を薬学的に許容され得る塩又は薬学的に許容され得ない塩の形態で製造することができる。薬学的に許容され得ない塩は、例えば薬学的に許容され得る塩の製造のための中間体として有用である。化合物が安定な無毒性酸もしくは塩基塩の形成に十分に塩基性もしくは酸性である場合に、化合物を薬学的に許容され得る塩として製造することができる。薬学的に許容され得る塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持しており、且つ望ましくない毒性学的影響を与えない塩である。

30

【0199】

そのような塩の例は無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸及び硝酸などと形成される酸付加塩；有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸及びポリガラクツロン酸などと形成される塩；元素アニオン、例えば塩素、臭素及びヨウ素から形成される塩；金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム及び水酸化マグネシウムから形成される塩；金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム及び炭酸マグネシウムから形成される塩；金属重炭酸塩、例えば重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムから形成される塩；金属硫酸塩、例えば硫酸ナトリウム及び硫酸カリウムから形成される塩；ならびに金属硝酸塩、例えば硝酸ナトリウム及び硝酸カリウムから形成される塩である。

40

【0200】

薬学的に許容され得る、及び薬学的に許容され得ない塩は当該技術分野において周知の方法を用いて、例えばアミンのように十分に塩基性の化合物を生理学的に許容され得るアニオンを含む適した酸と反応させることにより製造することができる。カルボン酸のアルカリ金属(例えばナトリウム、カリウムもしくはリチウム)又はアルカリ土類金属(例えばカルシウム)塩も製造することができる。

【0201】

式I-Vの化合物を薬学的組成物として調製し、選ばれた投与経路によりヒトの患者のような哺乳類に投与することができる。本発明の方法において有用な薬学的組成物を、例え

50

ば経口的、静脈内、筋肉内、局所的、皮下、経直腸的、経膣的、非経口的、経肺的、鼻内、経頸的、経眼的もしくは他の投与経路のような1つもしくはそれより多い投与経路に適していることができる多様な調剤において調製、包装もしくは販売することができる。他の意図されている調剤には射出される（projected）ナノ粒子、リポソーム調製物、活性成分を含有する再密閉された（resealed）赤血球及び免疫学に基づく調剤が含まれる。

【0202】

本明細書で与えられる薬学的組成物の記述は主にヒトへの医療用投与に適した薬学的組成物に向けられているが、そのような組成物が一般にすべての種類の動物への投与に適していることが熟練者に理解されるであろう。ヒトへの投与に適した薬学的組成物の、組成物を種々の動物への投与に適したものとするための修正は十分に理解され、通常の熟練した獣医学的薬理学者は、もし行うとしても単に通常の実験を用いてそのような修正を設計し、行うことができる。本発明の薬学的組成物を投与することができる意図されている患者（subiects）にはヒト及び他の脊椎動物ならびにウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ及びイヌのような商業に関連する哺乳類を含む哺乳類が含まれるがこれらに限られるわけではない。

10

【0203】

かくして本化合物を薬学的に許容され得るビヒクル、例えば不活性希釈剤又は同化可能な食用担体と組み合わせて全身的に（例えば経口的）投与することができる。それらを硬もしくは軟殻ゼラチンカプセル中に封入するか、圧縮して錠剤とするか、又は患者の食事の食物中に直接入れることができる。経口的治療的投与のためには、活性化合物を1種もしくはそれより多い賦形剤と組合わせ、摂取可能な錠剤、パックル錠、トローチ、カプセル、エリキサー、懸濁剤、シロップ、ウェハースなどの形態で用いることができる。そのような組成物及び調製物は少なくとも0.1%（w/w）の活性化合物を含有していなければならない。組成物及び調製物のパーセンテージはもちろん、例えば与えられる単位投薬形態の重量の約0.1%～ほとんど100%までで変わることができる。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、投与される時に有効な投薬量レベルが得られるようなものである。

20

【0204】

錠剤、トローチ、丸薬、カプセルなどは以下：結合剤、例えばトラガントゴム、アラビアゴム、コーンスタークもしくはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターク、ポテトスターク、アルギン酸など；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；甘味剤、例えばスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテーム；ならびに風味剤、例えばペパーミント、冬緑油もしくはチェリー風味量の1つもしくはそれより多くを含有することもできる。単位投薬形態がカプセルの場合、それは上記の型の材料の他に、液体担体、例えば植物油又はポリエチレングリコールを含有することができる。種々の他の材料がコーティングとして、あるいは固体単位投薬形態の物理的形態を他のように修正するために存在することができる。例えば錠剤、丸薬又はカプセルをゼラチン、ワックス、シェラック、糖などでコーティングすることができる。シロップもしくはエリキサーは活性化合物、甘味剤としてのスクロースもしくはフルクトース、防腐剤としてのメチル及びプロピルパラベン、色素ならびにチェリーもしくはオレンジ風味料のような風味料を含有することができる。もちろん、単位投薬形態の調製において用いられるいのちの材料も薬学的に許容され得なければならず、且つ用いられる量で実質的に無毒性でなければならない。さらに、活性化合物を徐放性の調製物及び道具中に導入することができる。

30

【0205】

活性化合物を輸液又は注射により静脈内又は腹腔内に投与することができる。活性化合物又はその塩の溶液を、場合により無毒性界面活性剤と混合して水中で調製することができる。分散液をグリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリニアセチン、それらの混合物中、ならびに油中で調製することができる。保存及び使用の通常の条件下で、これらの

40

50

調製物は微生物の成長を防ぐために防腐剤を含有する。

【0206】

注射又は輸液のために適した薬学的投薬形態は、活性成分を含む無菌の水溶液もしくは水性分散液又は無菌の注射可能もしくは輸液可能な溶液もしくは分散液の即席の調製物用に適応させられている無菌の粉末を含むことができ、場合によりリポソーム中に封入されていることができる。最終的投薬形態は無菌であり、流体であり且つ製造及び保存の条件下で安定でなければならない。液体担体もしくはビヒクルは例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、無毒性グリセリルエステル及びそれらの適した混合物を含む溶媒もしくは液体分散媒であることができる。適した流動性は、例えばリポソームの生成により、必要な粒度の保持により（分散液の場合）、あるいは1種もしくはそれより多い界面活性剤の使用により保持され得る。種々の抗バクテリア剤及び抗菌・殺カビ剤、例えばパラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどを用いて微生物成長を防ぐことができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖類、緩衝剤又は塩化ナトリウムを含むのが好ましいであろう。吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを用いて注射可能な組成物の持続性吸収を達成することができる。

10

【0207】

無菌の注射可能な溶液は、必要な量の活性化合物を適した溶媒中に、場合により上記で列挙した他の成分の1種もしくはそれより多くと一緒に導入し、続いてフィルター滅菌（filter sterilization）することにより調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製法は真空乾燥及び凍結乾燥法を含み、それはあらかじめ無菌 - 濾過された溶液中に存在する活性成分及び追加の所望の成分の粉末を与える。

20

【0208】

経直腸的投与に適した調剤において本発明の薬学的組成物を調製、包装もしくは販売することができる。そのような組成物は例えば座薬、保持浣腸調製物（retention enema preparation）及び直腸もしくは結腸灌注のための溶液の形態にあることができる。

【0209】

座薬調剤は活性成分を、通常の室温（すなわち約20）で固体であり且つ患者の直腸温（すなわち健康なヒトにおいて約37）において液体である無刺激性の薬学的に許容され得る賦形剤と合わせることにより作ることができる。適した薬学的に許容され得る賦形剤にはココアバター、ポリエチレングリコール類及び種々のグリセリド類が含まれるがこれらに限られるわけではない。座薬調剤はさらに酸化防止剤及び防腐剤を含むがこれらに限られない種々の追加の成分を含むことができる。

30

【0210】

保持浣腸調製物又は直腸もしくは結腸灌注のための溶液は、活性成分を薬学的に許容され得る液体担体と合わせることにより作ることができる。当該技術分野において周知の通り、浣腸調剤を患者の直腸解剖学に適応させた送達装置を用いて投与することができ、その中に包装することができる。浣腸調製物はさらに酸化防止剤及び防腐剤を含むがこれらに限られない種々の追加の成分を含むことができる。

