

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-538281

(P2016-538281A)

(43) 公表日 平成28年12月8日(2016.12.8)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/34 (2006.01)	A 61 K 31/34	4 C071
A61K 31/4525 (2006.01)	A 61 K 31/4525	4 C076
A61K 31/496 (2006.01)	A 61 K 31/496	4 C084
A61K 31/4178 (2006.01)	A 61 K 31/4178	4 C086
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 H050

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 258 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-530111 (P2016-530111)	(71) 出願人	510090726 リクスト・バイオテクノロジー, インコ ポレイテッド アメリカ合衆国、ニューヨーク州 117 33、イースト・セトーケット、248 ルート 25エー、ナンバー 2
(86) (22) 出願日	平成26年11月14日 (2014.11.14)	(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月29日 (2016.6.29)	(74) 代理人	100103034 弁理士 野河 信久
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/065669	(74) 代理人	100153051 弁理士 河野 直樹
(87) 國際公開番号	W02015/073802	(74) 代理人	100179062 弁理士 井上 正
(87) 國際公開日	平成27年5月21日 (2015.5.21)		
(31) 優先権主張番号	61/904,821		
(32) 優先日	平成25年11月15日 (2013.11.15)		
(33) 優先権主張國	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液脳関門を通過するタンパク質ホスファターゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、対象の標的細胞にエンドタールをインビボ送達するための方法であって、構造：

【化1】

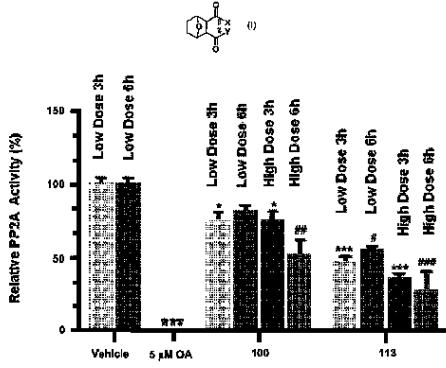
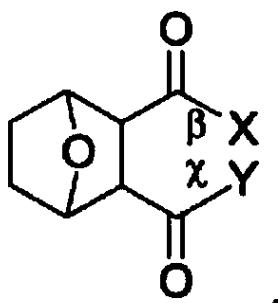


Figure 1A

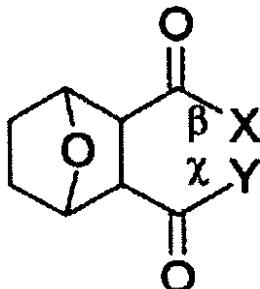
を有する化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の標的細胞にエンドタールをインビボ送達するための方法であって、構造：

【化 1】



10

(ここで、

Xは、OR₃またはNR₄R₅であり、

ここで、R₃、R₄およびR₅はそれぞれ、Hもしくは有機部分であり、またはR₄およびR₅は一緒になって有機部分を形成し；

Yは、OR₆またはNR₇R₈であり、

ここで、R₆、R₇およびR₈はそれぞれ、H、もしくは有機部分であり、またはR₇およびR₈は一緒になって有機部分を形成し；

20

XまたはYの一方がOHである場合、XまたはYの他方はOH、NR₄R₅またはNR₇R₈以外であり、ここでR₄およびR₅またはR₇およびR₈は一緒になってN-メチルピペラジンを形成する)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを前記対象に投与することを含み、

ここで、結合 および結合 の一方または両方は、前記対象におけるインビボ加水分解切断を受け、

それにより、前記対象の標的細胞内にエンドタールを送達することを含む方法。

【請求項 2】

30

XまたはYの一方がOHである場合、XまたはYの他方はNR₄R₅またはNR₇R₈以外であり、ここでR₄およびR₅またはR₇およびR₈は一緒になってN-tert-ブチルカルボキレートピペラジンを形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

XまたはYの一方がOHである場合、XまたはYの他方はNR₄R₅またはNR₇R₈以外であり、ここでR₄およびR₅またはR₇およびR₈は一緒になって、無置換のまたは置換されたピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンを形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

Xは、OR₃またはNR₄R₅であり、

ここで、R₃は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(O)(OR₉)₂、アルキ尔-O(CO)-OR₁₀、アルキ尔-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

40

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(O)(OR₉)₂、アルキ尔-O(CO)-OR₁₀、アルキ尔-P(O)(O-アルキ尔-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O-P(O)(O-アルキ尔-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

50

) (O R₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-OP(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

または、R₄とR₅は一緒にになって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールであり；

Y は、OR₆ または NR₇R₈ であり、

ここで、R₆は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルキル- $P(O)(OR_9)_2$ 、アルキル- $OP(O)(OR_9)_2$ 、アルキル- $O(CO)-OR_{10}$ 、アルキル- $P(O)(O-)$ アルキル- $O(CO)-OR_10$ 、またはアルキル- $OP(O)(O-)$ アルキル- $O(CO)-OR_10$ であり、

またはR₇とR₈は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールである。

または前記化合物の医薬的に許容される塩もしくはエステルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

X は、 $O R_3$ または $N R_4 R_5$ であり、

ここで、 R_3 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-C(=O)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂であり、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-C(=O)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂ であり、

または R_4 と R_5 は、一緒にになって、無置換のまたは置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールであり；

Y は、OR₆ または NR₇R₈ であり、

ここで、 R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-C(=O)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂であり、

R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル- $P(O)(OR_9)_2$ 、アルキル- $OP(O)(OR_9)_2$ 、アルキル- $O(OR_9)_2$ である。

$\text{CO})-\text{OR}_{10}$ 、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、または
アルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

またはR₇とR₈は、一緒にになって、無置換のまたは置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールである、

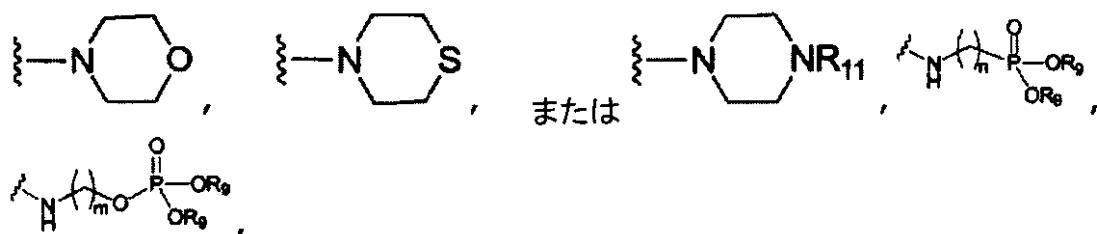
または前記化合物の医薬的に許容される塩もしくはエステルである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

Xは、OR₃、

【化2】

10



20

であり、

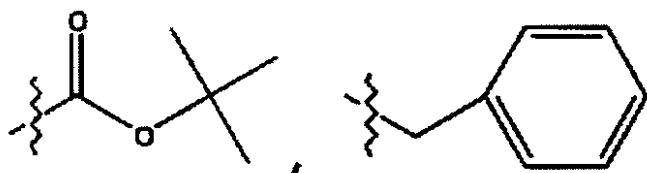
ここで、R₃は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化3】

30



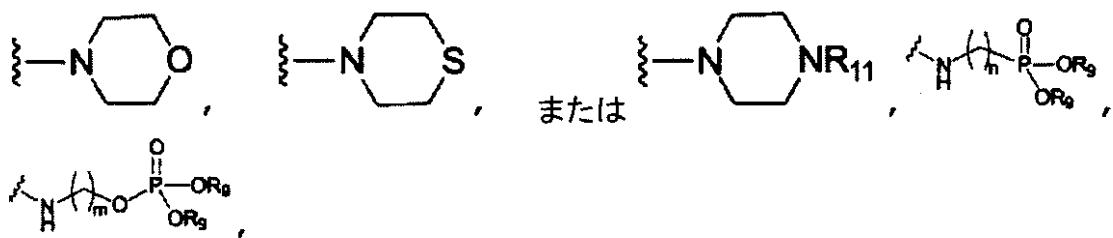
40

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【化4】



10

であり、

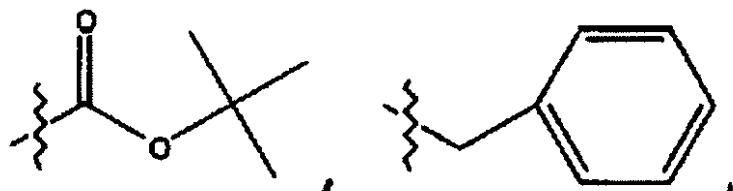
ここで、 R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR9)2、アルキル-O-P(=O)(OR9)2、アルキル-O(CO)-OR10、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR10)2、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR10)2であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

20

【化5】



30

、-CH2CN、-CH2CO2R12、-CH2COR12、-NHR12、または-NH+(R12)2であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである

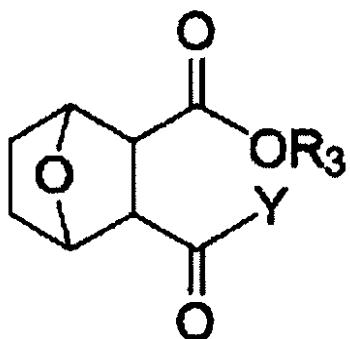
、
請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記化合物が、構造：

40

【化6】



10

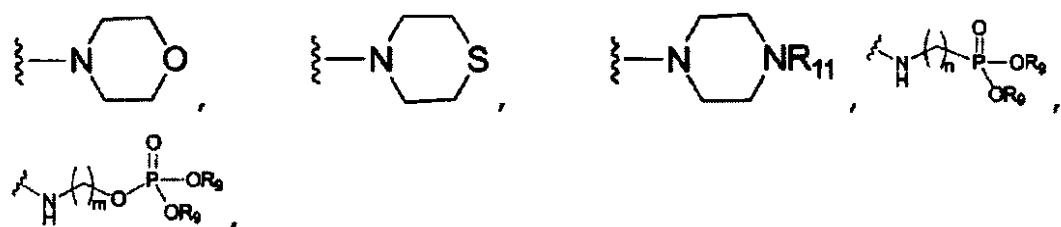
(ここで、

R_3 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-C(=O)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【化7】



30

であり、

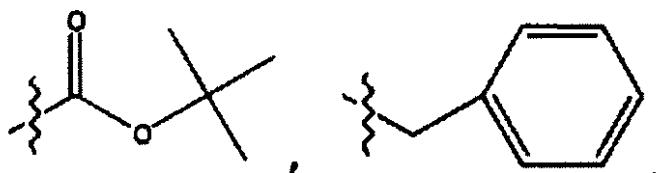
R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-C(=O)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

40

【化 8】



10

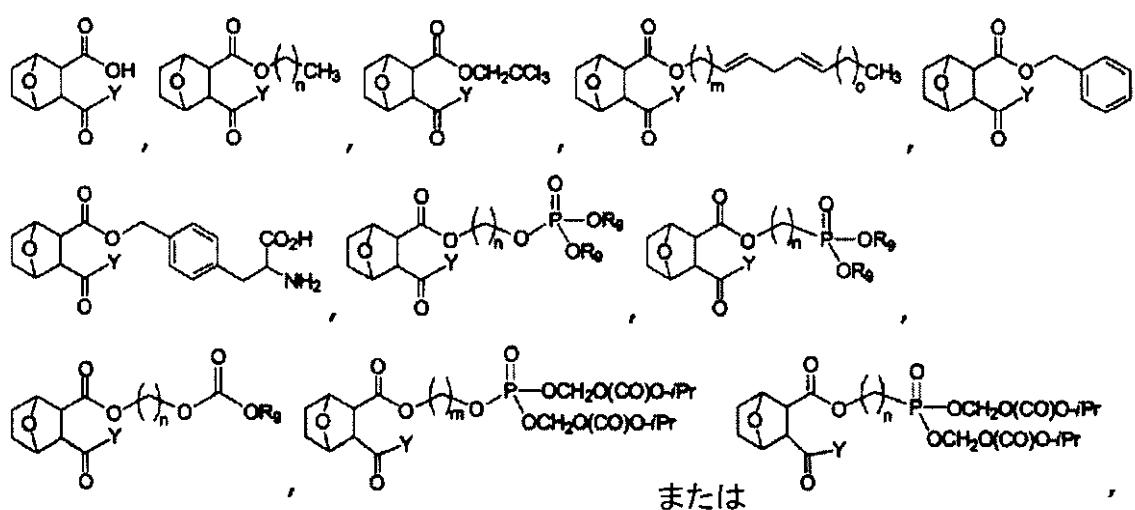
、 - $\text{CH}_2\text{C}\text{N}$ 、 - $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 - $\text{CH}_2\text{COR}_{12}$ 、 - NHR_{12} 、 または - $\text{NH}^+(\text{R}_{12})_2$ であり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記化合物が、構造：

【化9】



20

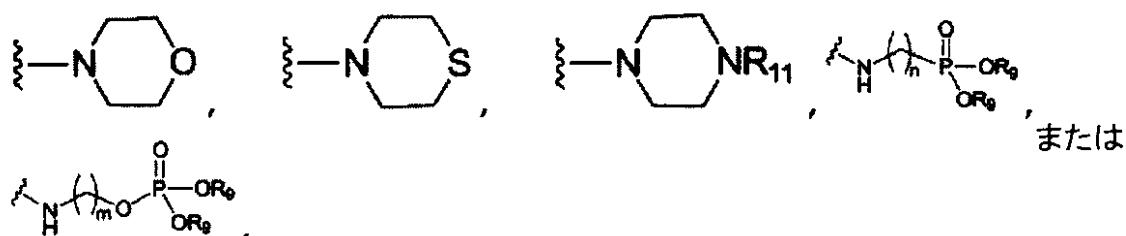
30

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり
 Y は、 OR_6 、

【化10】

40



50

であり、

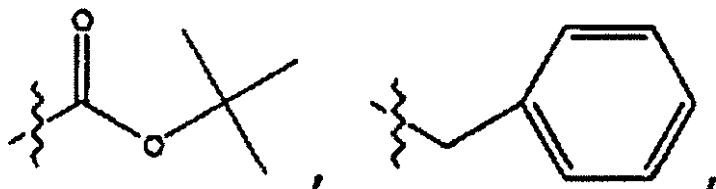
ここで、 R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-C(=O)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-C(=O)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化11】

10



20

、-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

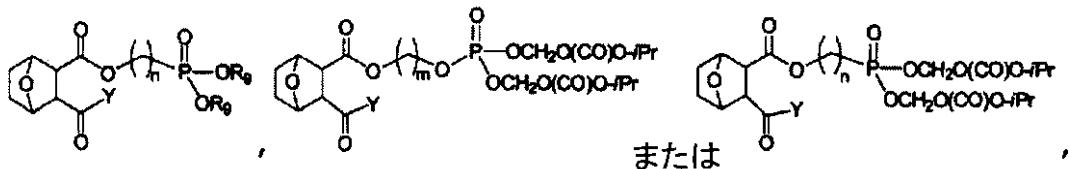
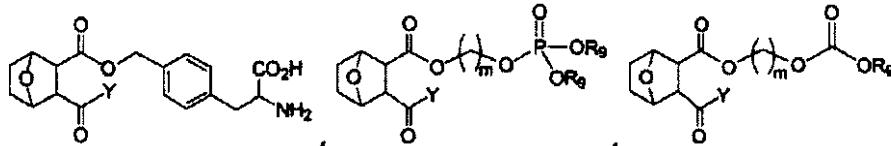
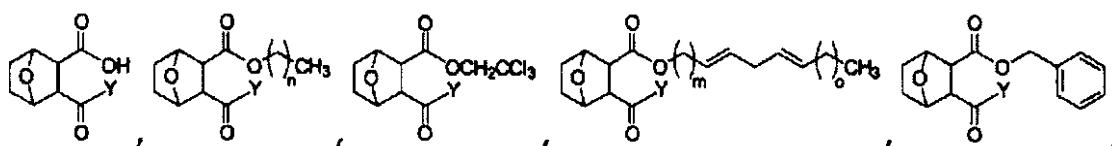
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記化合物が、構造：

【化12】

30



40

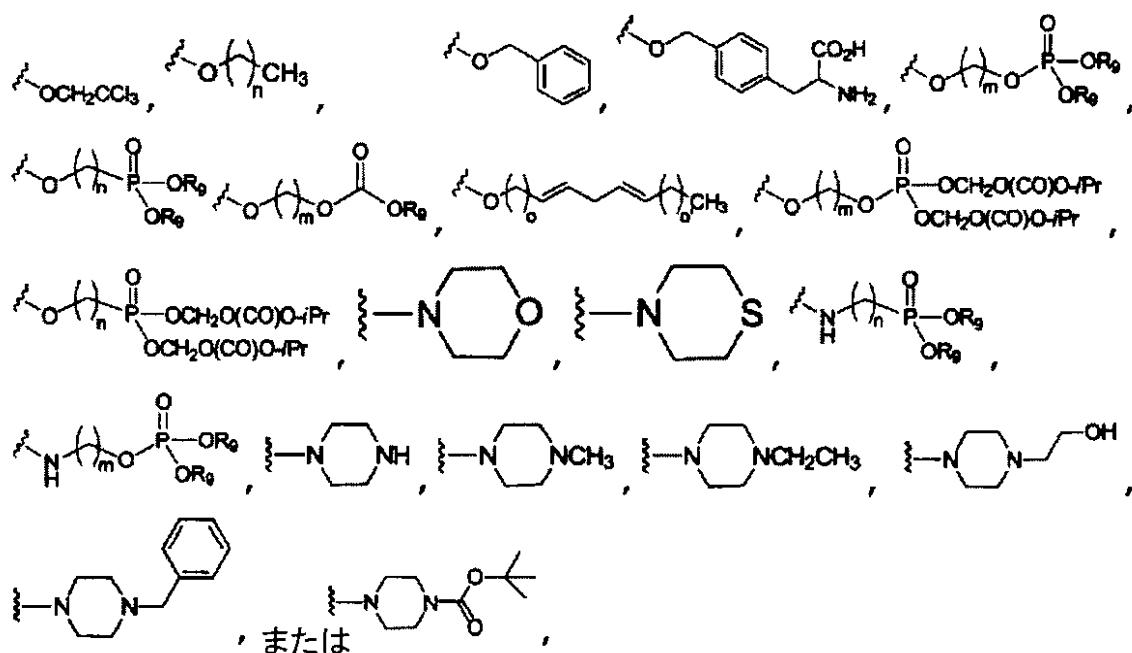
(ここで、

それぞれn=0~19、m=1~20、o=0~8およびo'=0~6であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Yは、

【化13】



10

20

であり、ここで、

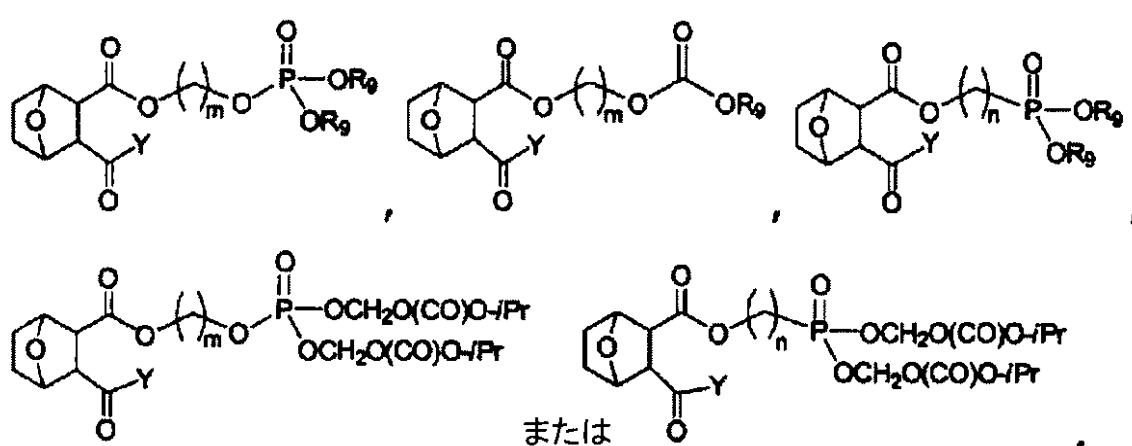
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を
有する、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記化合物が、構造：

【化14】

30

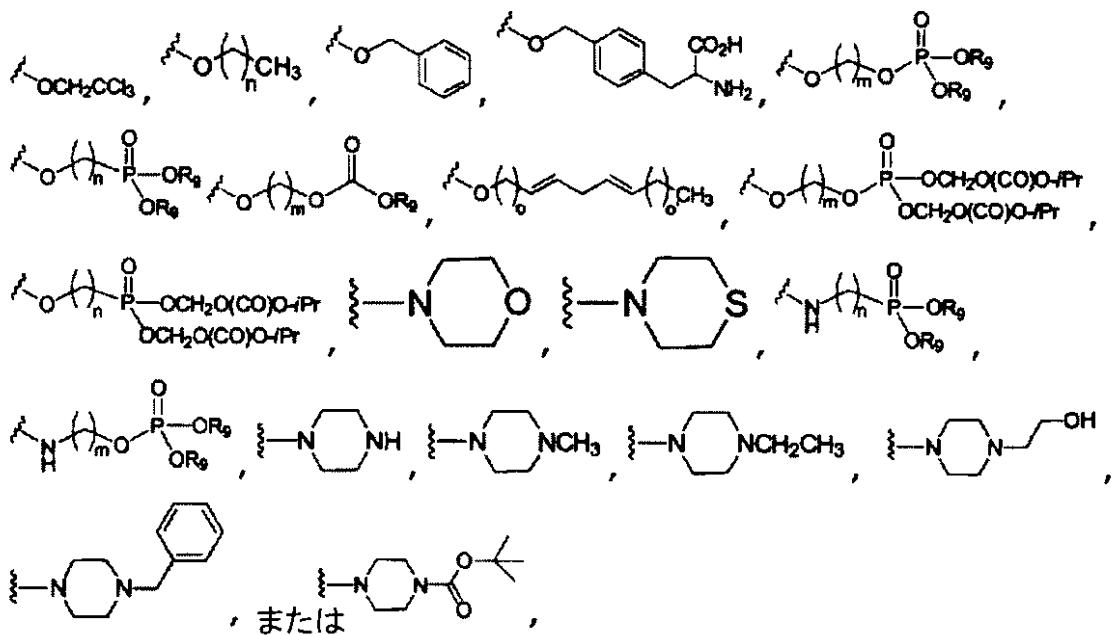


40

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、

【化 1 5】



10

20

30

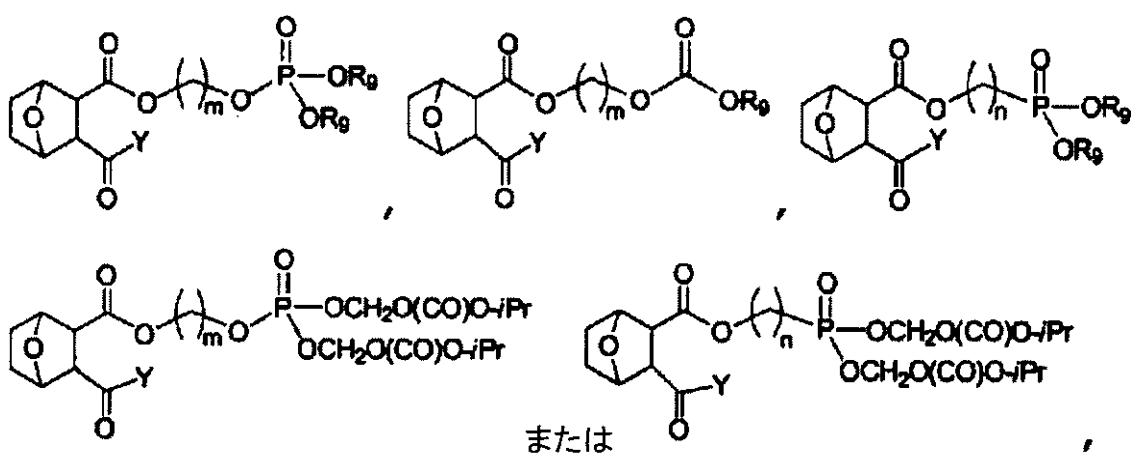
であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである）を
 有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化合物が、構造：

【化 1 6】



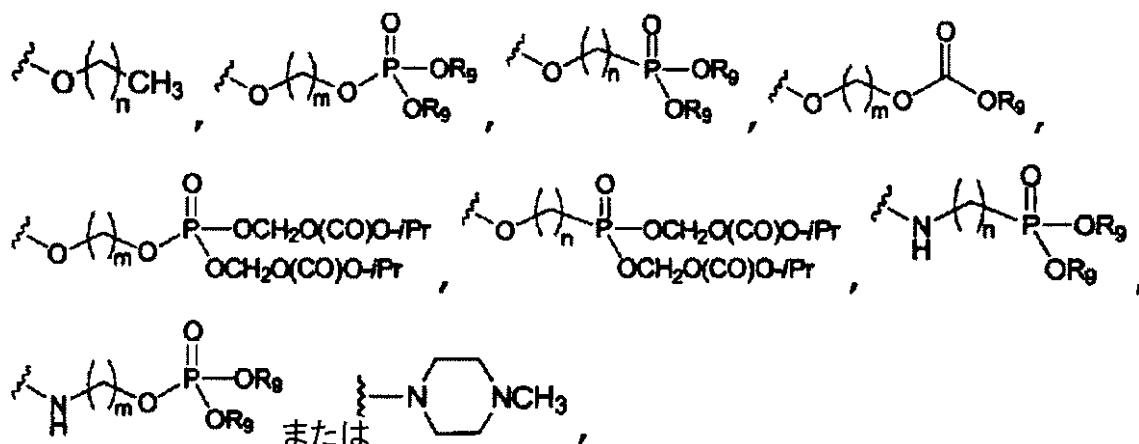
40

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

【化17】



10

20

30

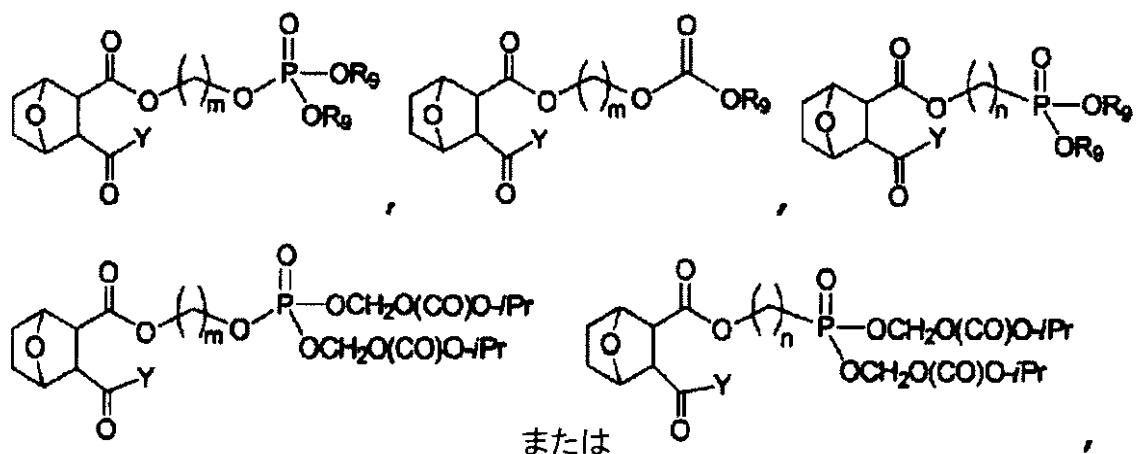
であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化合物が、構造：

【化18】

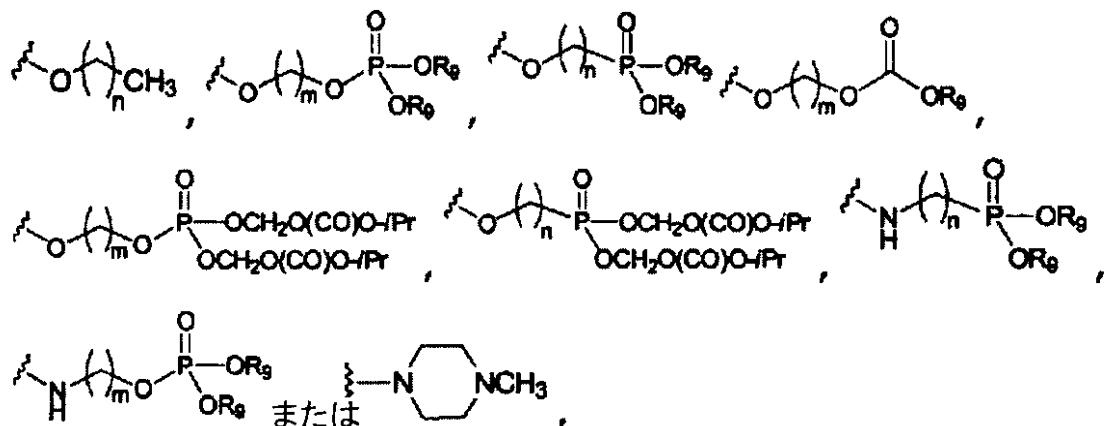


(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ であり；
Y は、

40

【化19】



10

であり、ここで

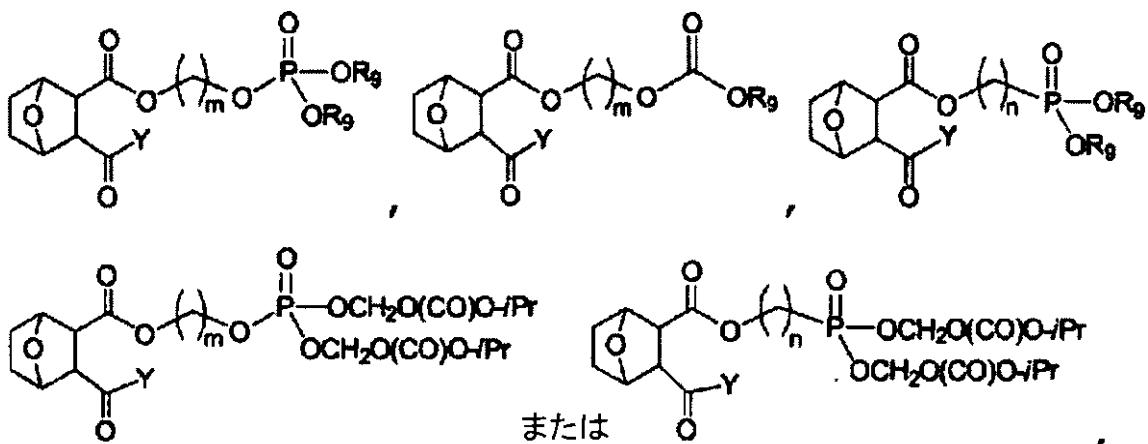
それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、R₉は、それぞれ独立して、H、CH₃、CH₂CH₃、またはCH(CH₃)₂である)を有する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記化合物が、構造：

20

【化20】



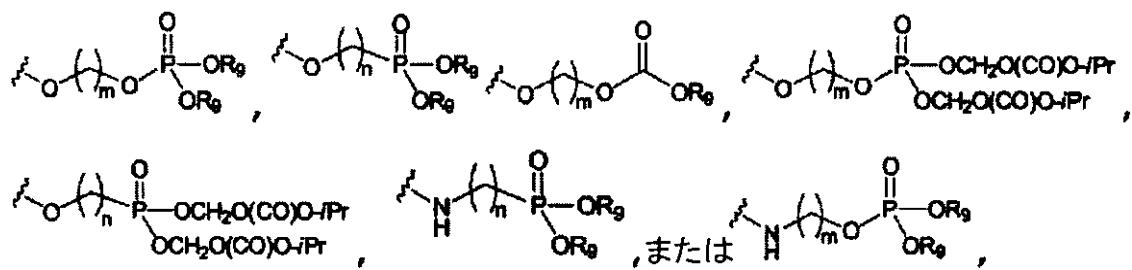
30

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ であり、R₉は、それぞれ独立して、H、CH₃、CH₂CH₃、またはCH(CH₃)₂であり；Yは、

40

【化21】



10

であり、ここで

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ であり、

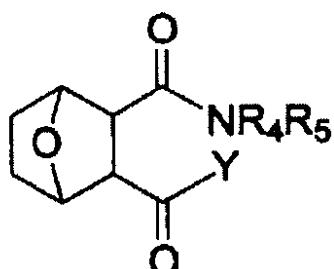
R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である) を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記化合物が、構造：

【化22】

20



(ここで、

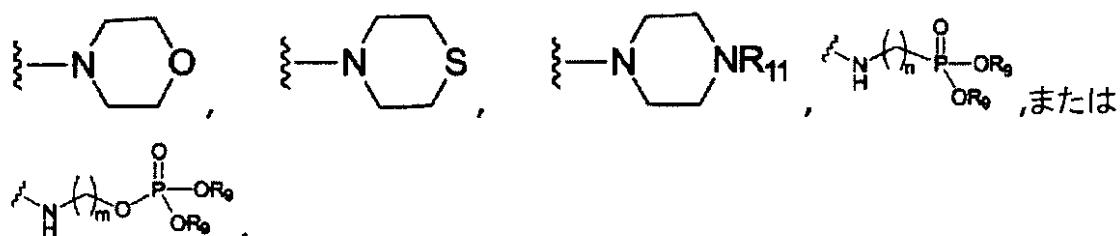
R_4 および R_5 は、それぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル-P(=O)(OR9)2、アルキル-O-P(=O)(OR9)2、アルキル-O-CO-O-R10、アルキ尔-P(=O)(O-アルキ尔-O-CO-O-R10)2、またはアルキ尔-O-P(=O)(O-アルキ尔-O-CO-O-R10)2 であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Y は、 OR_6 、

【化23】

30



40

であり、

R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR9)2、アルキル-O-P(=O)(OR9)2、アルキル-O-CO-O-R10、アルキ尔-P(=O)(O-アルキ尔-O-CO-O-R10)2、またはアルキ尔

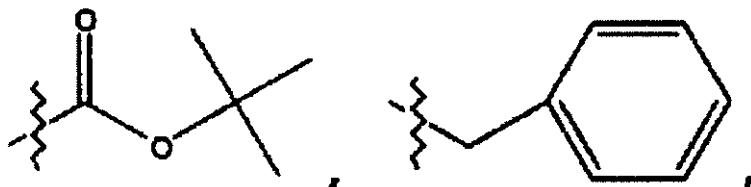
50

- O P (O) (O - アルキル - O (C O) - O R ₁₀) ₂ であり、

R ₉ および R ₁₀ は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R ₁₁ は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化 2 4】



10

、 - C H ₂ C N、 - C H ₂ C O ₂ R ₁₂、 - C H ₂ C O R ₁₂、 - N H R ₁₂、または - N H ⁺ (R ₁₂) ₂ であり、

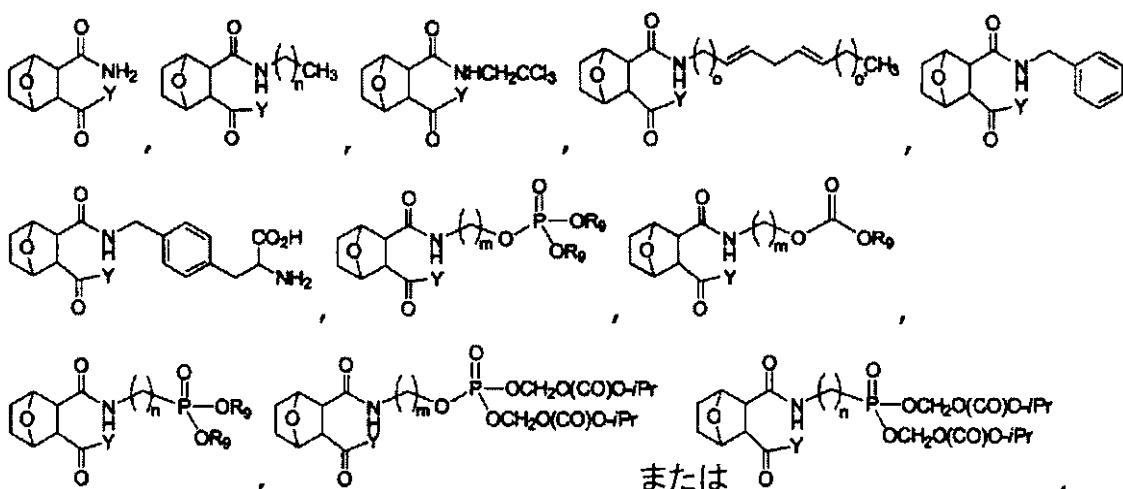
R ₁₂ は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 1 5】

前記化合物が、構造：

【化 2 5】



30

(ここで、

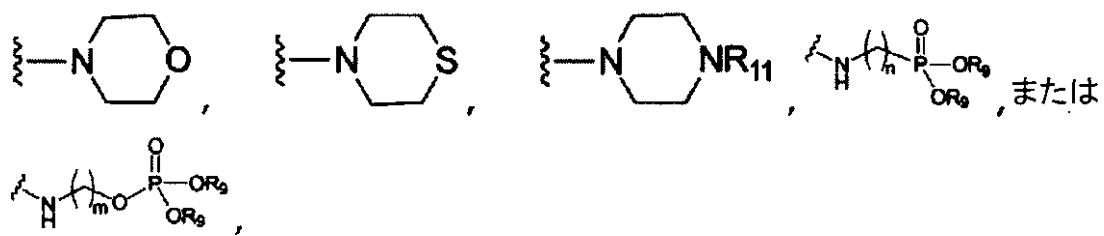
それぞれ n = 0 ~ 19、m = 1 ~ 20、o = 0 ~ 8 および o' = 0 ~ 4 であり、

R ₉ は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Y は、O R ₆、

40

【化26】



であり、

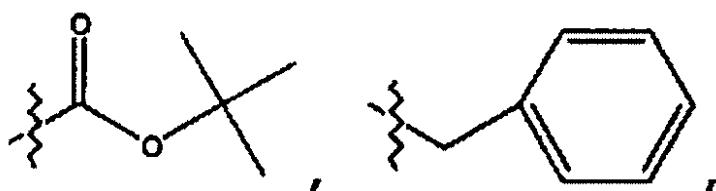
R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化27】

20



30

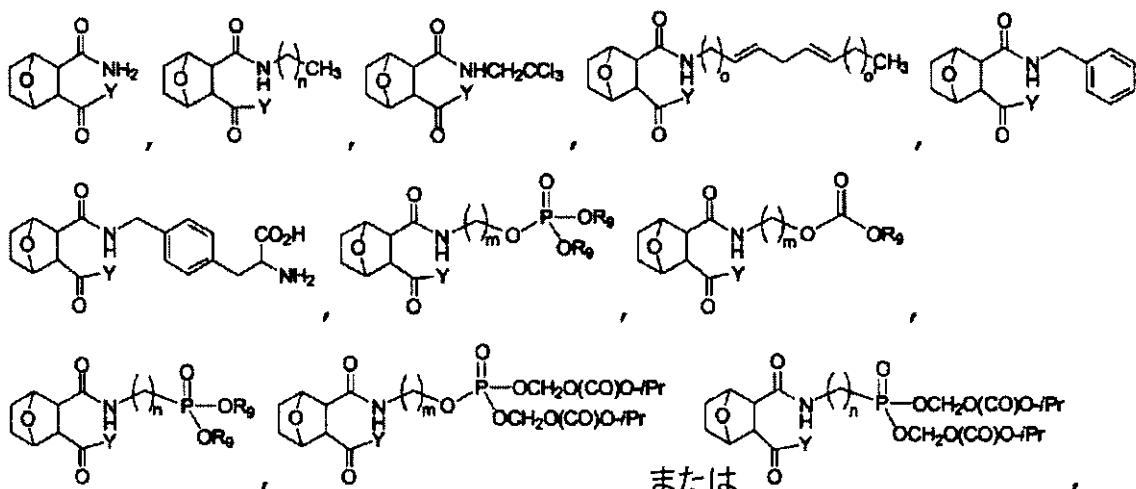
、-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記化合物が、構造：

【化 2 8】



(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

【化 2 9】

10

20

30

40

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、

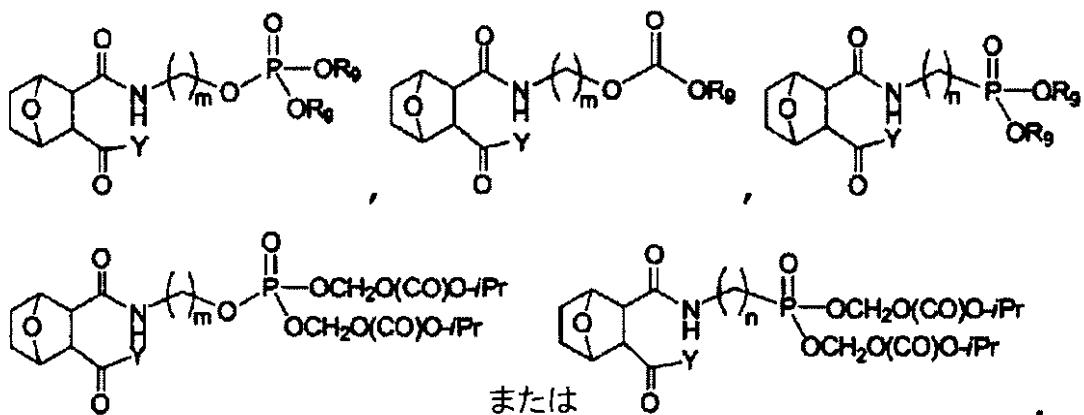
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記化合物が、構造：

50

【化30】



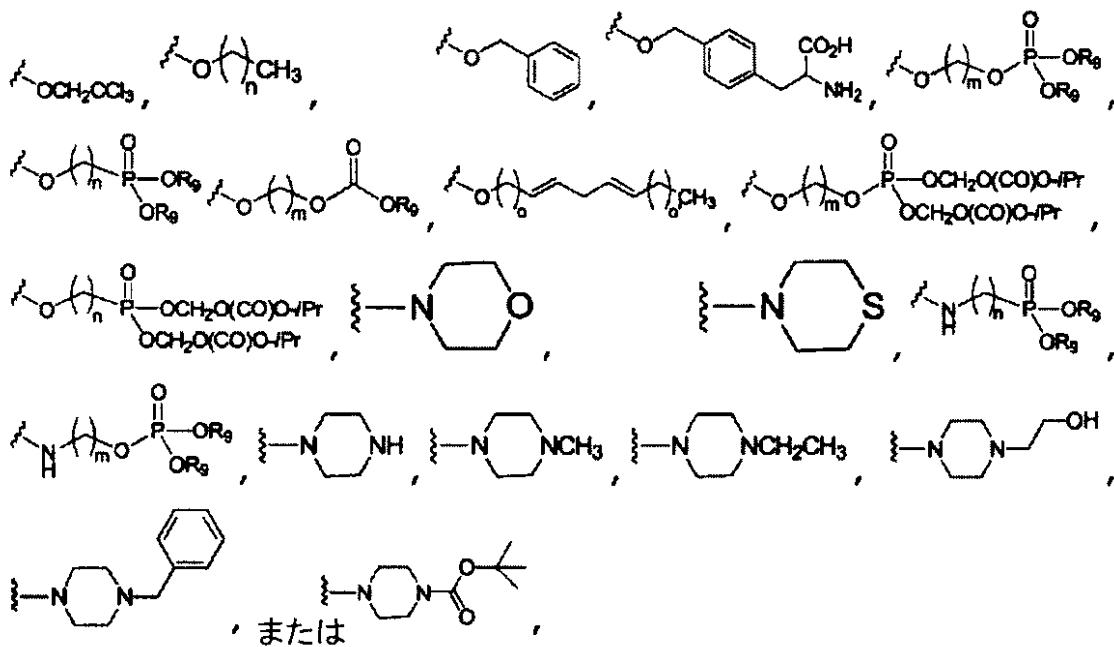
10

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、

20

【化31】



30

40

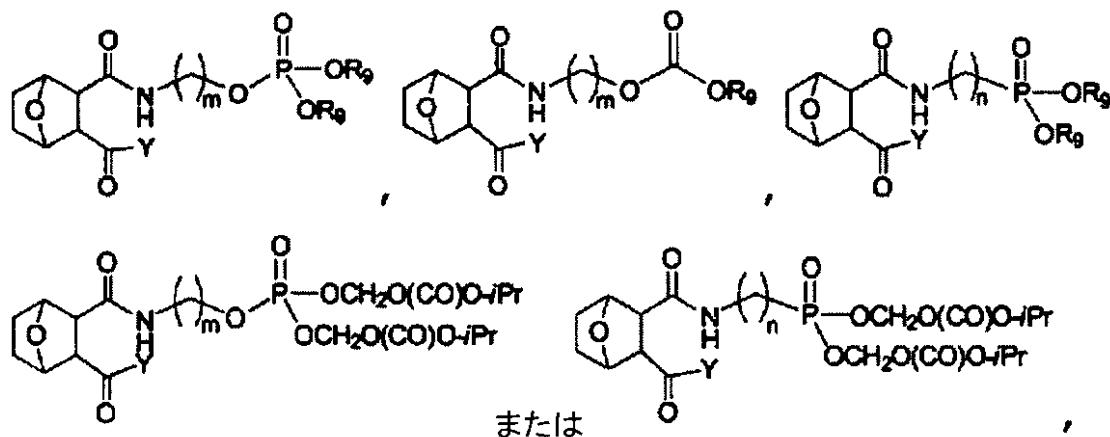
であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を
有する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記化合物が、構造：