40

【0211】

経腔的投与のために適した調剤において本発明の薬学的組成物を調製、包装もしくは販売することができる。そのような組成物は、例えば座薬、含浸された、もしくはコーティングされた腔内に挿入することができる材料、例えばタンポン、灌注液調製物又は腔灌注用の溶液の形態にあることができる。

【0212】

材料に化学組成物を含浸させるか、もしくはコーティングするための方法は当該技術分野において既知であり、化学組成物を表面上に堆積もしくは結合させる方法、化学組成物を材料の合成の間に材料の構造内に導入する方法（すなわち生理学的に分解可能な材料を用

50

いるような)ならびに水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液を吸収剤材料中に吸収させ、続いて乾燥するか、又はしない方法が含まれるが、これらに限られるわけではない。

【0213】

腔灌注のための灌注液調製物又は溶液は、活性成分を薬学的に許容され得る液体担体と合わせることにより作ることができる。当該技術分野において周知の通り、灌注液調製物を患者の腔解剖学に適応させた送達装置を用いて投与することができ、その中に包装することができる。灌注液調製物はさらに酸化防止剤、抗生物質、抗菌・カビ剤及び防腐剤を含むがこれらに限られない種々の追加の成分を含むことができる。

【0214】

口腔前庭を介する経肺的投与のために適した調剤において本発明の薬学的組成物を調製、包装もしくは販売することができる。そのような調剤は、活性成分を含み且つ約0.5～約7ナノメートル、好ましくは約1～約6ナノメートルの範囲内の直径を有する乾燥粒子を含むことができる。そのような組成物は簡便には、粉末を分散させるためにプロペラントの流れが向けられ得る乾燥粉末溜を含む装置を用いるか、あるいは自己-推進溶媒/粉末-分配容器 (self-propelling solvent/powder-dispensing container)、例えば密閉された容器中で低-沸点プロペラント中に溶解もしくは懸濁された活性成分を含む装置を用いる投与のための乾燥粉末の形態にある。好ましくはそのような粉末は、粒子の少なくとも98重量%が0.5ナノメートルより大きい直径を有し、且つ数によって粒子の少なくとも95%が7ナノメートル未満の直径を有する粒子を含む。より好ましくは、粒子の少なくとも95重量%が1ナノメートルより大きい直径を有し、且つ数によって粒子の少なくとも90%が6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は好ましくは固体微粉末希釈剤、例えば糖を含み、簡便には単位投薬形態で与えられる。

【0215】

低沸点プロペラントは一般に、大気圧において65°F未満の沸点を有する液体プロペラントを含む。一般にプロペラントは組成物の50～99.9% (w/w)を構成することができ、活性成分は組成物の0.1～20% (w/w)を構成することができる。プロペラントはさらに追加の成分、例えば液体非-イオン性もしくは固体アニオン性界面活性剤又は固体希釈剤(好ましくは活性成分を含む粒子と同じ程度の粒度を有する)を含むことができる。

【0216】

経肺的送達のために調製される本発明の薬学的組成物は、溶液もしくは懸濁液の滴の形態で活性成分を与えることができる。そのような調剤を、活性成分を含み、場合により無菌であることができる水性もしくは希アルコール性溶液もしくは懸濁液として調製、包装もしくは販売することができ、簡便には噴霧もしくは霧吹き装置を用いて投与することができる。そのような調剤はさらに風味剤、例えばサッカリンナトリウム、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤又は防腐剤、例えばヒドロキシ安息香酸メチルを含むがこれらに限られない1種もしくはそれより多い追加の成分を含むことができる。この投与経路により与えられる滴は好ましくは約0.1～約200ナノメートルの範囲内の平均直径を有する。

【0217】

経肺的送達のために有用であるとして本明細書に記載した調剤は、本発明の薬学的組成物の鼻内送達にも有用である。

【0218】

鼻内投与に適した他の調剤は、活性成分を含み、約0.2～500マイクロメートルの平均粒子を有する粗い粉末である。そのような調剤は吸われるような方法で、すなわち鼻孔の近くに保たれた粉末の容器からの鼻路を介する急速な吸入により投与される。

【0219】

経鼻的投与に適した調剤は例えば約0.1% (w/w)のような少量から100% (w/w)のような多量の活性成分を含むことができ、さらに本明細書に記載する1種もしくはそれより多い追加の成分を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0220】

経眼的投与に適した調剤において本発明の薬学的組成物を調製、包装もしくは販売することができる。そのような調剤は、例えば水性もしくは油性液体担体中の活性成分の0.1～1.0% (w/w) 溶液もしくは懸濁液を含む、例えば点眼薬の形態にあることができる。そのような滴はさらに緩衝剤、塩又は本明細書に記載する1種もしくはそれより多い他の追加の成分を含むことができる。有用な他の経眼的に投与可能な調剤には活性成分を微結晶形態で、又はリポソーム調製物中に含有するものが含まれる。

【0221】

局所的投与のためには、本化合物を純粋な形態で、すなわち液体として適用することができる。しかしながら、固体又は液体であることができる皮膚科学的に許容され得る担体と組合わされた組成物もしくは調剤として化合物を皮膚に投与するのが一般に望ましいであろう。

10

【0222】

有用な固体担体には微粉碎された固体、例えばタルク、クレー、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどが含まれる。有用な液体担体には水、アルコール類、グリコール類及びこれらの2つもしくはそれより多くのブレンドが含まれ、その中に本化合物を有効な量で、場合により無毒性界面活性剤を用いて溶解するか、もしくは分散させることができる。芳香剤及び追加の抗微生物剤のような添加剤を加え、与えられる用途のために性質を最適化することができる。得られる液体組成物を、吸収剤パッドを用いて適用するか、帯具又は他の包帯剤に含浸させるのに用いるか、あるいはポンプ-型もしくはエアゾールスプレーを用いて冒された領域上にスプレー噴霧することができる。

20

【0223】

使用者の皮膚に直接適用するために展延可能な塗布剤、ジェル剤、軟膏、せっけんなどを形成するために合成ポリマー、脂肪酸類、脂肪酸塩類及びエステル類、脂肪族アルコール類、改質セルロース類又は改質無機材料のような増粘剤を液体担体と一緒に用いることができる。

【0224】

本発明の化合物を皮膚に送達するために用いることができる有用な皮膚科学的組成物の例はJacquet et al. (米国特許第4,608,392号)、Geria (米国特許第4,992,478号)、Smith et al (米国特許第4,559,157号)及びWortzman (米国特許第4,820,508号)に開示されている。

30

【0225】

従って本発明は、1種もしくはそれより多い式I、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物又はそれらの組合せあるいはそれらの薬学的に許容され得る塩を薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含む薬学的組成物を含む。

【0226】

好みの態様において、薬学的組成物はヒトのような哺乳類への経口的、局所的又は非経口的投与に適応させられており、1種もしくはそれより多い式I又は式IIの化合物又はそれらの組合せあるいはそれらの薬学的に許容され得る塩を、特にウィルスがHIV、肝炎ウィルス又は単純疱疹ウィルスである場合の哺乳類は細胞におけるウィルス感染の処置に有効な量で含む。

40

【0227】

本明細書で用いられる場合、ウィルス感染の「処置」は、例えば以下：ウィルスの複製の阻害、患者内のウィルス負荷の減少、感染性子孫ウィルスの形成の阻害、ウィルスの感染性の抑制、細胞内にいるウィルスの殺害、ウィルス生活環の1つもしくはそれより多い段階の妨害、1種もしくはそれより多いウィルス酵素の阻害あるいは感染性ウィルスに対する免疫応答を活性化することができる非-感染性ウィルス粒子の生産の誘導（例えば自家ワクチン療法）の1つもしくはそれより多くの意味することができる。

【0228】

他の好みの態様において、薬学的組成物はヒトのような哺乳類への経口的、局所的もし

50

くは非経口的投与に適応させられており、1種もしくはそれより多い式I~III、式IV又は式Vの化合物又はそれらの組合せあるいはそれらの薬学的に許容され得る塩を、哺乳類におけるガンを防御するため、及び/又は哺乳類細胞への治療薬の送達を助長するため有効な量で含む。