【化 3 2】



10

20

30

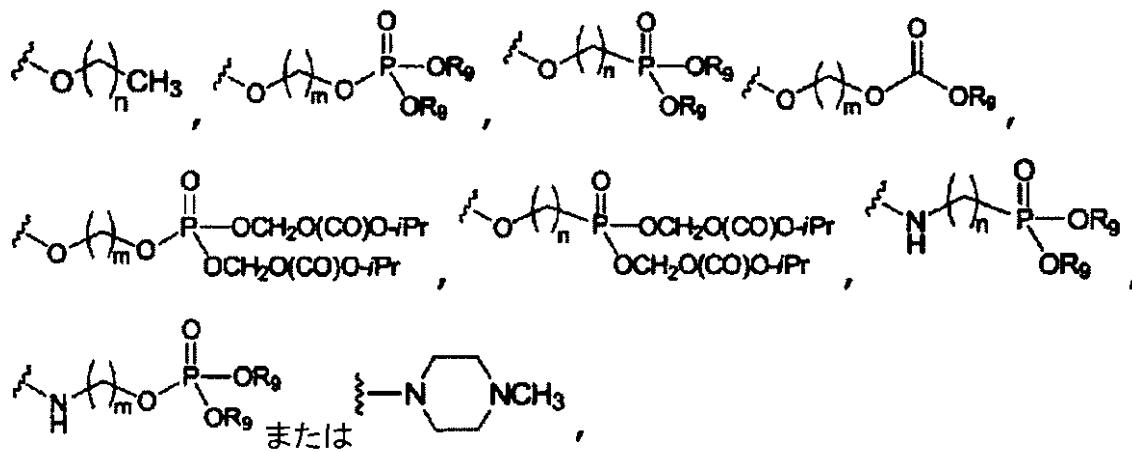
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Y は、

【化 3 3】



であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

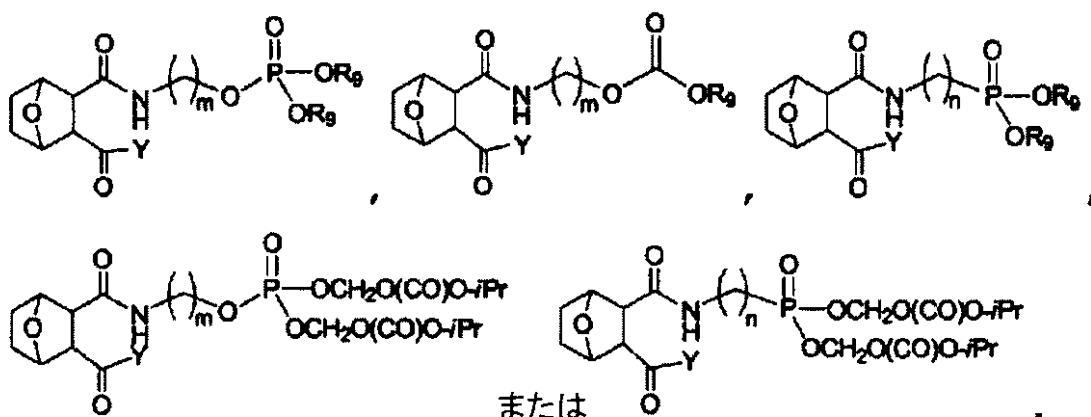
40

R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物が、構造：

【化34】



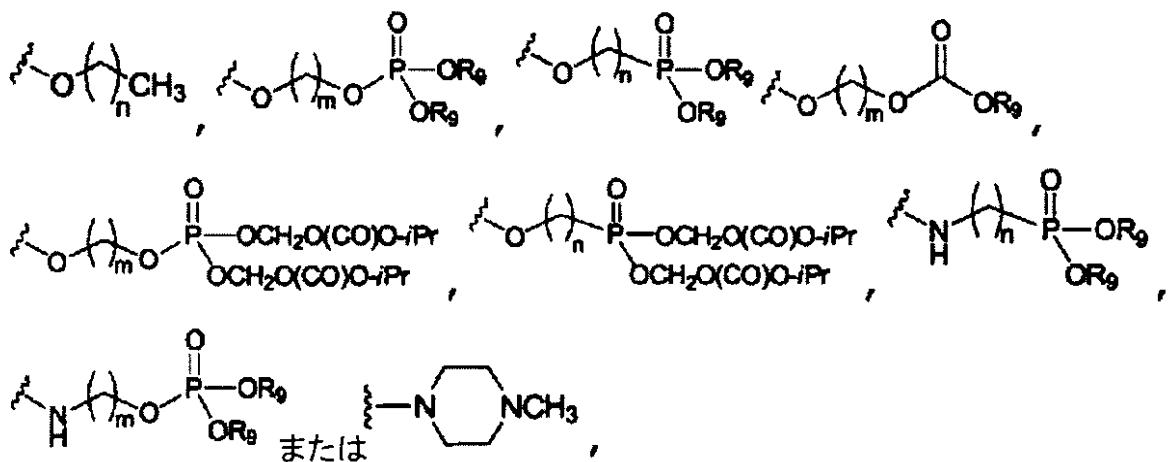
10

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ であり； Y は、

【化35】

20



30

であり、ここで

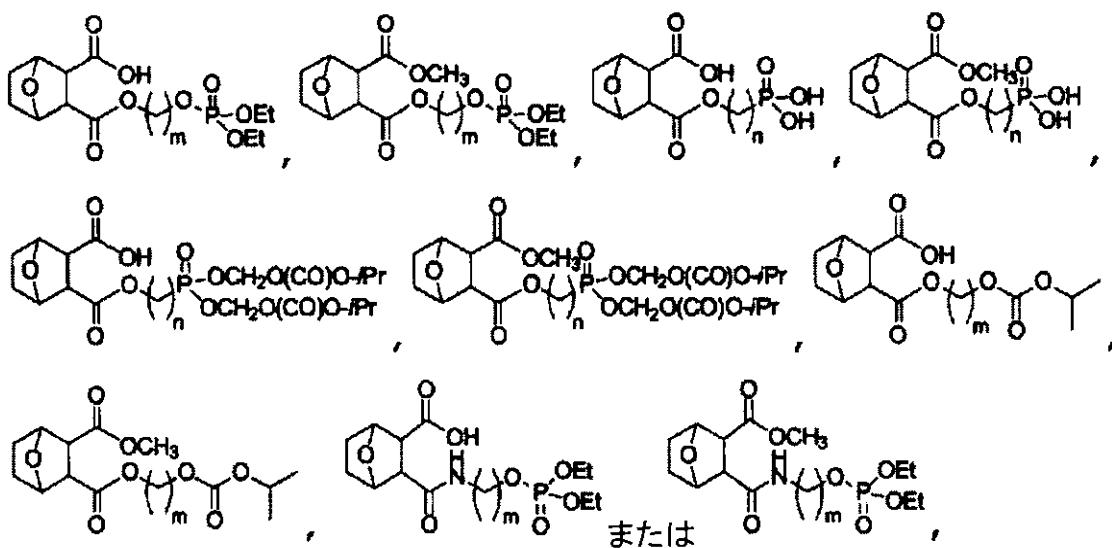
それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である) を有する、請求項18に記載の方法。

40

【請求項20】

前記化合物が、構造：

【化36】



10

20

30

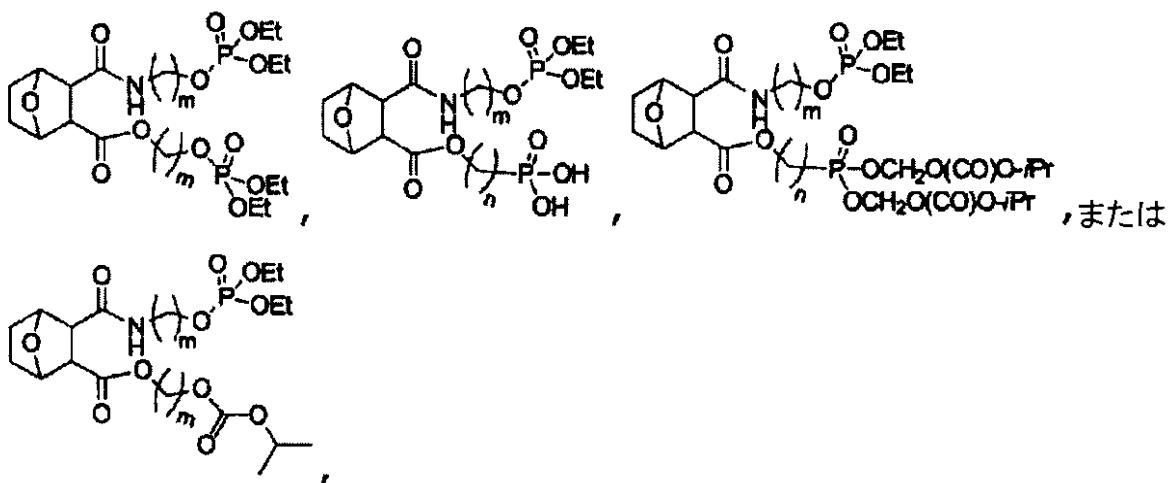
40

(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 21】

前記化合物が、構造：

【化37】

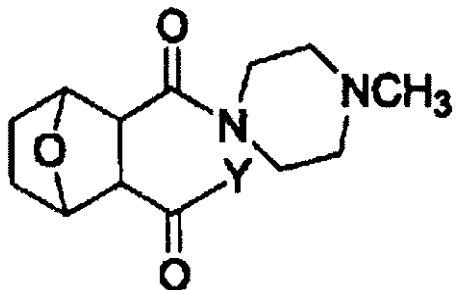
(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、請求項 16 に記載の方法

。

【請求項 22】

前記化合物が、構造：

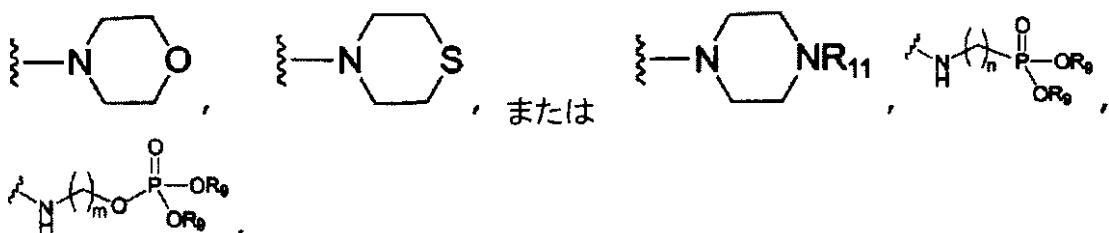
【化38】



10

(ここで、
Yは、OR₆、

【化39】



20

であり、

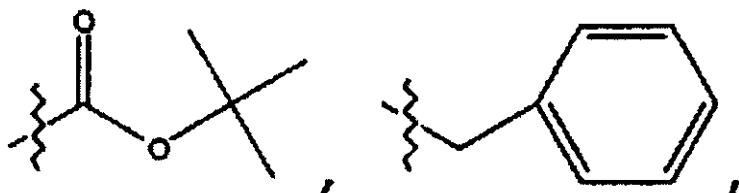
R₆は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

30

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化40】



40

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

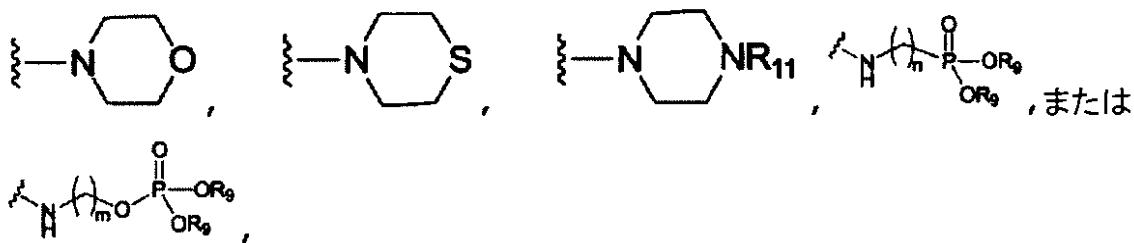
R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項4に記載の方法。

50

【請求項 2 3】

Y は、 $O R_6$ 、

【化 4 1】



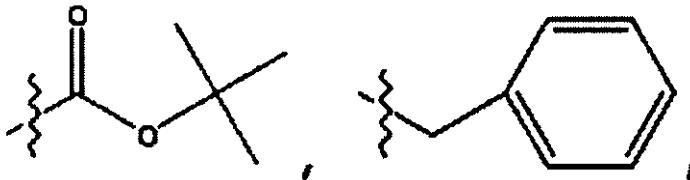
であり、

R_6 は、 H、 アルキル、 アルケニル、 ヒドロキシアルキル、 アルキルアリール、 アルキル - $P(O)(OR_9)_2$ 、 アルキル - $OP(O)(OR_9)_2$ 、 アルキル - $O(CO)OR_{10}$ 、 アルキル - $P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR_{10})_2$ 、 またはアルキル - $OP(O)(O-アルキル-O(CO)-OR_{10})_2$ であり、

R_9 および R_{10} は、 それぞれ独立して、 H、 アルキル、 アルケニル、 またはアルキニルであり、

R_{11} は、 H、 アルキル、 ヒドロキシアルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリール、 アルキルアリール、 ヘテロアリール、 アルキルヘテロアリール、

【化 4 2】



、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CO_2R_{12}$ 、 $-CH_2COR_{12}$ 、 $-NH R_{12}$ 、 または $-NH^+(R_1)_2$ であり、

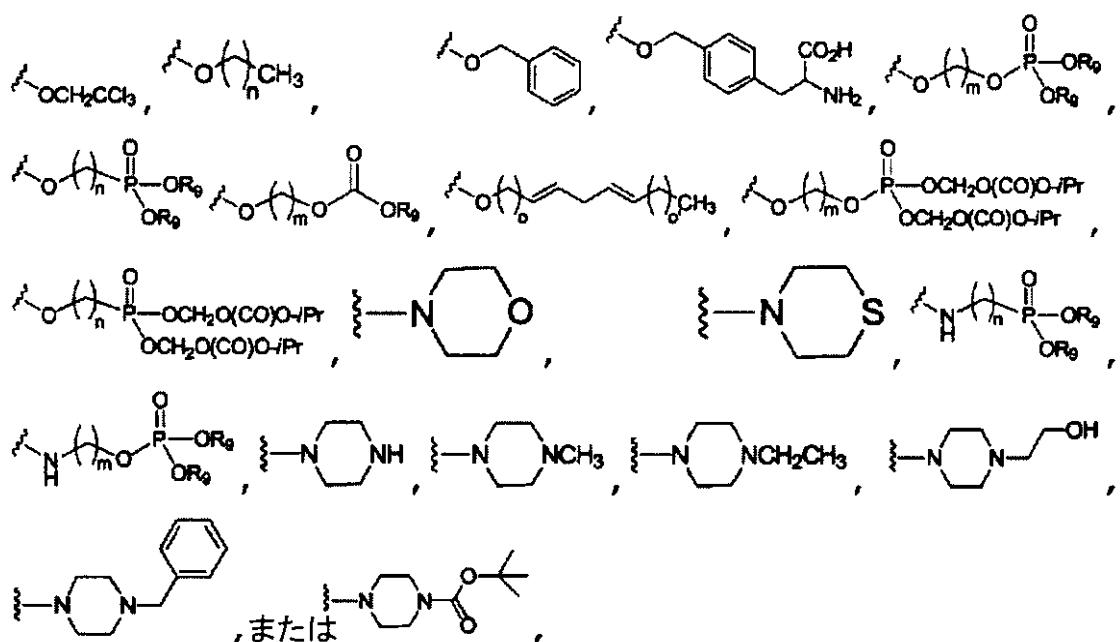
R_{12} は、 それぞれ独立して、 H、 アルキル、 アルケニルまたはアルキニルである、 請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

Y は、

30

【化43】



であり、

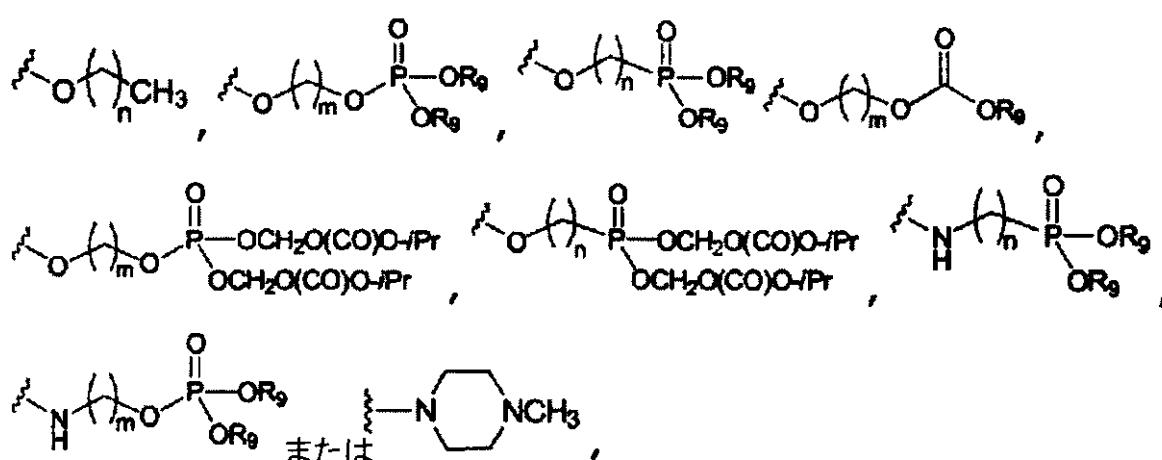
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ 、および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

Yは、

【化44】

30



であり、

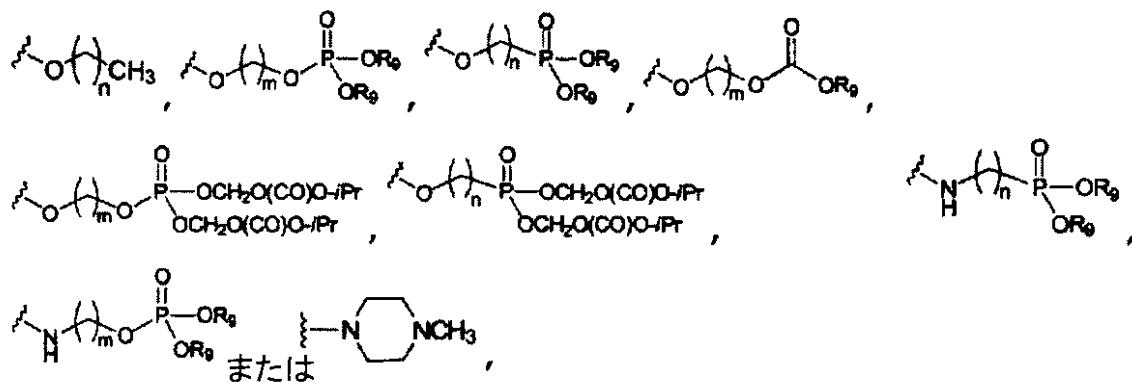
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

Yは、

50

【化45】



であり、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ であり、

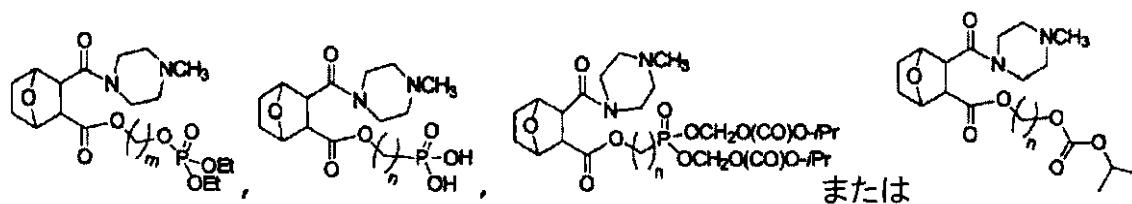
R_9 は、それぞれ独立して、H、 $C H_3$ 、 $C H_2 C H_3$ 、または $C H (C H_3)_2$ である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

20

前記化合物が、構造：

【化46】



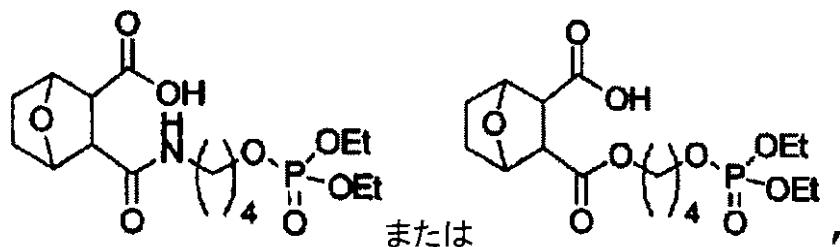
30

(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記化合物が、構造：

【化47】



40

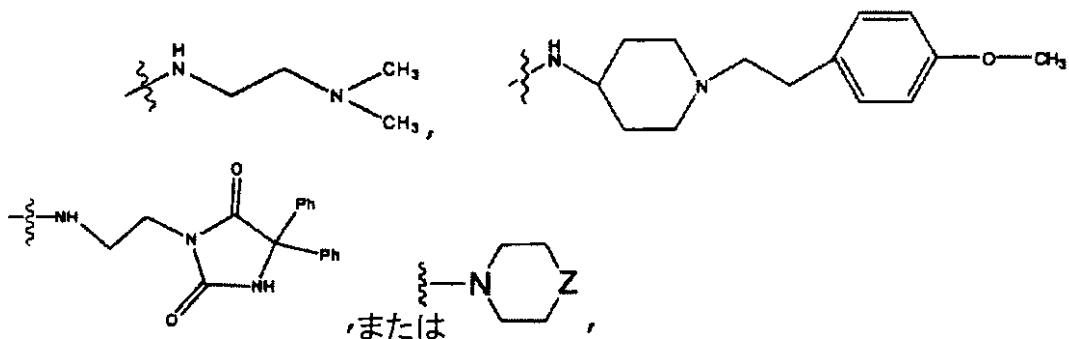
を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

X は、 $O H$ 、 O^- 、 $O R_{13}$ 、 $O (C H_2)_{1 \sim 6} R_{13}$ 、 $S H$ 、 S^- 、または $S R_{13}$ であり、

50

ここで、 R_{13} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、
Yは、
【化48】



10

であり、

ここで、Zは、O、S、NR₁₄、N⁺HR₁₄またはN⁺R₁₄R₁₄であり、
R₁₀は、独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、
【化49】

20



30

、-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₅、または-CH₂COR₁₅であり、

R₁₅は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、
請求項1に記載の方法。

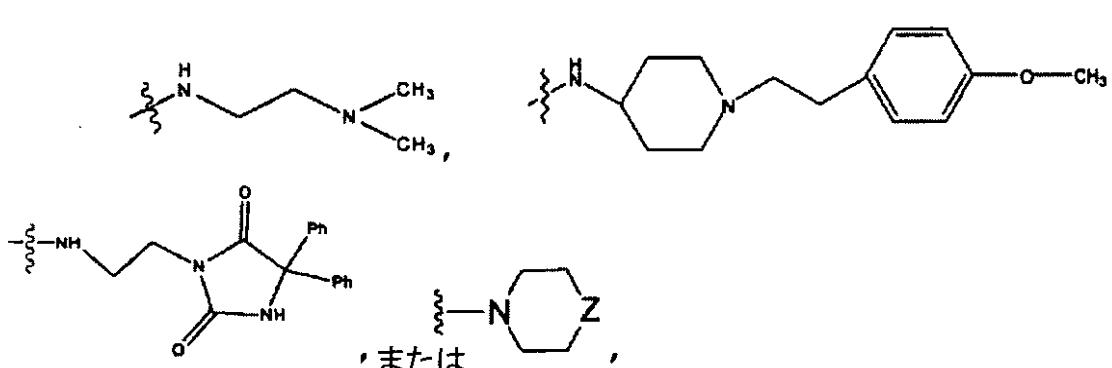
【請求項30】

Xは、OH、O⁻、またはOR₁₃であり、

ここで、R₁₃は、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

Yは、

【化50】



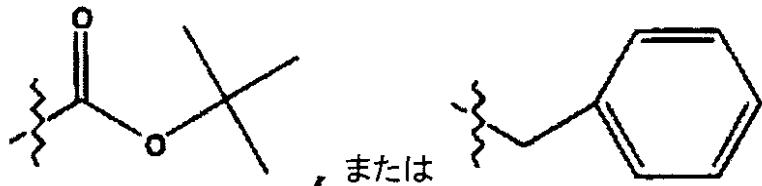
40

50

であり、

ここで、Zは、O、S、NR₁₄、N⁺HR₁₄またはN⁺R₁₄R₁₄であり、

R₁₄は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、
【化51】



10

である、

請求項29に記載の方法。

【請求項31】

Xは、OH、O⁻、またはOR₁₃であり、

ここで、R₁₃は、H、メチル、エチル、またはフェニルである、請求項30に記載の
方法。

20

【請求項32】

Yは、

【化52】



30

であり、

ここで、R₁₄は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、または

【化53】



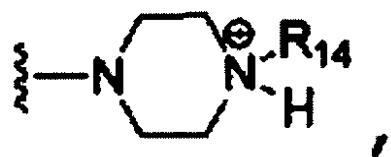
40

である、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

Yは

【化 5 4】



10

であり、

ここで、R₁₄は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃、または
【化 5 5】



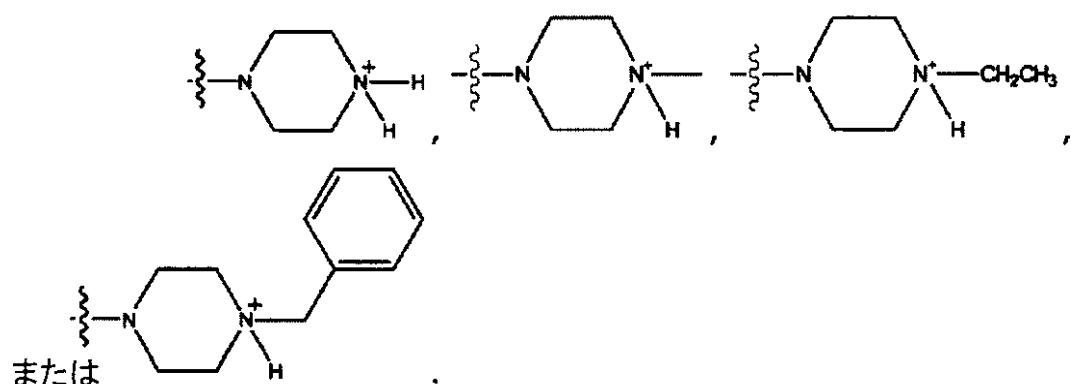
20

である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

Y は

【化 5 6】



30

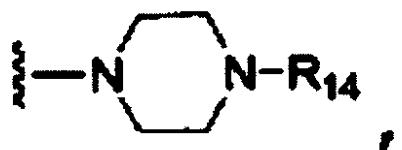
である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

Y は

40

【化57】

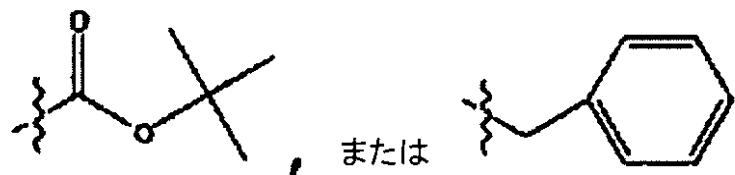


10

であり、

ここで、 R_{14} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

【化58】



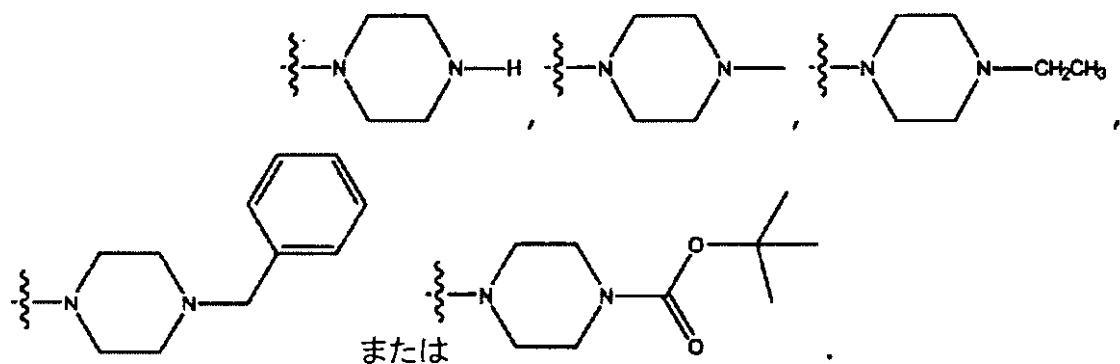
20

である、請求項29に記載の方法。

【請求項36】

Yは、

【化59】



30

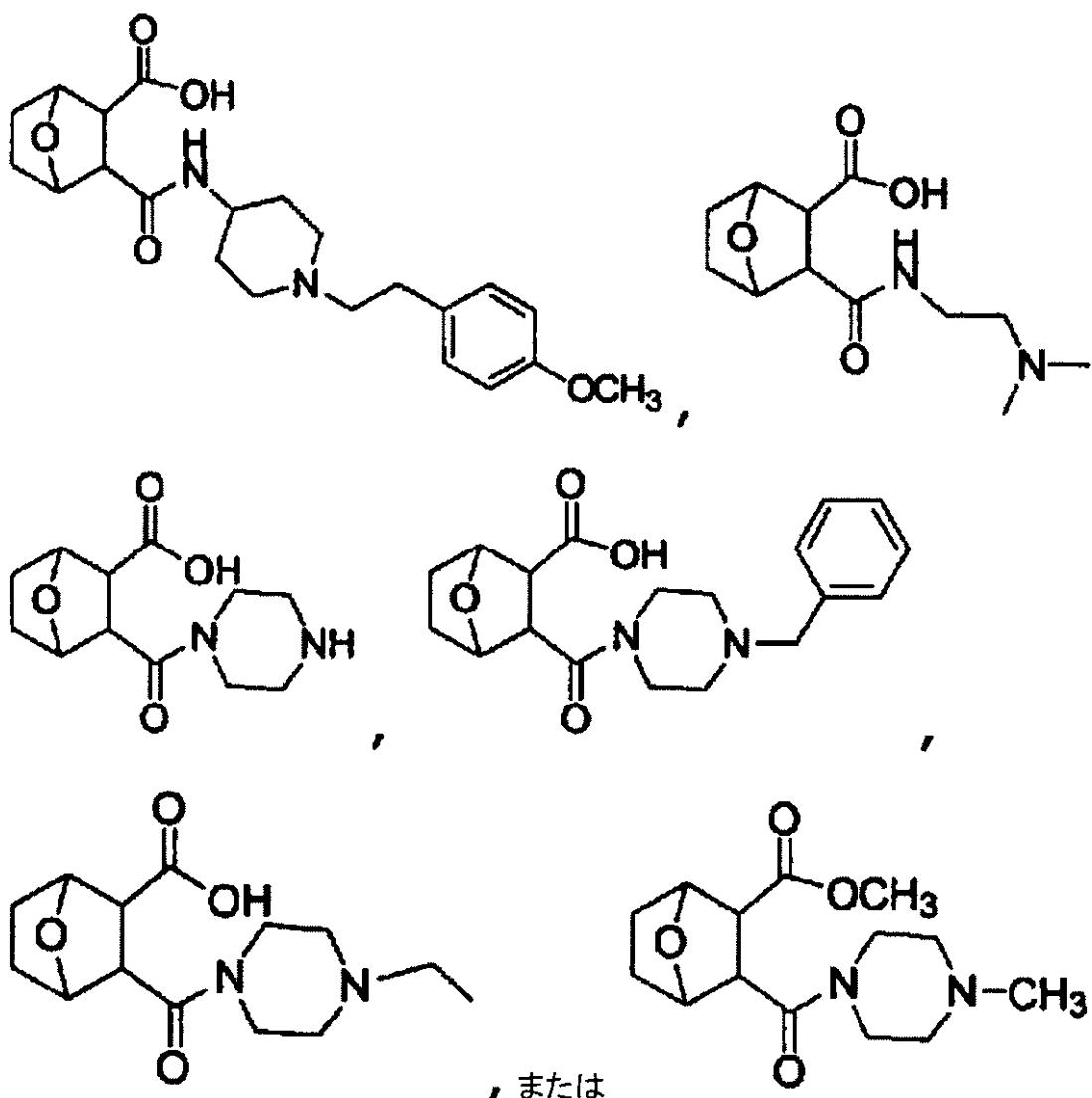
40

である、請求項335に記載の方法。

【請求項37】

前記化合物が、構造：

【化 6 0】



を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、請求項 29 に記載の方法。

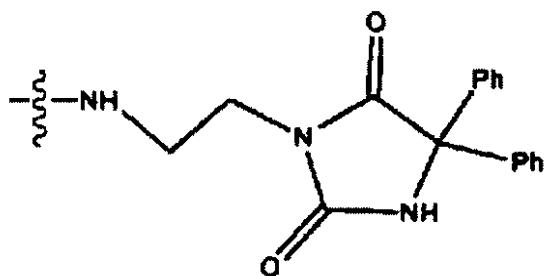
【請求項 38】

X は、OH であり、

Y は

40

【化 6 1】



10

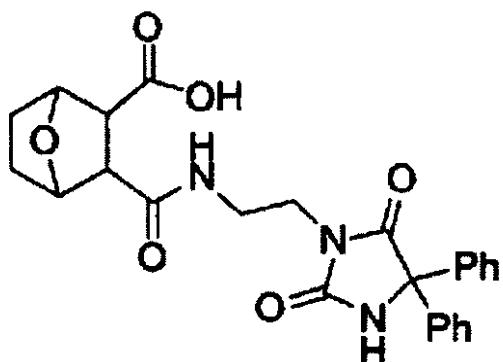
である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記化合物が、構造：

【化 6 2】

20



30

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、請求項 3 8 に記載の方法。

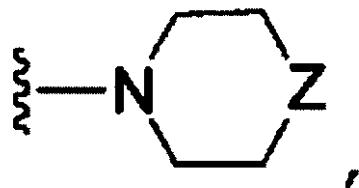
【請求項 4 0】

X は、 $O(C_2H_2)_{1~6}R_{16}$ または OR_{16} であり

ここで、 R_{16} はそれぞれ、H、アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $(C_6H_5)(CH_2)_{1~6}(CHNHBOC)C$
 O_2H 、 $(C_6H_5)(CH_2)_{1~6}(CHNH_2)CO_2H$ 、 $(CH_2)_{1~6}(CHNHBO)CO_2H$ 、 $(CH_2)_{1~6}(CHNH_2)CO_2H$ 、または $(CH_2)_{1~6}CCl_3$ あり
; 40

Y は

【化63】

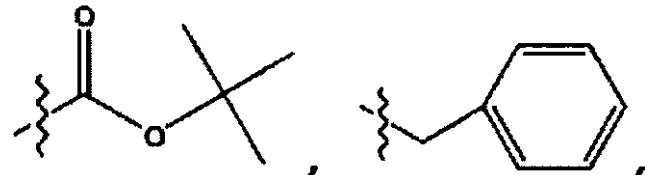


10

であり、

ここで、Zは、O、S、NR₁₄、N⁺HR₁₄またはN⁺R₁₄R₁₄であり、R₁₄は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、C₂～C₁₂アルキル、アルケニル、C₄～C₁₂アルケニル、アルキニル、アリール、

【化64】



20

、-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₅、または-CH₂COR₁₅であり、R₁₅は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求項1に記載の方法。

【請求項41】

Xは、O(CH₂)_{1～6}R₁₆またはOR₁₆であり、

30

R₁₆は、アリール、置換されたエチルまたは置換されたフェニルであり、

ここで、置換基はフェニルのパラ位である、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

Yは、

【化65】



40

であり、

R₁₄は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OH、または

【化66】



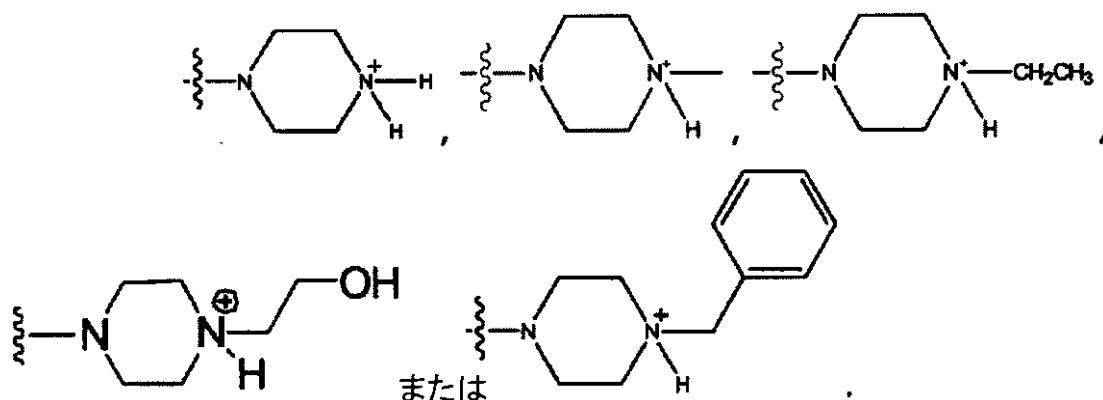
10

である、請求項40または41に記載の方法。

【請求項43】

Yは、

【化67】



20

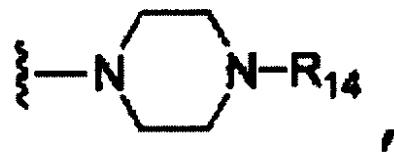
である、請求項42に記載の方法。

30

【請求項44】

Yは、

【化68】

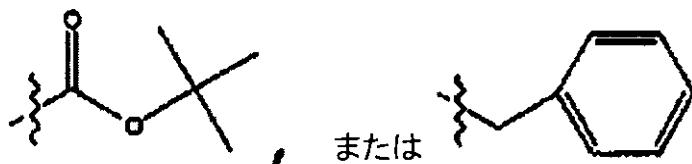


40

であり、

R₁₄は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

【化 6 9】

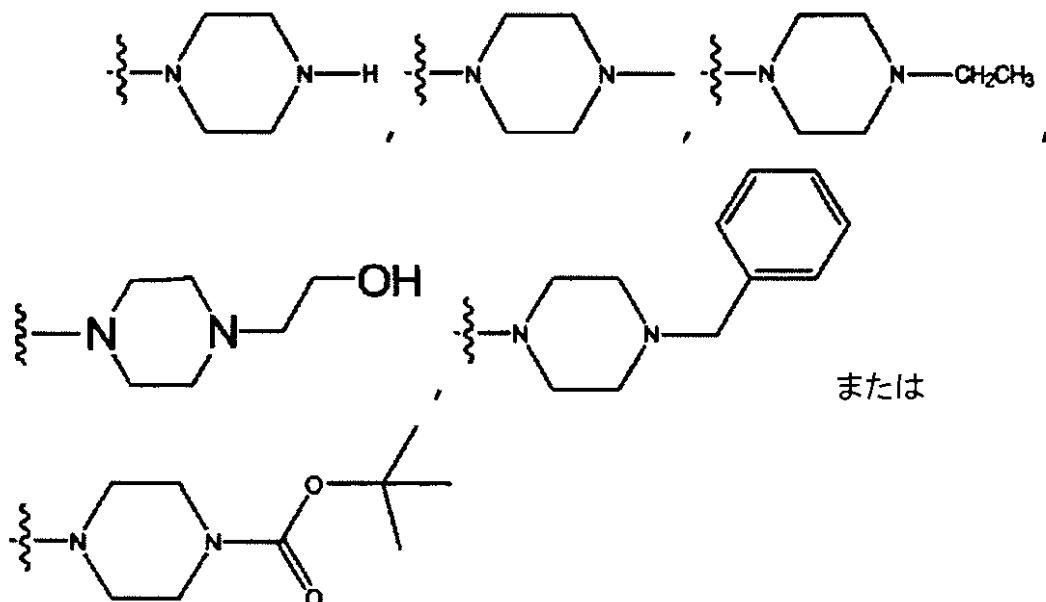


である、請求項 4 0 または 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

Y は、

【化 7 0】



である、請求項 4 4 に記載の方法。

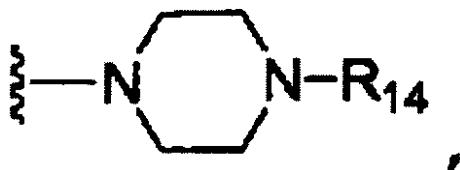
【請求項 4 6】

X は、 $O R_{16}$ 、または $O (C H_2)_{1~2} R_{16}$ であり、

R_{16} は、アリール、置換されたエチルまたは置換されたフェニルであり、ここで置換基はフェニルのパラ位であり、

Y は、

【化 7 1】



であり、

50

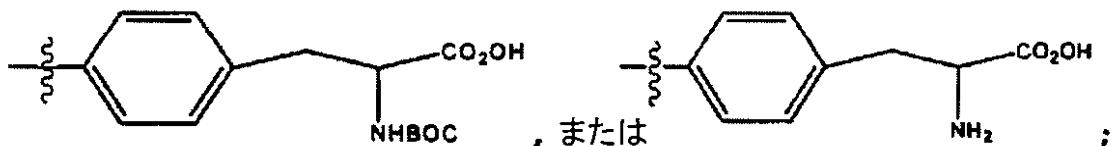
R_{14} は、アルキルまたはヒドロキシルアルキルである、請求項40に記載の方法。

【請求項47】

X は、 $O(CH_2)R_{16}$ 、または OR_{16} であり、

R_{16} は、フェニルまたは CH_2CCl_3 、

【化72】

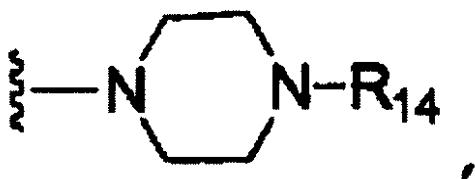


10

であり；

Y は、

【化73】



20

であり、

R_{10} は、 CH_3 または CH_3CH_2OH である、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

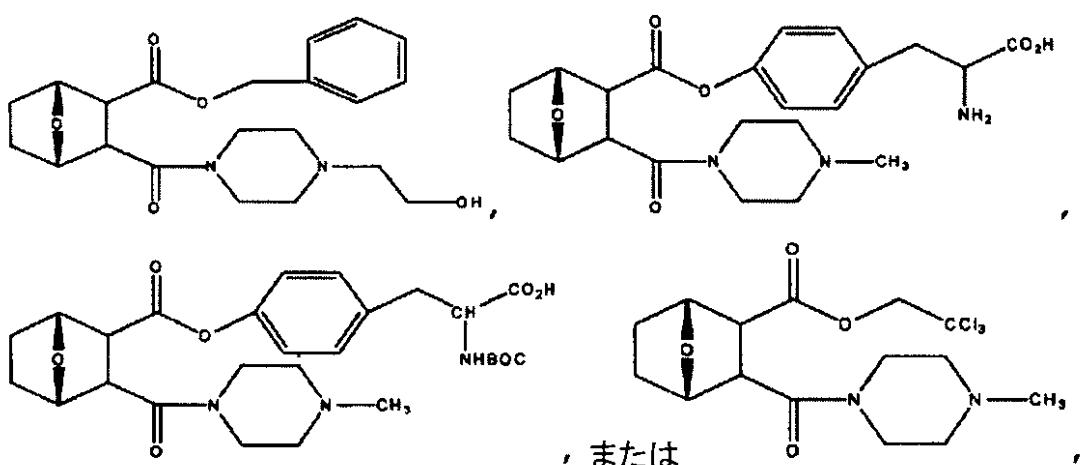
R_{16} は、 $CH_2(CHNHBOC)CO_2H$ 、 $CH_2(CHNH_2)CO_2H$ 、 CH_2CCl_3 、 $(C_6H_5)(CH_2)(CHNHBOC)CO_2H$ 、または $(C_6H_5)(CH_2)(CHNH_2)CO_2H$ である、請求項40に記載の方法。

30

【請求項49】

前記化合物が、構造：

【化74】



40

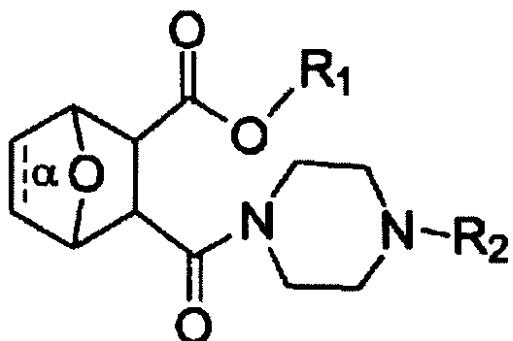
50

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記化合物が、構造：

【化 7 5】



10

20

(ここで、

結合 は、存在せず、

R₁は、C₂～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、またはC₂～C₂₀アルキニルであり

、

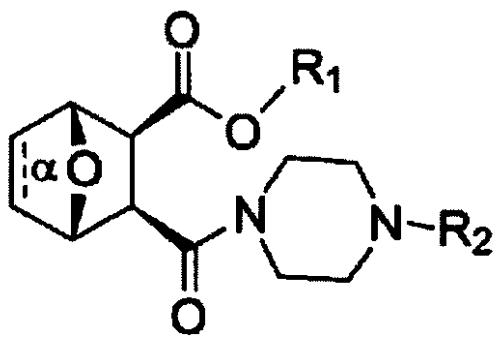
R₂は、H、C₁～C₁₂アルキル、C₁～C₁₂アルケニル、C₁～C₁₂アルキニル、C₁～C₁₂アルキル-(フェニル)、C₁～C₁₂アルキル-(OH)、またはC(O)C(C₂H₅)₃である)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記化合物が、構造：

【化 7 6】

30



40

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキルである、請求項 5 0 または 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキル-(フェニル)である、請求項 5 0 または 5 1 に記載の方法

50

。

【請求項 5 4】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキル-(OH)である、請求項50または51に記載の方法。

【請求項 5 5】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、-C(O)C(CH₃)₃である、請求項50または51に記載の方法。

【請求項 5 6】

R₁は、-CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、または

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

である、請求項50から55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

R₁は、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、または

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₃

である、請求項50から55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

R₂は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂-フェニル、-CH₂CH₂-OH、または-C(O)C(CH₃)₃

である、請求項56または57に記載の方法。

【請求項 5 9】

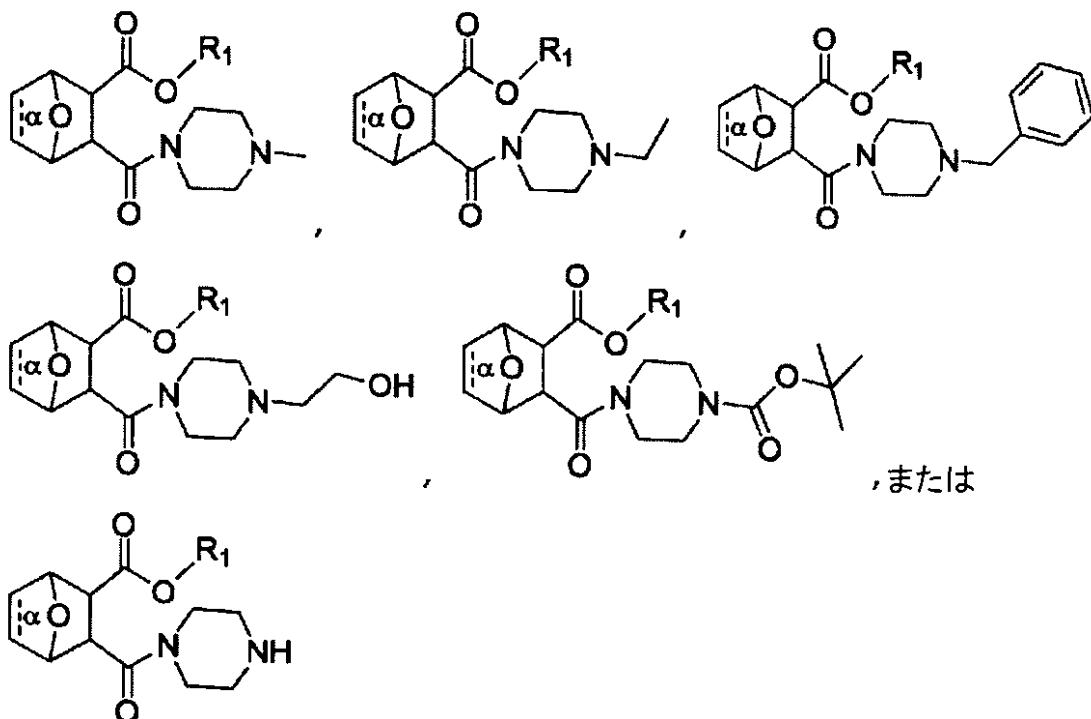
構造：

10

20

30

【化 7 7】



を有する、請求項 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

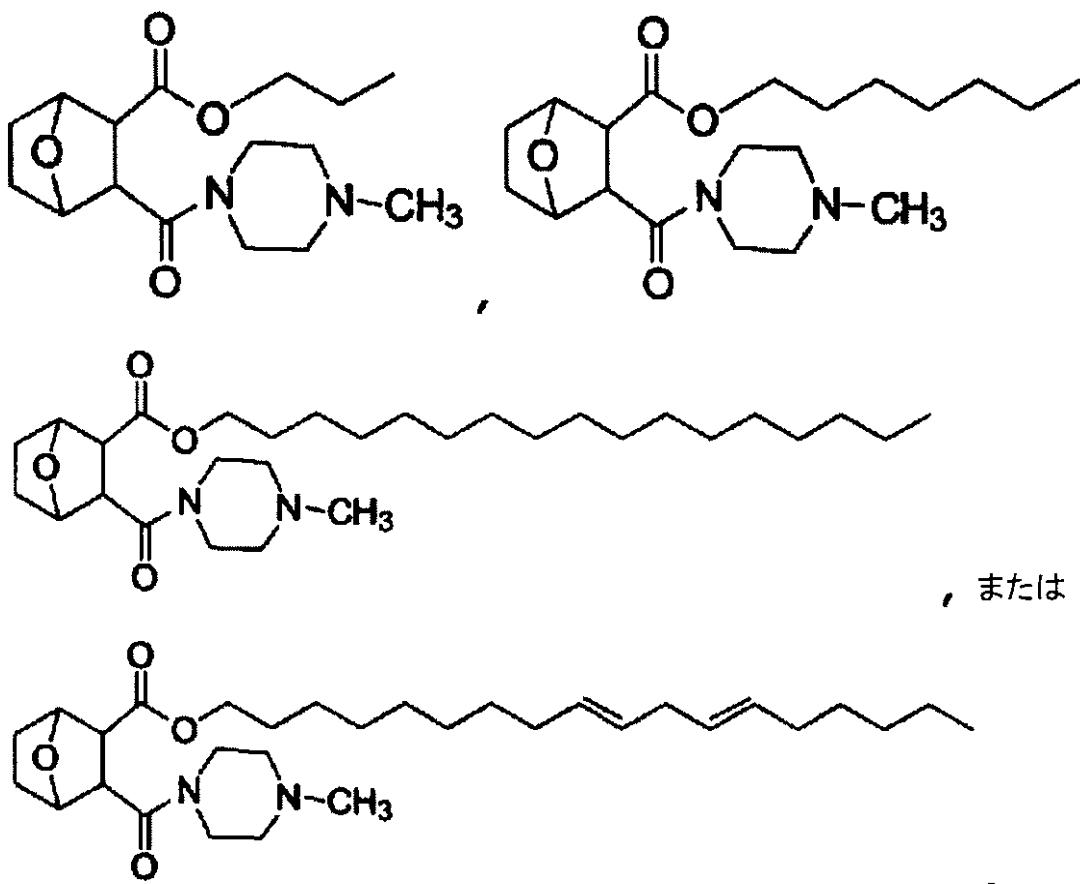
【請求項 60】

である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 61】

前記化合物が、構造：

【化78】



を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、請求項 60 に記載の方法。

30

【請求項 62】

前記対象の標的細胞へのエンドタールの送達が、疾患を患う前記対象における疾患を処置するために有効である、請求項 1 から 61 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

前記疾患が、癌である、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

前記癌が乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、胰臓癌、前立腺癌、前骨髓球性白血病 (promyelocytic leukemia) 、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫である、請求項 63 に記載の方法。

40

【請求項 65】

前記癌が、脳癌である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 66】

前記脳癌が、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髄膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫である、請求項 65 に記載の方法。

50

【請求項 67】

前記対象に抗癌作用因子を投与することをさらに含む、請求項 62 から 66 のいずれか

50

一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記抗癌作用因子が、X線または電離放射線から選択される、請求項67に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記抗癌作用因子が、DNA損傷剤、DNAインターラート剤、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン(arintertinoin)、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシリ、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテパリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エビルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、VP-16、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシリ酸イマチニブ、インターフェロン2a、インターフェロン2b、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン(leucovrin)、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネット、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン2b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ミトラマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスピリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G-TG、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノインATRA、ウラシルマスター、バルルビシン(valrubicin)、ビンプラスチム、ビンクリスチム、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾレドロネット、ゾレドロン酸、アブラキサンおよびブレンツキシマブベドチンから選択される、請求項67に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記標的細胞が癌細胞である、請求項1から61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記癌細胞が、乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病(promyelocytic leukemia)、慢性骨髄性白血病(chronic myelocytic leukemia)、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫の細胞である、請求項70に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記癌細胞が、脳癌細胞である、請求項70に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記脳癌細胞が、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髄膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢

10

20

30

40

50

神経系原発リンパ腫、髓芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫細胞である、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記標的細胞が、前記対象の脳にある、請求項 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記エンドタールが、前記対象の脳の標的細胞に送達される、請求項 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

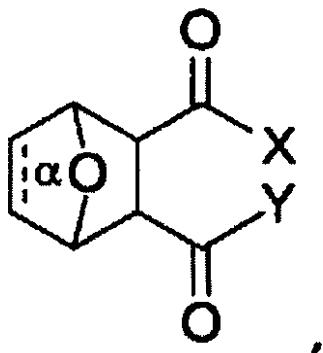
【請求項 7 6】

前記結合 および / または の加水分解切断が、前記対象におけるカルボキシエステラーゼまたはアミダーゼにより促進される、請求項 1 から 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

構造：

【化 7 9】



10

20

30

40

50

(ここで、

結合 は、存在せず、または存在し、

X は、 OR_1 、 OR_3 または NR_4R_5 であり

ここで、 R_1 は、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり、

R_3 は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(=C)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(=C)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(=C)-OR₁₀)₂であり、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキ尔-O-P(=O)(OR₉)₂、アル基-O(=C)-OR₁₀、アル基-P(=O)(O-アル基-O(=C)-OR₁₀)₂、またはアル基-O-P(=O)(O-アル基-O(=C)-OR₁₀)₂であり、

または、 R_4 と R_5 は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Y は、 OR_1 、 OR_6 または NR_7R_8 であり、

ここで、 R_1 は、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり、

R_6 は、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アル基-O-P(=O)(OR₉)₂、アル基

ル - O (C O) - O R₁₀、アルキル - P (O) (O - アルキル - O (C O) - O R₁₀)₂
、またはアルキル - O P (O) (O - アルキル - O (C O) - O R₁₀)₂であり、

R₇およびR₈は、それぞれ独立して、H、アルキル - P (O) (O R₉)₂、アルキル - O P (O) (O R₉)₂、アルキル - O (C O) - O R₁₀、アルキル - P (O) (O - アルキル - O (C O) - O R₁₀)₂、またはアルキル - O P (O) (O - アルキル - O (C O) - O R₁₀)₂であり、

または、R₇とR₈は一緒にになって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

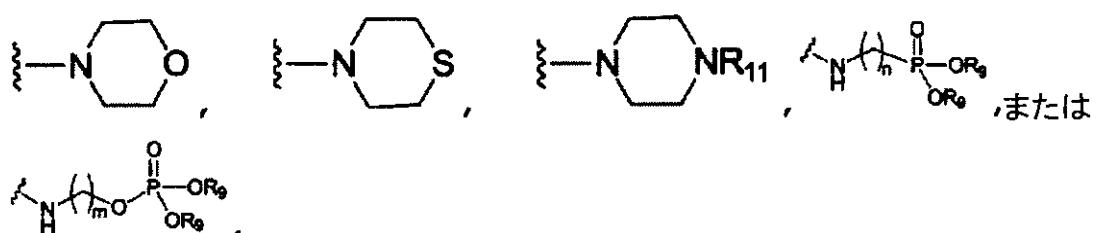
R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Xの1つが、O H、O C H₃またはO - アルキルアリールである場合、Yは、N R₇ R₈以外であり、ここでR₇およびR₈は結合して、無置換のまたは置換されたピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンを形成する)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステル。

【請求項 7 8】

Xは、O R₃、

【化 8 0】



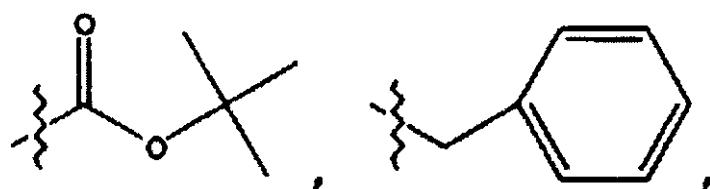
であり、

ここで、R₃は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル - P (O) (O R₉)₂、アルキル - O P (O) (O R₉)₂、アルキル - O (C O) - O R₁₀、アルキル - P (O) (O - アルキル - O (C O) - O R₁₀)₂、またはアルキル - O P (O) (O - アルキル - O (C O) - O R₁₀)₂であり、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化 8 1】



- C H₂ C N、- C H₂ C O₂ R₁₂、- C H₂ C O R₁₂、- N H R₁₂、または- N H⁺ (R₁₂)₂であり、

10

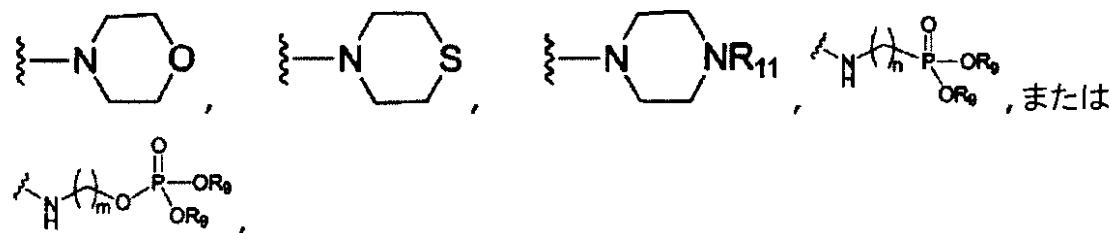
20

30

40

50

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、OR₆、
【化82】



10

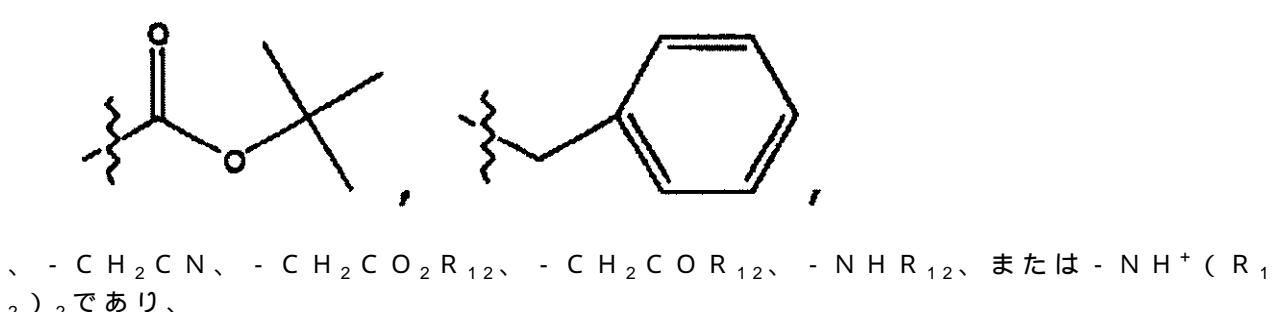
であり、

ここで、R₆は、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-OP(O)(OR₉)₂、
アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、または
アルキル-OP(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、
【化83】

20



30

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

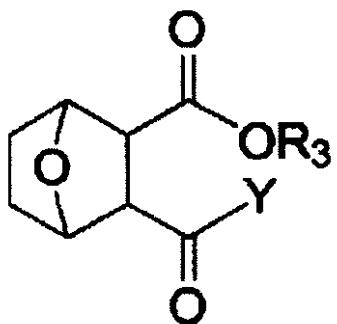
R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである
、請求項77に記載の化合物。

【請求項79】

構造：

【化 8 4】



10

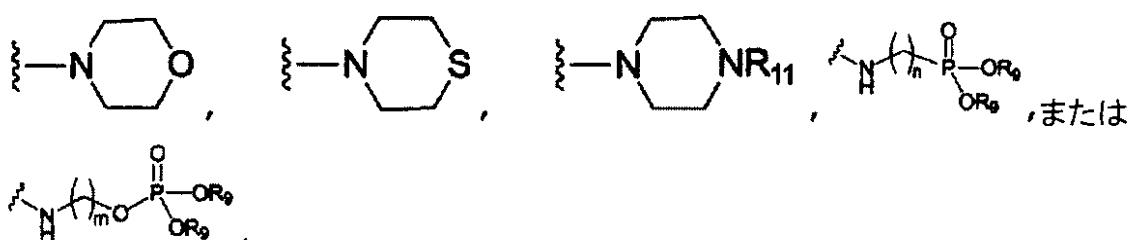
(ここで、

R_3 は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-CO-O-R₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-CO)-O-R₁₀、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-CO)-O-R₁₀であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【化 8 5】



30

であり、

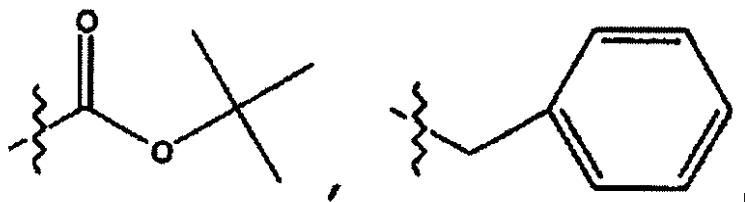
R_6 は、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-CO-O-R₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-CO)-O-R₁₀、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-CO)-O-R₁₀であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアル基ニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

40

【化 8 6】



10

、 - C H₂ C N、 - C H₂ C O₂ R₁₂、 - C H₂ C O R₁₂、 - N H R₁₂、 または - N H⁺ (R₁₂)₂ であり、

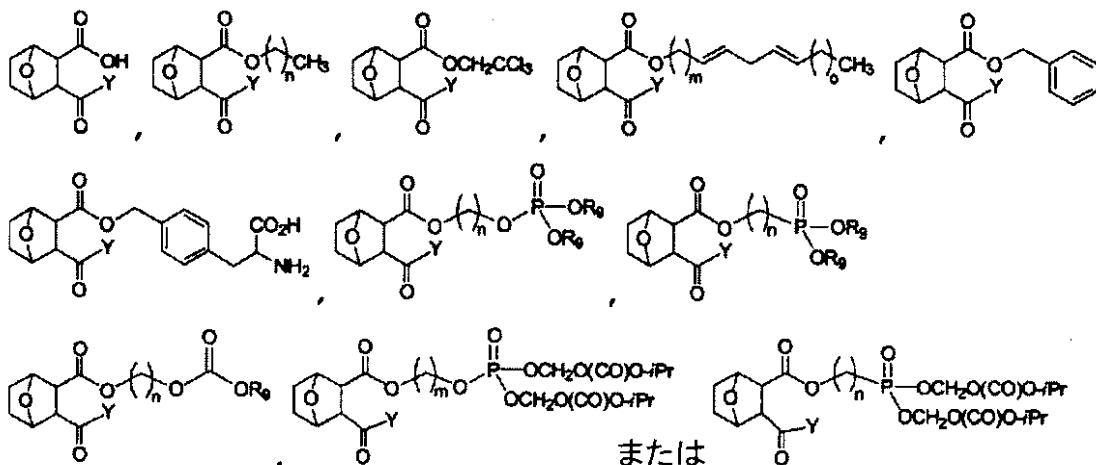
R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、請求項 7 7 に記載の化合物。

【請求項 8 0】

構造：

【化 8 7】

20



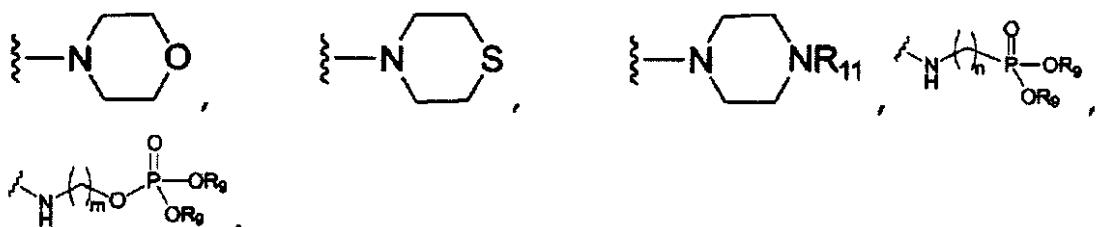
30

(ここで、

それぞれ n = 0 ~ 19、m = 1 ~ 20、o = 0 ~ 8 および o' = 0 ~ 6 であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり
Yは、OR₆、

【化 8 8】

40



50

であり、

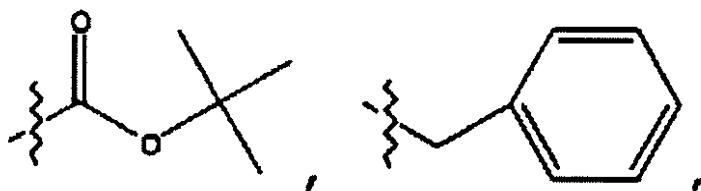
ここで、 R_6 は、H、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO))-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化89】

10



20

、-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

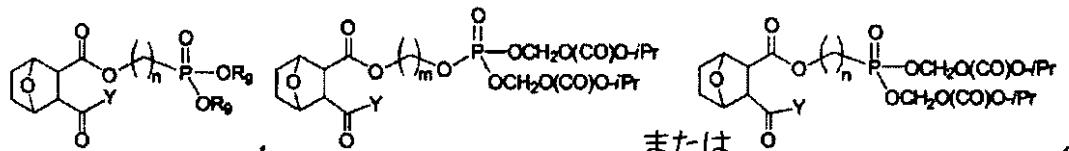
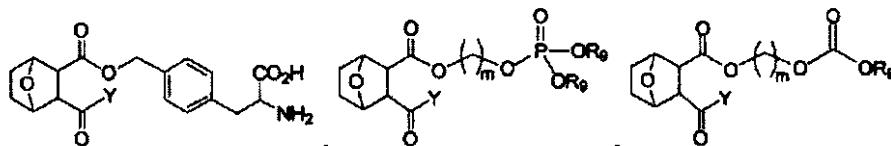
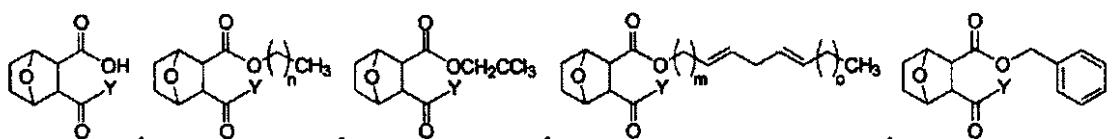
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項79に記載の化合物。

【請求項81】

構造：

【化90】

30



40

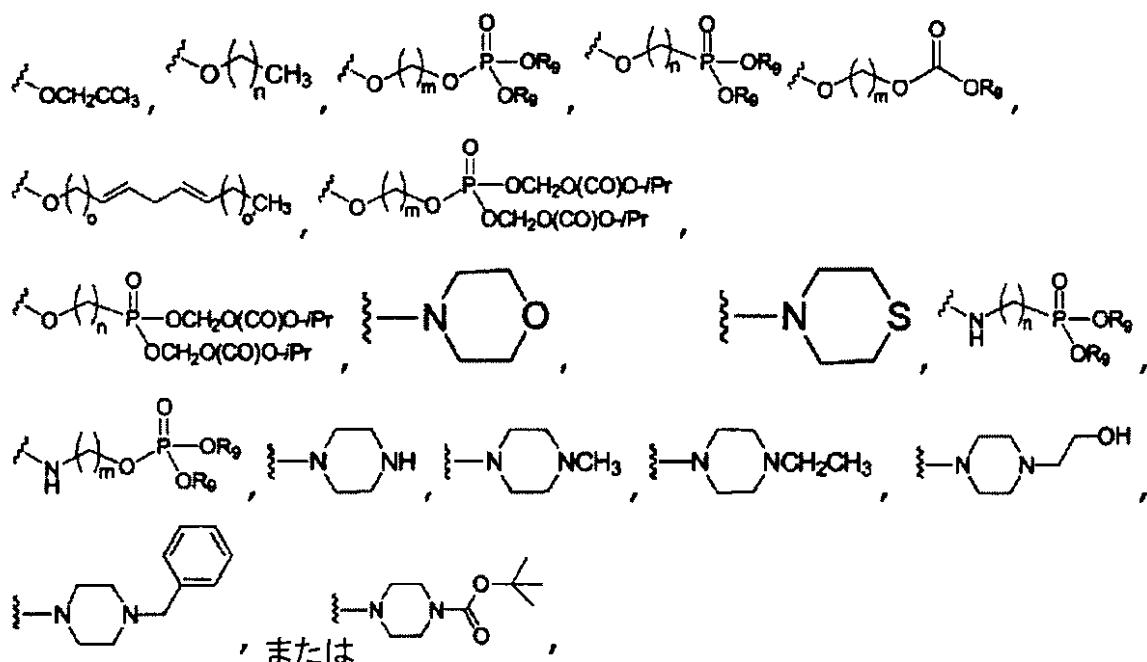
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Y は、

【化91】



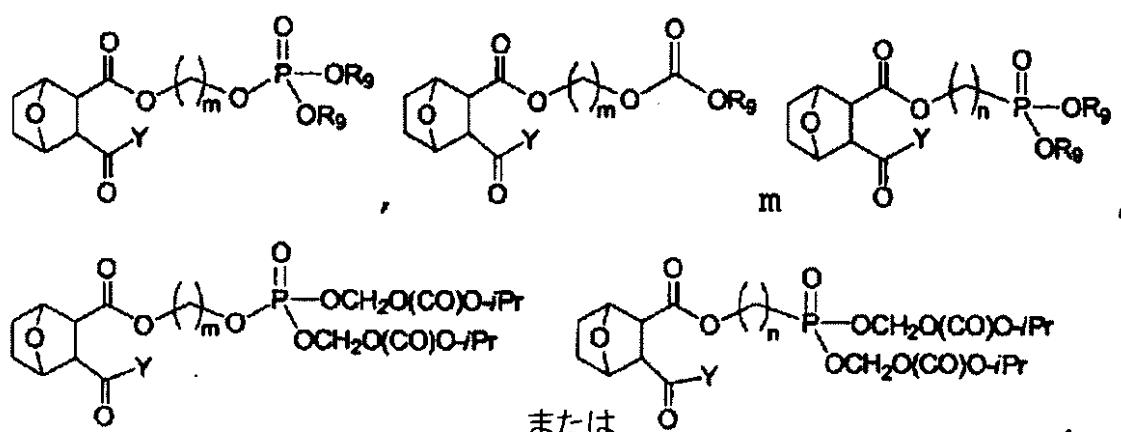
であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、請求項 80 に記載の化合物。

【請求項 82】

構造：

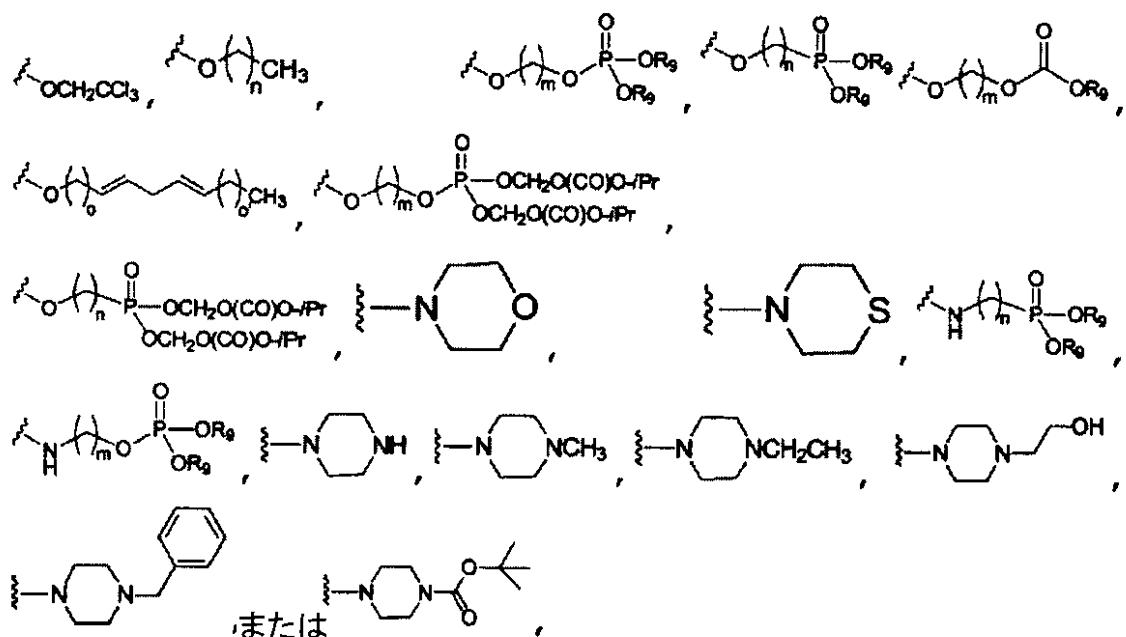
【化92】



(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

【化93】



10

20

であり、ここで、

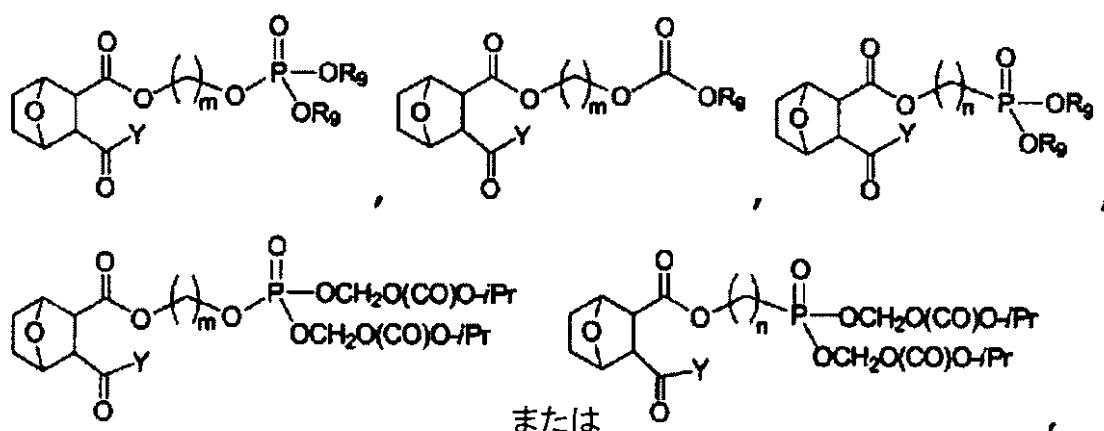
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を
 有する、請求項 8 1 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

構造：

【化94】

30

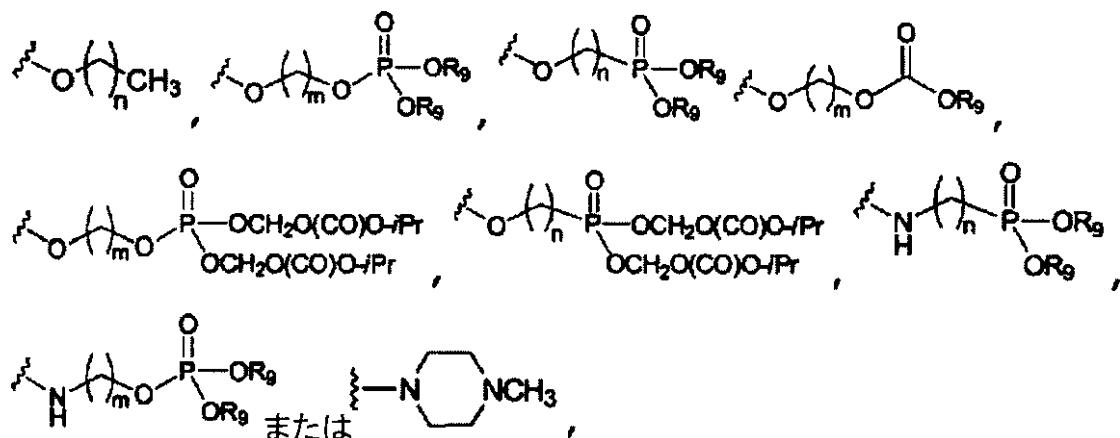


40

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

【化95】



10

20

30

40

であり、ここで、

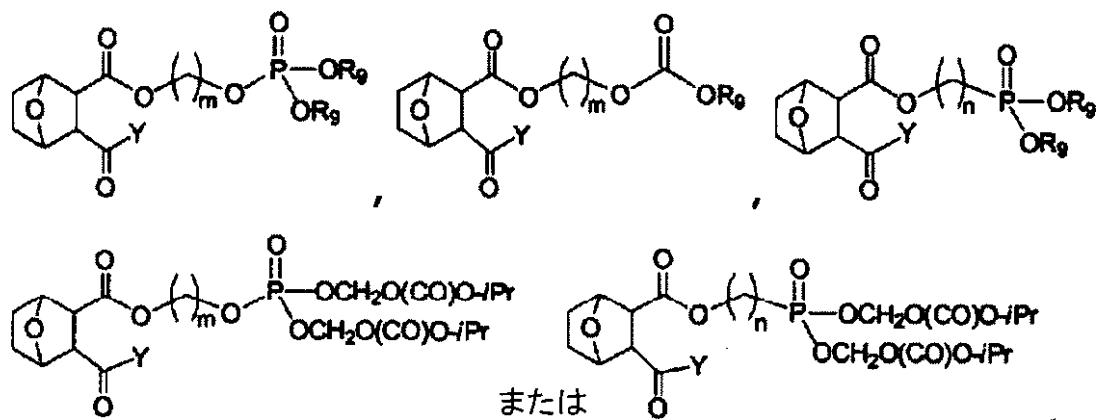
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、請求項 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

構造：

【化96】

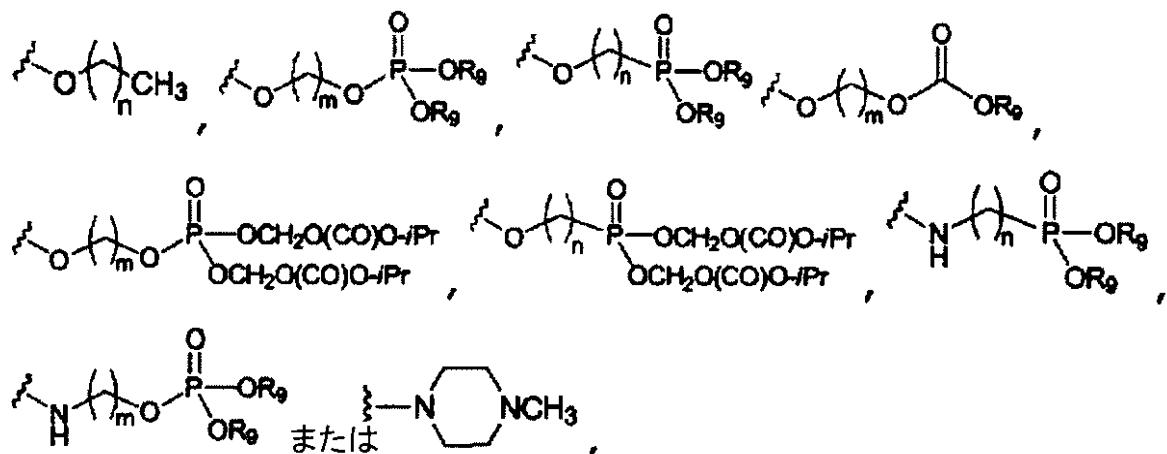


(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ であり；
 Y は、

【化97】



であり、ここで

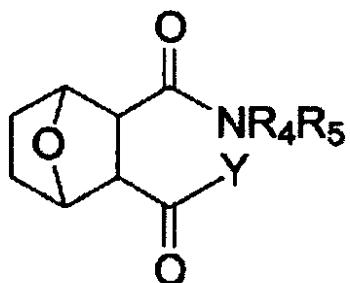
それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ であり、R₉は、それぞれ独立して、H、CH₃、CH₂CH₃、またはCH(CH₃)₂である)を有する、請求項83に記載の化合物。

20

【請求項85】

構造:

【化98】



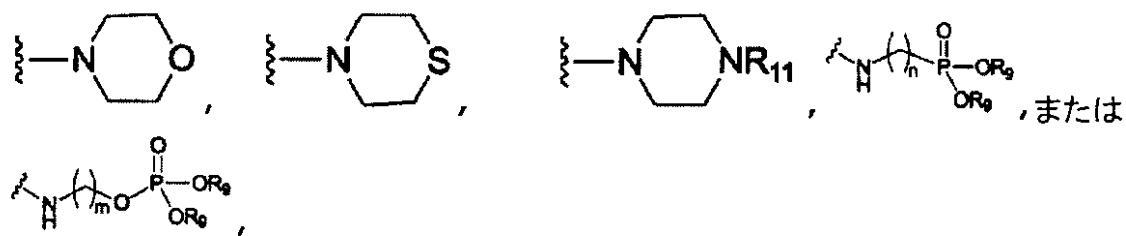
(ここで、

R₄およびR₅はそれぞれ、H、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

40

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；Yは、OR₆、

【化 9 9】



10

であり、

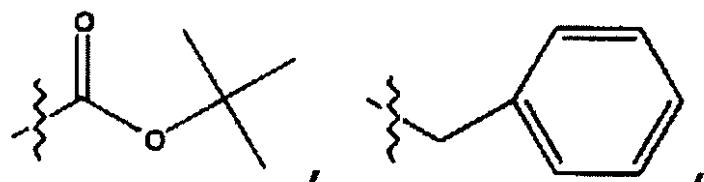
R_6 は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

20

【化 1 0 0】



30

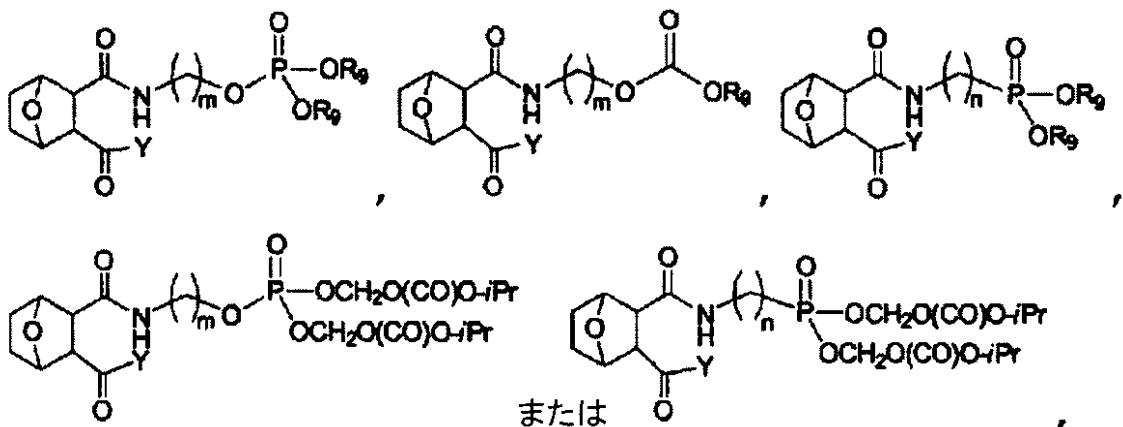
-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項77に記載の化合物。

【請求項 8 6】

構造：

【化101】



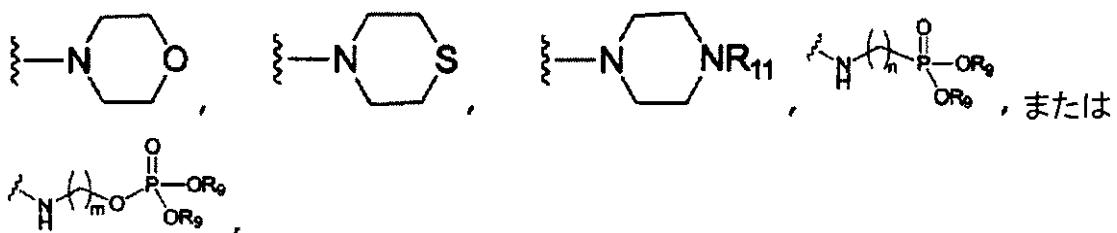
10

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、OR₆、

20

【化102】



30

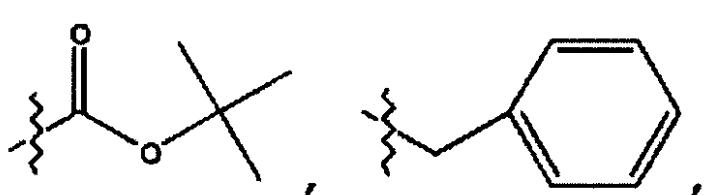
であり、

ここで、R₆は、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-OP(O)(OR₉)₂
、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-OP(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化103】

40



-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁

50

R_2)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

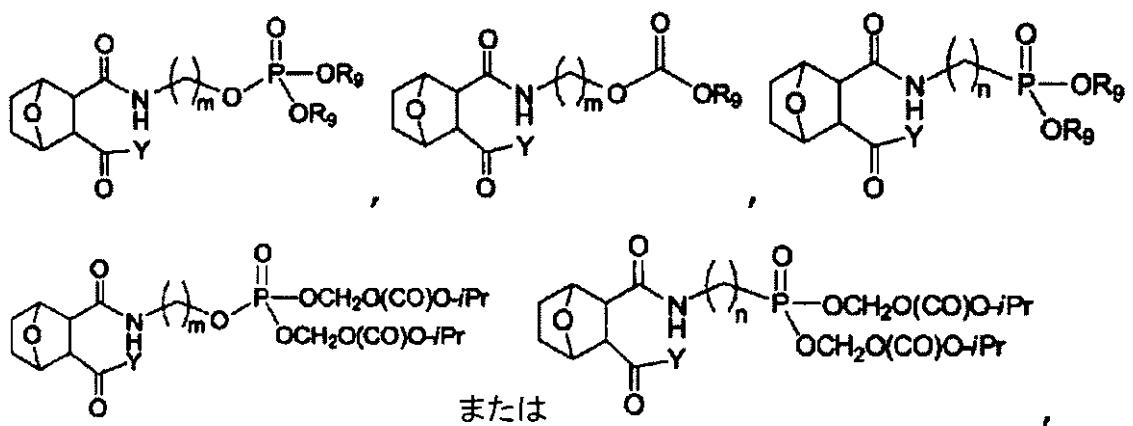
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである
)を有する、請求項85に記載の化合物。

【請求項87】

構造：

【化104】

10



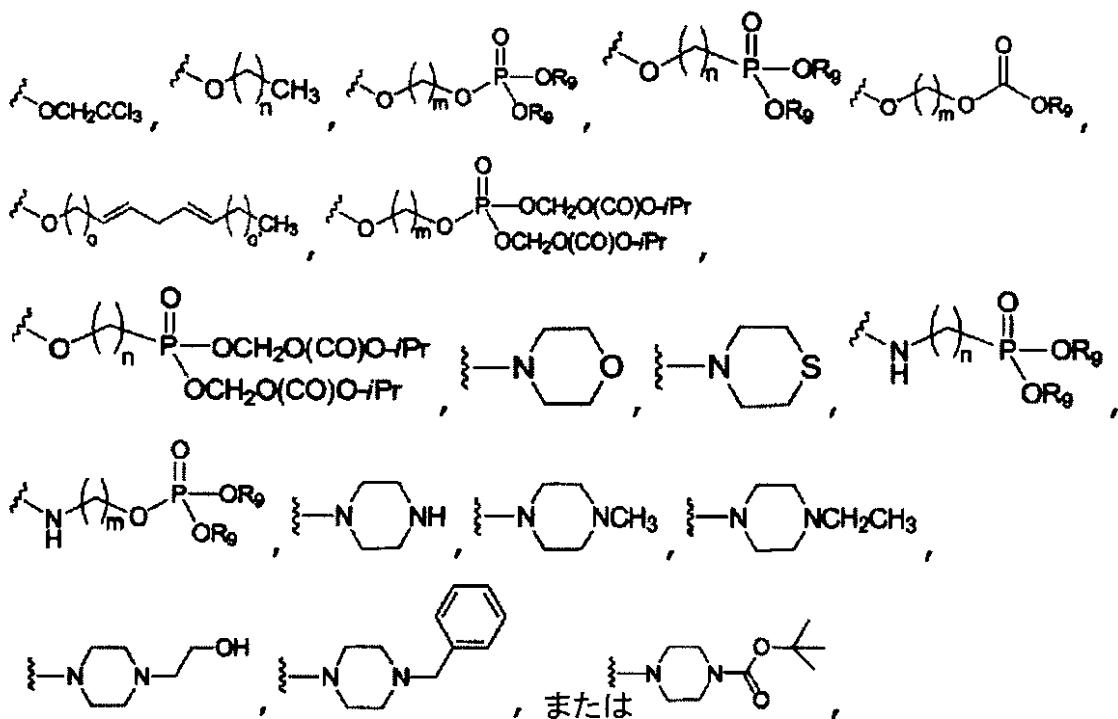
20

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

【化105】



10

20

30

40

であり、ここで、

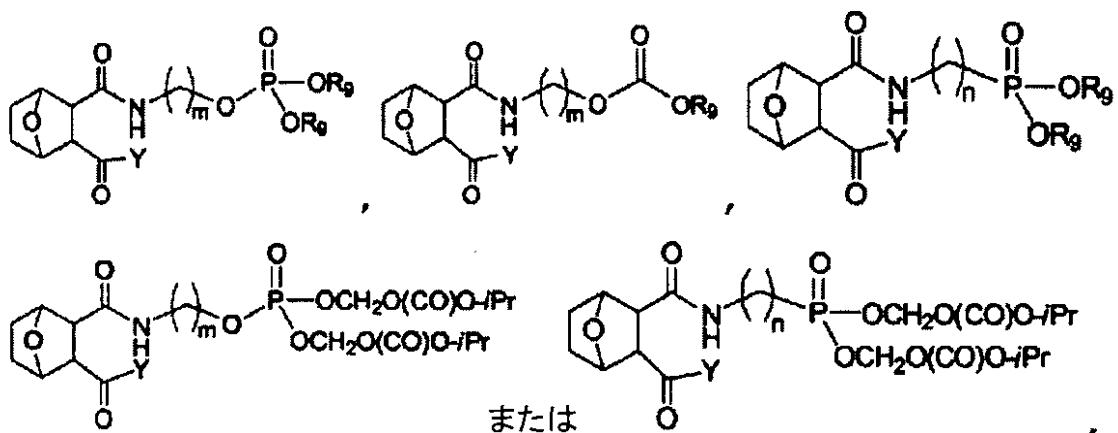
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $\text{o} = 0 \sim 8$ および $\text{o}' = 0 \sim 6$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項 8 6 に記載の化合物。