【0229】

本発明の薬学的組成物中に含まれるための式I~Vの化合物の有用な投薬量は、適した動物モデルにおける化合物の試験管内活性と生体内活性を比較することにより決定され得る。マウス及び他の動物モデルにおける有効投薬量をヒトに外挿するための方法は当該技術分野において既知である（例えば米国特許第4,938,949号を参照されたい）。

【0230】

一般に、ローションのような液体組成物中の単数もしくは複数の式I~Vの化合物の濃度は約0.1重量%~約95重量%、好ましくは約0.5重量%~約25重量%の範囲であろう。ジェル剤又は粉剤のような半-固体もしくは固体組成物中の濃度は約0.1重量%~100重量%、好ましくは約0.5重量%~約5重量%であろう。静脈注射、皮下、筋肉内もしくは局所的投与、輸液、摂取（ingestion）又は座薬のための単投薬量は一般に約0.001~約5000mgであり、成人の場合1日に約1~約3回投与されて、約0.01~約500mg/kgのレベルを与える。

【0231】

本発明は、哺乳類におけるウィルス複製の阻害に有効な量における1種もしくはそれより多い式I又は式IIの化合物あるいはそれらの組合せも含む。従って化合物はもちろん細胞中のウィルス複製の阻害あるいは細胞外ウィルスの中和（すなわち不活化）に有用である。さらに本発明は、化合物が哺乳類中のウィルス複製の阻害に有効な量で存在する場合の1種もしくはそれより多い式I又は式IIの化合物の薬学的に許容され得る塩あるいはそれらの組合せを含む。

【0232】

本明細書で用いられる場合、哺乳類中のウィルス複製の阻害は、哺乳類中のウィルス負荷を、化合物が投与されておらず、他の点では同じ哺乳類におけるウィルス負荷のレベルより低いレベルまで下げる意味する。好ましくは、哺乳類におけるウィルス負荷を、化合物が投与されておらず、他の点では同じ哺乳類に対して約1~12log₁₀かそれより多く減少させる。例えば哺乳類から組織もしくは体液試料を得、その中に含有されている哺乳類中のウィルスもしくはウィルス成分の量をウィルス学的、免疫学的、生化学的ましくは分子生物学的性質のものであり且つ当該技術分野における熟練者に周知であり且つ本明細書の他の箇所に記載されている方法を用いて評価するような、当該技術分野において既知の複数の方法により哺乳類におけるウィルス負荷を評価することができる。細胞中におけるウィルス複製の阻害は、哺乳類におけるウィルス負荷の評価に用いられるアッセイと類似の、もしくは同じアッセイを用いて評価される。

【0233】

本発明は、ウィルス感染の処置のために哺乳類に本発明の組成物（例えば本発明の化合物、それらの薬学的に許容され得る塩又は本発明の薬学的組成物）を投与するためのキットも含む。好ましくは哺乳類はヒトである。ウィルス感染は本明細書に記載するウィルスのいずれかの1種もしくはそれより多くによる感染ができる。キットは本発明の組成物ならびに本明細書に記載する投与経路のいずれかによって哺乳類に組成物を不定的に（adventitiously）投与することを記載している使用説明書を含む。他の態様では、このキットは、哺乳類への化合物の投与の前に本発明の組成物を溶解するか、又は懸濁させるのに適した（好ましくは無菌の）溶媒を含む。

【0234】

本明細書で用いられる場合、「使用説明書」は、以下：哺乳類における、又は細胞におけるウィルス感染の処置を行うこと；哺乳類におけるウィルス感染の症状の軽減もしくは処置；哺乳類におけるガンの防除；あるいは哺乳類細胞への抗ガン剤の送達の助長のいずれか1つもしくはそれより多くのために、キット中の本発明の組成物が有用であることを伝

10

20

30

40

50

達するために用いられ得る公開文献、記録、図又は他の表現媒体を含む。本発明のキットの使用説明書は、例えば本発明の組成物を含有する容器に添付されるか、組成物を含有する容器と一緒に輸送されることができる。あるいは又、使用説明書と組成物を受領者が一緒に用いる意図で、使用説明書を容器と別に輸送することができる。

【0235】

本発明は細胞におけるウィルス複製の阻害のためのキットも含む。キットは本発明の組成物を含み、それは1種もしくはそれより多い式Iもしくは式IIの化合物あるいはそれらの組合わせ、それらの薬学的に許容され得る塩及び1種もしくはそれより多い式Iもしくは式IIの化合物又はそれらの組合わせを含む薬学的組成物であることができる。キットは使用説明書も含む。

10

【0236】

本明細書で用いられる場合、細胞におけるウィルス複製の阻害は、細胞におけるウィルス複製を、本発明の組成物が投与されておらず、他の点では同じ細胞におけるレベルより低いレベルまで下げるることを意味する。好ましくは、ウィルス複製の低下は、本発明の組成物が投与されておらず、他の点では同じ細胞に対して約90～約99.9%の低下である。細胞におけるウィルス複製のレベル及び従ってやはり評価されている哺乳類中のウィルス負荷は、熟練者に既知の多数の方法のいずれか1つにより評価され得る。例えば細胞中又は細胞と関連する体液もしくはデブリス中のウィルス粒子の数又はウィルス成分、例えばウィルスタンパク質、ウィルス酵素もしくはウィルス核酸の量を見積もることにより、細胞におけるウィルス複製のレベルを評価することができる。細胞中の感染性ウィルス粒子の数は、例えばプラーカッセイにおいて評価され得る。細胞中のウィルスタンパク質又は酵素のようなウィルス成分のレベルは、タンパク質生化学の標準的分析法を用いて、例えばウィルス酵素に関する活性アッセイを用いて、あるいはウェスタンプロットティング又はウィルスタンパク質に関する定量的ゲル電気泳動を用いて評価され得る。細胞中のウィルス核酸レベルは、ノーザンプロットティング及びサザンプロットティング又はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）のような標準的分析法を用いて評価され得る。

20

【0237】

本発明は哺乳類におけるウィルス感染の処置法を含む。該方法はウィルス感染の処置に有効な量で1種もしくはそれより多い式I又は式IIの化合物あるいはそれらの組合わせあるいはそれらの薬学的に許容され得る塩を哺乳類に投与することを含む。本明細書に記載する方法のいずれかによって化合物を投与することができる。好ましくは哺乳類はヒトである。ウィルス感染はいずれの型のウィルスによっても引き起こされ得る。好ましくは、ウィルス感染はHIV-1、HIV-2、A型肝炎ウィルス、B型肝炎ウィルス、C型肝炎ウィルス、D型肝炎ウィルス、E型肝炎ウィルス、単純疱疹1型ウィルス、単純疱疹2型ウィルス、水痘-帯状疱疹ウィルス、サイトメガロウィルス、エプスタイン-バーウィルス、ヒト疱疹6型ウィルス、ヒト疱疹7型ウィルス及びヒト疱疹8型ウィルス、パラインフルエンザウィルスならびにRSウィルスより成る群から選ばれるウィルスによる感染から生ずる。

30

【0238】

本発明は、ウィルスを試験管内、生体内もしくは生体外で、ウィルス感染の処置に（例えばウィルス複製、感染能、生活環プロセス又は病原性の阻害に）有効な量における1種もしくはそれより多い式I又は式IIの化合物あるいはそれらの組合わせあるいは薬学的に許容され得るそれらの塩と接触させることによる、哺乳類におけるウィルス感染の処置の方法も含む。試験管内における化合物の抗ウィルス活性の試験法は熟練者に既知であり、例えばKucera et al., 1990, AIDS Res. and Human Retrovir. 6: 494に記載されている。

40

【0239】

本発明はさらに、医学療法における（好ましくはウィルス感染の処置において用いるための）、あるいはウィルス感染の処置に有用な薬剤の製造のための、1種もしくはそれより多い式I又は式IIの化合物あるいはそれらの組合わせあるいは薬学的に許容され得るそ