【請求項 8 8】

構造：

【化106】



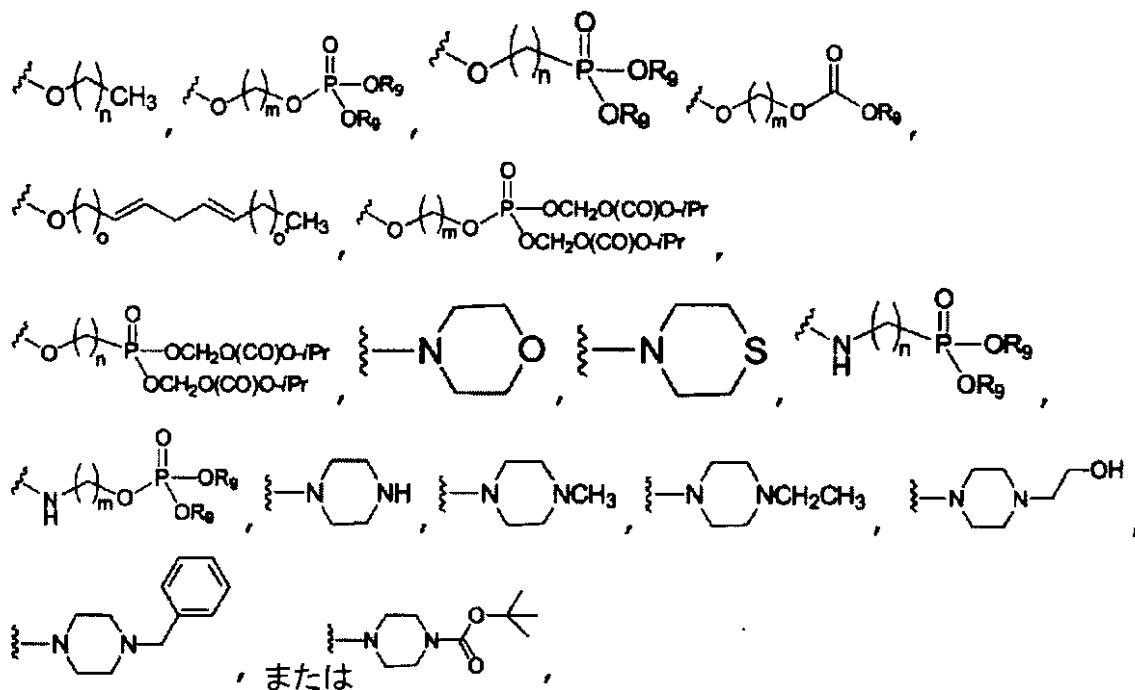
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $\text{o} = 0 \sim 8$ および $\text{o}' = 0 \sim 4$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

50

Y は、
【化 107】



10

20

30

40

であり、ここで、

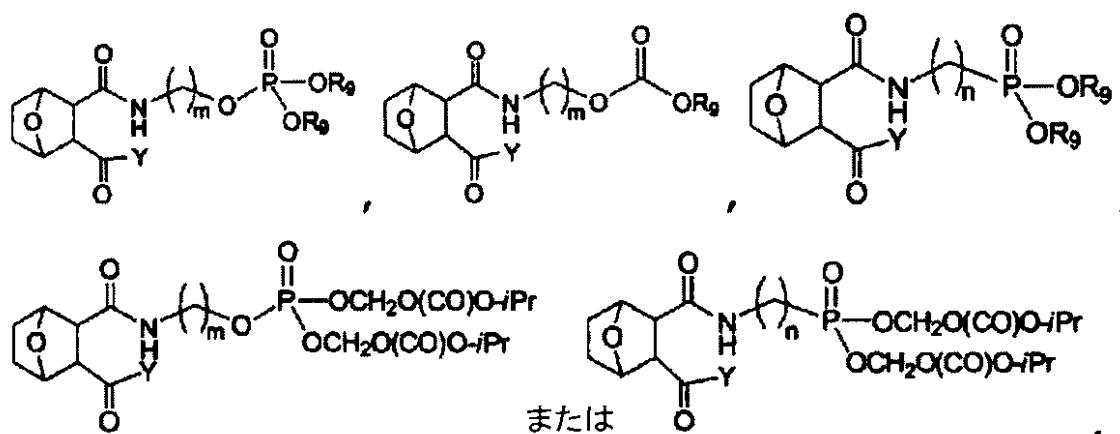
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項 87 に記載の化合物。

【請求項 89】

構造：

【化 108】



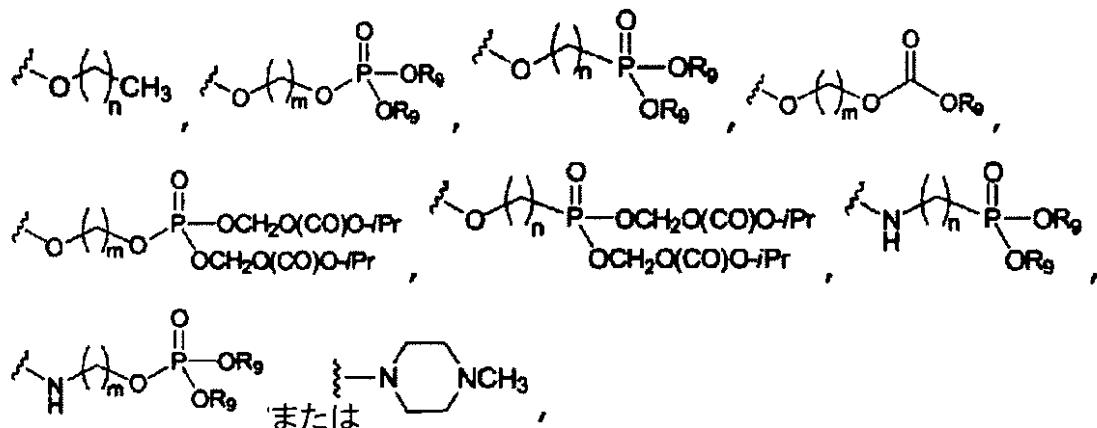
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

50

Y は、
【化 1 0 9】



10

20

30

40

であり、ここで、

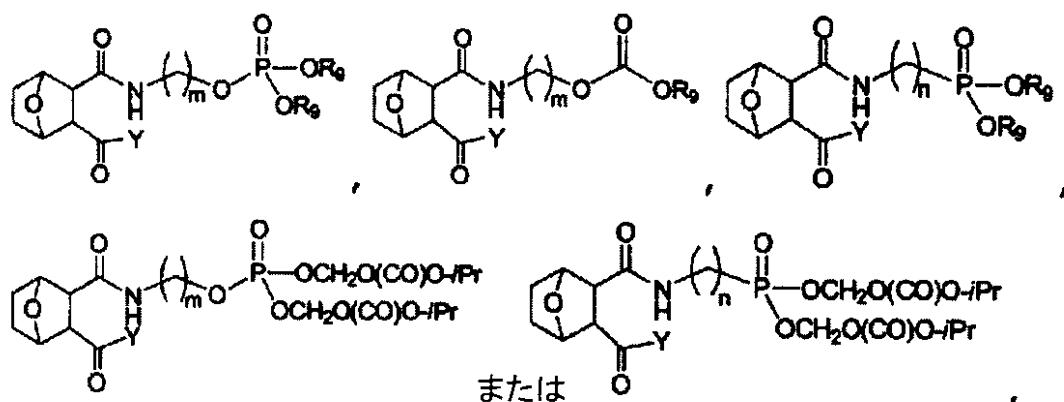
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、請求項 8 8 に記載の化合物。

【請求項 9 0】

構造：

【化 1 1 0】

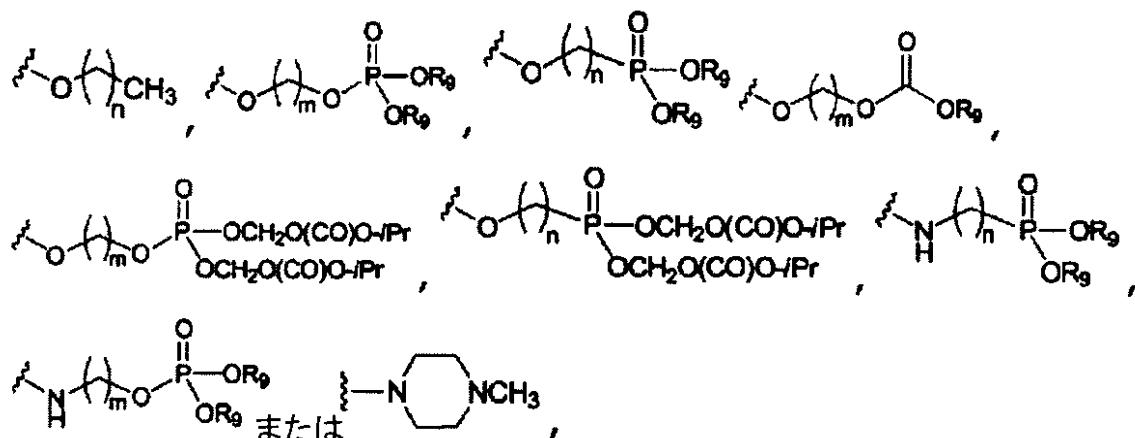


(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ であり；
Y は、

【化111】



10

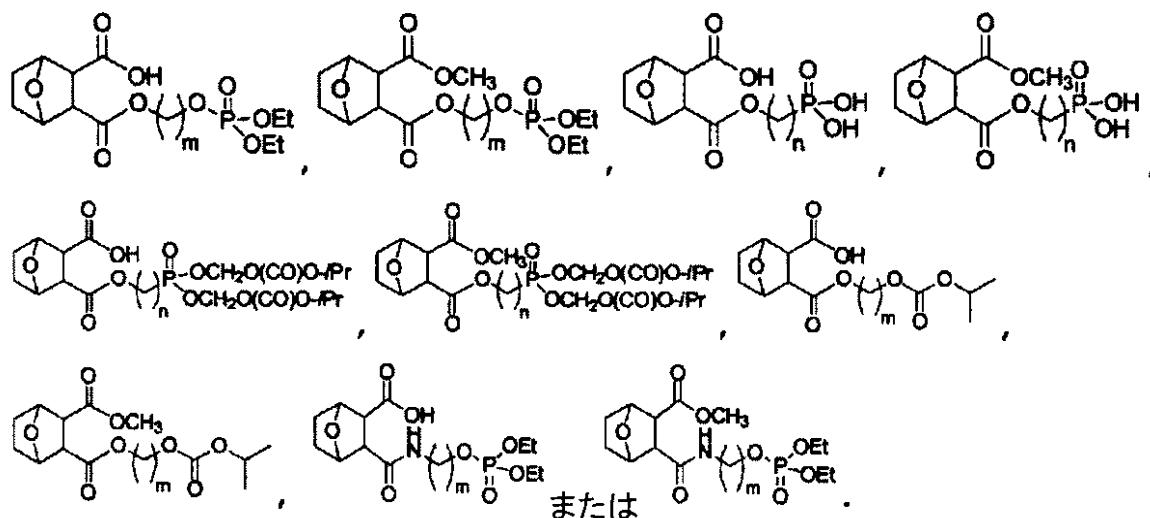
であり、ここで

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、R₉は、それぞれ独立して、H、CH₃、CH₂CH₃、またはCH(CH₃)₂である) 20 を有する、請求項89に記載の化合物。

【請求項91】

構造:

【化112】



30

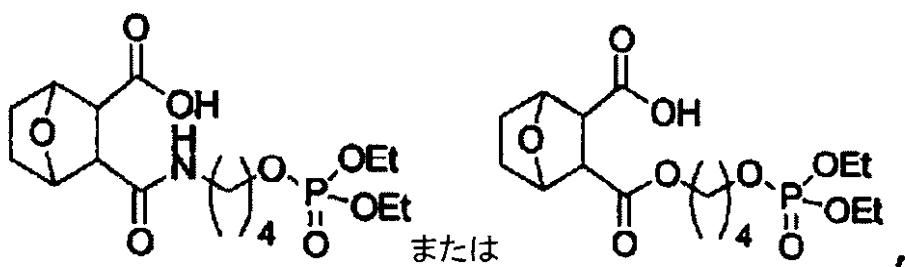
40

(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、請求項79に記載の化合物。

【請求項92】

構造:

【化113】



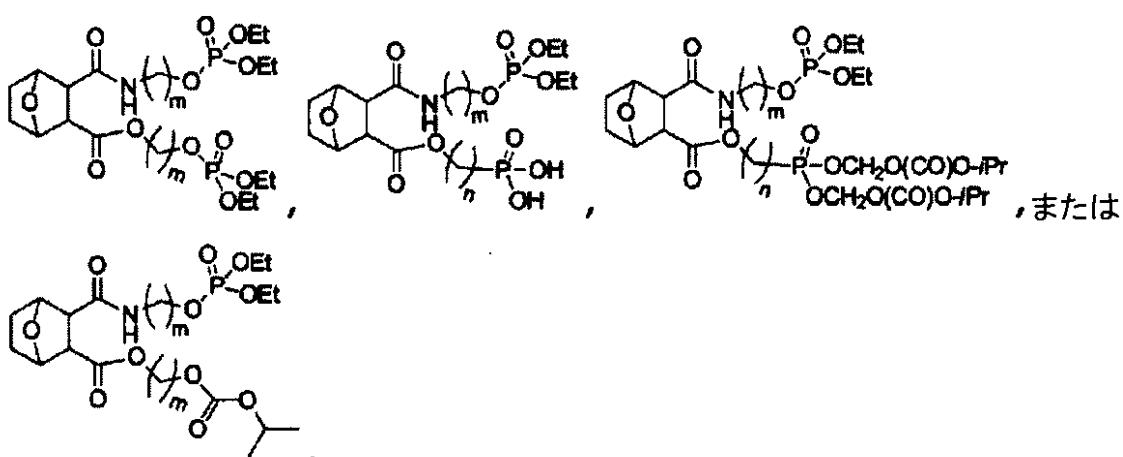
10

を有する、請求項91に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステル。

【請求項93】

構造：

【化114】



20

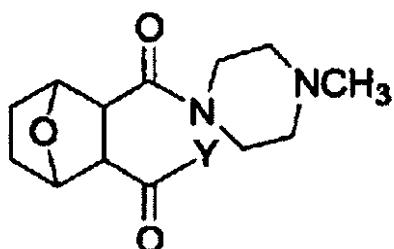
30

(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、請求項85に記載の化合物。

【請求項94】

構造：

【化115】

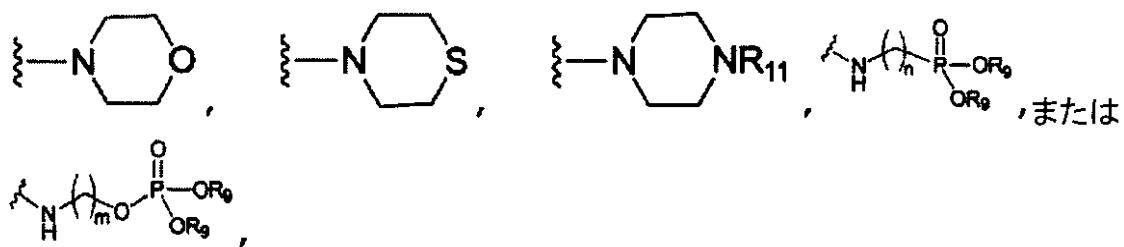


40

(ここで、

50

Yは、 O R_1 、 O R_6 、
【化116】



10

であり、

ここで、 R_1 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり、

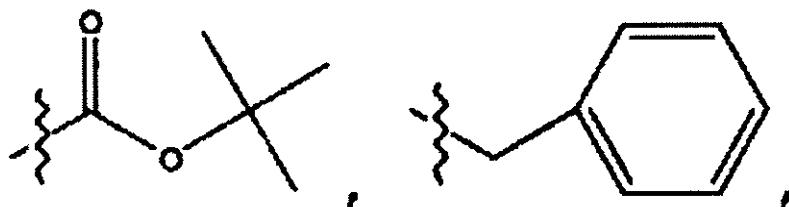
R_6 は、アルキル- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_9)_2$ 、アルキル- $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_9)_2$ 、アルキル- $\text{O}(\text{CO})-\text{OR}_{10}$ 、アルキル- $\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{アルキル}-\text{O}(\text{CO})-\text{OR}_{10})_2$ 、またはアルキル- $\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{アルキル}-\text{O}(\text{CO})-\text{OR}_{10})_2$ であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【化117】

20



30

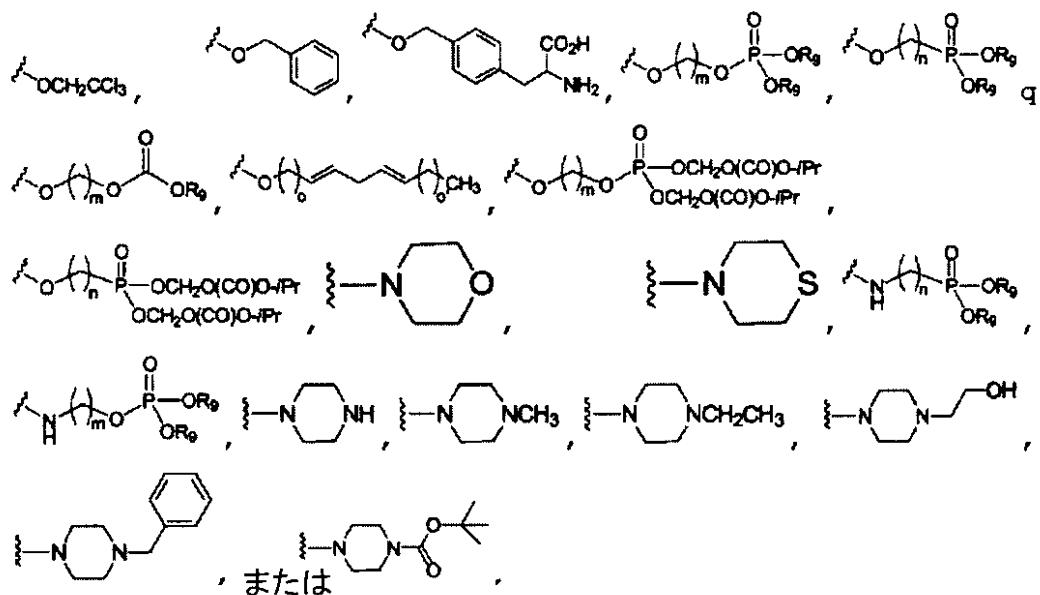
、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{NHR}_{12}$ 、または $-\text{NH}^+(\text{R}_1)_2$ であり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、請求項77に記載の化合物。

【請求項95】

Yは、

【化 1 1 8】



10

20

であり、

で、それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $\alpha = 0 \sim 8$ および $\beta = 0 \sim 6$ である。

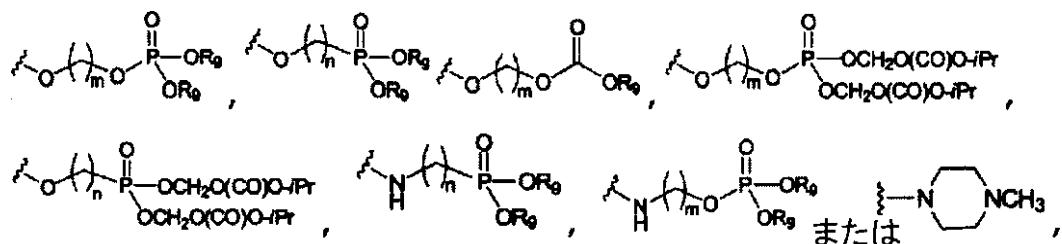
R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求項 9-4 に記載の化合物。

【請求項 9 6】

Yは、

【化 1 1 9 】

30



であり、

ここで、それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

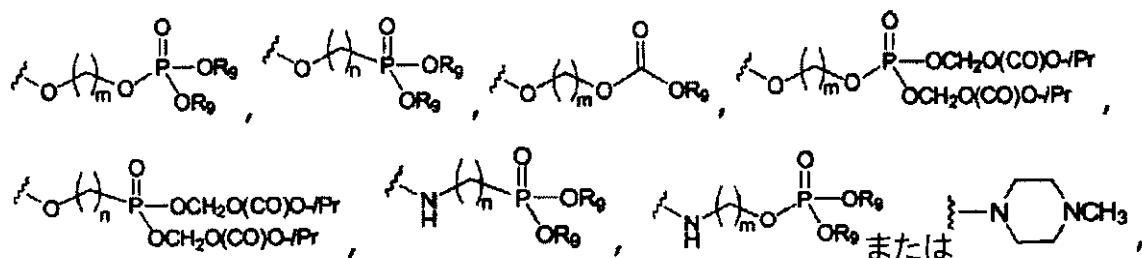
40

R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、請求項95に記載の方法。

【請求項 9 7】

Y は、

【化 1 2 0】



10

であり、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ であり、

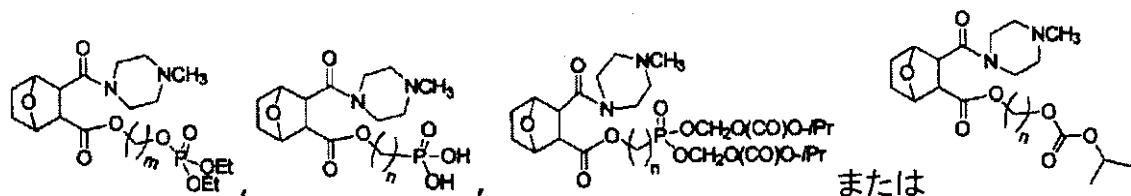
R_9 は、それぞれ独立して、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である、請求項 9-6 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記化合物が、構造：

【化 1 2 1】

20



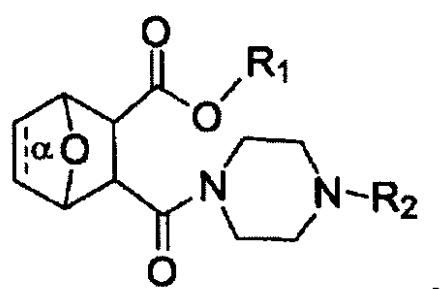
(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、請求項 9.7 に記載の方法

30

【議求項 2.2】

明水項
橫批

傅 迹 :



40

(ここで、

結合 は、存在せず、または存在し、

R_1 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり

R_2 は、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル-（フェニル）、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル-（OH）、または $C(O)C(CH_3)$

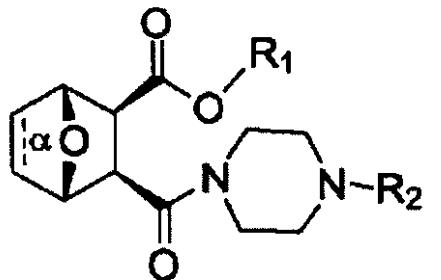
50

)₃である)を有する、請求項77に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項100】

構造:

【化123】



10

を有する、請求項99に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項101】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

20

R₂は、C₁～C₁₂アルキルである、

請求項99または100に記載の化合物。

【請求項102】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキル-(フェニル)である、

請求項99または100に記載の化合物。

【請求項103】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキル-(OH)である、

請求項99または100に記載の化合物。

30

【請求項104】

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、-C(O)C(CH₃)₃である、

請求項99または100に記載の化合物。

【請求項105】

R₁は、-CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、または

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

40

である、請求項99から104のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項106】

R₁は、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、または

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂CH=CHCH₂CH₂CH₃

C₂H₂CH₂CH₃

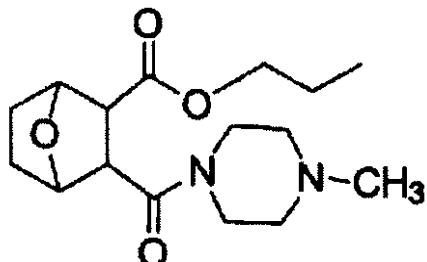
50

が存在する、請求項 9 9 から 1 0 9 のいずれか一項に記載の化合物。

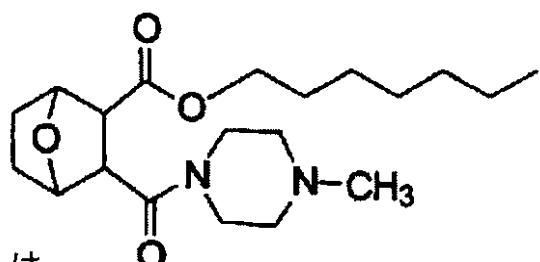
【請求項 1 1 2】

構造：

【化 1 2 5】



, または



10

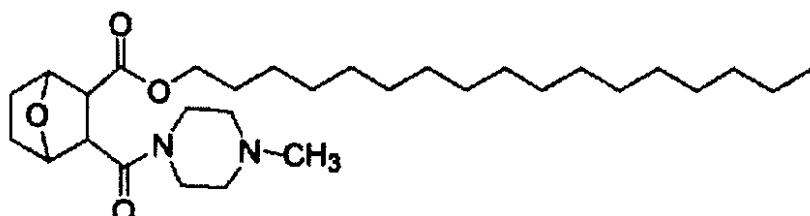
を有する、請求項 1 1 0 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1 3】

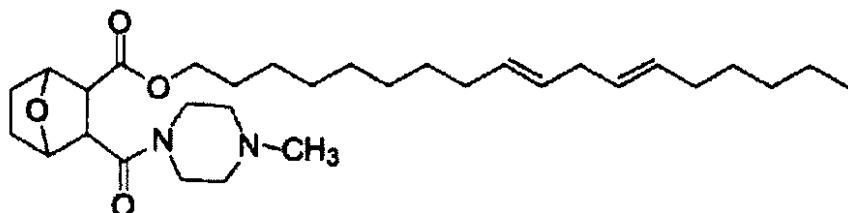
構造：

【化 1 2 6】

20



, または



30

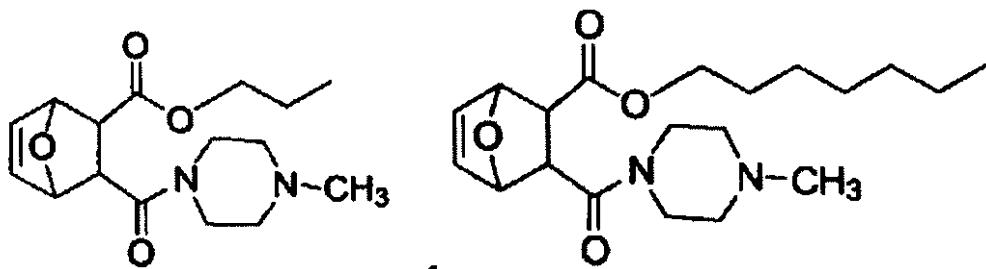
を有する、請求項 1 1 0 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1 4】

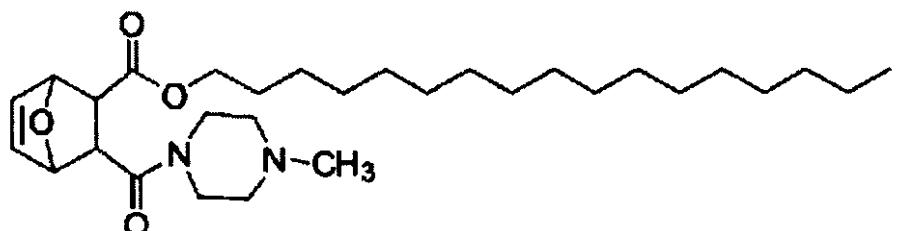
構造：

40

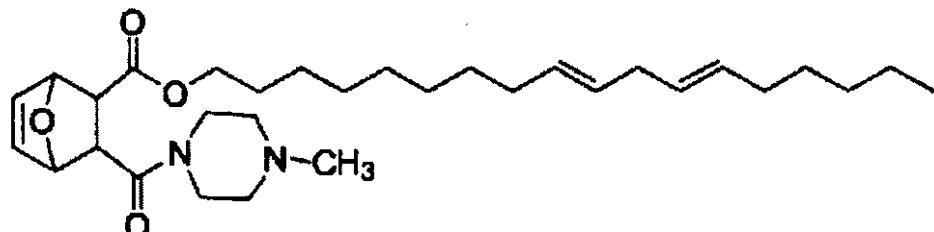
【化127】



10



, または



20

を有する、請求項111に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項115】

請求項77から114のいずれか一項に記載の化合物と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物。 30

【請求項116】

請求項77から114のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と、抗癌作用因子と、少なくとも1つの医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項117】

前記医薬的に許容される担体が、リポソームを含む、請求項116または117に記載の医薬組成物。

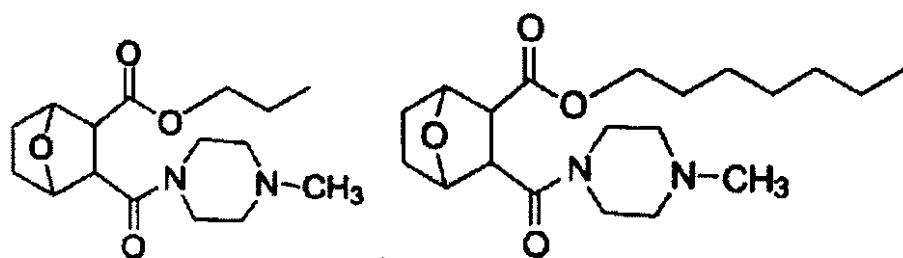
【請求項118】

前記化合物がリポソームもしくはミクロスフェアに含まれているか、または前記化合物および前記抗癌作用因子がリポソームもしくはミクロスフェアに含まれている、請求項117に記載の医薬組成物。 40

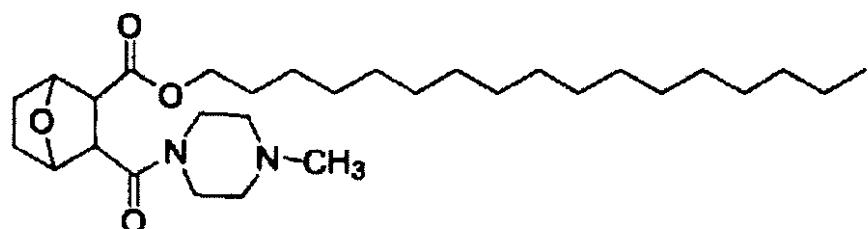
【請求項119】

前記化合物が、構造：

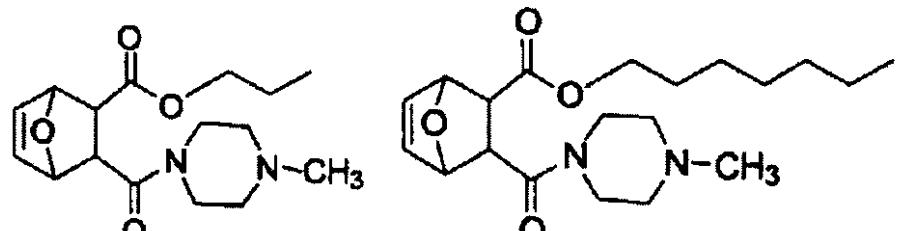
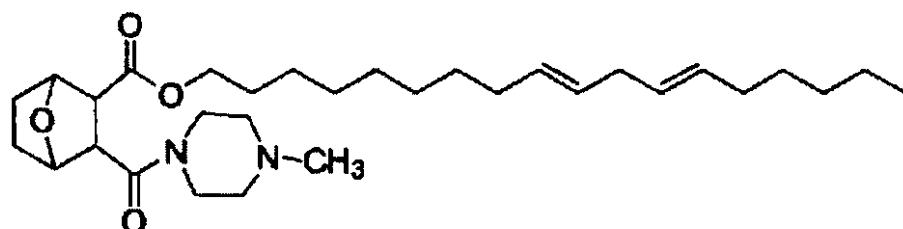
【化 1 2 8】



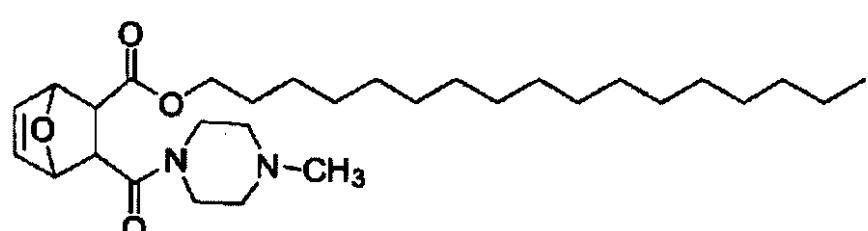
10



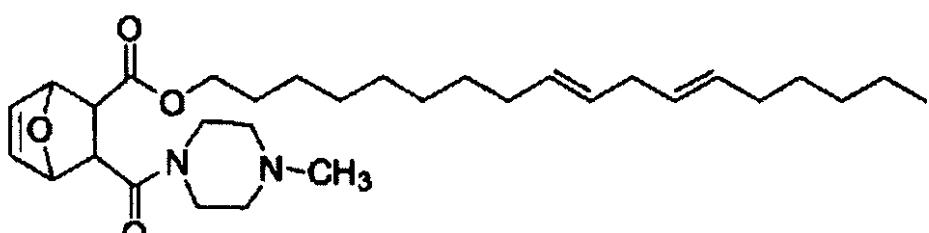
20



30



40



,または

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 115 から 118 のいづ

50

れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 120】

前記抗癌作用因子が、DNA損傷剤、DNAインターラート剤、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン (alitretinoin)、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシリ、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテバリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エビルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトボシド、VP-16、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン 2a、インターフェロン 2b、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン (leucovrin)、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン 2b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ミトラマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスピリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム (sargramostim)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G-TG、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン (ATRA)、ウラシルマスター、バルルビシン (balurubicin)、ビンプラスチム、ビンクリスチム、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、アブラキサンおよびブレンツキシマブベドチンから選択される、請求項 115 から 119 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
10
20
30
40
50

【請求項 121】

癌を患う対象の処置方法であって、治療有効量の請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 122】

癌を患う対象において抗癌作用因子の抗癌活性を増強させるための方法であって、請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物を、前記抗癌作用因子の抗癌活性を増強するために有効な量で前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 123】

癌を患う対象の処置方法であって、

a) ある量の請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と、

b) 抗癌作用因子と

を前記対象に周期的に投与することを含み、

ここで、一つに合わせた前記量は、それぞれ同じ量で単独で投与した場合よりも、対象を処置するのに効果的である、方法。

【請求項 124】

10

20

30

40

50

癌を患う対象の処置に使用するための組み合わせの調製における請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩および抗癌作用因子の使用であって、前記量の前記化合物および前記量の前記抗癌作用因子を同時にまたは同期的に投与する、使用。

【請求項 125】

ある量の請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、アドオン治療として、または抗癌作用因子との同時的、同期的もしくは付隨的な組み合わせにより、癌を患う対象の処置に使用するための医薬組成物。

【請求項 126】

癌を患う対象の処置におけるアドオン治療としてまたは抗癌作用因子との組み合わせにより使用するための、請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 127】

癌を患う対象の処置のための、請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩および抗癌作用因子であって、前記化合物および前記抗癌作用因子を同時に、別個にまたは連続的に投与する、化合物またはその医薬的に許容される塩および抗癌作用因子。

【請求項 128】

癌を患う対象の処置において同時に、別個にまたは連続的に使用するための、ある量の請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩とある量の抗癌作用因子とを含む製品。

【請求項 129】

癌の処置に使用するための、請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 130】

癌の処置に使用するための、抗癌作用因子との組み合わせでの、請求項 77 から 114 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 131】

前記癌が乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、肺臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病 (promyelocytic leukemia) 、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫である、請求項 116 から 130 のいずれか一項に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

【請求項 132】

前記癌が、脳癌である、請求項 120 から 130 のいずれか一項に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

【請求項 133】

前記脳癌が、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髓膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫、髓芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫である、請求項 132 に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

【請求項 134】

前記化合物が、前記対象の血液脳関門を通過する、請求項 132 または 133 に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

【請求項 135】

前記化合物および / または前記化合物の代謝物が、前記対象の血液脳関門を通過する、請求項 132 または 133 に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

【請求項 136】

ヒト対象における癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するための方

10

20

30

40

50

法であって、

a) 前記癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するためには有効な量の、請求項 7 7 から 1 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩と、

b) 前記癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するためには有効な量の抗癌作用因子と

を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 1 3 7】

翻訳制御される腫瘍タンパク質（T C T P）を過剰発現しているヒト対象における癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するための方法であって、

a) 前記癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するためには有効な量の、請求項 7 7 から 1 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩と、

b) 前記癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するためには有効な量の抗癌作用因子と

を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 1 3 8】

前記癌細胞が、N - C o R を過剰発現しない、請求項 1 3 6 または 1 3 7 に記載の方法。

。

【請求項 1 3 9】

前記抗癌作用因子が、X 線または電離放射線から選択される、請求項 1 2 1 から 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

【請求項 1 4 0】

前記抗癌作用因子が、D N A 損傷剤、D N A インターカレート剤、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン（a l i t e r t i n o i n）、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスピラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテパリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、V P - 1 6 , エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシリ酸イマチニブ、インターフェロン 2 a 、インターフェロン 2 b 、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン（l e u c o v r i n）、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン 2 b 、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ミトラマイシン、ポルフィミーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム（s a r g r m o s t i m）、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、V M - 2 6 、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G - T G 、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン（A T R A ）、ウラシルマスターD、バルルビシン

10

20

30

40

50

(ball runicin)、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、アブラキサンおよびブレンツキシマブベドチンから選択される、請求項121から138のいずれか一項に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

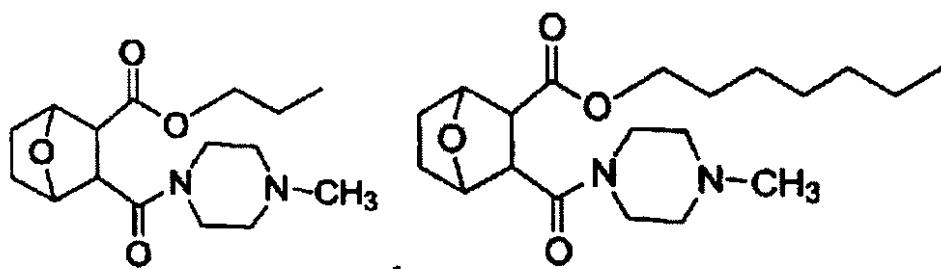
【請求項141】

前記対象が、ヒトである、請求項121から138のいずれか一項に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

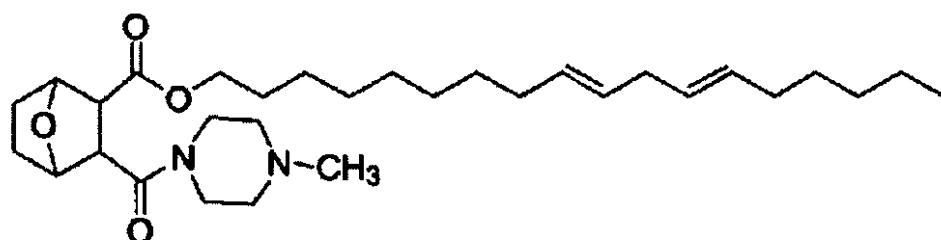
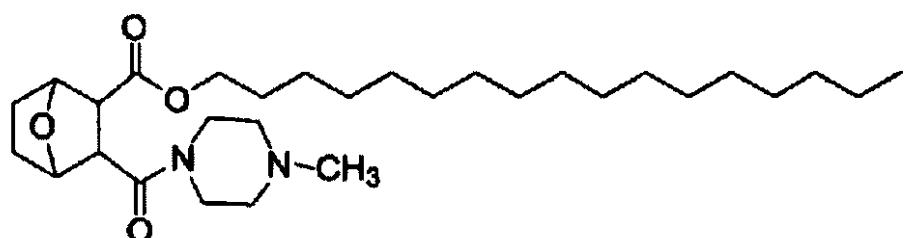
【請求項142】

前記化合物が、構造：

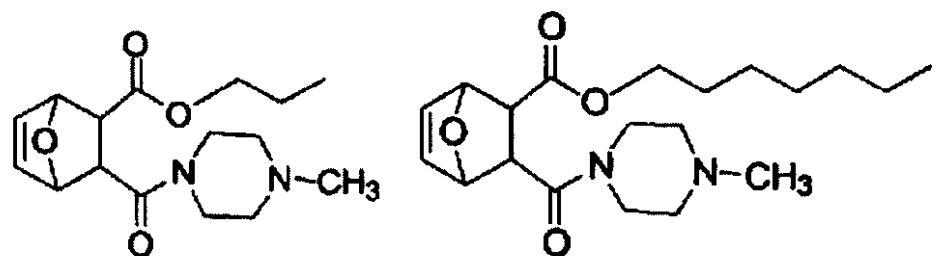
【化 1 2 9】



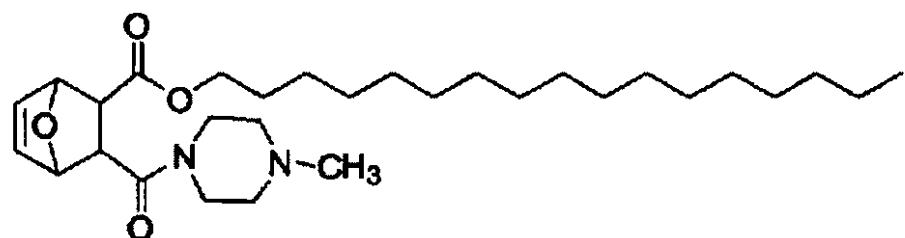
10



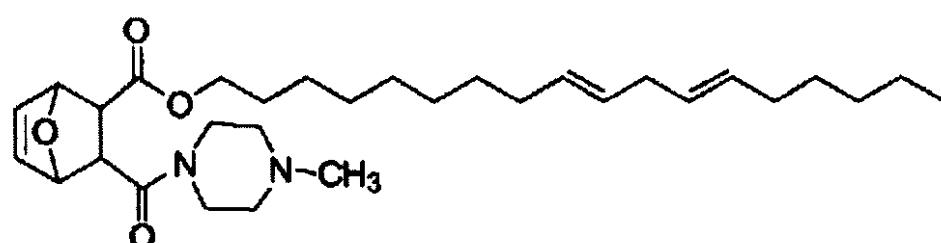
20



30



40



を有する化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 2 1 から 1 3 8 のいづ

50

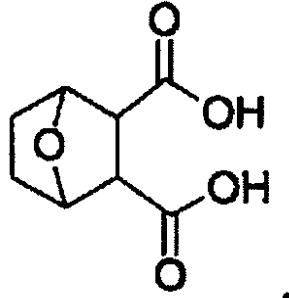
れか一項に記載の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品。

【請求項 1 4 3】

癌を患う対象の処置方法であって、

治療有効量の構造：

【化 1 3 0】



10

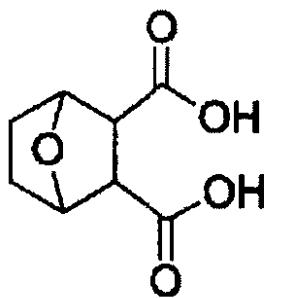
を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを投与して、それにより前記対象を処置することを含む処置方法。

【請求項 1 4 4】

癌を患うヒト対象における癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するための方法であって、

治療有効量の構造：

【化 1 3 1】



20

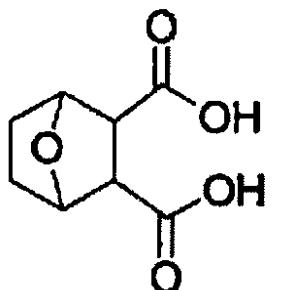
30

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを投与して、それにより、増殖を阻害するまたは癌細胞のアポトーシスを誘導することを含む方法。

【請求項 1 4 5】

対象における癌の処置に使用するための、構造

【化132】



10

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステル。

【請求項146】

前記癌が、副腎皮質癌、膀胱癌、骨肉腫、子宮頸癌、食道癌、胆嚢癌、頭頸部癌、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腎臓癌、黒色腫、膵臓癌、直腸癌、甲状腺癌または喉頭癌から選択される、請求項143または144に記載の方法。

【請求項147】

前記癌が、乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、膵臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病(promyelocytic leukemia)から選択される、請求項143または144に記載の方法。

20

【請求項148】

前記癌が、乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、膵臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病(promyelocytic leukemia)、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫である、請求項143または144に記載の方法。

【請求項149】

前記癌が、脳癌である、請求項143または144に記載の方法。

【請求項150】

前記脳癌が、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髄膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫である、請求項143または144に記載の方法。

30

【請求項151】

前記化合物を、抗癌作用因子と共に投与する、請求項143、144または146から150のいずれか一項に記載の方法。

【請求項152】

前記抗癌作用因子が、X線、電離放射線、DNA損傷剤、DNAインターラート剤、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン(alitretinoin)、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスピラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシリ、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテバリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、VP-16、エキセメス

40

50

タン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスマミド、メシリ酸イマチニブ、インターフェロン 2a、インターフェロン 2b、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン (1 eucovrin)、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトレキサート、メトキサレン、マイトマイシン C、ミトタン、ミトキサンtron、フェンプロビオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン 2b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ミトラマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム (sargramostim)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G-TG、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン (ATRA)、ウラシルマスター (ruacil mustard)、バルルビシン (balurubicin)、ビンプラスチン、ビンクリスチブ、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾレドロネートおよびゾレドロン酸から選択される、請求項 151 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 153】

前記抗癌作用因子が、X線である、請求項 151 に記載の方法。

【請求項 154】

前記抗癌作用因子が、電離放射線である、請求項 151 に記載の方法。

【請求項 155】

前記抗癌作用因子が、DNA 損傷剤である、請求項 151 に記載の方法。

【請求項 156】

前記抗癌作用因子が、DNA インターカレート剤である、請求項 151 に記載の方法。

【請求項 157】

前記抗癌作用因子が、微小管安定化剤である、請求項 151 に記載の方法。

【請求項 158】

前記抗癌作用因子が、微小管脱安定化剤である、請求項 151 に記載の方法。

【請求項 159】

前記抗癌作用因子が、紡錘体毒素である、請求項 151 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

この出願は、2013年11月15日に出願された米国特許仮出願第 61/904,821 号の優先権を主張し、その仮出願の内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

この出願を通して、様々な公開文献が参照される。これらの文献の開示はその全体が、本発明が属する分野の技術水準をより完全に説明するために、参照により本出願に組み込まれる。

【発明の背景】

【0003】

ビタミン A の代謝物であるレチノイドは、神経膠腫を含む様々な腫瘍に対する治療に関して研究されてきた (Young et al. 1996)。核内受容体コリプレッサー (N-COR) は、レチノイド受容体と密接に関連しており、リガンドが受容体に結合すると放出される (Bastien et al. 2004)。タンパク質ホスファターゼ-1 およびタンパク質ホスファターゼ-2A (PP2A) の作用を妨げることによって、抗

ホスファターゼは、N-CoRのリン酸化形態を増加させ、その後の細胞質への移行を促進する(Hermansson et al. 2002)。

【0004】

ホスファターゼ阻害剤であるカンタリジンは、ヒトの肝臓の癌(ヘパトーマ)および上部消化管の癌に対して抗腫瘍活性があるが、尿路に対して毒性がある(Wang, 1989)。カンタリジンは、タンパク質ホスファターゼ阻害剤として作用するので、この種の化学構造を有する化合物に対し、より一般的な関心が寄せられることになった(Lian and Casida 1992)。より単純な同族体およびその加水分解生成物(除草剤、エンドタールとして市販)に肝毒性があることが先に見出されている(Graziani and Casida, 1997)。複数の研究を結びつけることにより、特定のカンタリジン同族体の作用は、タンパク質ホスファターゼ-2Aに対して直接的である一方、タンパク質ホスファターゼ-1に対しては間接的であることが示される(Honkanen et al., 1993; Li et al., 1993)。

10

【0005】

この種の化合物の公知の同族体のうち、親化合物であるカンタリジンおよびそのビス(ノルメチル)誘導体であるノルカンタリジンのみが抗癌薬物としての用途が示されており、ノルカンタリジンのみが抗新生物剤として使用されている(Tsauer et al., 1997)。

20

【0006】

これらの成功にもかかわらず、この種の化合物で抗腫瘍活性または細胞毒性活性についてスクリーニングされたものはほとんどない。現在、上記の公知の物質よりも活性が高く、毒性が少なく、作用がより特異的なタンパク質ホスファターゼ阻害剤の開発が大いに必要とされている。特に、小児および成人の高度悪性神経膠腫などの疾患に対して必要とされている。

20

【0007】

びまん性内在性橋膠腫(DIPG:Diffuse intrinsic pontine glioma)は、小児の脳幹における制御不能な癌であり、延命のために適用される処置は放射線以外になく、最善の手当を尽くしても生存期間は約12カ月である。補助的な化学療法が多数試みられたが、顕著な転帰の改善は得られていない(Warren et al., 2011; Hawkins et al., 2011)。米国では毎年約300件が新たな症例として診断される。多形膠芽腫(GBM:Glioblastoma multiforme)は、米国で年間約20,000人の成人で生じる侵襲性の脳癌であり、標準的治療(最初に外科手術、次いで放射線とテモゾロミドを6週間、次いで経口テモゾロミドを毎日)では、50年間の実験的治療の試験にもかかわらず、平均生存期間が1年未満から約18カ月延びるにすぎない(Stupp et al., 2009)。これらの神経膠腫に対する新たな処置方法が早急に必要とされている。

30

【0008】

癌の処置に使用される多くの化学療法剤は、深刻な毒性を示し、患者に望ましくない副作用を与え、安全に投与できる用量に制限すると効果が減少する。インビボで活性薬物に変換されるプロドラッグは、親薬物に比べて多くの利点、例えば、溶解度の増加、増強された安定性、向上したバイオアベイラビリティ、低減された副作用、特定の組織に対する薬物の良好な選択性および改善された侵入性を与える。プロドラッグの活性化には、加水分解活性化を含む様々な機構を介して、多数の酵素が関与してもよい(Yang, Y. et al., 2011)。プロドラッグの加水分解活性化に関与する酵素としては、カルボキシエステラーゼおよびアミダーゼが挙げられる。

40

【0009】

エンドタール(endothal)は、7-オキサビシクロ(2.2.1)ヘプタン-2,3-ジカルボン酸の一般名である。エンドタールは、PP2A阻害剤であり、PP2Aは、植物と動物の両方に存在し、タンパク質の脱リン酸化に関与する酵素である。エンドタールは、ハンミョウ類の多くの種で分泌される化合物のカンタリジンと構造的に類似している

50

。エンドタールは、活性な枯葉剤として知られており、多くの農業環境で強力な接触性枯葉剤として使用されている。エンドタールは、収穫前乾燥剤および選択的発芽前除草剤として有効と考えられている。エンドタールは、限られた数のヒト癌細胞株に対してしか試験されていない(Thierry J. P. et al. 1999)。

【発明の概要】

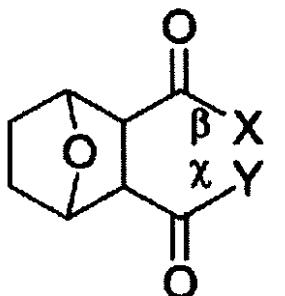
【0010】

本発明は、対象の標的細胞にエンドタールをインピボ送達するための方法であって、構造:

【0011】

【化1】

10



,

20

【0012】

(ここで、

Xは、OR₃またはNR₄R₅であり、

ここで、R₃、R₄およびR₅はそれぞれHもしくは有機部分であり、またはR₄およびR₅は一緒になって有機部分を形成し;

Yは、OR₆またはNR₇R₈であり、

ここで、R₆、R₇およびR₈はそれぞれHもしくは有機部分であり、またはR₇およびR₈は一緒になって有機部分を形成し;

XまたはYの一方がOHである場合、XまたはYの他方はOH、NR₄R₅またはNR₇R₈以外であり、ここでR₄およびR₅またはR₇およびR₈は一緒になってN-メチルピペラジンを形成する)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを対象に投与することであって、

ここで、結合および結合の一方または両方は、対象におけるインピボ加水分解切断を受け、

それにより、対象の標的細胞内にエンドタールを送達することを含む方法に関する。

【0013】

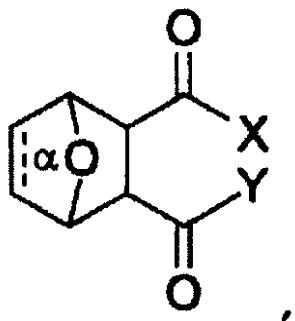
本発明はまた、構造:

【0014】

【化2】

30

40



,

50

【0015】

(ここで、

結合は、存在せず、または存在し、

Xは、OR₁、OR₃またはNR₄R₅であり

ここで、R₁は、C₁～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、またはC₂～C₂₀アルキニルであり、

R₃は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、H、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

または、R₄とR₅は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Yは、OR₁、OR₆またはNR₇R₈であり、

ここで、R₁は、C₁～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、またはC₂～C₂₀アルキニルであり、

R₆は、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₇およびR₈は、それぞれ独立して、H、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

または、R₇とR₈は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Xの1つが、OH、OCH₃またはO-アルキルアリールである場合、Yは、NR₇R₈以外であり、ここでR₇およびR₈は結合して、無置換のまたは置換されたピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンを形成する)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルに関する。

【0016】

さらに本発明は、癌を患う対象の処置方法であって、治療有効量の、構造：

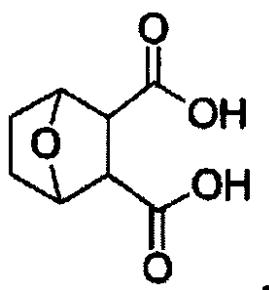
【0017】

10

20

30

【化3】



【0018】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを投与して、それにより前記対象を処置することを含む方法に関する。

【0019】

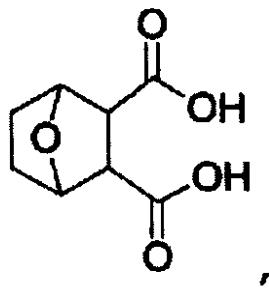
さらに本発明は、癌を患うヒト対象における癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するための方法であって、

治療有効量の構造：

20

【0020】

【化4】



【0021】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを投与して、それにより、増殖を阻害するまたは癌細胞のアポトーシスを誘導することを含む方法に関する。

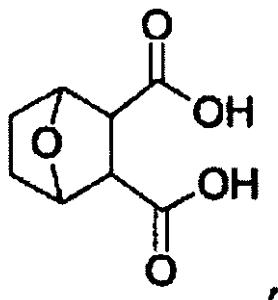
【0022】

さらに本発明は、対象における癌の処置に使用するための、構造

【0023】

40

【化5】



【0024】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルに関する。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1A】マウス肝臓におけるPP2Aに対する100、113、151、153および157の阻害効果。一元配置分散分析を統計分析に使用した：対ビヒクル、3時間、^{*}p < 0.05、^{**}p < 0.01、^{***}p < 0.001；対ビヒクル、6時間、[#]p < 0.05、^{##}p < 0.01、^{###}p < 0.001。
20

【図1B】(同上)

【図2A】マウス脳におけるPP2Aに対する、100、113、151、153および157の阻害効果。一元配置分散分析を統計分析に使用した：ビヒクル、3時間、^{*}p < 0.05、^{**}p < 0.01、^{***}p < 0.001；対ビヒクル、6時間、[#]p < 0.05、^{##}p < 0.01、^{###}p < 0.001。

【図2B】(同上)

【図3A-B】2LMP癌細胞に対する、100、153、157、158、159の細胞生存効果。

【図3C-D】(同上)

【図4A-B】U-87癌細胞に対する、100、153、157、158、159の細胞生存効果。
30

【図4C-D】(同上)

【図5A-B】A549癌細胞に対する、100、153、157、158、159の細胞生存効果。

【図6A-B】(A)SDラットへの153のivまたはpo投与後の血漿ならびにiv投与後の肝臓および脳における、153の濃度対時間曲線。(B)SDラットへの153のivまたはpo投与後の血漿ならびにiv投与後の肝臓における、エンドタールの濃度対時間曲線。

【図6C-D】(C)SDラットへの157のivまたはpo投与後の血漿ならびにiv投与後の肝臓および脳における、157の濃度対時間曲線。(D)SDラットへの157のivまたはpo投与後の血漿ならびにiv投与後の肝臓における、エンドタールの濃度対時間曲線。
40

【図7A-B】(A)SDラットにおける、1mg/kgのIV投与後の105の平均血漿および肝臓濃度-時間プロファイル(N=2/時間点)。(B)雄のSDラットにおける、1mg/kgの105のIV投与後のエンドタールの平均血漿および肝臓濃度-時間プロファイル(N=2/時間点)。

【図7C】雄のSDラットにおける、1mg/kgの105のIV投与後の105およびエンドタールの平均血漿および肝臓濃度-時間プロファイル(N=2/時間点)。

【図8A-B】(A)雄のSDラットにおける、1.4mg/kgのIVまたはPO投与

50

後の 113 の平均血漿、脳および肝臓濃度 - 時間プロファイル ($N = 2$ / 時間点)。(B) 雄の SD ラットにおける、1.4 mg / kg の 113 の IV 投与後のエンドタールの平均血漿および肝臓濃度 - 時間プロファイル ($N = 2$ / 時間点)。

【図 8 C - D】(C) 雄の SD ラットにおける、1.4 mg / kg の 113 の IV 投与後の 100 の平均血漿および肝臓濃度 - 時間プロファイル ($N = 2$ / 時間点)。(D) 雄の SD ラットにおける 1.4 mg / kg のプロドラッグ 113 の IV または PO 投与後の 113、100 およびエンドタールの平均血漿、脳および肝臓濃度 - 時間プロファイル ($N = 2$ / 時間点)。

【図 9 A - B】(A) SD ラットへの 100 の iv 投与後の血漿における、100 の濃度対時間曲線。(B) SD ラットへの 100 の iv 投与後の脳における、100 の濃度対時間曲線。 10

【図 9 C - D】(C) SD ラットへの 100 の iv 投与後の肝臓における、100 の濃度対時間曲線。(D) SD ラットへの 100 の iv 投与後の血漿における、エンドタールの濃度対時間曲線。

【図 9 E】(E) SD ラットへの 100 の iv 投与後の肝臓における、エンドタールの濃度対時間曲線。

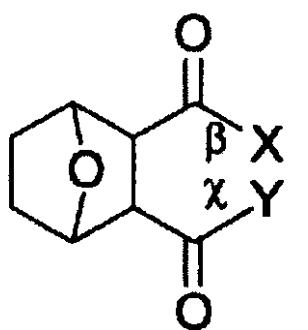
【発明の詳細な説明】

【0026】

本発明は、対象の標的細胞にエンドタールをインビボ送達するための方法であって、構造： 20

【0027】

【化 6】



【0028】

(ここで、

X は、 OR_3 または NR_4R_5 であり、

ここで、 R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれ H もしくは有機部分であり、または

R_4 および R_5 は一緒になって有機部分を形成し； 40

Y は、 OR_6 または NR_7R_8 であり、

ここで、 R_6 、 R_7 および R_8 はそれぞれ H もしくは有機部分であり、または

R_7 および R_8 は一緒になって有機部分を形成し；

X または Y の一方が OH である場合、X または Y の他方は OH、 NR_4R_5 または NR_7R_8 以外であり、ここで R_4 および R_5 または R_7 および R_8 は一緒になって N - メチルピペラジンを形成する) を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを対象に投与することであって、

ここで、結合 および結合 の一方または両方は、対象におけるインビボ加水分解切断を受け、

それにより、対象の標的細胞内にエンドタールを送達することを含む方法に関する。 50

【0029】

いくつかの態様において、XまたはYの一方がOHである場合、XまたはYの他方はNR₄R₅またはNR₇R₈以外であり、ここでR₄およびR₅またはR₇およびR₈は一緒になってN-tert-ブチルカルボキレートピペラジンを形成する、方法。

【0030】

いくつかの態様において、XまたはYの一方がOHである場合、XまたはYの他方はNR₄R₅またはNR₇R₈以外であり、ここでR₄およびR₅もしくはR₇およびR₈は一緒になって、無置換のまたは置換されたピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンを形成する、方法。

【0031】

いくつかの態様において、XまたはYの一方がNH₂である場合、XまたはYの他方はOHまたはNH₂以外である、方法。

【0032】

いくつかの態様において、

Xは、OR₃またはNR₄R₅であり、

ここで、R₃は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(O)(OR₉)₂、アルキ尔-O(CO)-OR₁₀、アルキ尔-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキ爾-O(CO)-OR₁₀、アルキ爾-P(O)(O-アルキ爾-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ爾-O-P(O)(O-アルキ爾-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

または、R₄とR₅は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールであり；

Yは、OR₆またはNR₇R₈であり、

ここで、R₆は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキ爾-O-P(O)(OR₉)₂、アルキ爾-O(CO)-OR₁₀、アルキ爾-P(O)(O-アルキ爾-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ爾-O-P(O)(O-アルキ爾-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₇およびR₈は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルアリール、アルキニルヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、アルキ爾-P(O)(OR₉)₂、アルキ爾-O-P(O)(OR₉)₂、アルキ爾-O(CO)-OR₁₀、アルキ爾-P(O)(O-アルキ爾-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ爾-O-P(O)(O-アルキ爾-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

10

20

30

40

50

またはR₇とR₈は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールである、

またはその化合物の医薬的に許容される塩もしくはエステルである、方法。

【0033】

いくつかの態様において、

Xは、OR₃またはNR₄R₅であり、

ここで、R₃は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

またはR₄とR₅は、一緒になって、無置換のまたは置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールであり、

Yは、OR₆またはNR₇R₈であり、

ここで、R₆は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R₇およびR₈は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

またはR₇とR₈は、一緒になって、無置換のまたは置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアリールである、

またはその化合物の医薬的に許容される塩もしくはエステルである、方法。

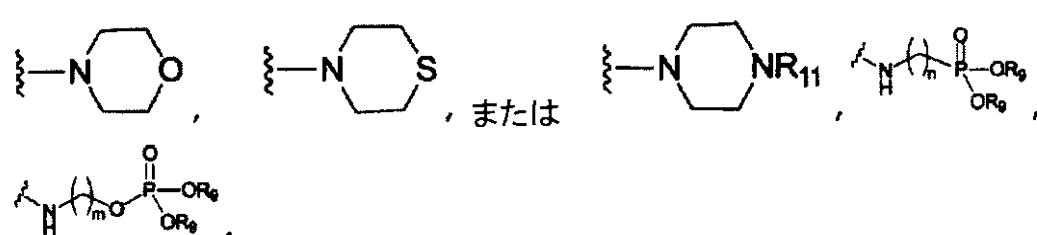
【0034】

いくつかの態様において、

Xは、OR₃、

【0035】

【化7】



【0036】

であり、

ここで、 R_3 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

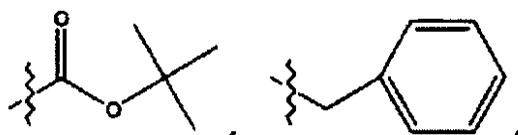
R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0037】

【化8】

10



【0038】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

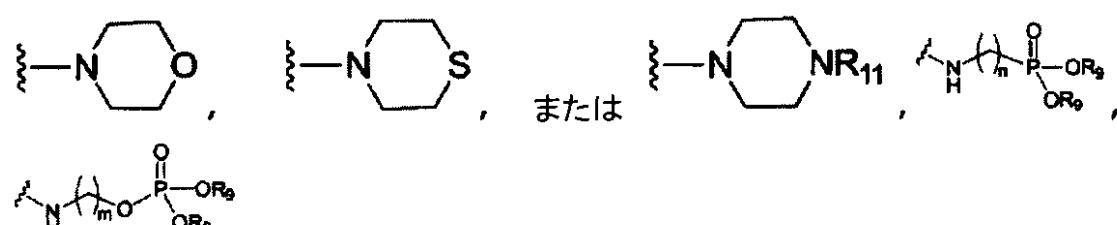
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

20

【0039】

【化9】



30

【0040】

であり、

ここで、 R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

40

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0041】

【化10】



【0042】

- C H₂C N、- C H₂C O₂R₁₂、- C H₂C O R₁₂、- N H R₁₂、または- N H⁺(R₁₂)₂ 10 であり、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである方法。

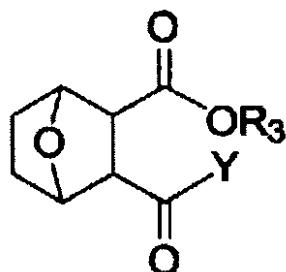
【0043】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0044】

【化11】

20



【0045】

(ここで、

R₃は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂ 30 であり、

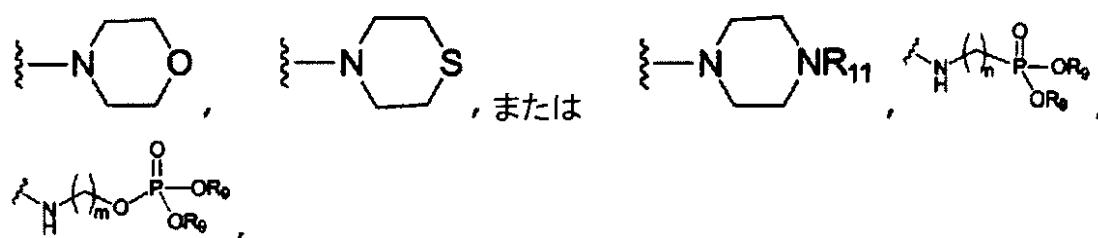
R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【0046】

【化12】

30



40

【0047】

であり、

R₆は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(O)(O-

50

R_9)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

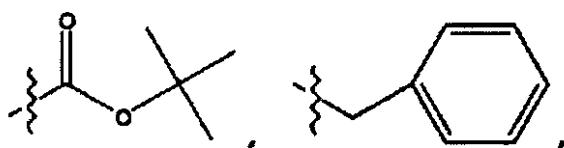
R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0048】

【化13】

10



【0049】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

20

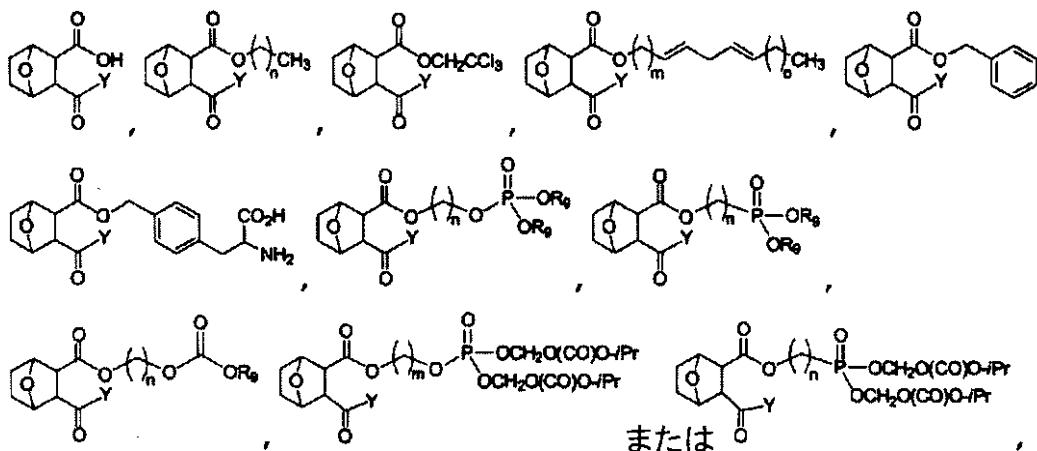
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、方法。

【0050】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0051】

【化14】



30

40

【0052】

(ここで、

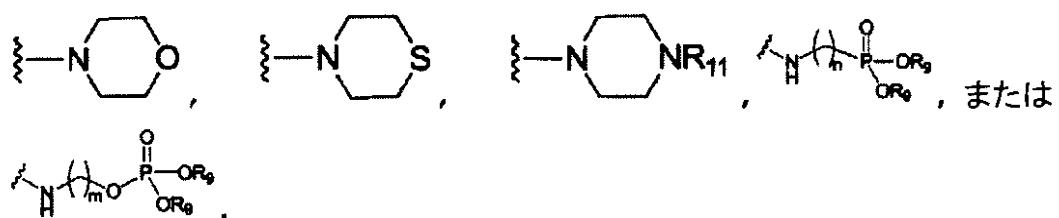
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり

Y は、 OR_6 、

【0053】

【化15】



10

【0054】

であり、

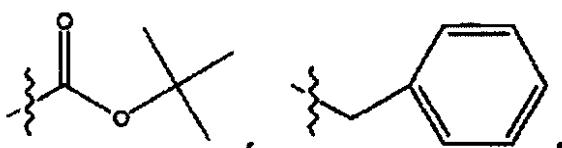
ここで、 R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0055】

【化16】



30

【0056】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NH₂R₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

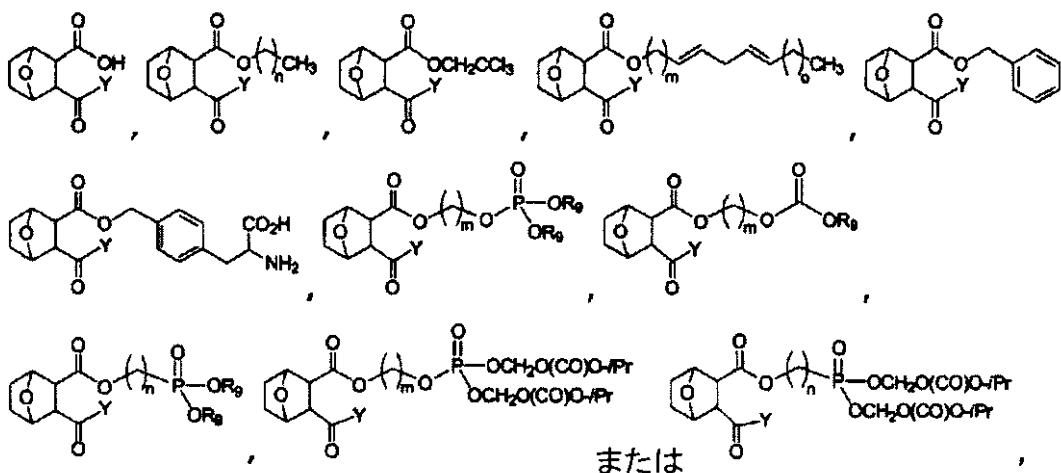
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、方法。

【0057】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0058】

【化 1 7】



10

20

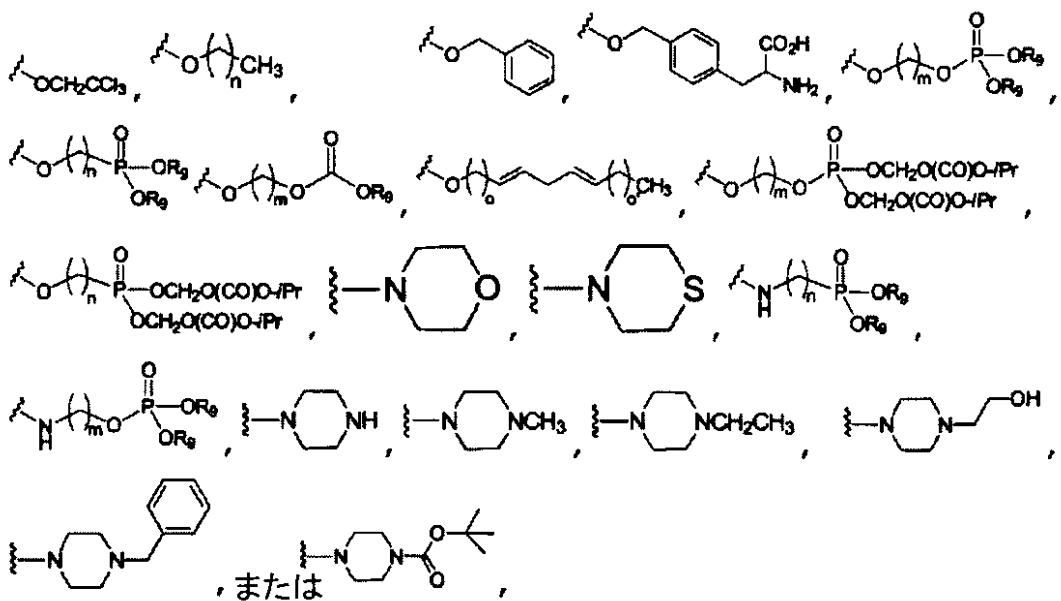
【 0 0 5 9 】

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

[0 0 6 0]

【化 1 8】



30

40

【 0 0 6 1 】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである）を
 有する、方法。

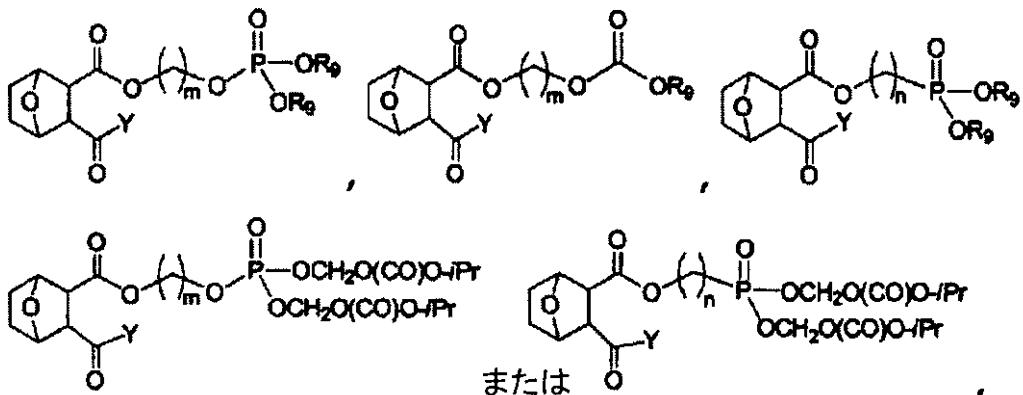
50

【0062】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0063】

【化19】



10

20

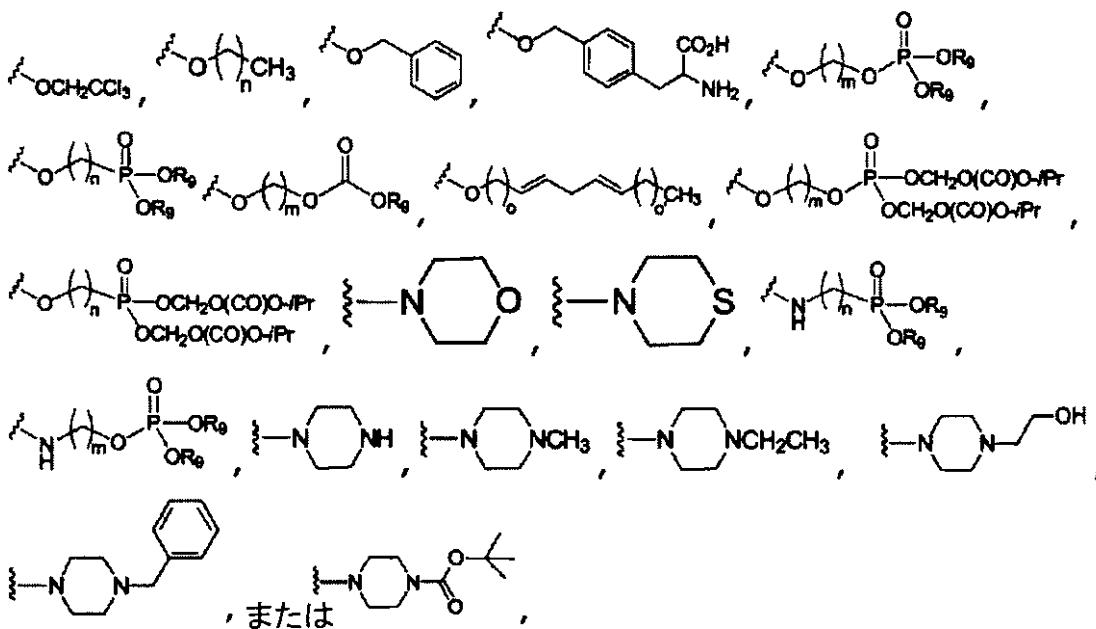
【0064】

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、

【0065】

【化20】



30

40

【0066】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を

50

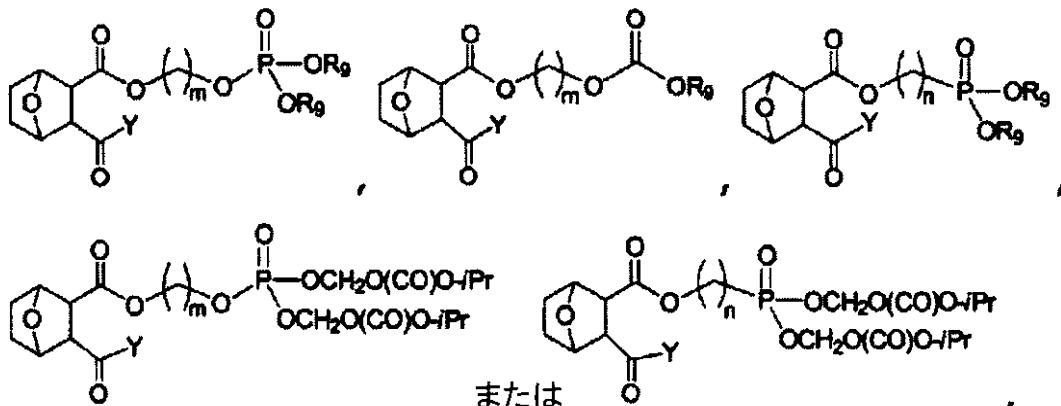
有する、方法。

【0067】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0068】

【化21】



10

20

【0069】

(ここで、

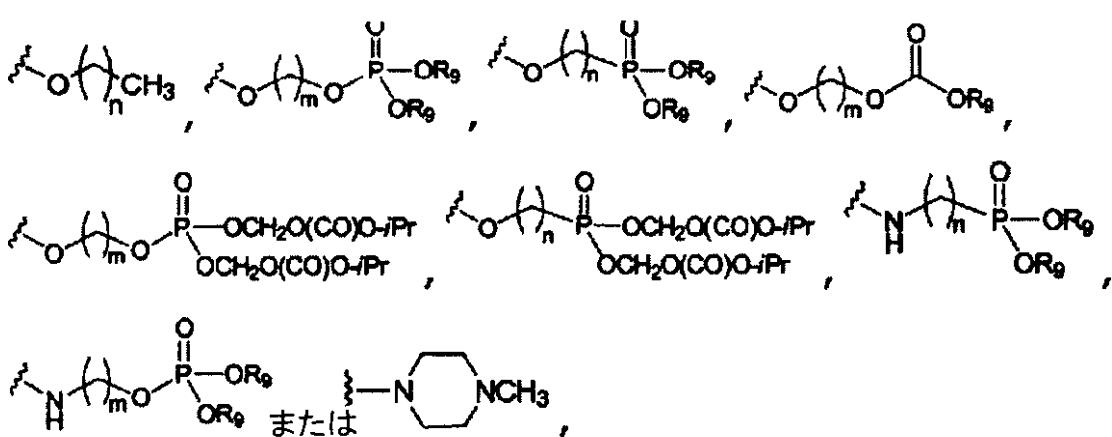
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Y は、

【0070】

【化22】



30

40

【0071】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、方法。

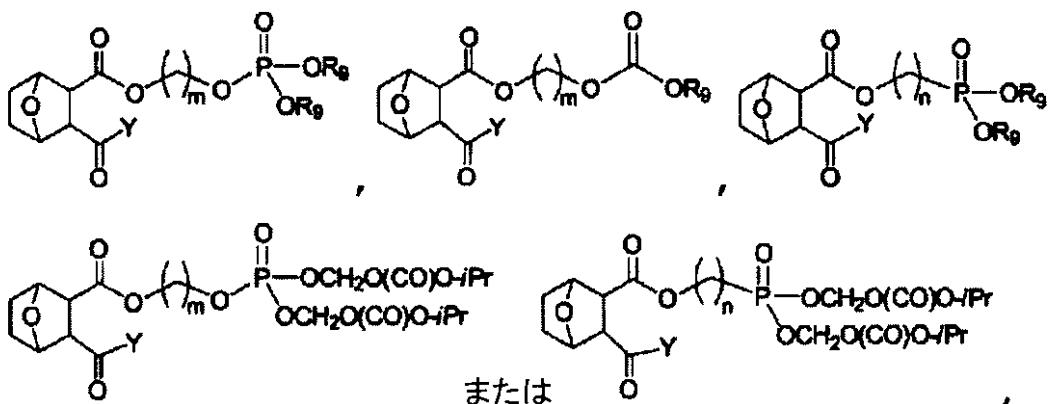
【0072】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

50

【0073】

【化23】



10

【0074】

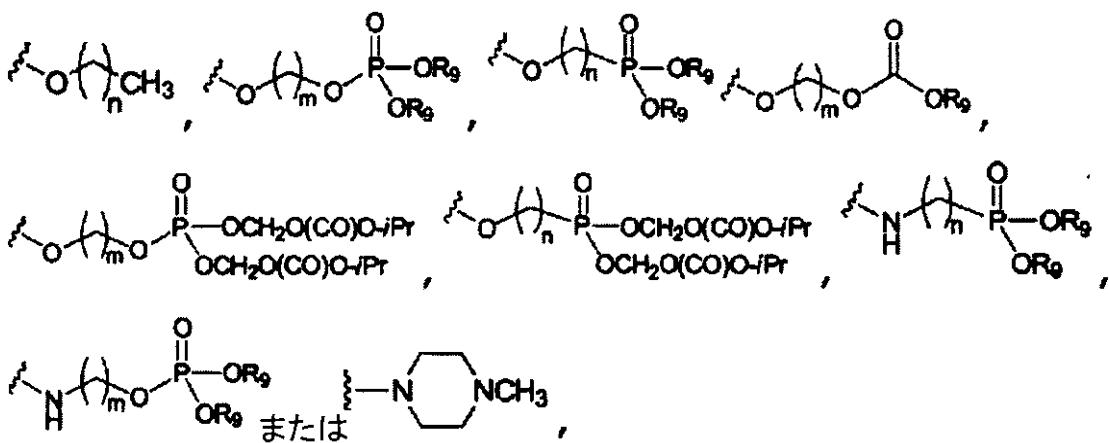
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、 $C H_3$ 、 $C H_2 C H_3$ 、または $C H (C H_3)_2$ であり；
Y は、

20

【0075】

【化24】



30

【0076】

であり、ここで

40

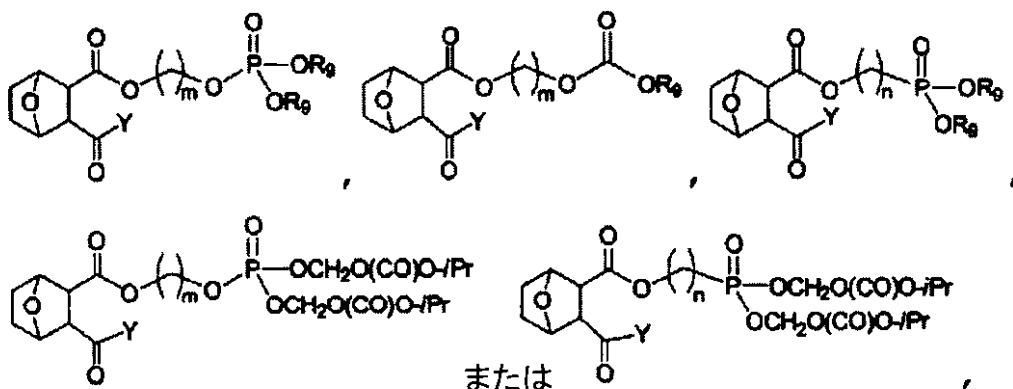
それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、 $C H_3$ 、 $C H_2 C H_3$ 、または $C H (C H_3)_2$ である) を有する、方法。

【0077】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0078】

【化25】



10

20

30

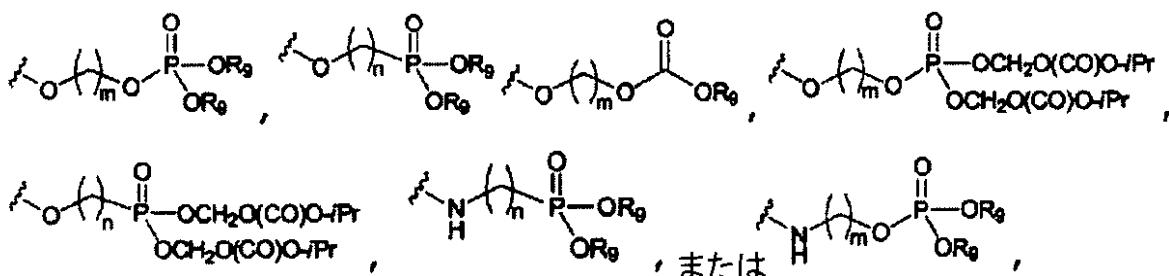
【0079】

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ であり；
Y は、

【0080】

【化26】



【0081】

であり、ここで

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である) を有する、方法。

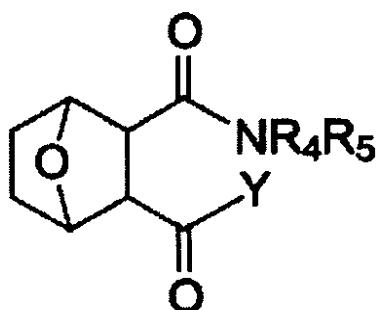
【0082】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0083】

40

【化27】



【0084】

(ここで、

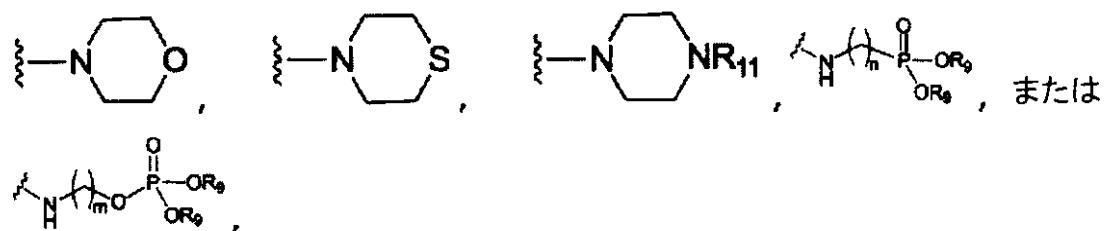
R_4 および R_5 はそれぞれ、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【0085】

【化28】



【0086】

であり、

R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-O P(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキ尔-P(O)(O-アルキ尔-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O P(O)(O-アルキ尔-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0087】

【化29】



10

【0088】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、方法。

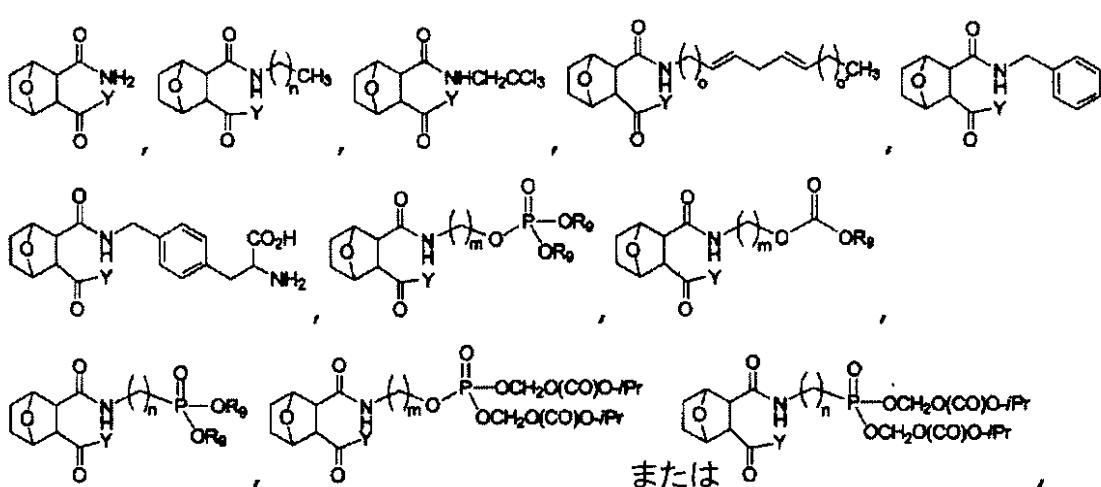
【0089】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0090】

【化30】

20



30

【0091】

(ここで、

それぞれn=0~19、m=1~20、o=0~8およびo'=0~4であり、

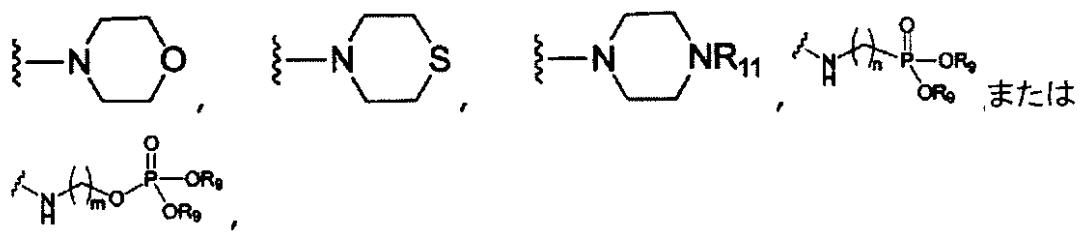
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【0092】

40

【化31】



10

【0093】

であり、

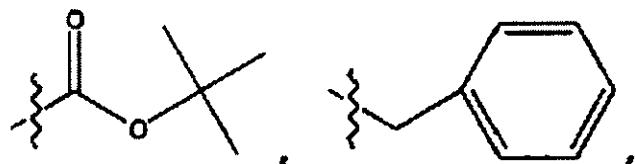
R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(O)(O R_9)₂、アルキル-O P(O)(O R_9)₂、アルキル-O(CO)-O R_{10} 、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-O R_{10})₂、またはアルキル-O P(O)(O-アルキル-O(CO)-O R_{10})₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0094】

【化32】



30

【0095】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、方法。

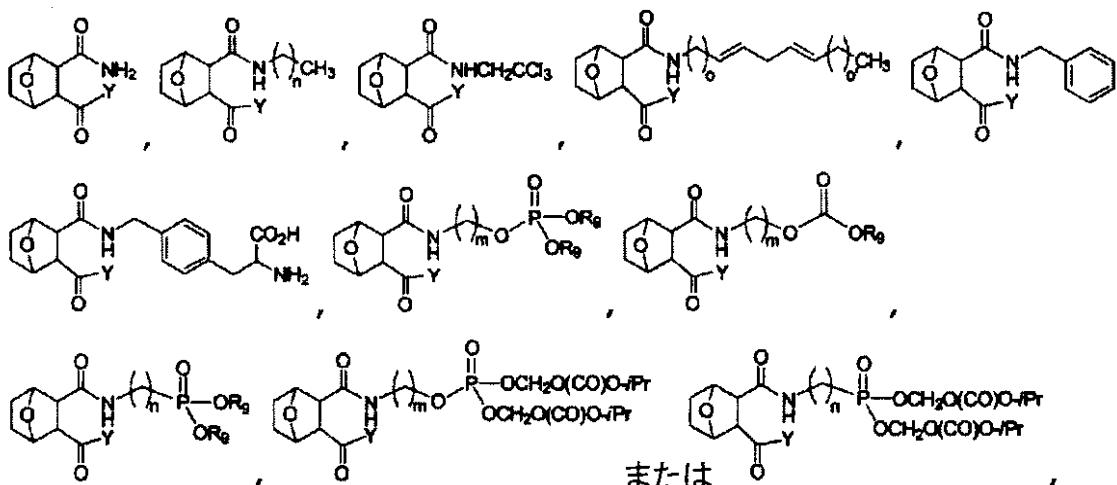
【0096】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0097】