50

れらの塩の使用法を含む。

【0240】

本発明は細胞におけるウィルス複製の阻害の方法も含む。該方法は、細胞におけるウィルス複製の阻害に有効な量で1種もしくはそれより多い式I又は式IIの化合物あるいはそれらの組合せあるいは薬学的に許容され得るそれらの塩を細胞に投与することを含む。細胞におけるウィルス複製の阻害は、本明細書に記載する通り、細胞におけるウィルス複製を、本発明の化合物が投与されておらず、他の点では同じ細胞におけるレベルより低いレベルまで低下させることを意味する。好ましくは、ウィルス複製の低下は、本発明の化合物が投与されておらず、他の点では同じ細胞に対して約90%～約99.9%の低下である。

10

【0241】

細胞におけるウィルス複製のレベルは本明細書に記載する熟練者に既知の方法のいずれか1つによって評価され得る。

【0242】

本発明は、化合物が哺乳類細胞への治療薬の送達を助長するのに有効な量で存在する場合の、1種もしくはそれより多い式III、式IV又は式Vの化合物あるいはそれらの組合せあるいは薬学的に許容され得るそれらの塩も含む。好ましくは、治療薬は本明細書に記載する通り抗ガン剤である。

【0243】

好ましい態様において、化合物は薬学的に許容され得る担体中に懸濁され且つ哺乳類細胞への抗ガン剤の送達を助長するのに有効な量で存在する。

20

【0244】

好ましくは細胞は哺乳類中にある。やはり好ましくは、細胞はCNS細胞及びリンパ系細胞より成る群から選ばれる細胞である。好ましいCNS細胞には神経膠星状細胞及びグリア細胞が含まれる。

【0245】

さらに本発明は、化合物が哺乳類におけるガンを防除するのに有効な量で存在する場合の、1種もしくはそれより多い式III、式IV又は式Vの化合物あるいはそれらの組合せあるいは薬学的に許容され得るそれらの塩を含む。

【0246】

30

好ましくは、ガンはガン(carcinoma)、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫及び充実性腫瘍の1つもしくはそれより多くである。

【0247】

好ましい態様において、化合物は薬学的に許容され得る担体中に懸濁され且つ哺乳類細胞におけるガンの防除に有効な量で存在する。

【0248】

好ましくは、細胞は哺乳類中にある。やはり好ましくは、細胞はCNS細胞及びリンパ系細胞より成る群から選ばれる細胞である。好ましいCNS細胞には神経膠星状細胞及びグリア細胞が含まれる。

【0249】

40

本発明はまた、薬学的組成物を含んでなる薬剤送達因子(drug delivery agent)も包含する。薬学的組成物は、哺乳動物細胞への治療薬の送達を促進するために有効な量の式III、式IVもしくは式Vの一つもしくはそれ以上の化合物、またはその任意の組み合わせ、またはその薬学的に許容しうる塩を含んでなる。好ましくは、治療薬は抗ガン剤である。好ましくは、細胞は哺乳動物中である。また、好ましくは、細胞はCNS細胞及びリンパ系細胞の一つもしくはそれ以上である。

【0250】

本発明はまた、薬学的組成物を含んでなる薬剤送達因子も包含する。薬学的組成物は、哺乳動物におけるガンを防除するために有効な量の式III、式IVもしくは式Vの一つもしくはそれ以上の化合物、またはその任意の組み合わせ、またはその薬学的に許容しうる

50

塩を含んでなる。好ましくは、ガンはガン腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫及び充実性腫瘍の一つもしくはそれ以上である。

【0251】

さらに、本発明は、細胞への治療薬の送達を促進する方法を包含する。好ましくは、治療薬は抗ガン剤である。この方法は、細胞への治療薬の送達を促進するために有効な量の式I I I、式I Vもしくは式Vの一つもしくはそれ以上の化合物、またはその任意の組み合わせ、またはその薬学的に許容しうる塩を含んでなる薬学的組成物を細胞に投与することを含んでなる。好ましくは、細胞は哺乳動物中である。好ましい細胞は、C N S細胞及びリンパ系細胞よりなる群から選択される細胞である。

【0252】

さらに、本発明は、哺乳動物におけるガンを防除する方法を包含する。この方法は、哺乳動物におけるガンを防除するために有効な量の式I I I、式I Vもしくは式Vの一つもしくはそれ以上の化合物、またはその任意の組み合わせ、またはその薬学的に許容しうる塩を含んでなる薬学的組成物を哺乳動物に投与することを含んでなる。好ましくは、哺乳動物はヒトである。好ましいガンは、ガン腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫及び充実性腫瘍よりなる群から選択されるガンである。

【0253】

本発明はまた、哺乳動物における疾患を処置もしくは軽減する方法も包含する。疾患は、哺乳動物により経験される任意の疾患であることができる。好ましくは、疾患は脳疾患、C N S疾患、リンパ系疾患、生殖系疾患、心臓血管疾患、腎臓疾患及び肝臓疾患の一つもしくはそれ以上である。この方法は、哺乳動物中の細胞への治療薬の送達を促進するために有効な量の本発明の化合物もしくはその薬学的に許容しうる塩を含んでなる薬学的組成物を哺乳動物に投与することを含んでなる。

【0254】

本発明はまた、哺乳動物におけるガンを防除するために哺乳動物に本発明の組成物（例えば、本発明の化合物、その薬学的に許容しうる塩、もしくは本発明の薬学的組成物）を投与するためのキットも包含する。好ましくは、哺乳動物はヒトである。ガンは、本明細書において記述するガンのタイプのいずれかであることができる。キットは、本発明の組成物及び本明細書において記述する投与の経路のいずれかにより哺乳動物に組成物を外膜的に投与することを記述する取り扱い説明書を含んでなる。別の態様として、このキットは、哺乳動物に化合物を投与する前に本発明の組成物を溶解もしくは懸濁するために適当な（好ましくは滅菌した）溶媒を含んでなる。

【0255】

本発明はまた、哺乳動物細胞への治療薬の送達を促進するためのキットも包含する。好ましくは、治療薬は抗ガン剤である。キットは、式I I I、式I Vもしくは式Vの一つもしくはそれ以上の化合物、またはその任意の組み合わせ、その薬学的に許容しうる塩、及び式I I I、式I Vもしくは式Vの一つもしくはそれ以上の化合物またはその任意の組み合わせを含んでなる薬学的組成物であることができる本発明の組成物を含んでなる。キットはまた、使用説明書も含む。

【0256】

本発明は、今回、以下の実施例に関連して記述される。これらの実施例は例示の目的のためにのみ提供され、そして本発明はこれらの実施例に限定されないが、むしろ本明細書において提供する教示の結果として明白である全てのバリエーションを包含する。

【0257】

実施例 1

二重ターゲティングP C脂質 - A Z T複合化合物の抗 - H I V - 1活性

細胞におけるH I V - 1ウイルスの複製に対するP C脂質、非P C脂質 - A Z T複合体及び本発明の二重ターゲティングP C脂質 - A Z T複合化合物の抑制効果をKucera et al. (1990, AIDS Research and Human Retroviruses, 6: 491)に記述されているブラークアッセイ方法を用いて調べた

10

20

30

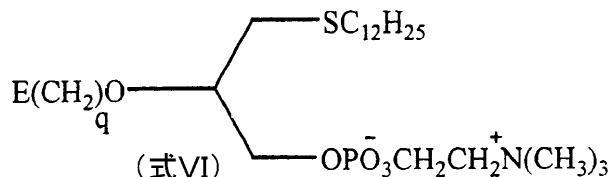
40

50

。 C E M - S S 細胞を 9 6 ウエル皿において単層として R P M I 増殖培地中 5 0 , 0 0 0 細胞 / m l で接種し、 5 0 ~ 1 0 0 プラーカ形成単位の H I V - 1 を接種し、そして 1 0 % ウシ胎仔血清を補足した R P M I - 1 6 4 0 増殖培地における P C 脂質、非 P C 脂質 - A Z T 複合体もしくは P C 脂質 - A Z T 複合体の連続希釈物で覆った。試験した化合物の構造を表 1 に記述する。 A Z T 及び P C 脂質は、陽性コントロールとして用いた。試験する化合物の 5 0 % 有効濃度 (E C ₅₀) を決定するために皿を 3 7 ° で 5 日間インキュベーションした後にプラーカを計数した。 P C 脂質、非 P C 脂質 - A Z T 複合体及び二重ターゲティング P C 脂質 - A Z T 複合体の細胞毒性は、 Kucera et al . (1 9 9 0 , A I D S Res . And Human Retrovirology , 6 : 4 9 6 及び 1 9 9 8 , Antiviral Chemistry and Chemotherapy , 9 : 1 6 0) に記述されている方法を用いて評価した。