40

【化 3 3】



10

20

30

40

[0 0 9 8]

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

[0 0 9 9]

【化 3 4】

【 0 1 0 0 】

であり、ここで、

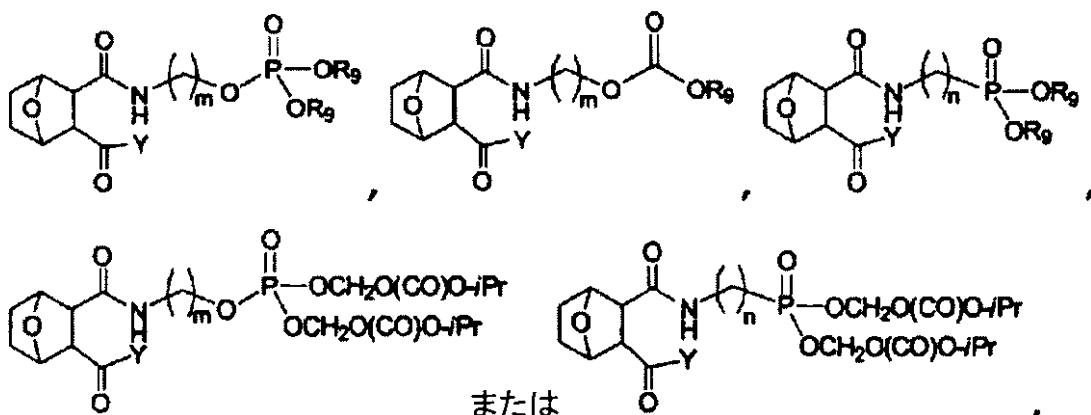
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである）を
 有する。方法。

【 0 1 0 1 】

いくつかの様態において、化合物が構造:

【 0 1 0 2 】

【化 3 5】



10

【 0 1 0 3 】

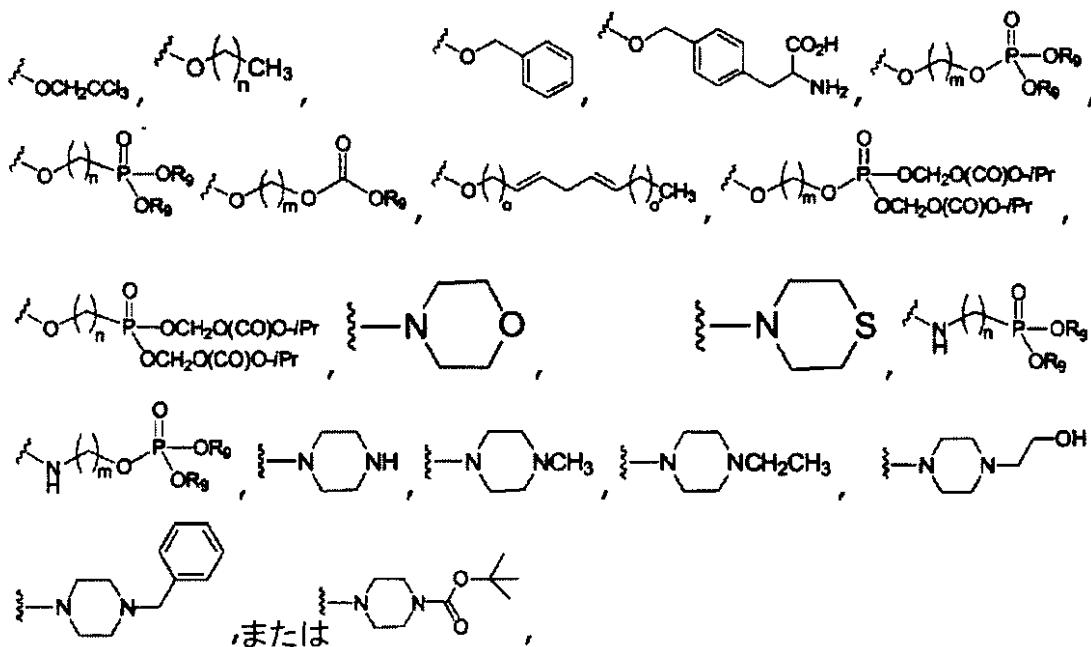
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

20

【 0 1 0 4 】

【化 3 6】



30

【 0 1 0 5 】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、方法。

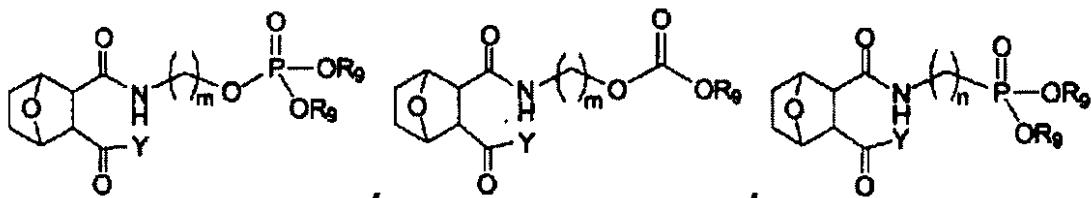
[0 1 0 6]

50

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0107】

【化37】



10



または

20

【0108】

(ここで、

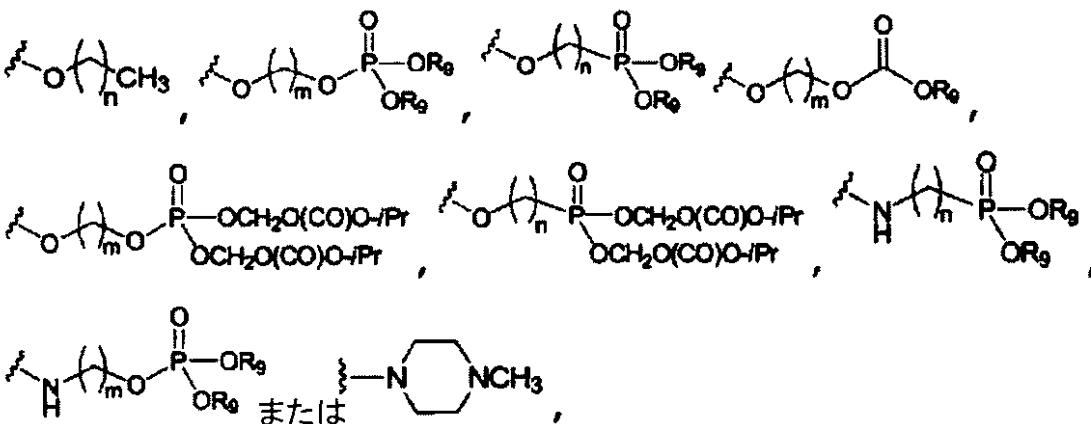
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Y は、

【0109】

【化38】



30

【0110】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を有する、方法。

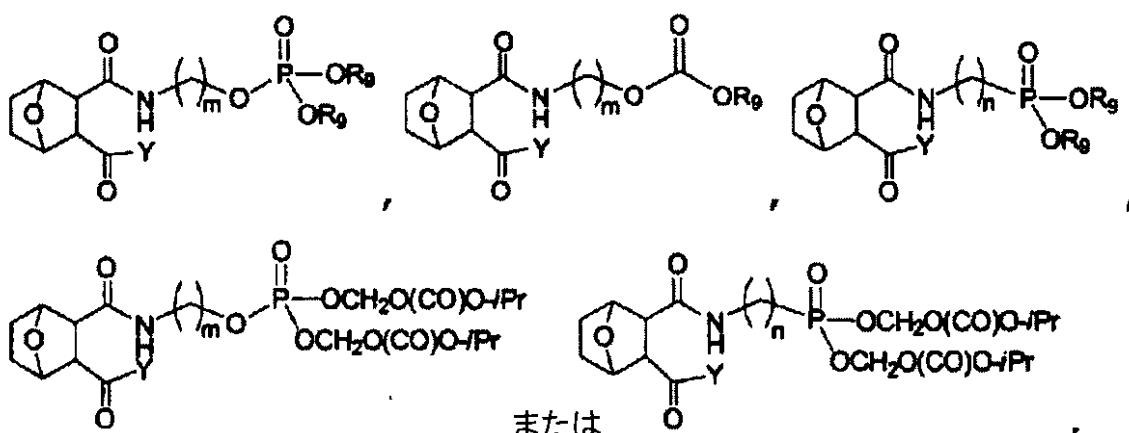
【0111】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0112】

40

【化39】



10

【0113】

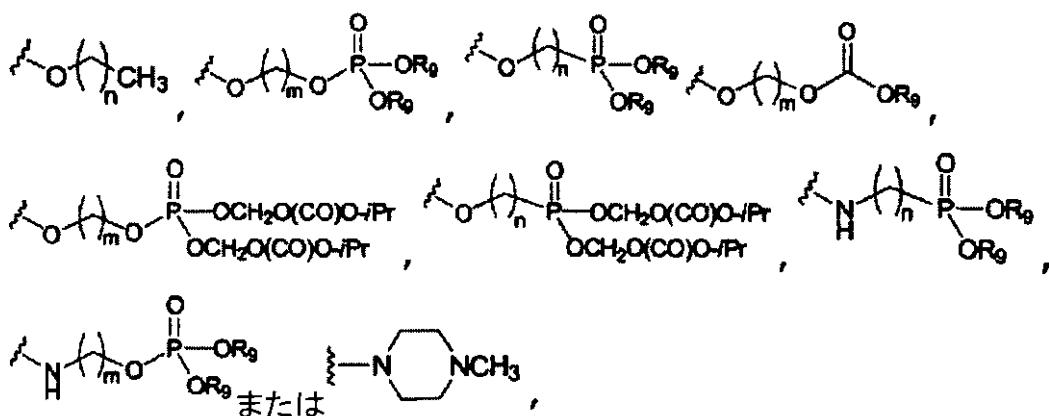
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、 $C H_3$ 、 $C H_2 C H_3$ 、または $C H (C H_3)_2$ であり；
Y は、

20

【0114】

【化40】



30

【0115】

であり、ここで

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、 $C H_3$ 、 $C H_2 C H_3$ 、または $C H (C H_3)_2$ である) を有する、方法。

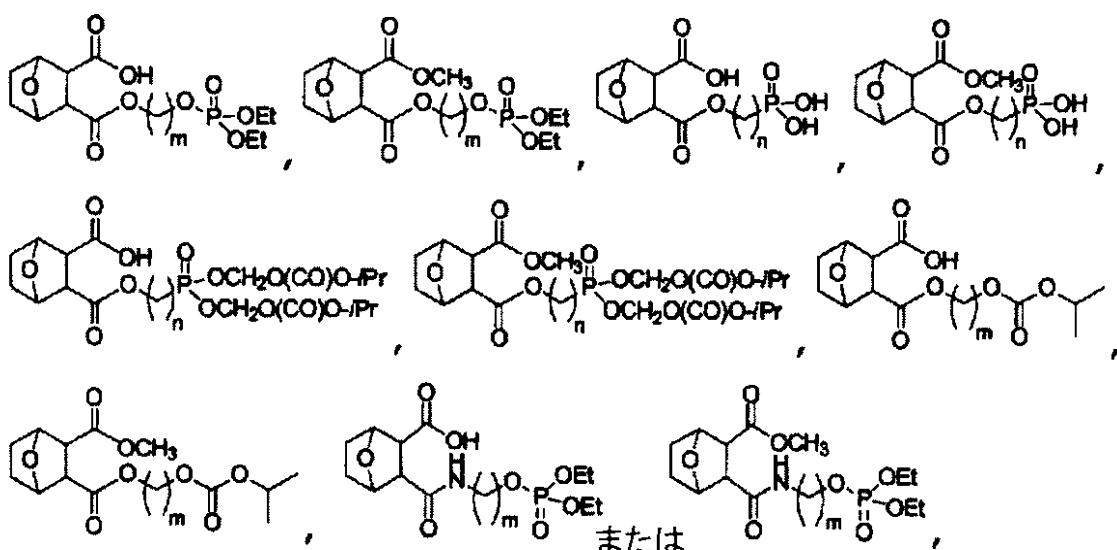
40

【0116】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0117】

【化41】



【0118】

20

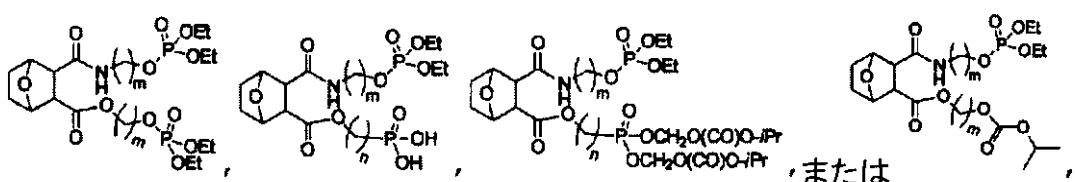
(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ である) を有する、方法。

【0119】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0120】

【化42】



【0121】

(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ である) を有する、方法。

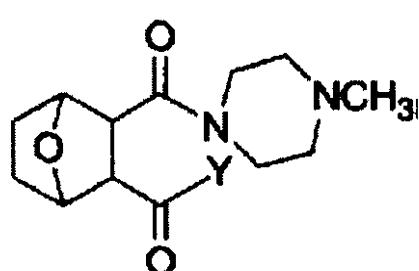
【0122】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0123】

【化43】

40



50

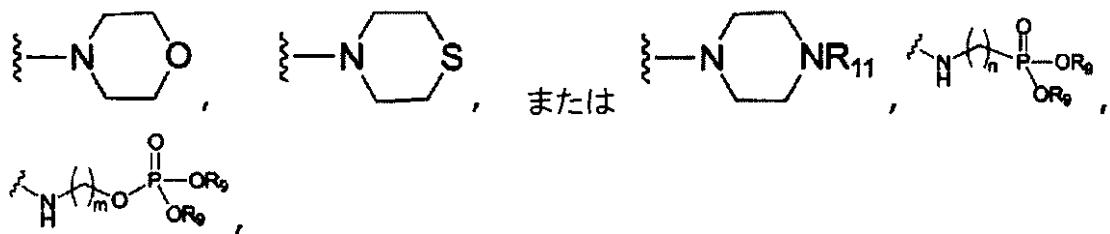
【0124】

(ここで、

Yは、OR₆、

【0125】

【化44】



10

【0126】

であり、

R₆は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキ尔-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

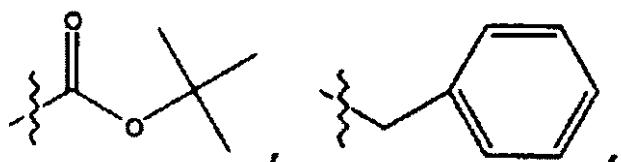
20

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0127】

【化45】



30

【0128】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、方法。

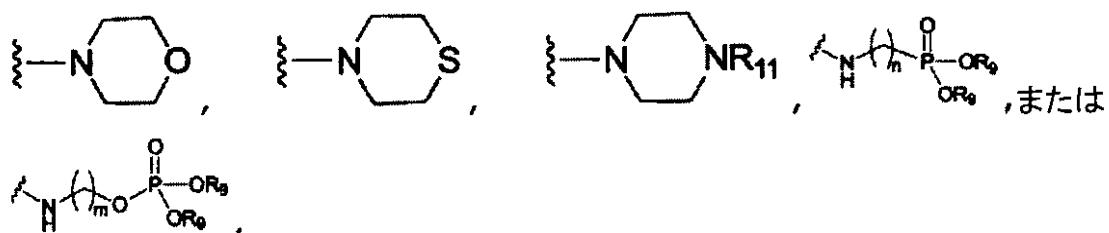
【0129】

いくつかの態様において、Yは、OR₆、

40

【0130】

【化46】



【0131】

10

であり、

R_6 は、H、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルキル-P(=O)(O) R_9 $_2$ 、アルキル-O P(=O)(OR $_9$) $_2$ 、アルキル-O(CO)-OR $_{10}$ 、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR $_{10}$) $_2$ 、またはアルキル-O P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR $_{10}$) $_2$ であり、

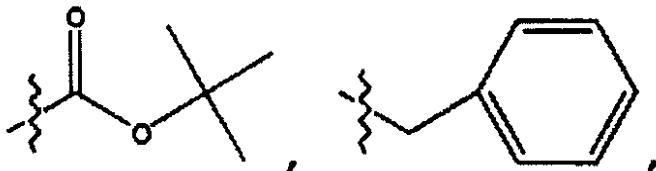
R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0132】

20

【化47】



【0133】

30

-CH $_2$ CN、-CH $_2$ CO $_2$ R $_{12}$ 、-CH $_2$ COR $_{12}$ 、-NHR $_{12}$ 、または-NH $^+$ (R $_1$) $_2$ であり、

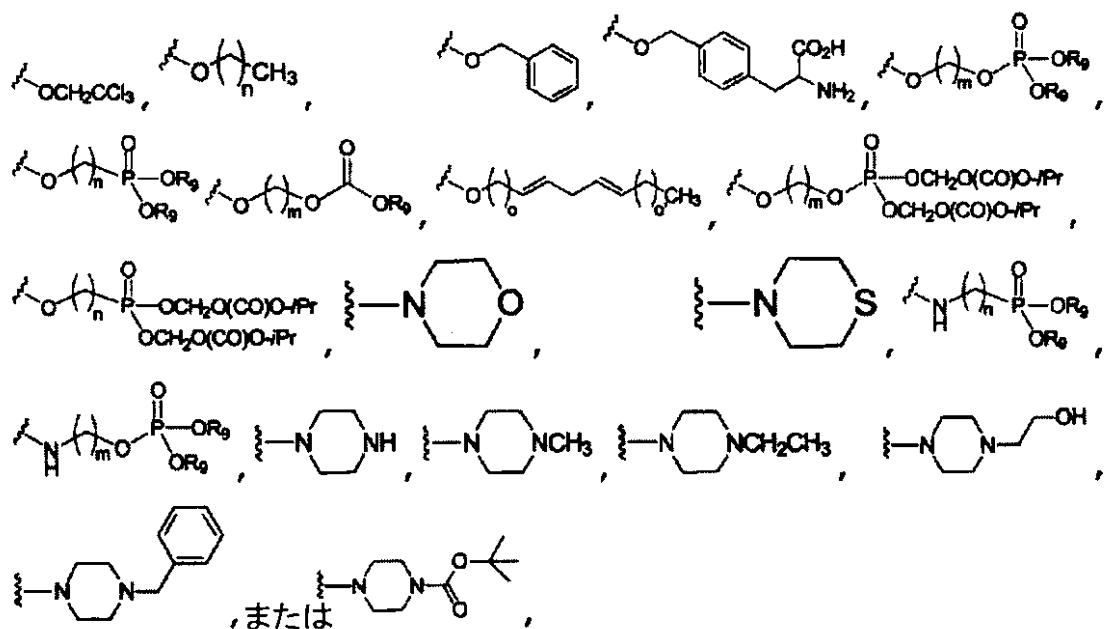
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、方法。

【0134】

いくつかの態様において、Yは、

【0135】

【化48】



10

20

【0136】

であり、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ 、および $o' = 1 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、方
法。

【0137】

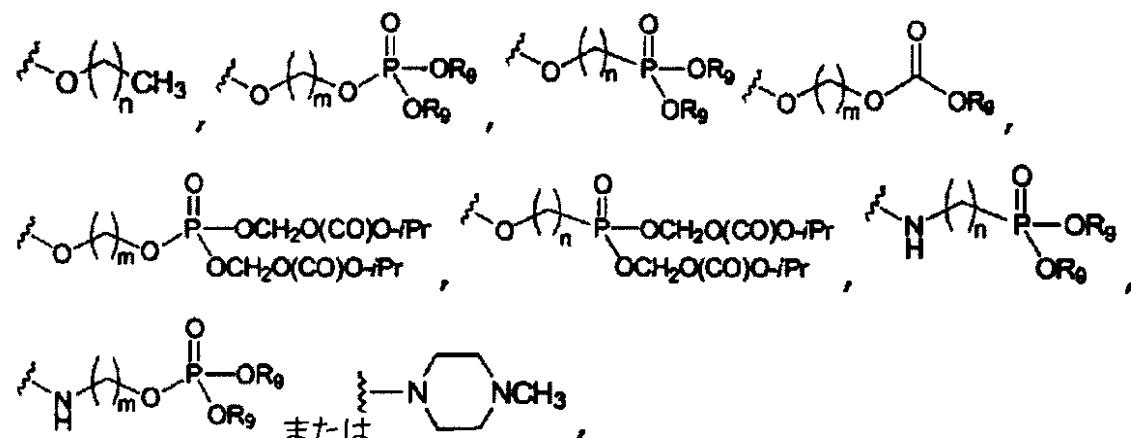
いくつかの態様において、

Y は、

【0138】

【化49】

30



40

【0139】

であり、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、方

50

法。

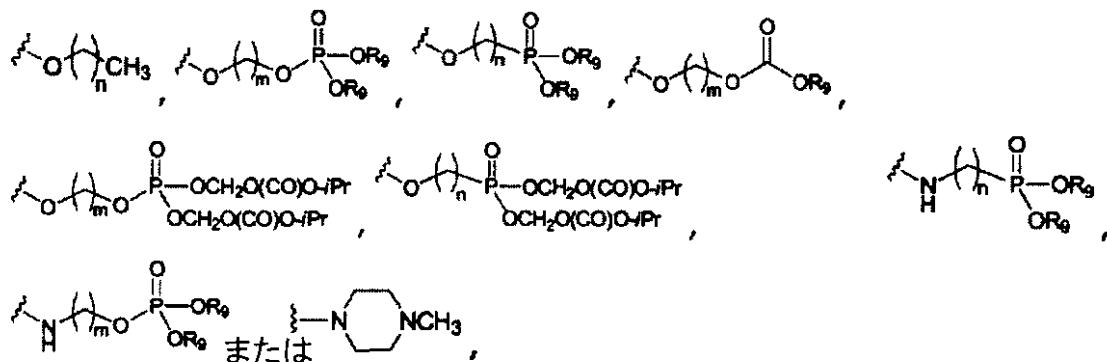
【0140】

いくつかの態様において、

Yは、

【0141】

【化50】



10

20

30

40

【0142】

であり、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、

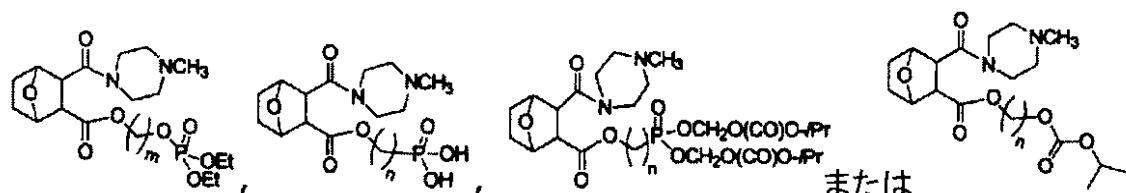
R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である、方法。

【0143】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0144】

【化51】



【0145】

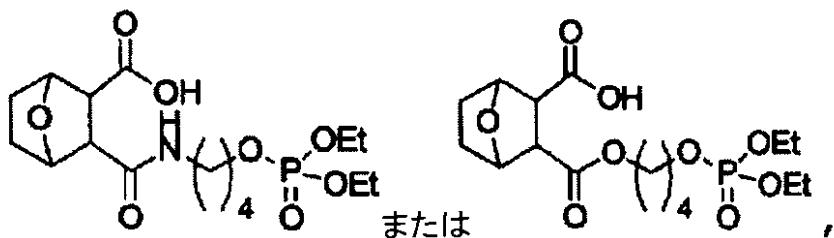
(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、方法。

【0146】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0147】

【化52】



10

【0148】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、方法。

【0149】

いくつかの態様において、

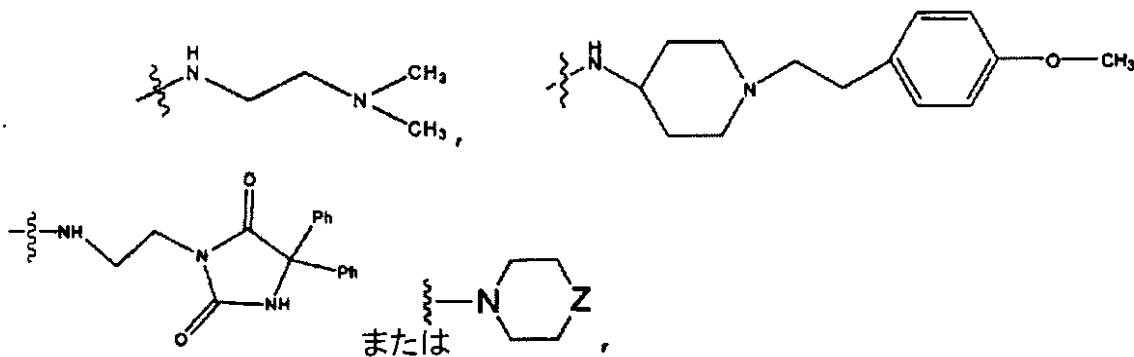
Xは、OH、O⁻、OR₁₃、O(CH₂)_{1~6}R₁₃、SH、S⁻、またはSR₁₃であり、
ここで、R₁₃は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールであり、

Yは、

20

【0150】

【化53】



30

【0151】

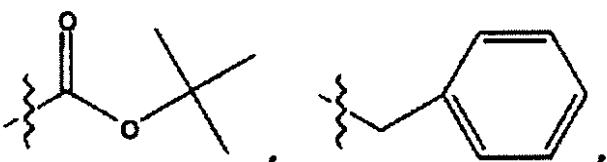
であり、

ここで、Zは、O、S、NR₁₄、N⁺HR₁₄またはN⁺R₁₄R₁₄であり、
R₁₀は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

【0152】

【化54】

40



【0153】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₅、または-CH₂COR₁₅であり、

50

R_{15} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、方法。

【0154】

いくつかの態様において、

Xは、OH、O⁻、またはOR₁₃であり、

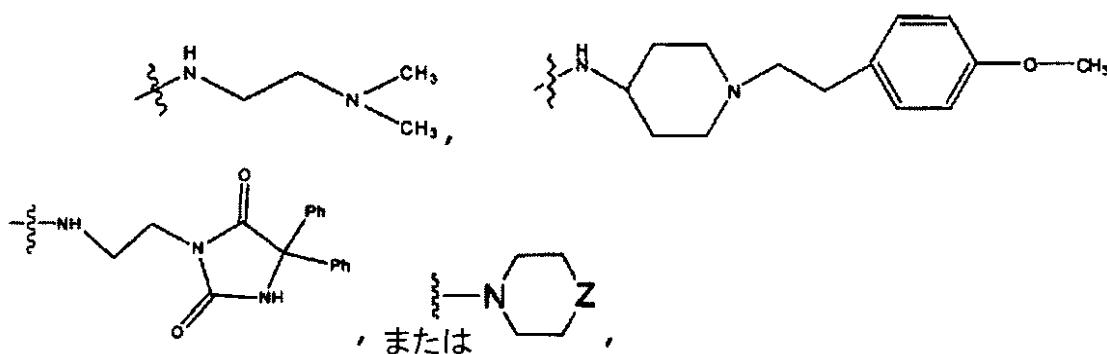
ここで、R₁₃は、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

Yは、

【0155】

【化55】

10



20

【0156】

であり、

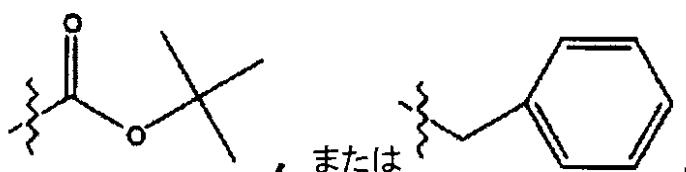
ここで、Zは、O、S、NR₁₄、N⁺HR₁₄またはN⁺R₁₄R₁₄であり、

R₁₄は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

【0157】

【化56】

30



【0158】

である、方法。

【0159】

いくつかの態様において、

Xは、OH、O⁻、またはOR₁₃であり、

ここで、R₁₃は、H、メチル、エチル、またはフェニルである、方法。

40

【0160】

いくつかの態様において、

Yは、

【0161】

【化 5 7】



【 0 1 6 2 】

であり、

ここで、R₁₋₄は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、または

【 0 1 6 3 】

【化 5 8】

0



20

[0 1 6 4]

である、方法。

【 0 1 6 5 】

いくつかの態様において、

Yは

[0 1 6 6]

【化 5 9】

30



【 0 1 6 7 】

であり、

ここで、R₁₄は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃、または

【 0 1 6 8 】

【化 6 0】

40



50

【0169】

である、方法。

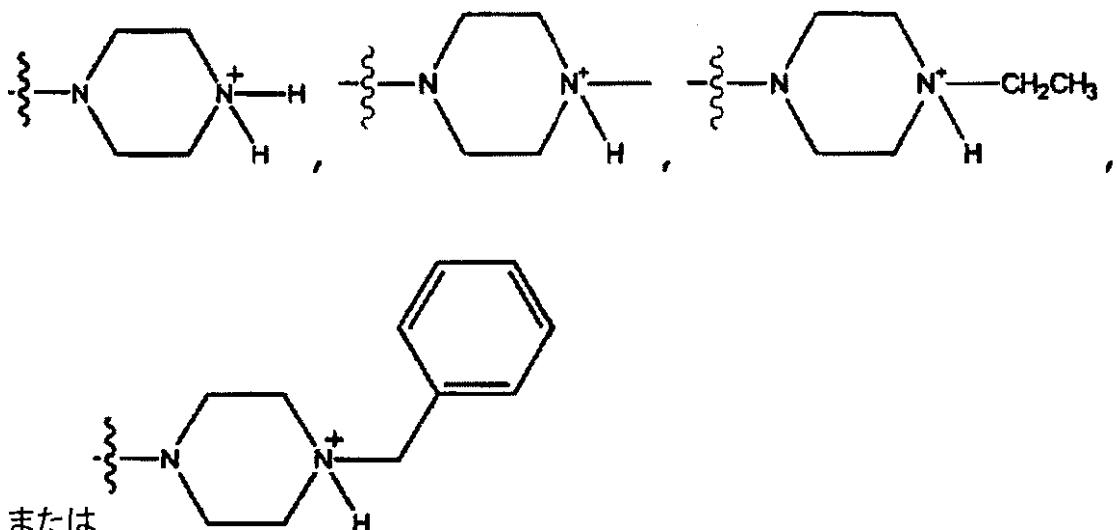
【0170】

いくつかの態様において、

Yは

【0171】

【化61】



【0172】

である、方法。

【0173】

いくつかの態様において、

Yは

【0174】

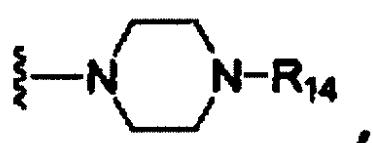
【化62】

10

20

30

40



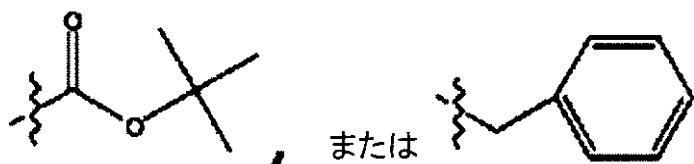
【0175】

であり、

ここで、 R_{14} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

【0176】

【化63】



【0177】

10

である、方法。

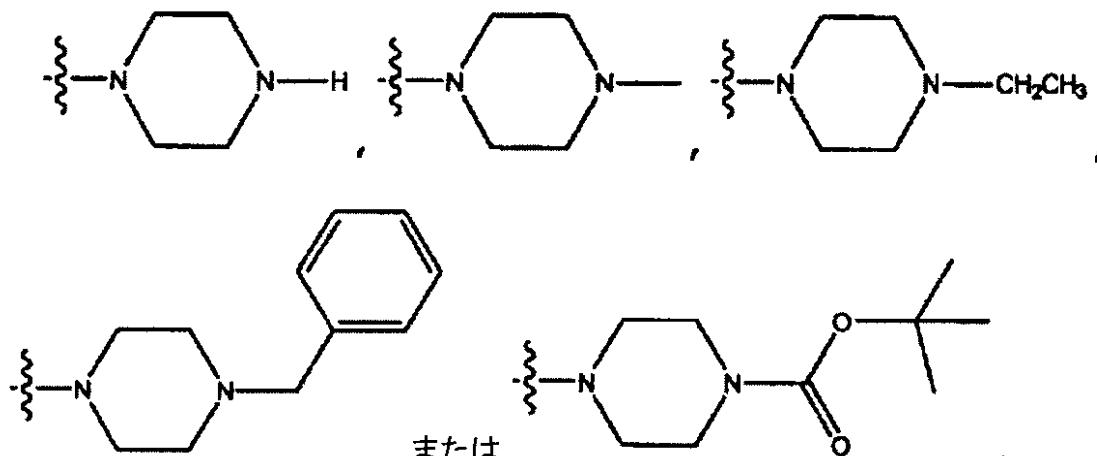
【0178】

いくつかの態様において、

Yは、

【0179】

【化64】



20

30

【0180】

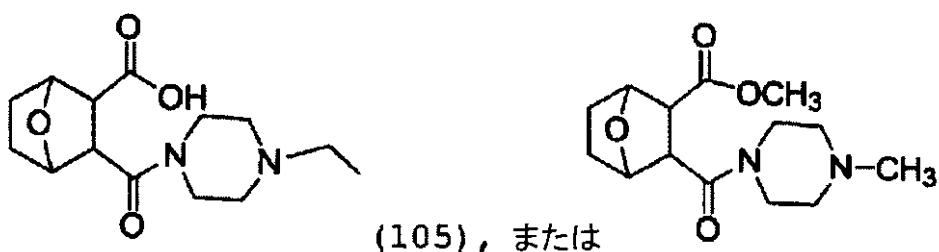
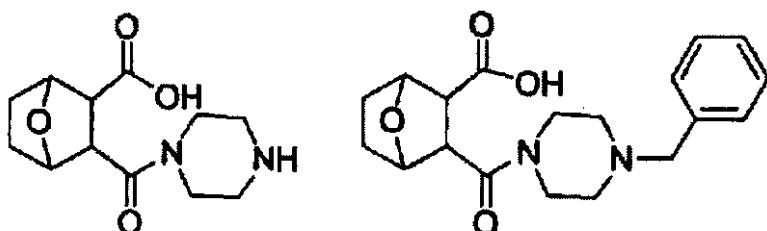
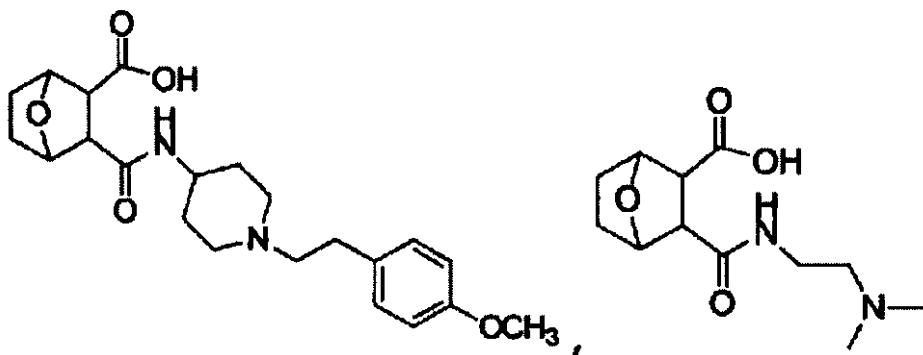
である、方法。

【0181】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0182】

【化65】



【0183】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、方法。

【0184】

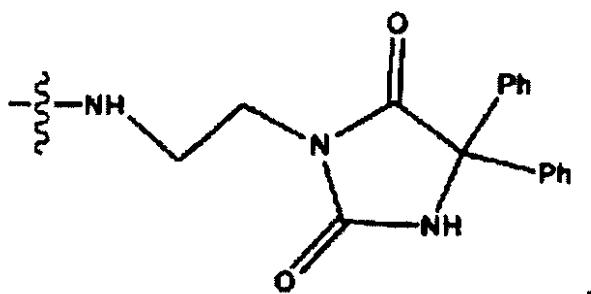
いくつかの態様において、

Xは、OHであり、

Yは

【0185】

【化66】



【0186】

である、方法。

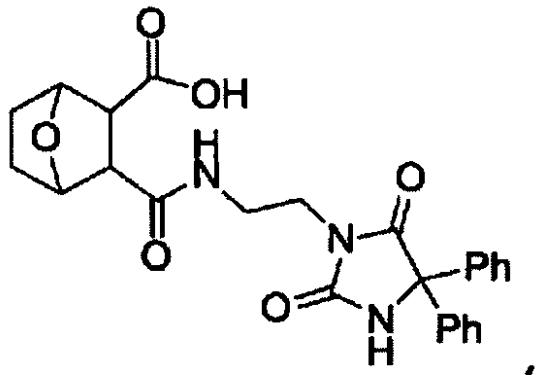
50

【0187】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0188】

【化67】



10

【0189】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、方法。

20

【0190】

いくつかの態様において、

Xは、O(C_H₂)_{1~6}R₁₆またはOR₁₆であり

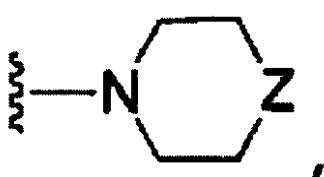
ここで、R₁₆はそれぞれ、H、アルキル、C₂~C₁₂アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、(C₆H₅)(C_H₂)_{1~6}(CHNHB_OC)C_O₂H、(C₆H₅)(C_H₂)_{1~6}(CHNH₂)C_O₂H、(C_H₂)_{1~6}(CHNHB_OC)C_O₂H、(C_H₂)_{1~6}(CHNH₂)C_O₂H、または(C_H₂)_{1~6}CCl₃であり；

Yは

【0191】

30

【化68】



【0192】

40

であり、

ここで、Zは、O、S、NR₁₄、N⁺HR₁₄またはN⁺R₁₄R₁₄であり、

R₁₄は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、C₂~C₁₂アルキル、アルケニル、C₄~C₁₂アルケニル、アルキニル、アリール、

【0193】

【化69】



10

【0194】

- CH_2CN 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{15}$ 、または $-\text{CH}_2\text{COR}_{15}$ であり、
 R_{15} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである
 、方法。

【0195】

いくつかの態様において、

 X は、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{R}_{16}$ または OR_{16} であり、 R_{16} は、アリール、置換されたエチルまたは置換されたフェニルであり、
 ここで、置換基はフェニルのパラ位である、方法。

20

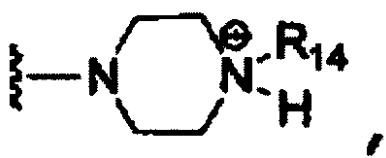
【0196】

いくつかの態様において、

 Y は、

【0197】

【化70】



30

【0198】

であり、

 R_{14} は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OH、または

【0199】

【化71】

40



【0200】

である、方法。

50

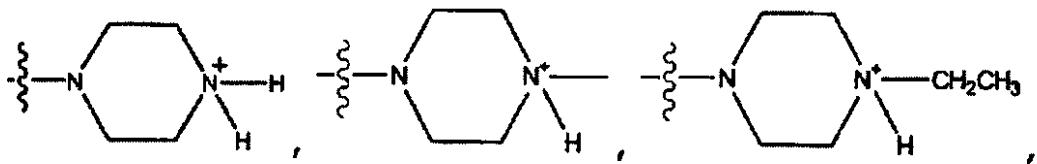
【0201】

いくつかの態様において、

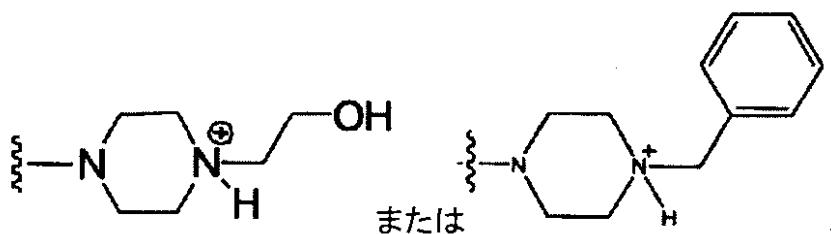
Yは、

【0202】

【化72】



10



20

【0203】

である、方法。

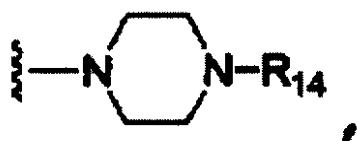
【0204】

いくつかの態様において、

Yは、

【0205】

【化73】



30

【0206】

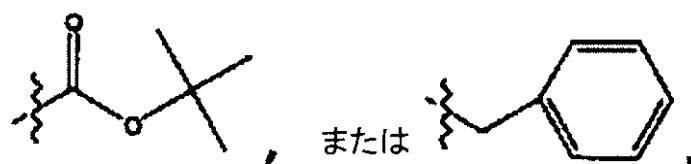
であり、

R₁₄は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

【0207】

【化74】

40



【0208】

である、方法。

50

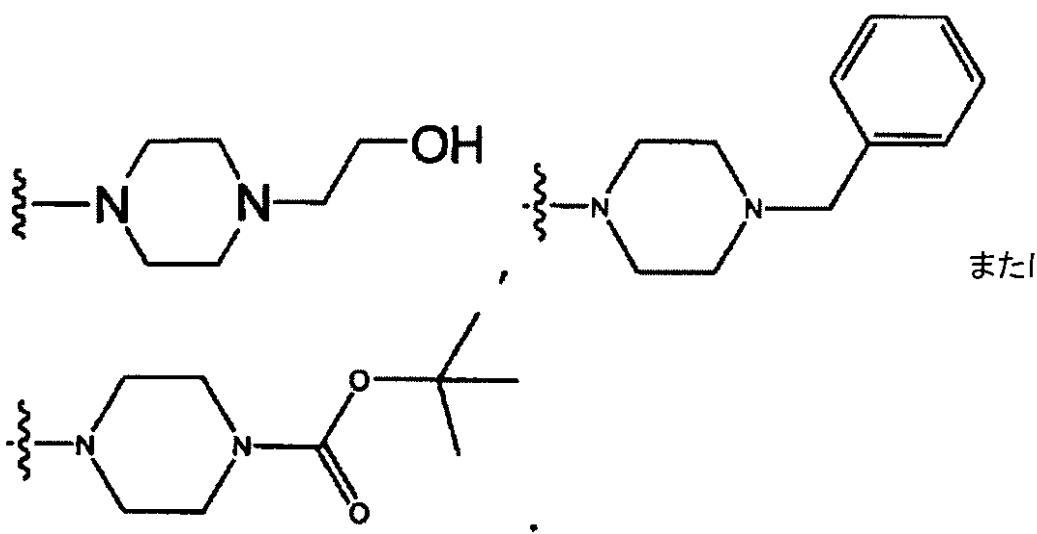
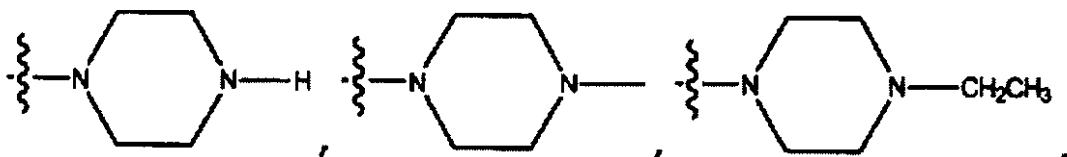
【0209】

いくつかの態様において、

Yは、

【0210】

【化75】



または

【0211】

である、方法。

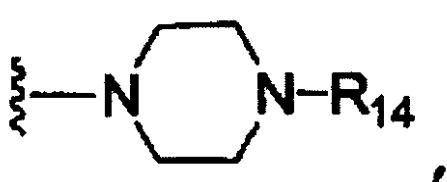
【0212】

いくつかの態様において、Xは、 OR_{16} 、または $O(CH_2)_{1~2}R_{16}$ であり、
 R_{16} は、アリール、置換されたエチルまたは置換されたフェニルであり、ここで置換
基はフェニルのパラ位であり、

Yは、

【0213】

【化76】



【0214】

であり、

 R_{14} は、アルキルまたはヒドロキシリアルキルである、方法。

【0215】

50

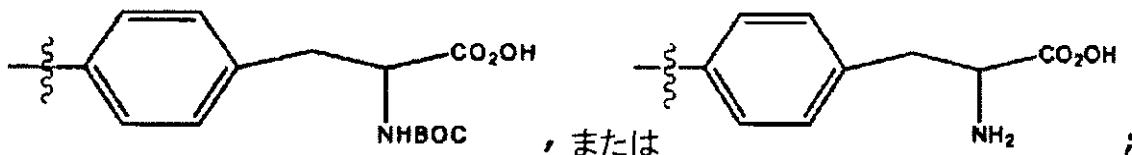
いくつかの態様において、

Xは、O(C₂H₂)R₁₆、またはOR₁₆であり、

R₁₆は、フェニルまたはC₂H₂CCl₃、

【0216】

【化77】



10

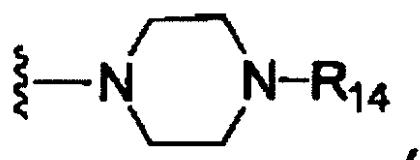
【0217】

であり；

Yは、

【0218】

【化78】



20

【0219】

であり、

R₁₀は、C₂H₃またはC₂H₃CH₂OHである、方法。

【0220】

30

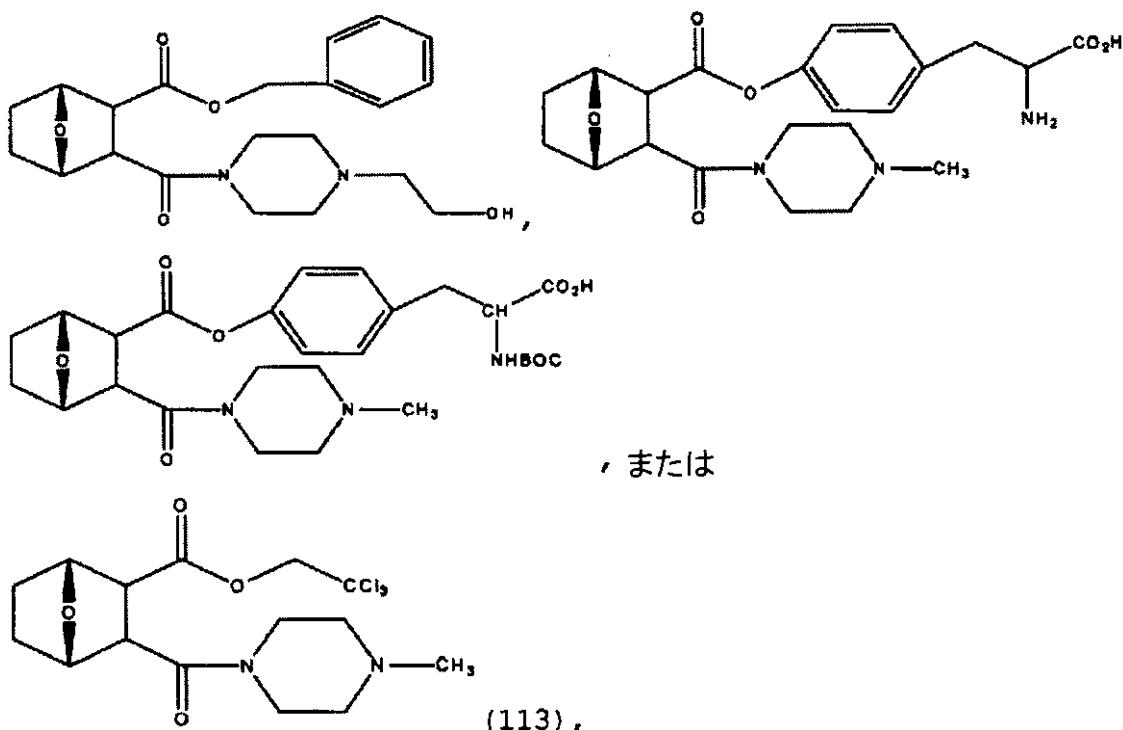
いくつかの態様において、R₁₆は、C₂H₂(CHNHBoc)CO₂H、C₂H₂(CHN)CO₂H、C₂H₂CCl₃、(C₆H₅)(CH₂)(CHNHBoc)CO₂H、または(C₆H₅)(CH₂)(CHNH₂)CO₂Hである、方法。

【0221】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0222】

【化79】



【0223】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、方法。

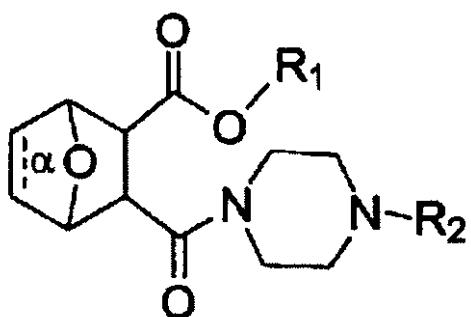
【0224】

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0225】

【化80】

30



40

【0226】

(ここで、

結合 は、存在せず、

R₁は、C₂～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、またはC₂～C₂₀アルキニルであり

、R₂は、H、C₁～C₁₂アルキル、C₁～C₁₂アルケニル、C₁～C₁₂アルキニル、C₁～C₁₂アルキル-(フェニル)、C₁～C₁₂アルキル-(OH)、またはC(O)C(C₁H₃)₃である)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩である、方法。

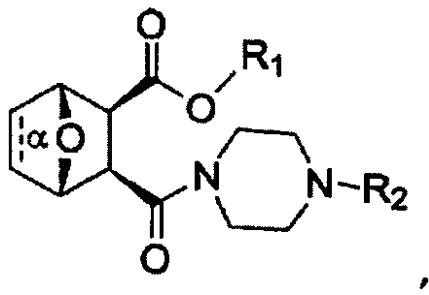
【0227】

50

いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0228】

【化81】



10

【0229】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩である、方法。

【0230】

いくつかの態様において、

R₁は、C₂～C₂₀アルキルまたはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキルである、方法。 20

【0231】

いくつかの態様において、

R₁は、C₂～C₂₀アルキルもしくはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキル-(フェニル)である；または

R₁は、C₂～C₂₀アルキルもしくはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、C₁～C₁₂アルキル-(OH)である；または

R₁は、C₂～C₂₀アルキルもしくはC₂～C₂₀アルケニルであり、

R₂は、-C(O)C(CH₃)₃である、方法。

【0232】

いくつかの態様において、

R₁は、-CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、または

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

30

である、方法。

40

【0233】

いくつかの態様において、

R₁は、-CH₂CH₃、または

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

である、方法。

40

【0234】

いくつかの態様において、

R₂は、-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂-フェニル、-CH₂CH₂-OH、ま

50

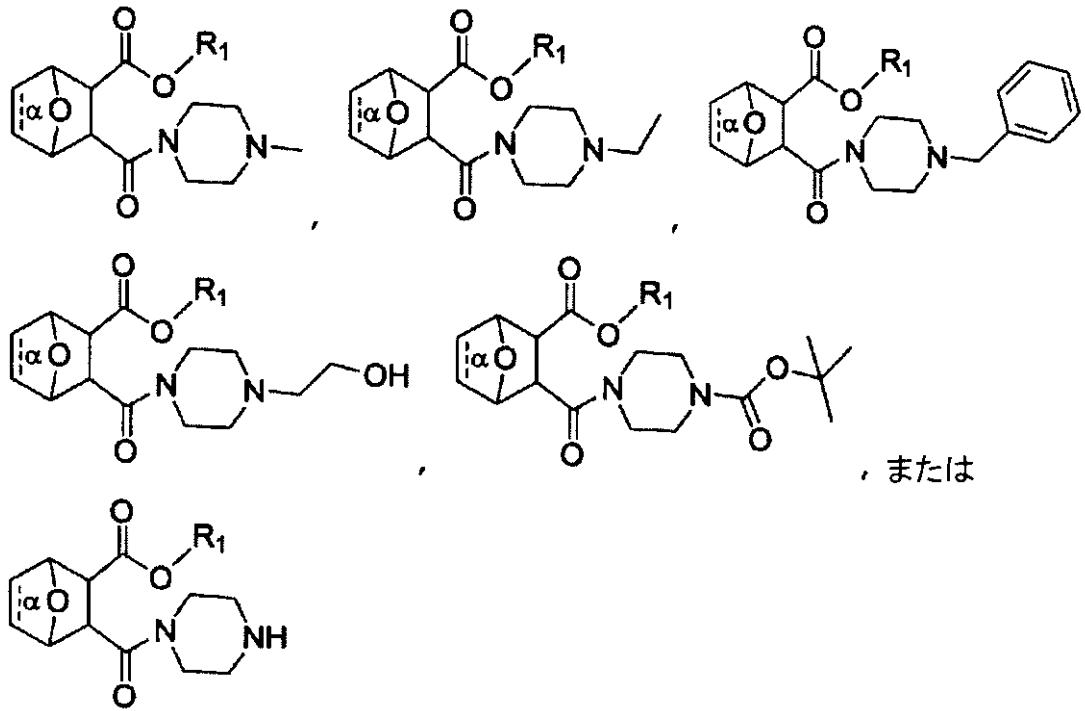
たは - C (O) C (C H₃)₃ である、方法。

【 0 2 3 5 】

いくつかの態様において、構造：

【 0 2 3 6 】

【 化 8 2 】



10

20

30

40

50

【 0 2 3 7 】

を有する、方法。

【 0 2 3 8 】

いくつかの態様において、

R₁ は、 - C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₂ C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₃、

- C H₂ C H₃、

C H₂ C H₃、または

- C H₂ C H = C H C H₂ C H = C H C H₂ C H₂ C H₂ C H₃

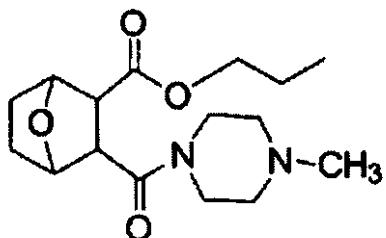
である、方法。

【 0 2 3 9 】

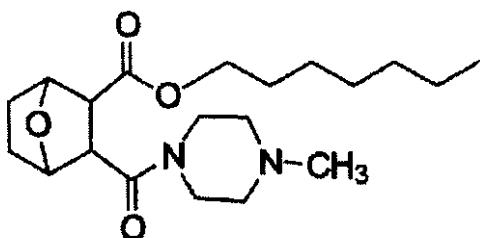
いくつかの態様において、化合物が、構造：

【 0 2 4 0 】

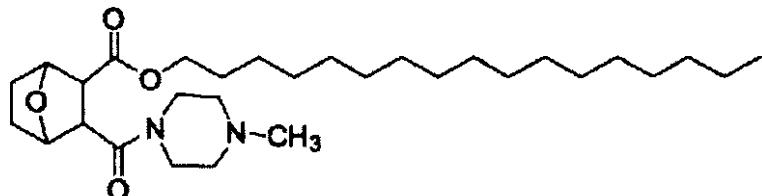
【化 8 3】



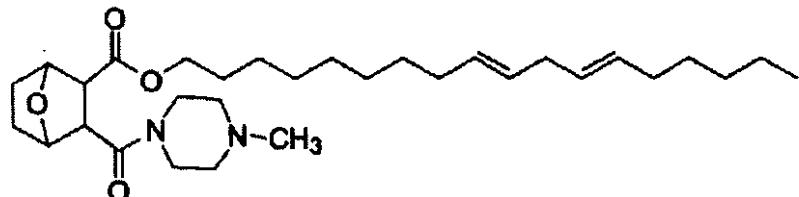
(153),



(157),



、または



10

20

30

40

【 0 2 4 1 】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルである、方法。

【 0 2 4 2 】

いくつかの態様において、対象の標的細胞へのエンドタールの送達が、疾患を患う対象における疾患を処置するために有効である、方法。

[0 2 4 3]

いくつかの態様において、疾患が、癌である、方法。

[0 2 4 4]

いくつかの態様において、癌が、乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、膵臓癌、前立腺癌、前骨髓球性白血病(*promyelocytic leukemia*)、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫である、方法。

[0 2 4 5]

いくつかの態様において、癌が、脳癌である、方法。

【 0 2 4 6 】

いくつかの態様において、脳癌が、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髄膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫細胞である、方法。

【 0 2 4 7 】

いくつかの態様において、さらに対象に抗癌作用因子を投与することを含む方法。

【 0 2 4 8 】

いくつかの態様において、抗癌作用因子が、X線または電離放射線から選択される、方法。

【 0 2 4 9 】

いくつかの態様において、抗癌作用因子が、DNA損傷剤、DNAインターラーコレート剤

、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン (alitretinoin)、アロブリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルファン、カルステロン、カペシタピン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムプシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテバリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、VP-16、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン 2a、インターフェロン 2b、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン (leucovrin)、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン 2b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ミトラマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム (sargramostim)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G-TG、チオテパ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン (ATRA)、ウラシルマスター、バルルビシン (balurubicin)、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタッフ、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、アブラキサンおよびブレンツキシマブペドチンから選択される、方法。
10
20
30
30

【0250】

いくつかの態様において、標的細胞が癌細胞である、方法。

【0251】

いくつかの態様において、癌細胞が、乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、脾臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病 (promyelocytic leukemia)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia)、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫の細胞である、方法。

【0252】

いくつかの態様において、癌細胞が、脳癌細胞である、方法。

【0253】

いくつかの態様において、脳癌細胞が、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髓膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫、髓芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫細胞である、方法。

【0254】

いくつかの態様において、標的細胞が、対象の脳にある、方法。

【0255】

いくつかの態様において、エンドタールが、対象の脳の標的細胞に送達される、方法。

40

50

【0256】

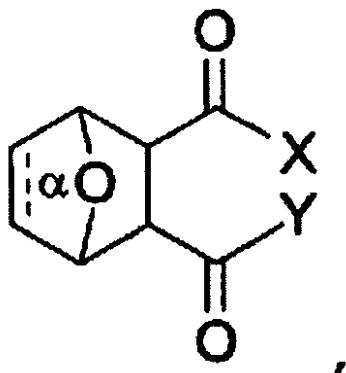
いくつかの態様において、結合 および / または の加水分解切断が、対象におけるカルボキシエステラーゼまたはアミダーゼにより促進される、方法。

【0257】

また本発明は、構造：

【0258】

【化84】



10

20

【0259】

(ここで、

結合 は、存在せず、または存在し、

X は、 OR_1 、 OR_3 または NR_4R_5 であり

ここで、 R_1 は、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり、

R_3 は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-OP(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-OP(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、H、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-OP(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-OP(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

または、 R_4 と R_5 は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Y は、 OR_1 、 OR_6 または NR_7R_8 であり、

ここで、 R_1 は、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり、

R_6 は、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-OP(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-OP(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、H、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキ尔-OP(=O)(OR₉)₂、アル基-O(CO)-OR₁₀、アル基-P(=O)(O-アル基-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアル基-OP(=O)(O-アル基-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

または、 R_7 と R_8 は一緒になって、無置換のまたは置換されたシクロアルキル、シク

40

50

ロアルケニル、シクロアルキニルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Xの1つが、OH、OCH₃またはO-アルキルアリールである場合、Yは、NR₇R₈以外であり、ここでR₇およびR₈は結合して、無置換のまたは置換されたピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンを形成する)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルに関する。

【0260】

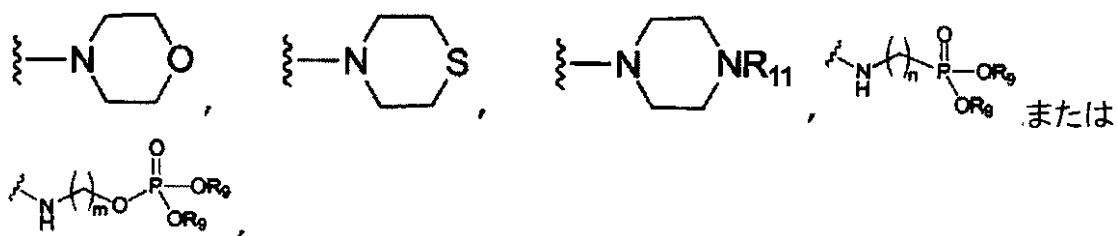
いくつかの態様において、

Xは、OR₃、

【0261】

【化85】

10



20

【0262】

であり、

ここで、R₃は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0263】

【化86】

30



40

【0264】

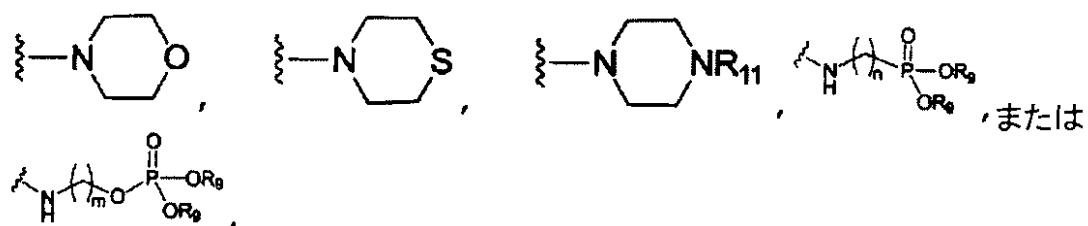
-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NH₂R₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【0265】

【化87】



10

【0266】

であり、

ここで、R₆は、アルキル - P(O)(OR₉)₂、アルキル - OP(O)(OR₉)₂、アルキル - O(CO) - OR₁₀、アルキル - P(O)(O - アルキル - O(CO) - OR₁₀)₂、またはアルキル - OP(O)(O - アルキル - O(CO) - OR₁₀)₂であり、

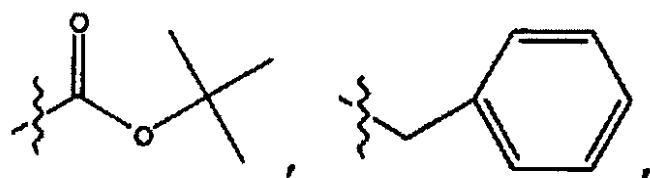
R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

20

【0267】

【化88】



30

【0268】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NH₂R₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである化合物。

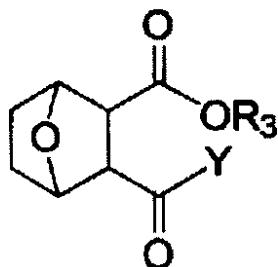
【0269】

いくつかの態様において、構造：

40

【0270】

【化89】



10

【0271】

(ここで、

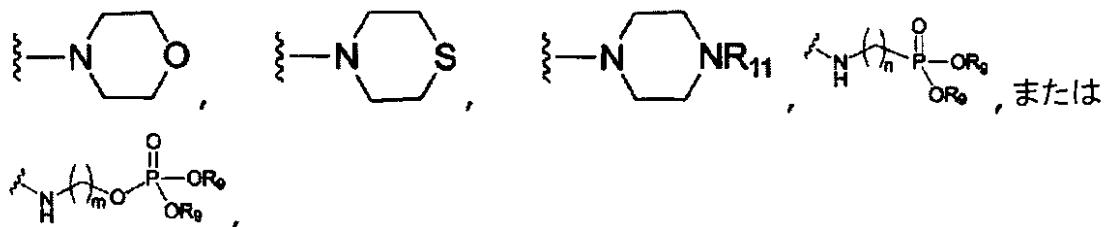
R_3 は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-CO-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-CO-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-CO-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【0272】

【化90】



30

【0273】

であり、

R_6 は、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-CO-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O-CO-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O-CO-OR₁₀)₂であり、

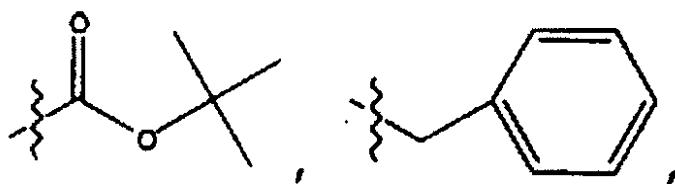
R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアル基ニルであり；

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0274】

40

【化91】



10

【0275】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、化合物。

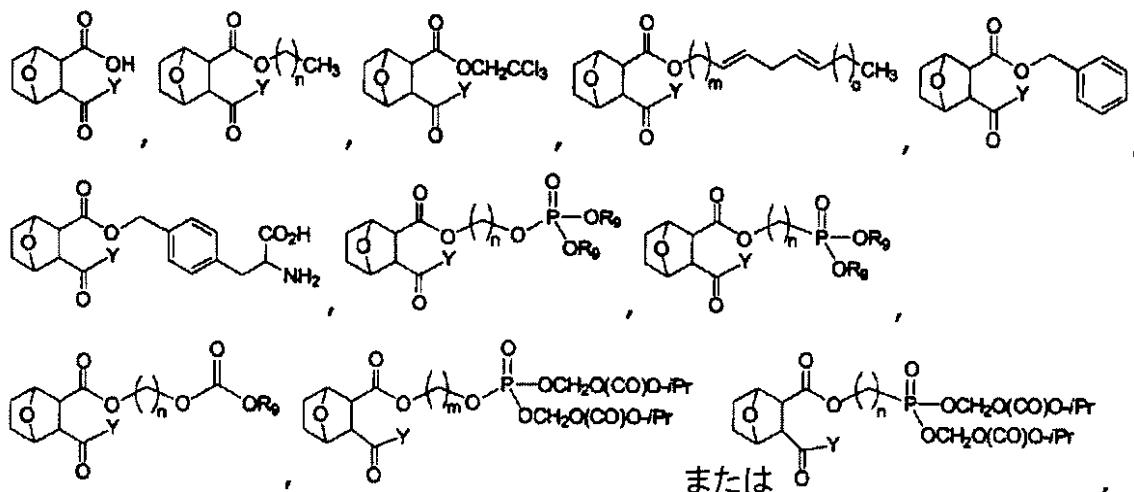
【0276】

いくつかの態様において、構造：

【0277】

【化92】

20



30

【0278】

(ここで、

それぞれn = 0 ~ 19、m = 1 ~ 20、o = 0 ~ 8 およびo' = 0 ~ 6 であり、

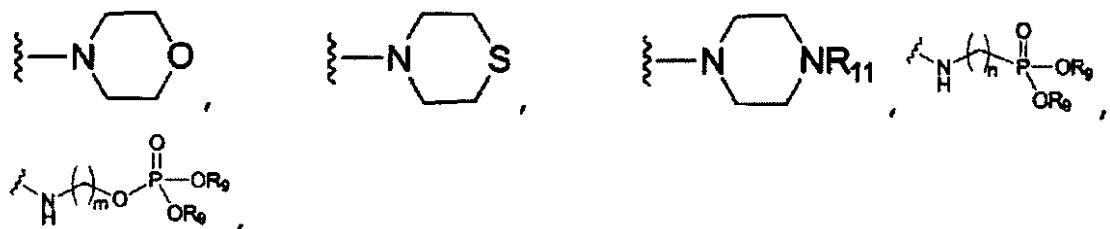
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり

Yは、OR₆、

【0279】

40

【化 9 3】



【 0 2 8 0 】

10

であり、

ここで、R₆は、H、アルキル-P(O)(OR₉)₂、アルキル-OPO(O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-OPO(O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

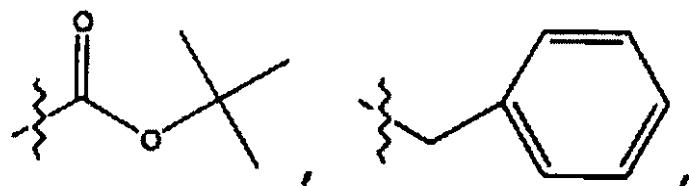
R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

[0 2 8 1]

20

【化 9 4】



30

【 0 2 8 2 】

、 - C H₂ C N、 - C H₂ C O₂ R₁₂、 - C H₂ C O R₁₂、 - N H R₁₂、 または - N H⁺ (R₁₂)₂ であり、

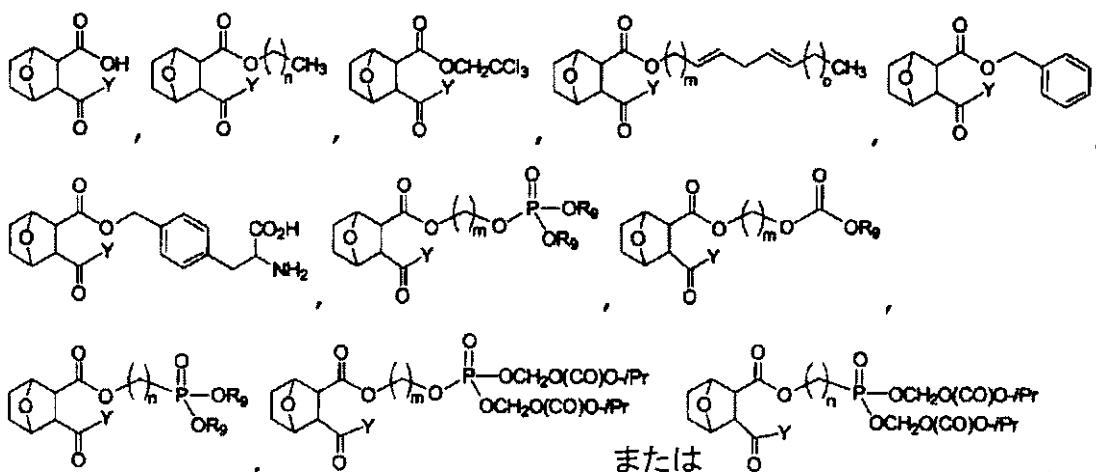
R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、化合物。

[0 2 8 3]

いくつかの態様において、構造：

[0 2 8 4]

【化95】



10

20

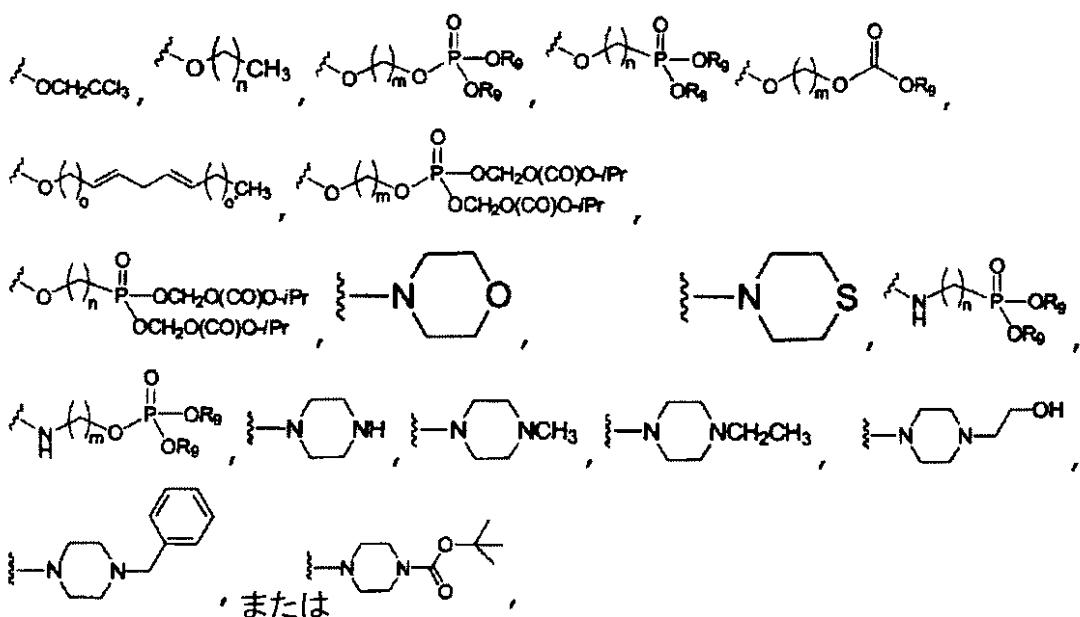
【0285】

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、

【0286】

【化96】



30

40

【0287】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)
を有する、化合物。

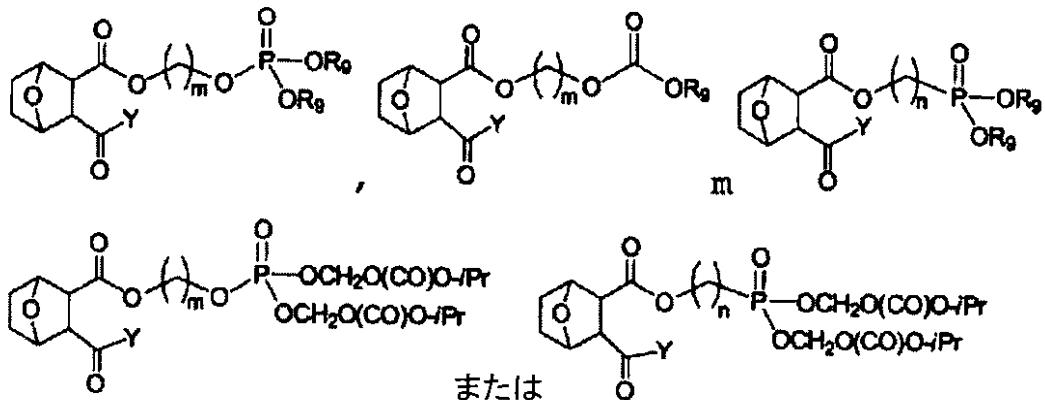
50

【0288】

いくつかの態様において、構造：

【0289】

【化97】



10

20

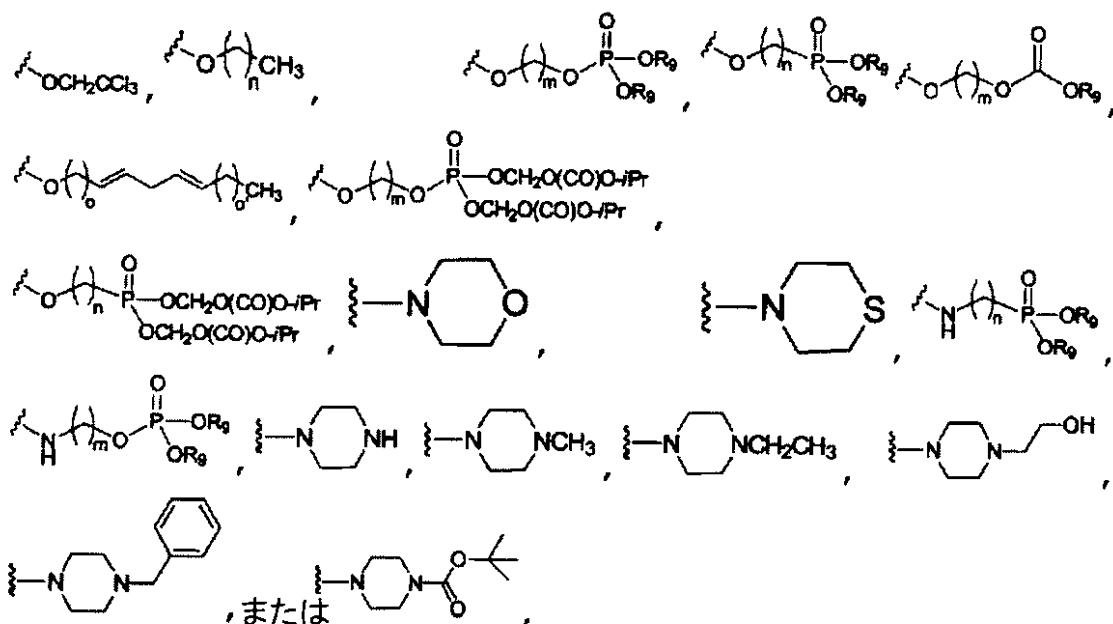
【0290】

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、

【0291】

【化98】



30

40

【0292】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、

50

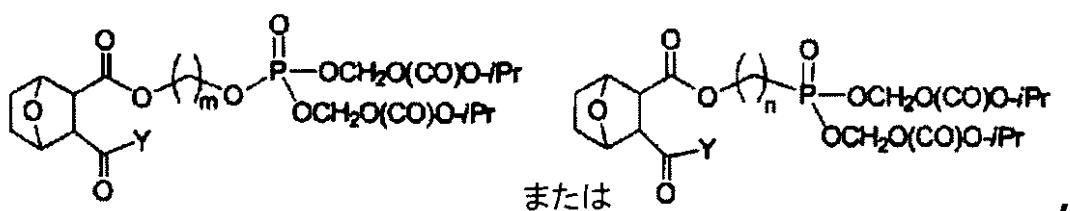
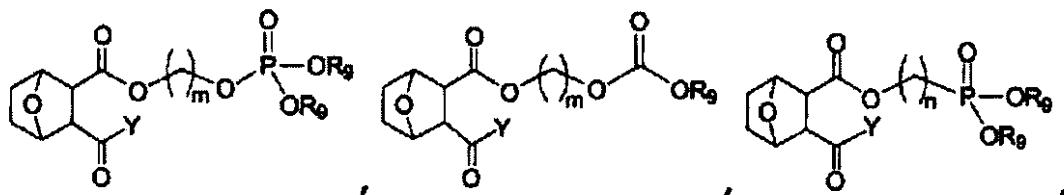
R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、化合物。

【0293】

いくつかの態様において、構造:

【0294】

【化99】



【0295】

(ここで、

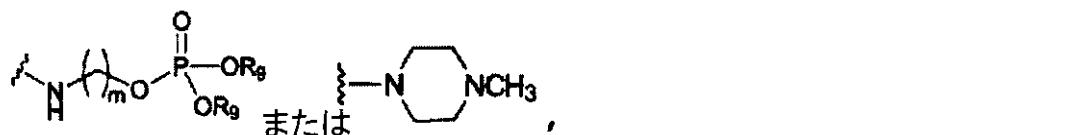
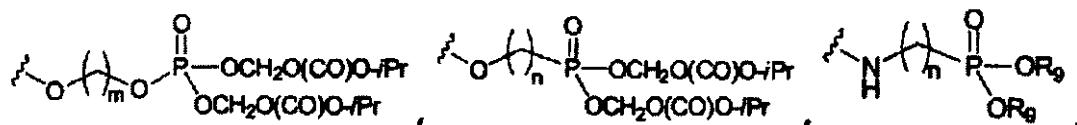
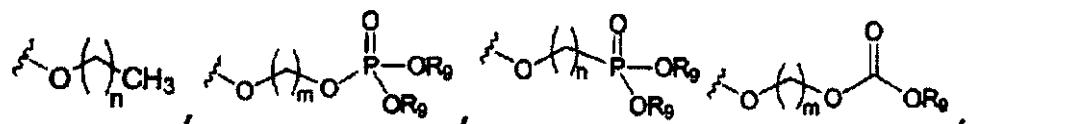
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり;

Yは、

【0296】

【化100】



【0297】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、化合物。

【0298】

10

20

30

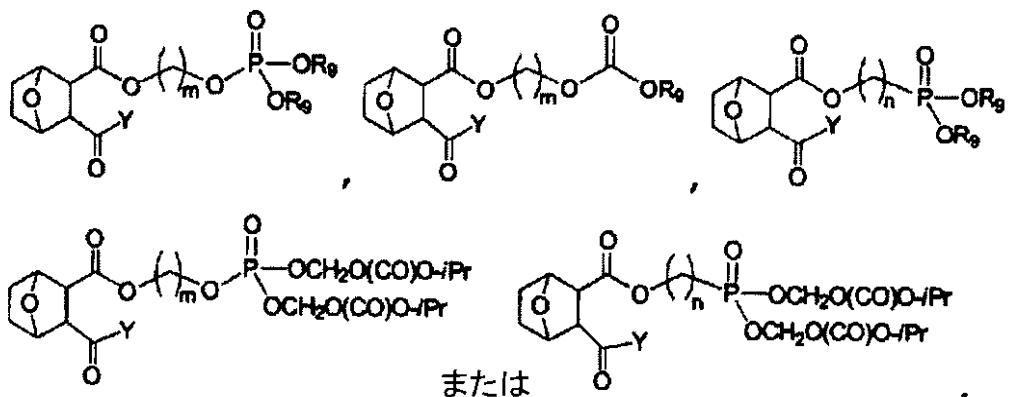
40

50

いくつかの態様において、構造：

【0299】

【化101】



10

20

【0300】

(ここで、

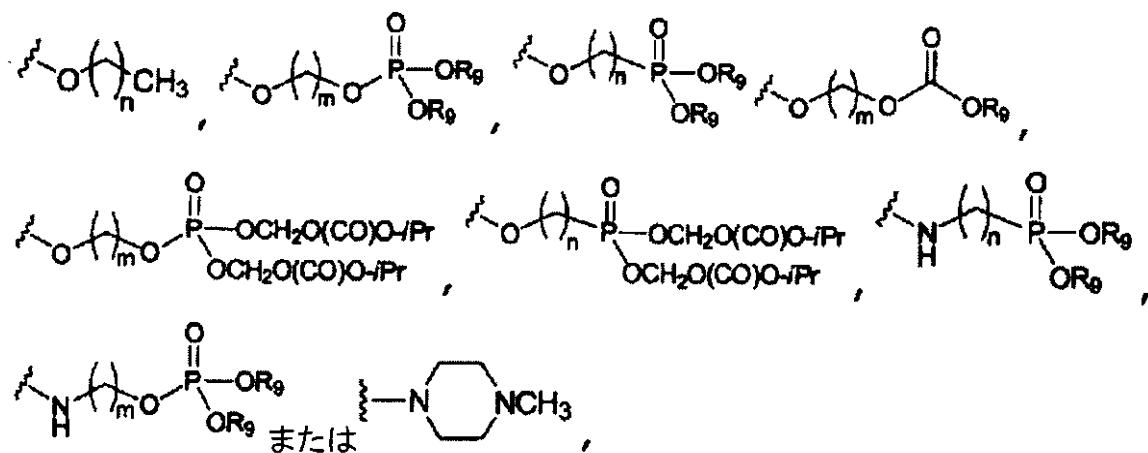
それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ であり；

Y は、

【0301】

【化102】



30

40

【0302】

であり、ここで

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、

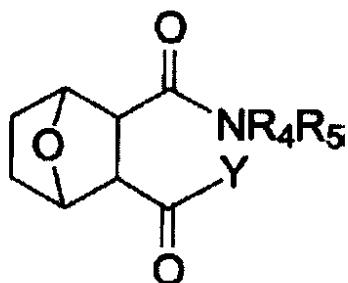
R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である) を有する、化合物。

【0303】

いくつかの態様において、構造：

【0304】

【化103】



10

【0305】

(ここで、

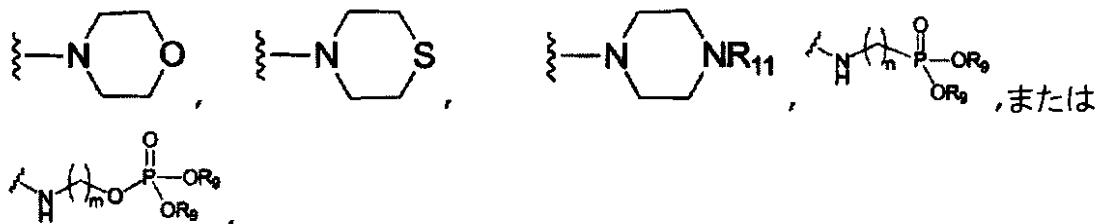
R_4 および R_5 はそれぞれ、H、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【0306】

【化104】



30

【0307】

であり、

R_6 は、H、アルキル、アルキルアリール、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、

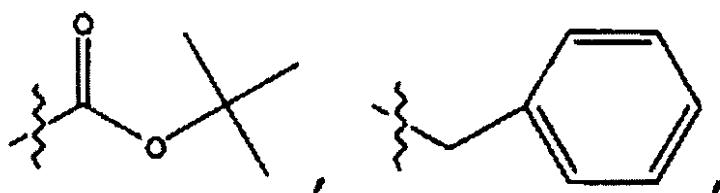
R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアル基ニルであり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0308】

40

【化105】



10

【0309】

-CH₂CN、-CH₂CO₂R₁₂、-CH₂COR₁₂、-NHR₁₂、または-NH⁺(R₁₂)₂であり、

R₁₂は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、化合物。

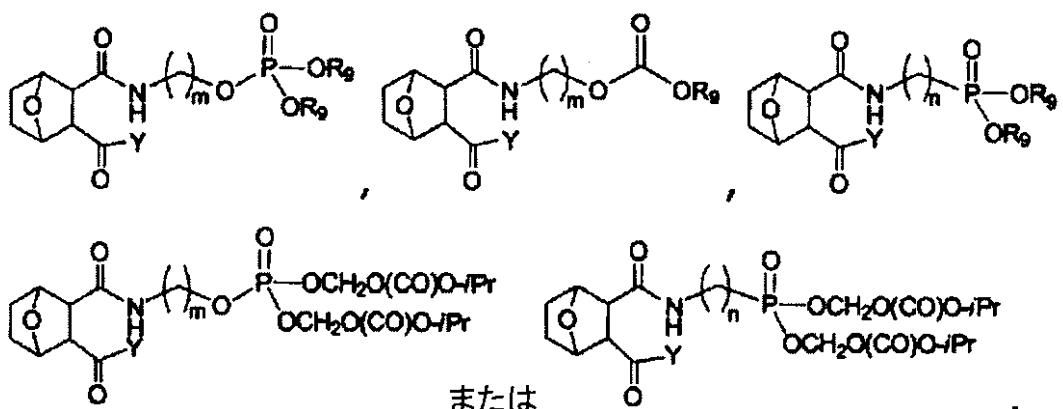
【0310】

いくつかの態様において、構造：

【0311】

【化106】

20



30

【0312】

(ここで、

それぞれn=0~19、m=1~20、o=0~8およびo'=0~4であり、

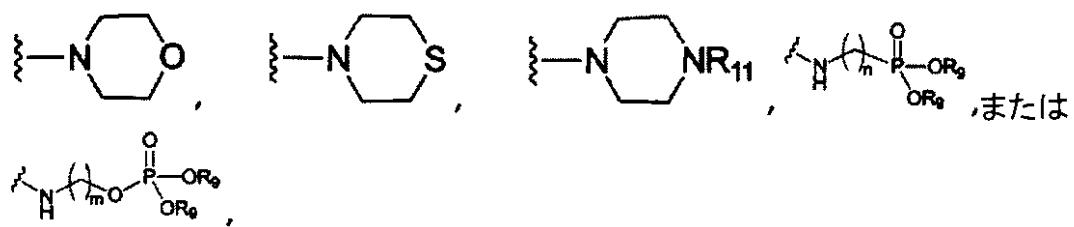
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

Yは、OR₆、

【0313】

40

【化107】



10

【0314】

であり、

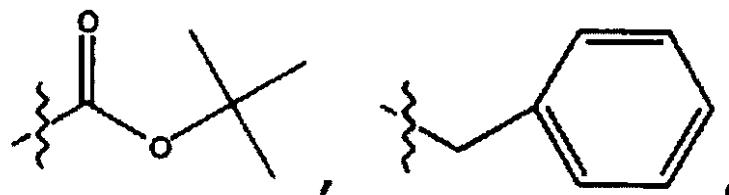
ここで、 R_6 は、アルキル- $P(O)(OR_9)_2$ 、アルキル- $OP(O)(OR_9)_2$ 、
アルキル- $O(CO)-OR_{10}$ 、アルキル- $P(O)(O-アルキル-O(CO)-OR_{10})_2$ 、または
アルキル- $OP(O)(O-アルキル-O(CO)-OR_{10})_2$ であり、

R_{11} は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0315】

【化108】

20



30

【0316】

- CH_2CN 、 $-CH_2CO_2R_{12}$ 、 $-CH_2COR_{12}$ 、 $-NHR_{12}$ 、または $-NH^+(R_1)_2$ であり、

R_9 および R_{10} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)を有する、化合物。

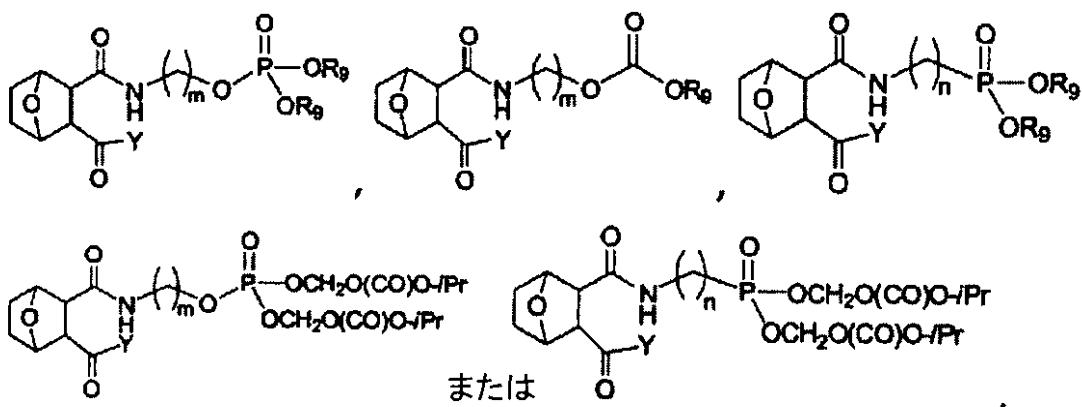
【0317】

いくつかの態様において、構造：

【0318】

40

【化109】



【0319】

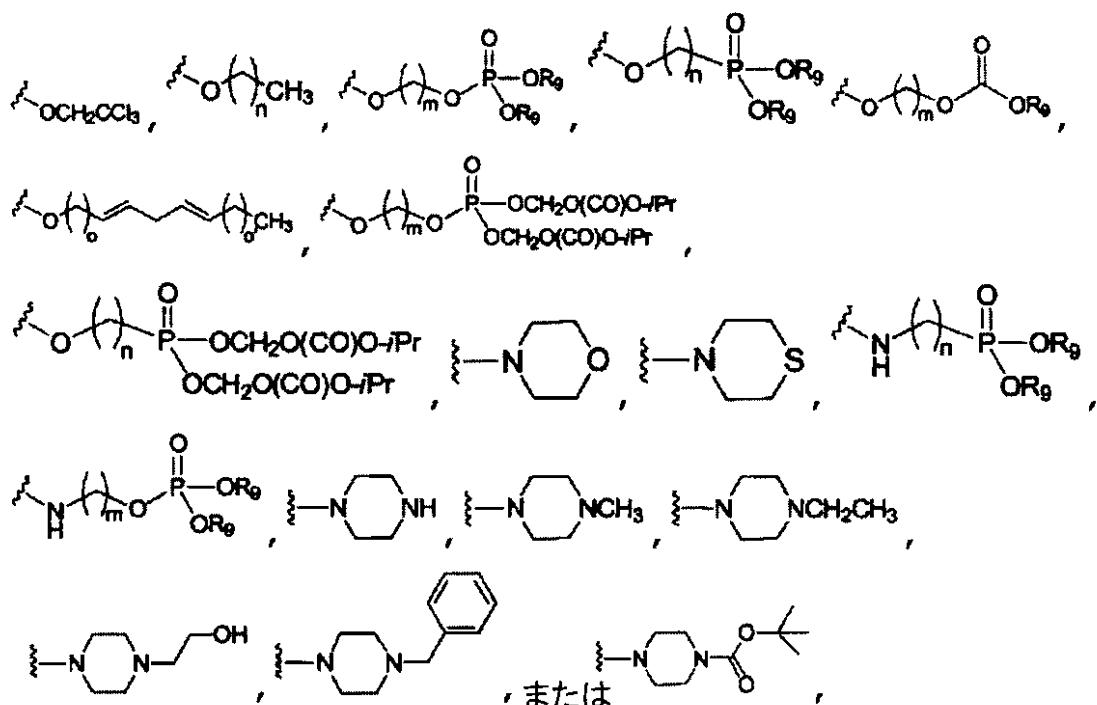
(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