〔 0 2 5 8 〕

【化 1 6】



[0 2 5 9]

【表1】

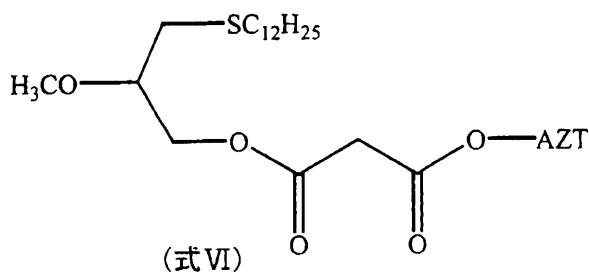
表1.

| 化合物 | 式VIにおける 「q」の値 | 式VIにおける 「E」の素性(identity) |
|--------|------------------|--|
| INK 17 | 8 | -OCH ₂ C ₆ H ₅ |
| INK-18 | 8 | -OH |
| INK-19 | 以下の構造を参照 | |
| INK-20 | 8 | -O ₂ CCH ₂ CO ₂ AZT |
| INK-21 | 10 | -OCH ₂ C ₆ H ₅ |
| INK-22 | 10 | -OH |
| INK-23 | 12 | -OCH ₂ C ₆ H ₅ |
| INK-24 | 12 | -OH |
| INK-25 | 10 | -O ₂ CCH ₂ CO ₂ AZT |
| INK-26 | 12 | -O ₂ CCH ₂ CO ₂ AZT |

INK-19の構造は、

【 0 2 6 0 】

【化 1 7】



【0261】

である。

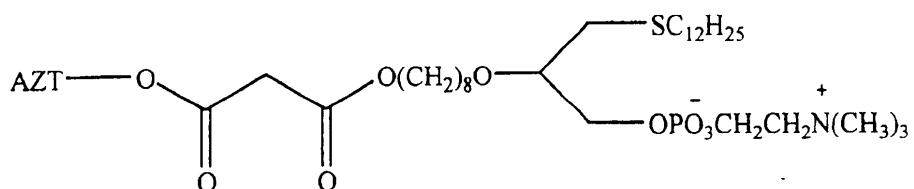
10

【0262】

INK-20の構造は、

【0263】

【化18】



20

【0264】

である。

【0265】

ブラークアッセイにおいて、HIV-1シンシチウムブラークは、褐色で顆粒状もしくは透明のいずれかに見える大きな多細胞フォーカス（10～25個の核／シンシチウム）として認められる。HIV-1シンシチウムブラークの数は、HIV-1感染細胞オーバーレイ液における逆転写酵素（RT）及びp24コア抗原活性と相関関係があつたので、シンシチウムブラークアッセイは、感染性ウイルスの量を定量するために用いることができた。逆転写酵素活性は、Poeisz et al. (1980, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 77: 7415)により記述されている方法に従つてアッセイした。CEM-S5細胞のHIV-1感染により誘導されるp24コア抗原の活性は、市販のCoulter酵素免疫アッセイ（EIA）を用いて分光測光法的に測定した。

30

【0266】

これらのアッセイの結果を表2に示す。これらの結果は、本発明の二重ターゲティングPC脂質-AZT複合化合物が、PC脂質、非PC脂質-AZT複合体及び陽性コントロール、AZTより高い鑑別選択性（differential selectivity）（DS=抗-HIV活性のEC₅₀に対する細胞毒性のTC₅₀の比率）を示すことを実証する。例えば、化合物INK-20は、AZTに匹敵する細胞毒性（6.9±0.6マイクロモル）を示しながら、試験した全ての化合物のうち最も高い鑑別選択性（DS=7,666）及び抗-HIV-1活性（0.0009マイクロモル）を示した。INK-20の抗-HIV-1活性は、AZTより10倍以上高かった。

40

【0267】

【表2】

表2

| 化合物 | 細胞毒性(TC ₅₀)(μ M) | 抗-HIV-1活性(EC ₅₀)(μ M) | 鑑別選択性 |
|------------------------|-----------------------------------|--|-------|
| INK-17 ^a | 49.1 ± 13.2 | 0.15 ± 0.13 | 327 |
| INK-18 ^a | 50.0 ± 42 | 1.92 ± 1.8 | 26 |
| INK-19 ^b | 6.3 ± 1.1 | 0.006 ± 0.001 | 1050 |
| INK-20 ^c | 6.9 ± 0.6 | 0.0009 ± 0.00007 | 7666 |
| INK-21 ^a | 57.3 ± 10.8 | 1.50 ± 0.23 | 38 |
| INK-22 ^a | > 90.5 ± 13.4 | 0.39 ± 0.31 | > 232 |
| INK-23 ^a | > 100.0 ± 0.0 | > 1.46 ± 0.76 | > 68 |
| INK-24 ^a | 80.6 ± 6.2 | 0.39 ± 0.39 | 207 |
| INK-25 ^c | 13.6 | 0.02 ± 0.01 | 682 |
| INK-26 ^c | 11.6 | 0.02 ± 0.02 | 580 |
| BM21-1290 ^d | 38.5 | 0.02 | 1925 |
| AZT | 3.7 | 0.009 | 411 |

10

20

^a P C - 脂質^b 脂質エステル連結 - AZT (非 P C 脂質 - AZT 複合体)^c 本発明の二重ターゲティング化合物 (P C 脂質 - AZT 複合体)^d 3 位で AZT とのチオエーテルグリセロールリン脂質 - AZT 複合体 (非 P C 脂質 - AZT 複合体)

P C 脂質単独で、13日の処置後に急性感染したヒトリンパ球 (CEM-SS) において感染性HIV-1生産を抑制することができるが、逆転写酵素活性は抑制できることを示すデータが以前に公開された (Kucera et al., 1990, AIDS Research and Human Retroviruses, 6: 497, 表3)。それに反して、本発明のP C 脂質 - AZT 複合化合物は、同様の試験条件下で急性感染したヒトリンパ球において感染性HIV-1生産及び逆転写酵素活性の両方を抑制することができる。要約すると、これらのデータは、本発明のP C 脂質 - AZT 複合化合物が感染性ウイルス生産及び逆転写酵素活性の両方を抑制するという仮説に裏付けを与える。

【0268】

実施例2

P C 脂質のみ及び二重ターゲティングP C 脂質 - AZT 複合化合物に対するHIV-1のAZT耐性ヒト臨床単離株の感受性

P C 脂質のみ (INK-17及びINK-18)、非P C 脂質 - AZT 複合体 (INK-19) 及び本発明の二重ターゲティングP C 脂質 - AZT 複合化合物 (INK-20) に対するHIV-1のAZT耐性臨床単離株の感受性を、HIV-1感染したヒトへのAZTの投与前 (「AZT前」) 及び後 (「AZT後」) に得られるHIV-1の臨床単離株の符合するペアにおいて評価した。AZTの投与後に得られるHIV-1の単離株は、AZT耐性ウイルス粒子を含んだ。化合物に対する臨床単離株の評価は、実施例1において本明細書に記述するブラークアッセイ方法を用いて行った。臨床単離株の符合するペアは、AIDS Research and Reference Reagent Program, NIH, Bethesda, MDを通して入手した。これらのアッセイの結果を表3に示す。データは、本発明の二重ターゲティング化合物 (INK-20) が、AZTのみよりHIV-1臨床単離株中のAZT耐性のはるかに低い増加倍数を示したことを見証する (AZTの約680~1,100倍に対して約20倍)。

【0269】

30

40

50

【表3】

表3

| 化合物 | EC ₅₀ (μM) ^a | | 増加倍数 | EC ₅₀ (μM) ^a | | 増加倍数 |
|--------|------------------------------------|---------------|--------|------------------------------------|---------------|--------|
| | AZT前 G-762 | AZT後 G-691 | | AZT前 H112-2 | AZT後 G-910 | |
| INK-17 | 0.26 | 0.18 | 0 | 0.04 | 0.20 | 5.1 |
| INK-18 | >1.06 | 0.60 | 0 | 0.56 | 1.04 | 1.8 |
| INK-19 | 0.12 | 1.62 | 13.5 | 0.03 | >1.7 | >55.6 |
| INK-20 | 0.04 | 0.74 | 18.6 | 0.02 | 0.44 | 22.0 |
| AZT | 0.001 | >1.29 | >1,170 | 0.002 | >1.36 | >681.7 |

^a EC₅₀ 値は、試験当たり 4 連続濃度の化合物の各々に二重反復ウェルを用いて 2 ~ 4 回の独立した試験から計算した平均値を表す。「>」は、EC₅₀ が試験した最高濃度で得られなかつことを示す。

備考 表における G - 7 6 2 及び H 1 1 2 - 2 のような名称は、単離株の供給源の患者コードを示す。

【0270】

実施例 3

二重ターゲティング PC 脂質 - AZT 複合化合物の抗 - 単純ヘルペスウイルス 2 型活性

単純ヘルペスウイルス 2 型に関する本発明の二重ターゲティング PC 脂質 - AZT 複合化合物の抗ウイルス活性の概念の証拠を評価し、そして PC 脂質のみのもの及びアシクロビル（陽性コントロール）と比較した。PC 脂質、PC 脂質 - AZT 複合化合物またはアシクロビルの連続希釈物を Vero 細胞における単純ヘルペスウイルス 2 型 プラークの形成の抑制について評価し、そして得られた結果から EC₅₀ 値を計算した。簡潔に言えば、化合物の抗 - 単純ヘルペスウイルス (HSV) 活性及び細胞毒性に関する試験は、12 ウェル皿の各ウェルにおいて 10 % ウシ胎仔血清 (FBS) を含む D - MEM の 1 ml 当たり 8 × 10⁴ のサル腎臓細胞 (Vero) を接種することにより行った。培養物は、完全な単層を形成するために 37 °C でインキュベーションした。抗 - HSV 活性及び有効濃度₅₀ (EC₅₀) を測定するために各細胞単層に 0.1 ml 当たり約 100 プラーク形成単位 (PFU) を含有する PBS - A に希釈した HSV を感染させた。ウイルス付着 (1 hr., 37 °C) 後、感染した単層を連続濃度の試験化合物を加えたもしくは加えない 2 % FBS 及び 0.5 % メチルセルロースを含有する E - MEM で覆った。HSV により誘導される プラーク形成を与えるために 37 °C で 2 日後、オーバーレイ培地を吸引し、細胞単層を 95 % エタノールで固定し、20 % メタノール及び蒸留水中 0.1 % のクリスタルバイオレットで染色し、そして PFU の抑制パーセントを決定するために化合物で処理した培養物における PFU の数を未処理のコントロールにおける PFU の数で割った。EC₅₀ 値は、コンピューター作製プログラムを用いて計算した。

【0271】

化合物の細胞毒性を測定するために、(上記の) 細胞単層を連続濃度の試験化合物で 37 °C で 48 時間処理し、そしてクリスタルバイオレット染色後に未処理のコントロール培養物と比較した細胞形態の変化（細胞の丸くなること、収縮、剥離）について光学顕微鏡検査により視覚的に調べた。細胞毒性 (TC₅₀) は、少なくとも 25 % の細胞における細胞形態の検出可能な変化を引き起こした試験化合物の最低連続濃度を表す。

【0272】

これらの実験の結果を表 4 に示す。これらの結果は、本発明の PC 脂質 - AZT 複合化

10

20

30

40

50

物が、細胞内に代謝されてウイルス生活環を標的とすることができる2つの薬剤を遊離することを示す。P C脂質化合物INK-24及びINK-24に対応するAZT複合体(すなわち、INK-26)は両方とも単純ヘルペスウイルス2型に対する選択的活性を示し、それぞれ、13.8及び12.0マイクロモルのEC₅₀値を示す。比較すると、アシクロビルのEC₅₀値の範囲は、反復試験において12.5、14.5及び6.67マイクロモルであった。単純ヘルペスウイルスはAZTにより抑制されると考えられないで、INK-26によるウイルスの認められる抑制は、生物学的に活性のP C脂質の遊離をもたらすINK-26の細胞内代謝のためであると最も思われる。P C脂質は、INK-24の抗-ヘルペスウイルス活性と同様にそして同じ程度に単純ヘルペスウイルスに対する活性を示すはずである。二重ターゲティング化合物INK-26に起因する細胞毒性は、陽性コントロール(アシクロビル)及びP C脂質化合物INK-24のものより悪くないようであった。

【0273】

【表4】

表4

| 化合物 | 細胞毒性(TC ₅₀) (μ M) | 抗一単純ヘルペス活性(EC ₅₀) ^a (μ M) |
|------------------|---------------------------------------|--|
| INK-17 | 4で有毒 | >4 |
| INK-18 | ND | ND |
| INK-19 | >20 | >20 |
| INK-20 | 20で有毒 | >20 |
| INK-21 | 20で有毒 | >20 |
| INK-22 | 20で有毒 | >20 |
| INK-23 | >20 | >20 |
| INK-24 | >20 | 13.9, 13.8 |
| INK-25 | 20で有毒 | >20 |
| INK-26 | >20 | 12.0 |
| アシクロビル コントロール | >20 | 14.5, 12.5, 6.67 |

^aEC₅₀値は、試験当たり4連続濃度の化合物の各々に二重反復ウェルを用いて2回の独立した試験から得られた平均値を表す。「>」は、細胞毒性もしくはEC₅₀が試験した最高濃度で得られなかつことを示す。

【0274】

実施例4

リン脂質-AZT複合体BM21-1290(図1A参照)が経口的に生体利用可能でありそしてリンパ系組織(リンパ腫、脾臓及び胸腺)に優先的に取り込まれることを示す動物における試験からのデータを図5に示す。また、複合体の経口投与を受けるげっ歯類(マウス)において、化合物は血液脳関門を越えて脳に入ることが示すことを示している。図6に示すデータは、脳における複合化合物BM21-1290の濃度が、血漿における

10

20

30

40

50

る B M 2 1 - 1 2 9 0 の濃度と同等であると判明したことを示す。げっ歯類の実験では、血漿における検出可能な遊離した A Z T はほとんどもしくは全くなかった。これらのデータは、リン脂質 - A Z T 複合体として A Z T が肝臓におけるグルクロニド形成から保護されることを示唆する。げっ歯類における複合化合物の半減期は、A Z T のみの 30 分 ~ 1 時間と比較して 48 時間であった。

【 0 2 7 5 】

別の組の実験では、組織培養したヒトリンパ球を用いて化合物 B M 2 1 - 1 2 9 0 の代謝を評価した。これらの実験の結果は、複合体が代謝されてアルキル - 脂質に加えて A Z T のリン酸化された種（すなわち、A Z T - M P、A Z T - D P、A Z T - T P 及び A Z T ）を形成することを示した。顕著な A Z T 種は A Z T - M P であり、A Z T - D P、A Z T - T P 及び A Z T は、より少ない量であった。これらのデータは、リン脂質 - A Z T 複合体がホスホリパーゼ C 酵素により細胞内的に代謝されて脂質及び様々な種の A Z T をもたらすことを示唆する。A Z T - M P は、H I V - 1 により誘導される逆転写酵素のインヒビター A Z T - T P に活性化することができる。

【 0 2 7 6 】

総合すると、これらの実験からのデータは、リン脂質 - A Z T 複合体が経口的に生体利用可能であり、リンパ系組織により優先的に取り込まれ、血液脳関門を越えることができ、そして続いて細胞内部で代謝されてアルキル - 脂質と A Z T をもたらすことを示す。アルキル - 脂質及び A Z T は両方とも、H I V - 1 生活環を二重ターゲティングすることにおいて機能を果たすことができる。

10

20

【 0 2 7 7 】

実施例 5

A Z T - マロン酸の合成

1 g の A Z T を 30 m l の無水アセトニトリルに溶解し、そして 0 ~ 20 m l のアセトニトリル中 63.2 m g の塩化マロニルの溶液に滴下して加えた。反応混合物を 0 ~ 2 時間次いで 8 ~ 10 ~ 4.5 時間攪拌した。反応が完了したことを示すために薄層クロマトグラフィーを用いた。水 (4 m l) を加えた。溶媒を真空中で除き、そして残留物を C H C l₃ : M e O H で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物が 68 % の収率で得られた。

【 0 2 7 8 】

30

実施例 6

I N K - 2 0 の合成

I N K - 2 0 の合成方法の第一の反応の条件は、3 - ドデカンアミド - 2 - オクチルオキシプロピル 2 - プロメチルホスフェート次いで 3 - ドデカンアミド - 2 - オクチルオキシプロピルホスホコリン (I N K - 3) の 2 段階合成として Kucera et al. , 1998 , A n t i v i r a l C h e m i s t r y & C h e m o t h e r a p y , 9 : 157 - 165 , p. 159 に記述されている。しかしながら、使用する脂質は、参考文献に記述されているような 3 - ドデカンアミド - 2 - オクチルオキシ - 1 - プロパノールよりむしろ 3 - ドデシルチオ - 2 - (8' - ベンジルオキシオクチルオキシ) - 1 - プロパノール (図 4 参照) であった。反応は同じであった。H₂ - P d / C での水素化を以下のように行った。ホスホコリン [3 - ドデシルチオ - 2 - (8' - ベンジルオキシオクチルオキシ) プロピルホスホコリン] を 60 m l の無水 E t O H に溶解し、そして 109 m g のパラジウム黒に加えた。この反応混合物を 59 p s i の水素気体下で 24 時間振盪した。セライト (C e l i t e) を通した濾過により触媒を除き、溶媒を真空中で除き、そして残留物を溶離剤として C H C l₃ : M e O H (100 : 0 ~ 2 : 1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて 228 m g (43 % 収率) の [3 - ドデセイルチオ (ドデシルチオ (d o d e c e y l t h i o)) - 2 - (8' - ヒドロキシオクチルオキシ) プロピルホスホコリン (ホスホコリン (p h o s p h o p h o c h o l i n e))] を得た。次に A Z T - M A (A Z T - マロン酸) を以下の方法により付加した：1 g の脂質、192 m g の A Z T - M A 、144 m g のジシクロヘキシリカルボジイミド 40

40

50

(DCC) 及び 9 mg のジメチルアミノピリジン (DMAP) を 10 ml の DMF に加えた。この反応混合物を室温で 42 時間攪拌し；18 時間の攪拌後に多量の固体が生じた。固体を濾過し、そして溶媒を真空中で除いた。残留物を溶離剤として EtOAc : CHCl₃ : MeOH (2 : 2 : 1) 次いで CHCl₃ : MeOH (4 : 1 ~ 2 : 1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて 141 mg (36% 収率) の INK-20 (CHCl₃ : MeOH : NH₄OH 75 : 25 : 5 において Rf ~ 0.3) を得た。

【0279】

本明細書に引用するどの特許、特許出願及び公開の開示も、引用することによりそれらの全部が本明細書に組み込まれる。

10

【0280】

本発明は特定の態様に関連して開示されているが、本発明の真の精神及び範囲からそれに本発明の他の態様及びバリエーションが当業者により考案され得ることは明らかである。添付の請求項は、全てのそのような態様及び同等なバリエーションを包含する。

【図面の簡単な説明】

この上に示した要約ばかりでなく本発明の詳細な説明を添付図に関連させて読むことでそれらの理解がより良好になるであろう。

【図1】 図1A、1B、1C および 1D を包含する図1は、数種の抗ガン剤の化学構造を示す一連の式である。図1A に BM21.1290 の化学構造を示す。図1B に ゲムシタビン (gemcitabine) の化学構造を示す。図1C に arac-C の化学構造を示す。図1D に 5-アザシチジン (azacytidine) の化学構造を示す。

20

【図2】 図2は、本発明の化合物の脂質主鎖（即ちアルキル脂質）を生じさせる合成方法を示す反応スキームである。

【図3】 図3は、本発明の二重標的 PC 脂質 - AZT 複合化合物 (double targeting PC lipid - AZT conjugate compound) を合成する時の中間体化合物である AZT - マロン酸 (AZT - MA) 化合物を生じさせる合成方法を示す反応スキームである。

【図4】 図4は、本発明の二重標的 PC 脂質 - AZT 複合化合物 (INK-20) を生じさせる合成方法を示す反応スキームである。

【図5】 図5は、放射線標識付き BM21.1290 をメス C57BI/6 マウスに 2 週間投与した後の血漿およびいろいろなリンパ系組織サンプル中の放射線標識付き BM21.1290 の濃度を示すグラフである。このデータは、BM21.1290 がマウスのリンパ系組織の中に優先的に取り込まれることを示している。

30

【図6】 図6は、放射線標識付き BM21.1290 をメス C57BI/6 マウスにいろいろな投与量で 2 週間投与した後の血漿および脳組織サンプル中の放射線標識付き BM21.1290 の濃度を示すグラフである。このデータは、脳組織サンプル中の BM21.1290 濃度と血漿中の前記化合物の濃度が等しいことを示しており、このことは、前記化合物がマウスの血液脳関門を有効に通り抜けることを示している。

【図7】 図7A および 7B を包含する図7は、式IIIで表される典型的な化合物の化学構造を示す一対の式である。

40

【図8】 図8A および 8B を包含する図8は、式IVで表される典型的な化合物の化学構造を示す一対の式である。

【図9】 図9は、式Vで表される典型的な化合物の化学構造を示す式である。

〔 四 1 〕

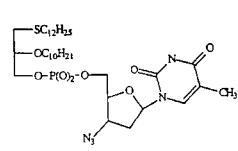


FIGURE 1A

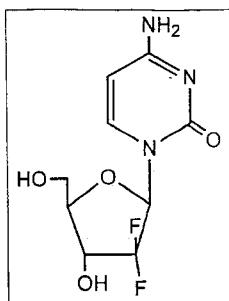


FIGURE 1B

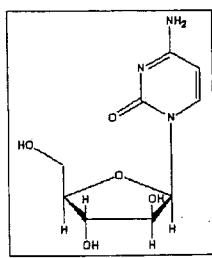
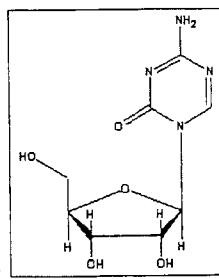
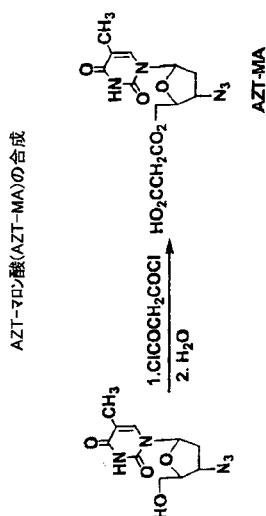


FIGURE 1C



FIGURE

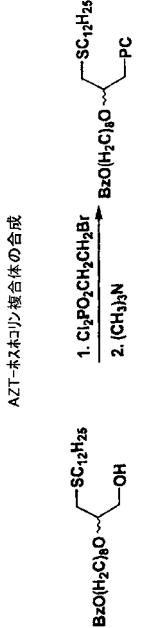
(3)



二の上に示した反応でまた置換マロン酸クロライド(CICOCHRCOCl)を用いることも可能である。

FIGURE 3

〔 义 4 〕



AZT-ホスホコリン複合体の合成

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_2, \text{Pd/C} \xrightarrow{\hspace{1cm}} \text{HO}(\text{H}_2\text{C})_6\text{O} \sim \text{SC}_{12}\text{H}_{25} \xrightarrow{\hspace{1cm}} \text{PC} \xrightarrow{\hspace{1cm}} \text{DCC/DMAP} \xrightarrow{\hspace{1cm}} \text{AZT-MA}
 \end{array}$$

$$\text{AZT-O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2(\text{H}_2\text{C})_8\text{O} \sim \text{SC}_{12}\text{H}_{25} \text{PC}_2$$

FIGURE 4

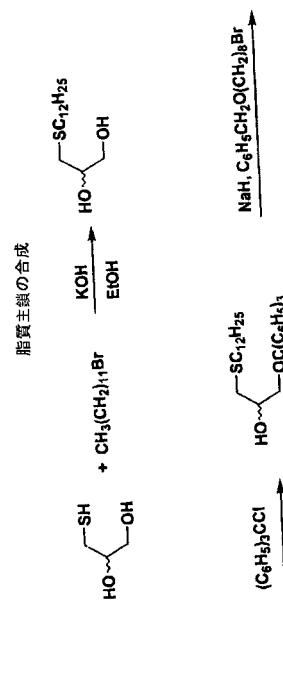
図 2 】

脂質主鎖の合成

$$\begin{array}{c}
 \text{HO} \sim \text{CH}_2 \text{SH} + \text{CH}_3(\text{CH}_2)_1\text{Br} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{KOH}} \text{HO} \sim \text{CH}_2 \text{SC}_1\text{H}_2\text{H}_{25} \\
 \text{HO} \sim \text{CH}_2 \text{SC}_1\text{H}_2\text{H}_{25} \xrightarrow{\text{NaH, C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_1} \text{HO} \sim \text{CH}_2 \text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \\
 \text{HO} \sim \text{CH}_2 \text{OC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \xrightarrow{\text{pTSA}} \text{BzO}(\text{H}_2\text{C})_8\text{O} \sim \text{CH}_2 \text{SC}_1\text{H}_2\text{H}_{25} \\
 \text{BzO}(\text{H}_2\text{C})_8\text{O} \sim \text{CH}_2 \text{SC}_1\text{H}_2\text{H}_{25} \xrightarrow{\text{NaBH}_4} \text{HO} \sim \text{CH}_2 \text{SC}_1\text{H}_2\text{H}_{25}
 \end{array}$$

FIGURE 2

図 4]



【図5】

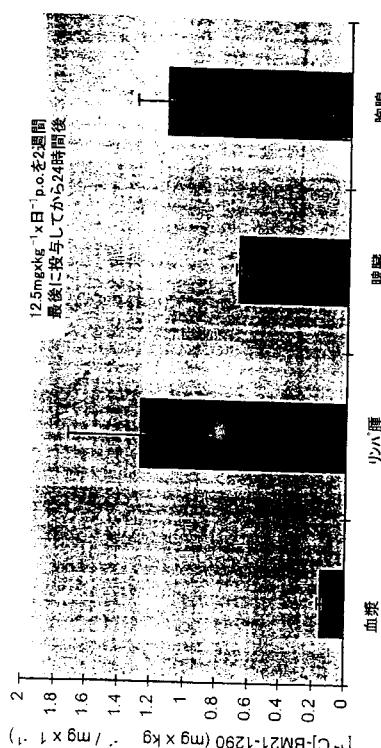
マウスC57BL/6マウスの血漿およびリバ系組織中の [¹⁴C]-BM 21,1290濃度

FIGURE 5

【図6】

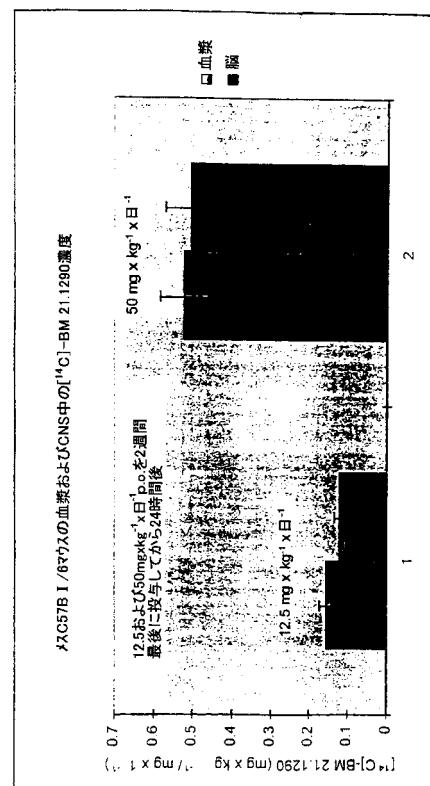


FIGURE 6

【図7】

磷酸エステルのエステルで連結している脂質とara-C

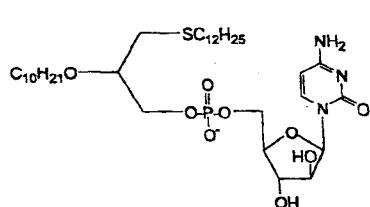


FIGURE 7A

【図8】

ホスホン酸エステルのエステルで連結している脂質とara-C

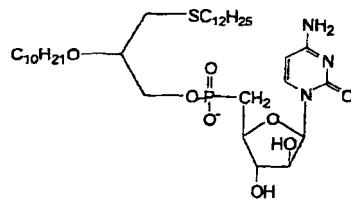


FIGURE 8A

磷酸エステルのエステルで連結している脂質とゲムシタビン

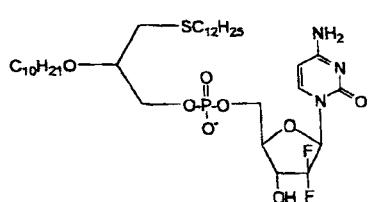


FIGURE 7B

ホスホン酸エステルのエステルで連結している脂質とゲムシタビン

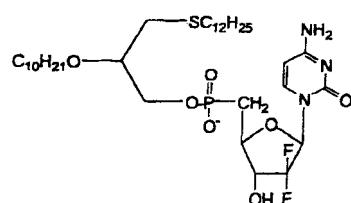


FIGURE 8B

【図9】

エステルでメトキセートに連結している脂質

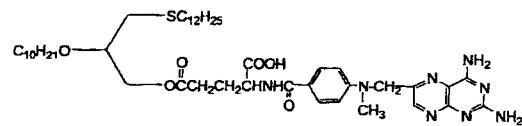


FIGURE 9

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I |
|-------------|-------|--|
| A 6 1 P | 1/16 | (2006.01) A 6 1 P 1/16 |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) A 6 1 P 9/00 |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) A 6 1 P 13/12 |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) A 6 1 P 25/00 |
| A 6 1 P | 31/12 | (2006.01) A 6 1 P 31/12 |
| A 6 1 P | 31/18 | (2006.01) A 6 1 P 31/12 1 7 1 |
| A 6 1 P | 31/22 | (2006.01) A 6 1 P 31/18 |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) A 6 1 P 31/22 |
| A 6 1 P | 35/02 | (2006.01) A 6 1 P 35/00 A 6 1 P 35/02 |

(72)発明者 クセラ , ルイス・エス

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27040 フアフタウン・エレンアベニュー 4860

(72)発明者 フレミング , ロナルド・エイ

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27040 フアフタウン・グリーンリードライブ 1005

(72)発明者 イシヤク , カリド・エス

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27514 チヤペルヒル・ハンターヒルプレイス 105

(72)発明者 クセラ , グレゴリー・エル

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27101 ウインストン・セイルム・マンリーストリート 70
5

(72)発明者 モリス - ナチュケ , スザン・エル

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 27502 アペツクス・ボツクス 184 ピー・ルート 3・マー
サズチヤペルロード 1225

審査官 小久保 敦規

(56)参考文献 米国特許第 05534499 (U S , A)

特開平 11-116563 (J P , A)

特開昭 61-246196 (J P , A)

Nucleosides & Nucleotides , Vol.17, No.9-11 , p.2127-2133 (1998).

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07F 9/09

C07H 1/00-99/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)