20

【0320】

【化110】



【0321】

であり、ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を
 有する、化合物。

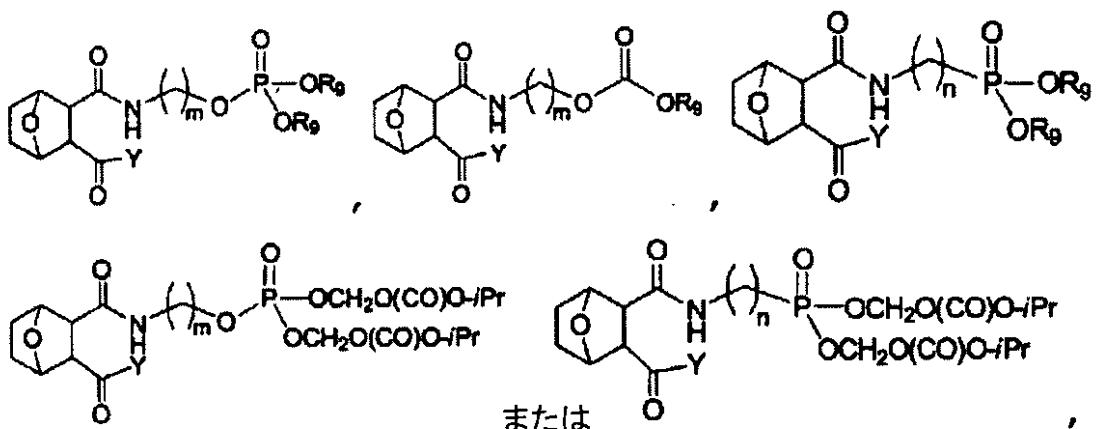
50

【0322】

いくつかの態様において、構造：

【0323】

【化111】



10

20

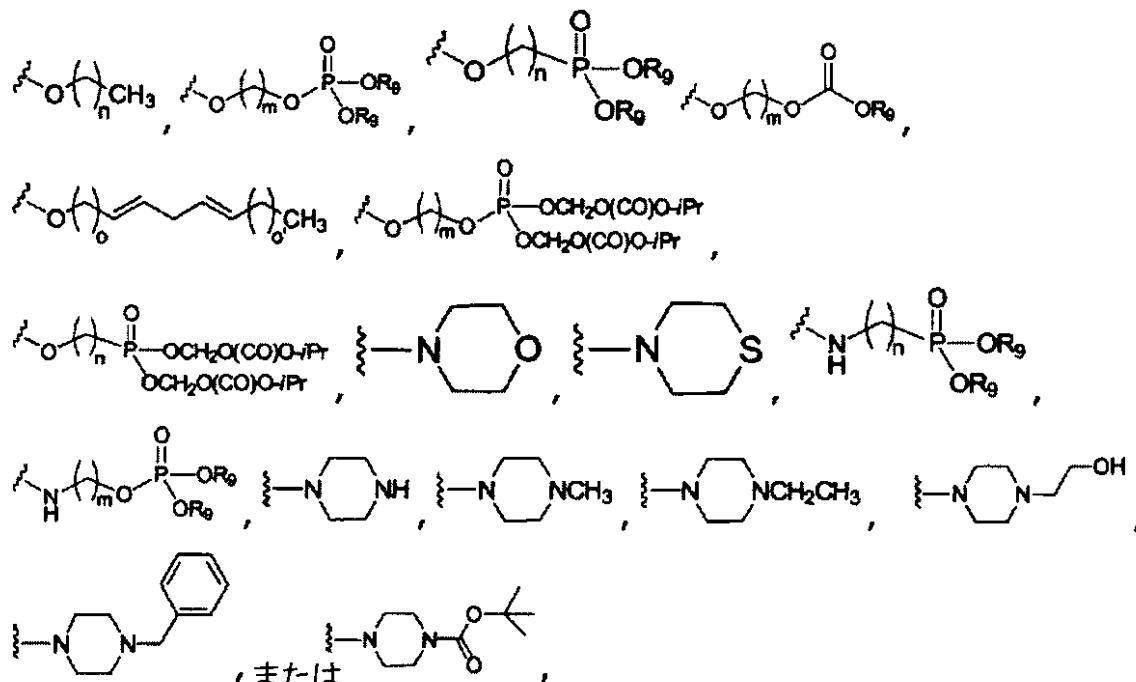
【0324】

(ここで、

それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 4$ であり、
R₉は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
Yは、

【0325】

【化112】



30

40

【0326】

であり、ここで、

50

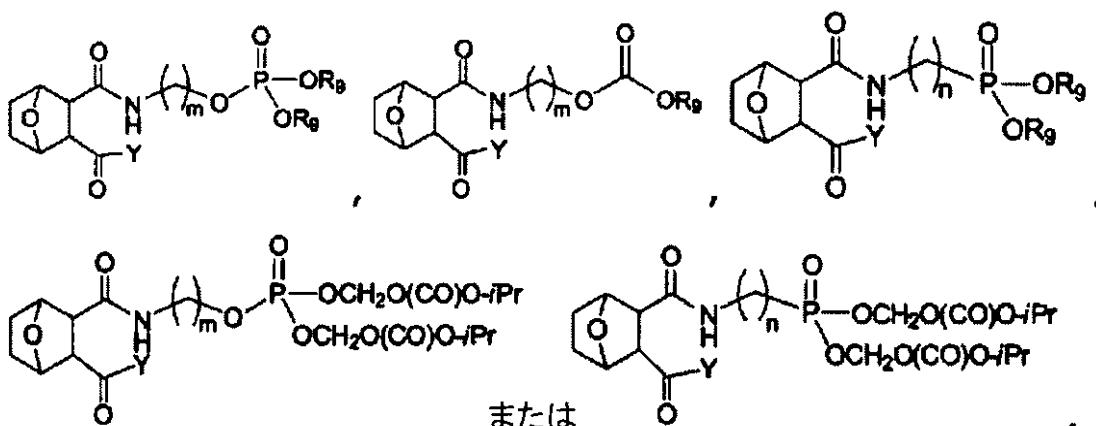
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を
 有する、化合物。

【0327】

いくつかの態様において、構造：

【0328】

【化113】



10

20

【0329】

(ここで、

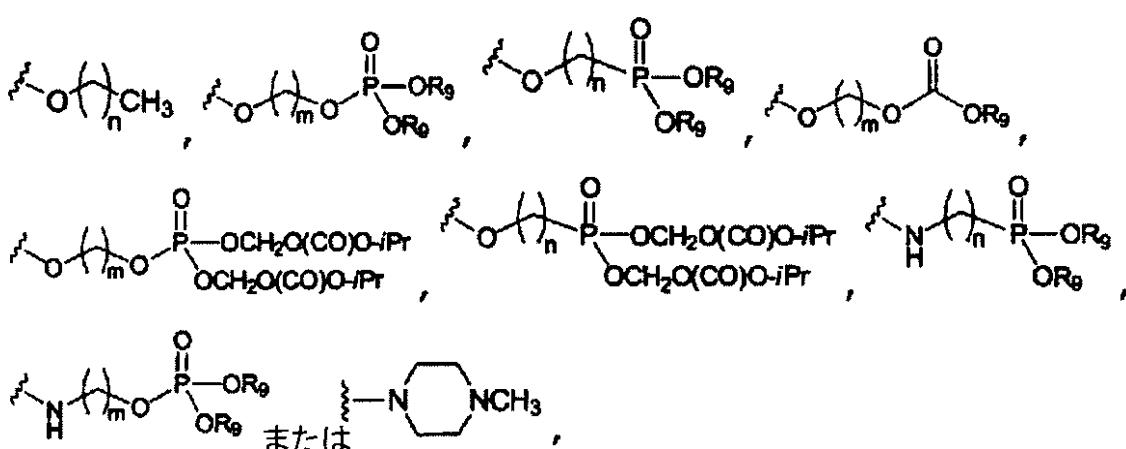
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；
 Y は、

【0330】

【化114】

30



40

【0331】

であり、ここで、

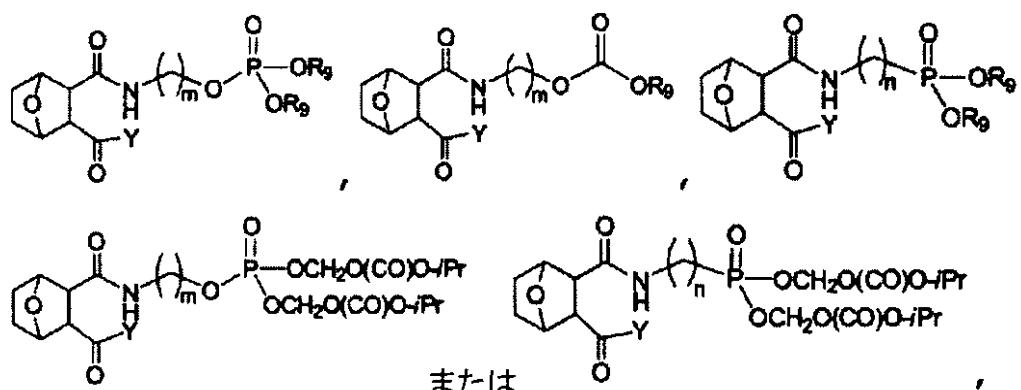
それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、

R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) を
 有する、化合物。

【0332】

50

いくつかの態様において、構造：
 【0333】
 【化115】

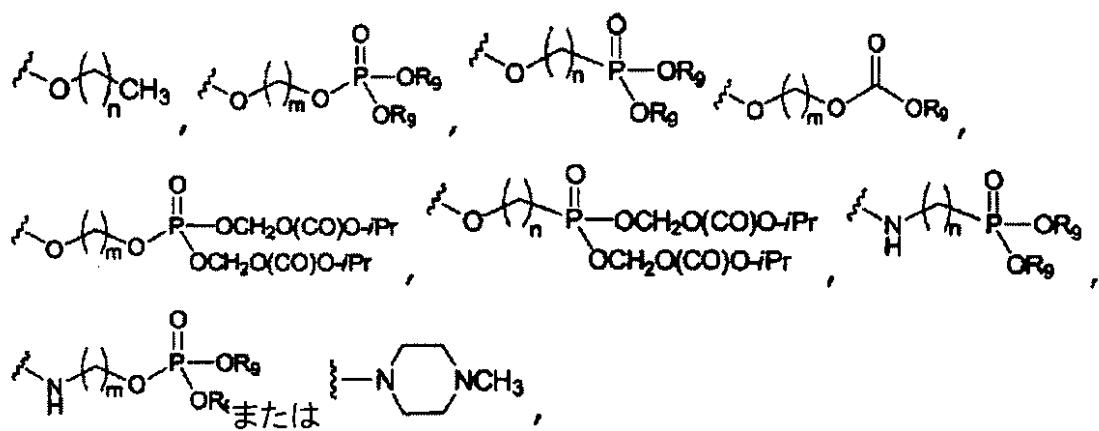


10

20

30

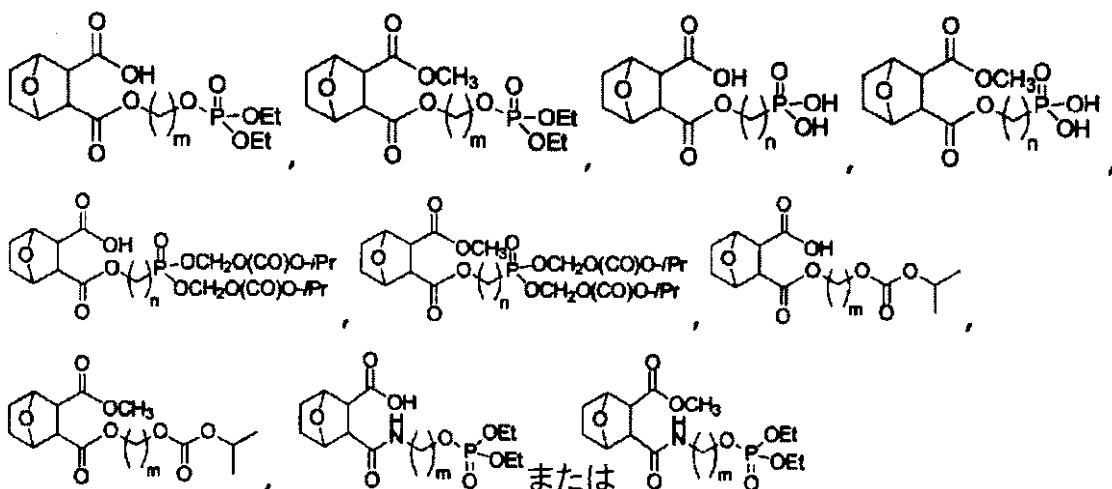
【0334】
 (ここで、
 それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、CH₃、CH₂CH₃、または CH(CH₃)₂ であり；
 Y は、
 【0335】
 【化116】



40

【0336】
 であり、ここで
 それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、および $m = 2 \sim 4$ であり、
 R_9 は、それぞれ独立して、H、CH₃、CH₂CH₃、または CH(CH₃)₂ である)
 を有する、化合物。
 【0337】
 いくつかの態様において、構造：
 【0338】

【化117】



10

20

30

40

【0339】

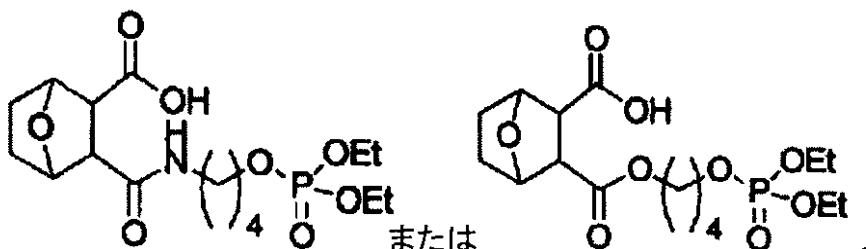
(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、化合物。

【0340】

いくつかの態様において、構造：

【0341】

【化118】



【0342】

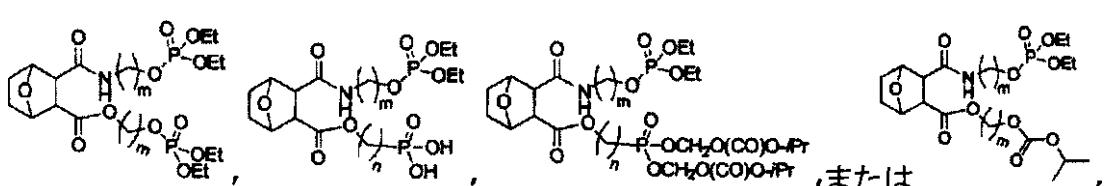
を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステル。

【0343】

いくつかの態様において、構造：

【0344】

【化119】



【0345】

(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、化合物。

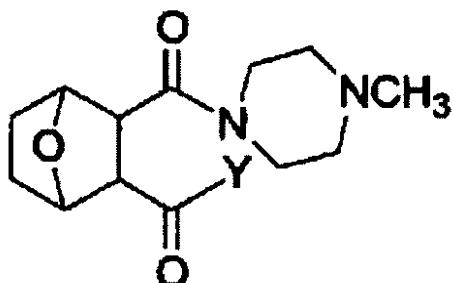
50

【0346】

いくつかの態様において、構造：

【0347】

【化120】



10

【0348】

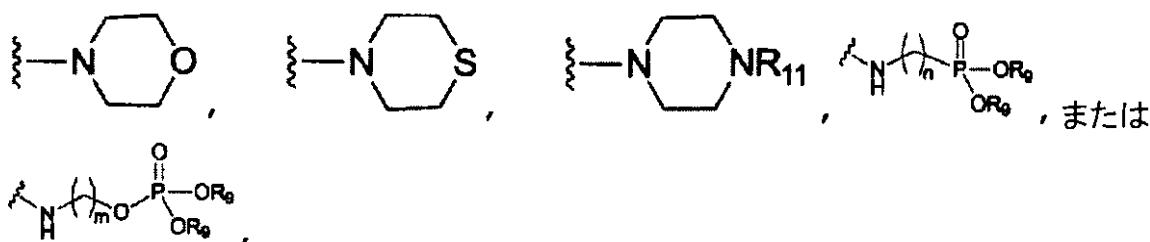
(ここで、

Yは、OR₁、OR₆、

【0349】

【化121】

20



30

【0350】

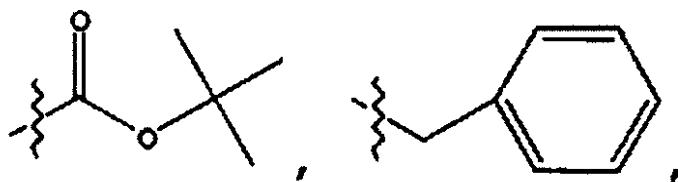
であり、

ここで、R₁は、C₂～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、またはC₂～C₂₀アルキニルであり、R₆は、アルキル-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O-P(=O)(OR₉)₂、アルキル-O(CO)-OR₁₀、アルキル-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂、またはアルキル-O-P(=O)(O-アルキル-O(CO)-OR₁₀)₂であり、R₉およびR₁₀は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、R₁₁は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、

【0351】

40

【化122】



【0352】

、 $\text{-CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{-CH}_2\text{COR}_{12}$ 、 -NHR_{12} 、または $\text{-NH}^+(\text{R}_1)_2$ であり、

R_{12} は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである
）

を有する、化合物。

【0353】

いくつかの態様において、

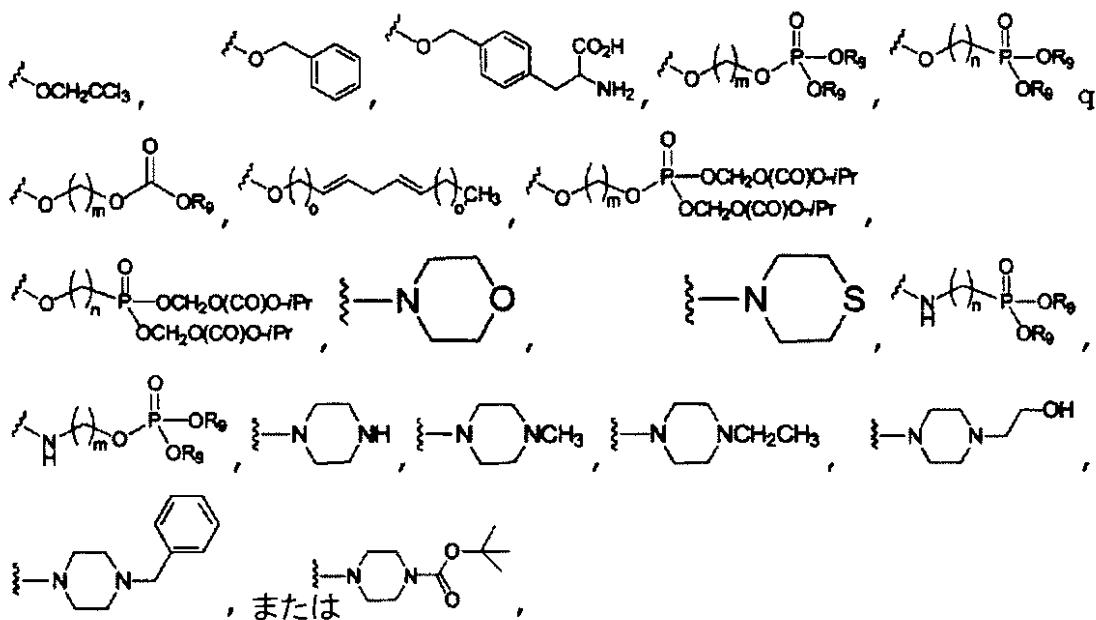
Yは、

【0354】

【化123】

10

20



30

40

【0355】

であり、

ここで、それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ 、 $o = 0 \sim 8$ および $o' = 0 \sim 6$ であり

、 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、化合物。

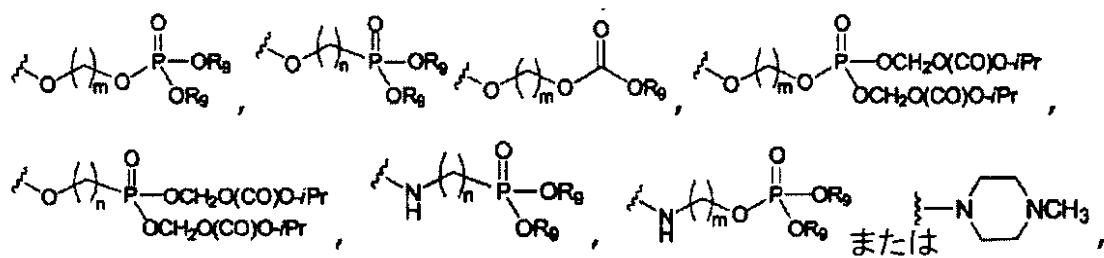
【0356】

いくつかの態様において、

Yは、

【0357】

【化124】



10

【0358】

であり、

ここで、それぞれ $n = 0 \sim 19$ 、 $m = 1 \sim 20$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである、化合物。

【0359】

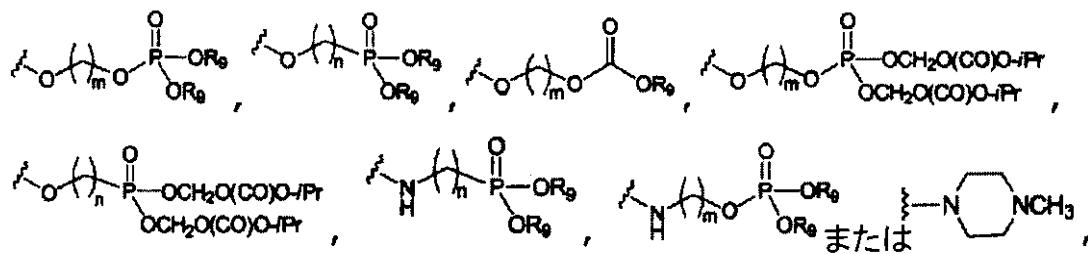
いくつかの態様において、

 Y は、

【0360】

【化125】

20



30

【0361】

であり、

それぞれ $n = 0 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ であり、 R_9 は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である、化合物。

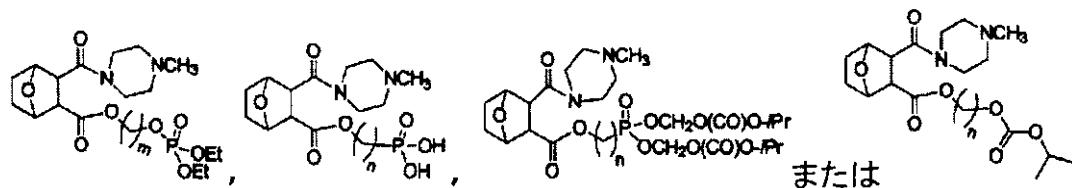
【0362】

いくつかの態様において、構造：

【0363】

【化126】

40



【0364】

50

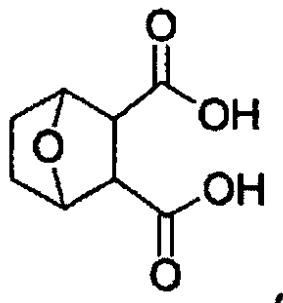
(ここで、それぞれ $n = 2 \sim 4$ 、 $m = 2 \sim 4$ である) を有する、化合物。

【0365】

さらに本発明は、癌を患う対象の処置方法であって、治療有効量の、構造：

【0366】

【化127】



10

【0367】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを投与して、それにより前記対象を処置することを含む方法を提供する。

20

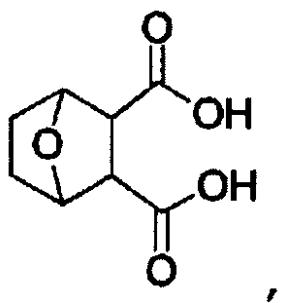
【0368】

さらに本発明は、癌を患うヒト対象における癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するための方法であって、

治療有効量の構造：

【0369】

【化128】



30

【0370】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを投与して、それにより、増殖を阻害するまたは癌細胞のアポトーシスを誘導することを含む方法に関する。

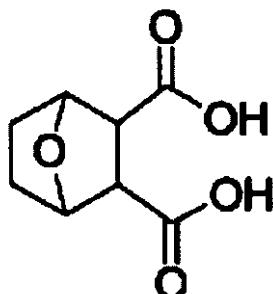
40

【0371】

さらに本発明は、対象における癌の処置に使用するための、構造

【0372】

【化129】



(エンドタール)

10

【0373】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルに関する。

【0374】

上記方法のいくつかの態様において、癌は、副腎皮質癌、膀胱癌、骨肉腫、子宮頸癌、食道、胆嚢、頭頸部癌、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腎臓癌、黒色腫、脾臓癌、直腸癌、甲状腺癌または喉頭癌から選択される。

20

【0375】

上記方法のいくつかの態様において、癌は、乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、脾臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病 (promyelocytic leukemia) から選択される。

【0376】

上記方法のいくつかの態様において、癌は乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、脾臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病 (promyelocytic leukemia) 、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫である。

30

【0377】

上記方法のいくつかの態様において、癌は、脳癌である。

【0378】

上記方法のいくつかの態様において、脳癌は、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髓膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫である。

【0379】

上記方法のいくつかの態様において、化合物は、抗癌作用因子と共に投与される。

【0380】

上記方法のいくつかの態様において、抗癌作用因子は、X線、電離放射線、DNA損傷剤、DNAインターカレート剤、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン (alitretinoin) 、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスピラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテバリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エ

40

50

ピルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトボシド、エトボシド、V P - 1 6 , エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フルクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストトレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシリ酸イマチニブ、インターフェロン 2 a、インターフェロン 2 b、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン (l e u c o v r i n)、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカブトブリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトイマイシン C、ミトタン、ミトキサンtron、フェンプロピオニ酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン 2 b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ミトラマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム (s a r g r m o s t i m)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM - 2 6 、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G - T G、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン (A T R A)、ウラシルマスター (r u a c i l m u s t a r d)、バルルビシン (b a l r u n i c i n)、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾレドロネートおよびゾレドロン酸から選択される。

10

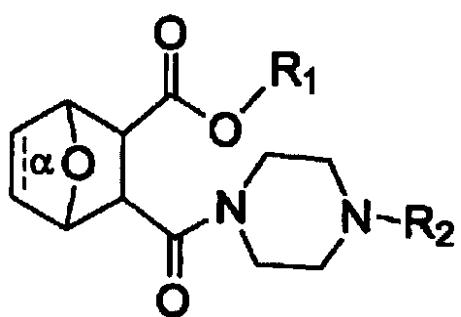
20

20

30

40

50



【0386】

(ここで、

結合 は、存在せず、または存在し、

R₁は、C₂～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、またはC₂～C₂₀アルキニルであり

、

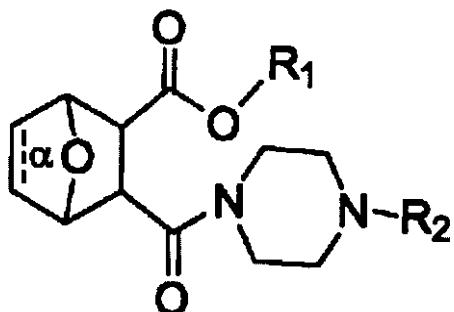
R_2 は、 H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (フェニル)、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (OH)、または $C(O)C(CH_3)_3$ である) を有する化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0387】

いくつかの態様において、構造：

【0388】

【化131】



10

【0389】

(ここで、

結合 は、存在せず、または存在し、

R_1 は、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり

、
 R_2 は、 H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (フェニル)、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (OH)、または $C(O)C(CH_3)_3$ である) を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

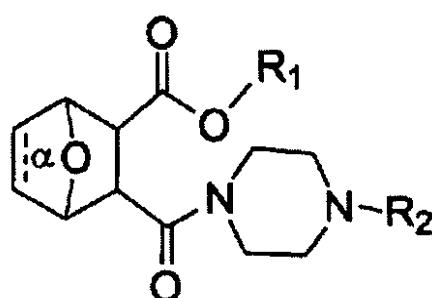
【0390】

いくつかの態様において、構造：

【0391】

【化132】

30



40

【0392】

(ここで、

結合 は、存在せず、または存在し、

R_1 は、 $C_4 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{20}$ アルキニルであり

、

50

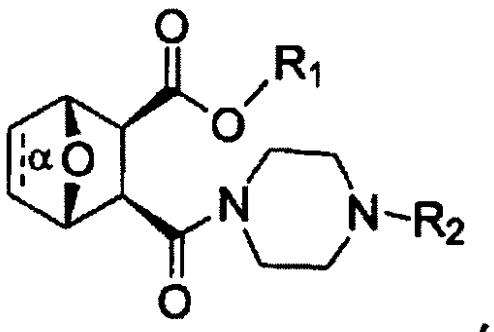
R_2 は、 H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (フェニル)、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (OH)、または $C(O)C(CH_3)_3$ である) を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

【0393】

いくつかの態様において、構造：

【0394】

【化133】



10

【0395】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

【0396】

いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (フェニル) である。いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (OH) である。 R_1 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $-C(O)C(CH_3)_3$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

20

【0397】

いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (フェニル) である。いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (OH) である。 R_3 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $-C(O)C(CH_3)_3$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

30

【0398】

いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (フェニル) である。いくつかの態様において、 R_1 は、 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル - (OH) である。 R_1 は、 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり； R_2 は、 $-C(O)C(CH_3)_3$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【0399】

いくつかの態様において、 R_1 は、 $-CH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、

50

- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

である、化合物。

【0400】

いくつかの態様において、 R_1 は、- CH_2CH_3 、または
- CH_2CH_3

である、化合物。

10

【0401】

いくつかの態様において、 R_2 は、- H、- CH_3 、- CH_2CH_3 、- CH_2 -フェニル
、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ 、または- $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$

である、化合物。

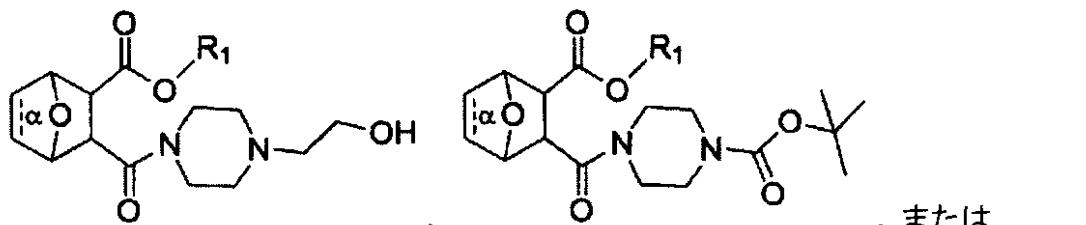
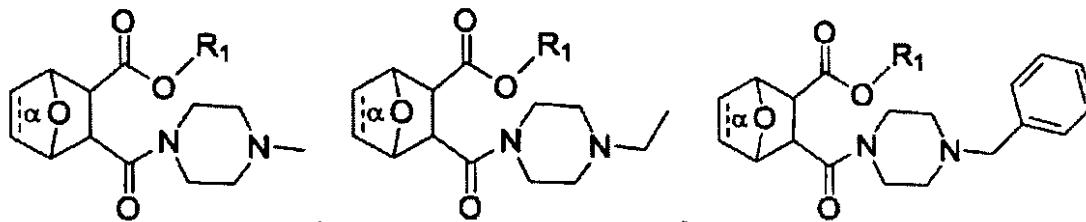
【0402】

いくつかの態様において、構造：

【0403】

【化134】

20



30



40

【0404】

を有する、化合物。

【0405】

上記化合物のいずれかのいくつかの態様において、

- R_1 は、- CH_2CH_3 、
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

50

- C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ C H₃、
 - C H₂ C H₃、
 - C H₂ C H₃、
 - C H₂ C H₃、
 - C H₂ C H₃、 または
 - C H₂ C H = C H C H₂ C H = C H C H₂ C H₂
 C H₂ C H₂ C H₃

である、化合物。

【0406】

10

いくつかの態様において、 が存在しない、化合物。

【0407】

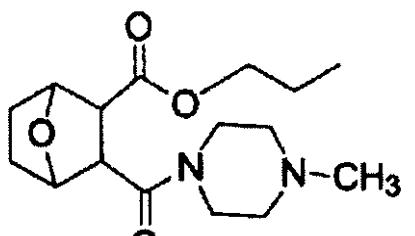
いくつかの態様において、 が存在する、化合物。

【0408】

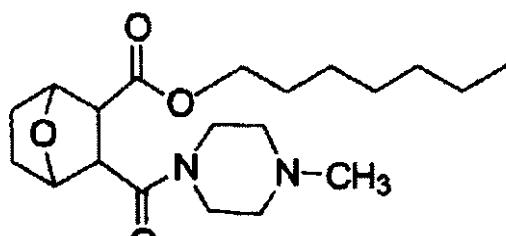
いくつかの態様において、構造：

【0409】

【化135】



, または



,

20

【0410】

30

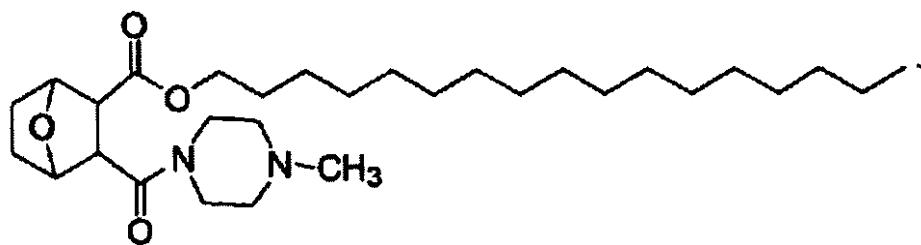
を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

【0411】

いくつかの態様において、構造：

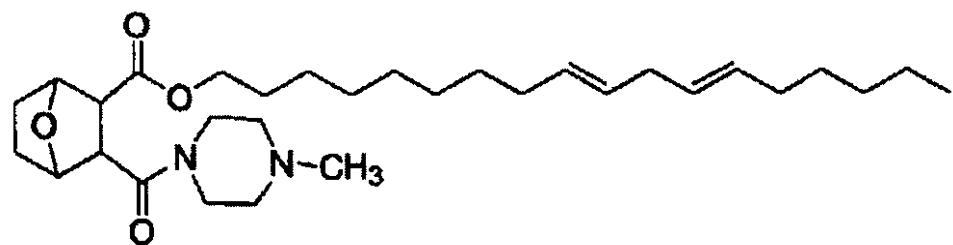
【0412】

【化136】



, または

10



,

20

【0413】

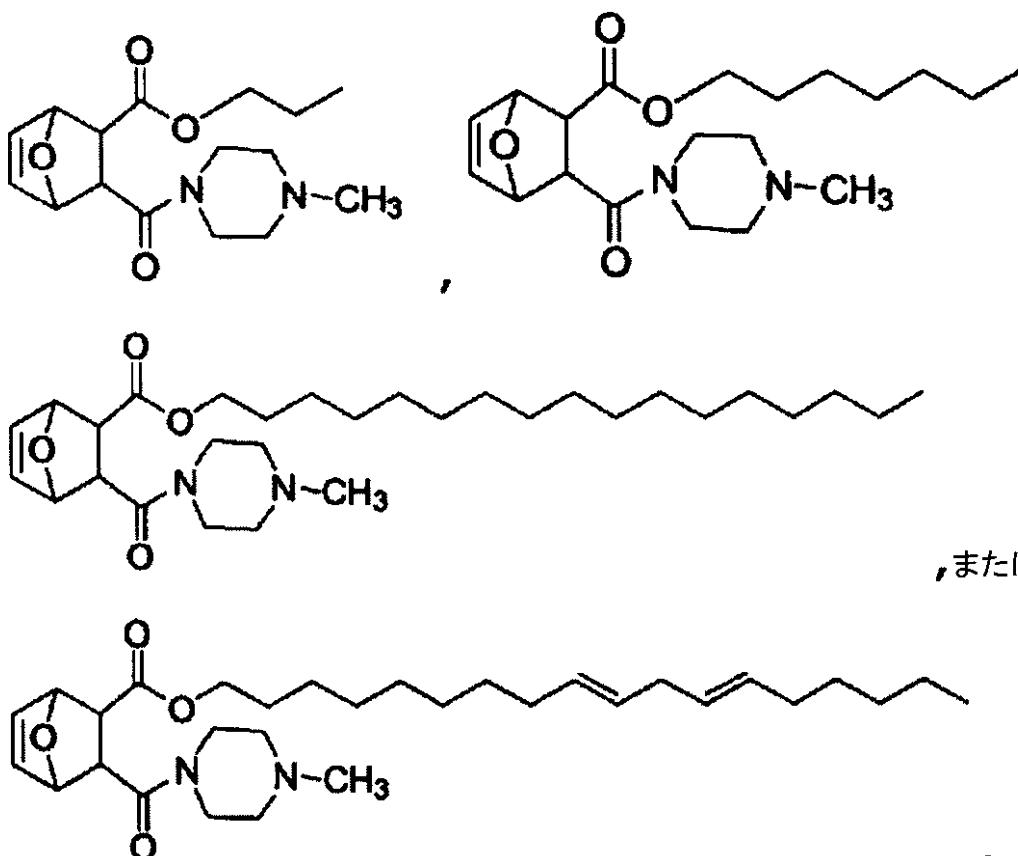
を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

【0414】

いくつかの態様において、構造：

【0415】

【化137】



【0416】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

30

【0417】

本発明は、本出願の化合物と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0418】

本発明は、本出願の化合物またはその医薬的に許容される塩と、抗癌作用因子と、少なくとも一つの医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0419】

いくつかの態様において、医薬的に許容される担体が、リポソームを含む、医薬組成物。

【0420】

いくつかの態様において、化合物がリポソームもしくはミクロスフェアに含まれているか、または化合物および抗癌作用因子がリポソームもしくはミクロスフェアに含まれている、医薬組成物。

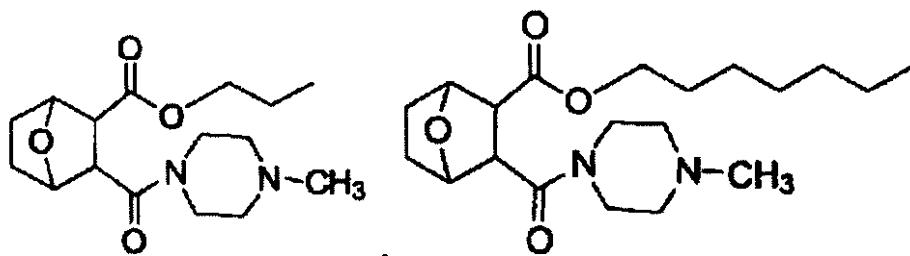
40

【0421】

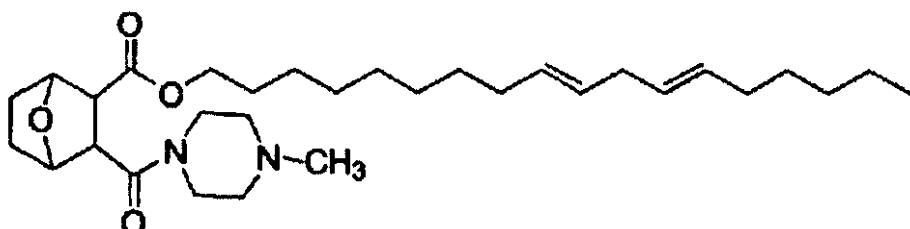
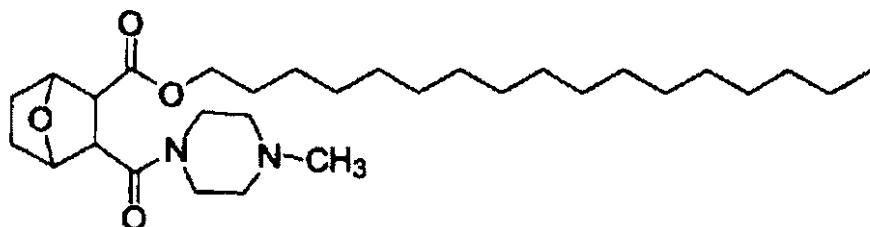
いくつかの態様において、化合物が、構造：

【0422】

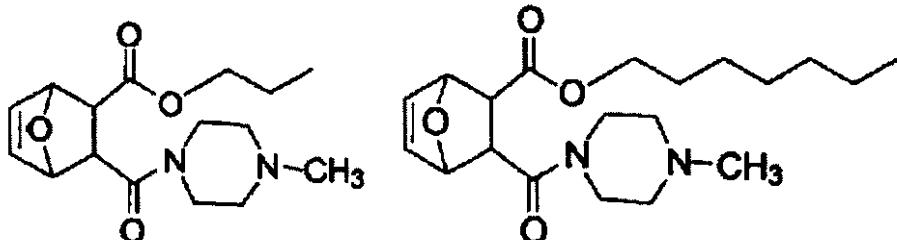
【化138】



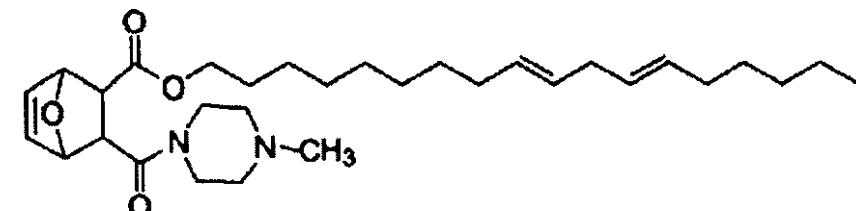
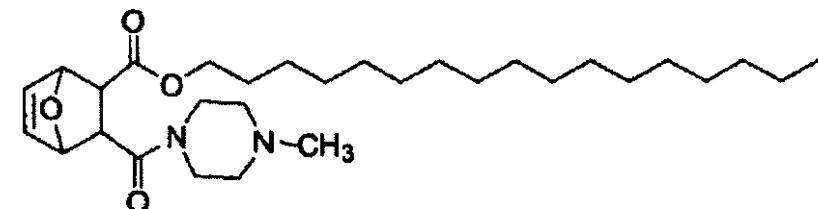
10



20



30



40

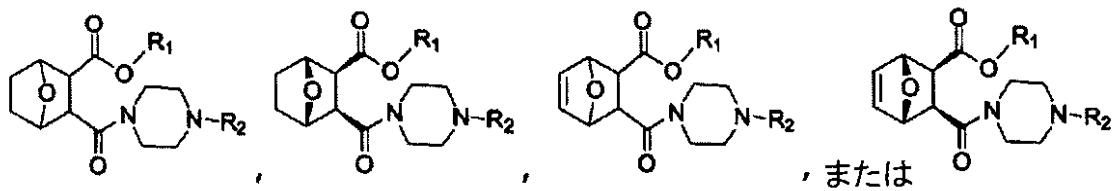
【0423】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩である、医薬組成物。

【0424】

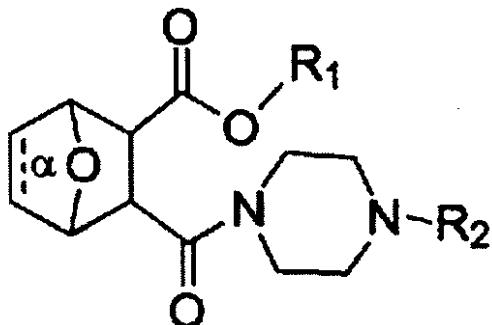
50

いくつかの態様において、構造：
 【0425】
 【化139】



10

【0426】
 を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。
 【0427】
 いくつかの態様において、構造：
 【0428】
 【化140】



20

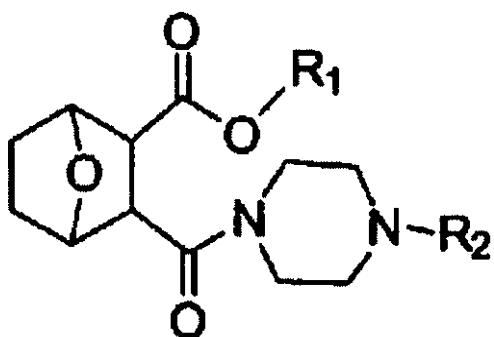
【0429】
 (ここで、
 結合は、存在せず、または存在し、
 R₁は、C₃～C₂₀アルキル、C₃～C₂₀アルケニル、またはC₃～C₂₀アルキニルであり
 、
 R₂は、H、C₁～C₁₂アルキル、C₁～C₁₂アルケニル、C₁～C₁₂アルキニル、C₁～
 C₁₂アルキル-(フェニル)、C₁～C₁₂アルキル-(OH)、またはC(O)C(C₃H₃)₃である)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

【0430】
 いくつかの態様において、構造：
 【0431】

30

40

【化141】



10

【0432】

(ここで、

 R_1 は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ アルケニルであり、 R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

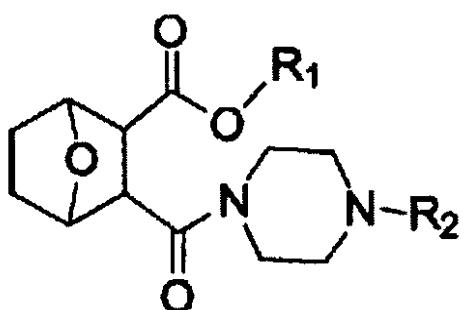
【0433】

20

いくつかの態様において、構造：

【0434】

【化142】



30

【0435】

(ここで、

 R_1 は、 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{20}$ アルケニルであり、 R_2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである)を有する化合物またはその医薬的に許容される塩。

40

【0436】

いくつかの態様において、抗癌作用因子が、DNA損傷剤、DNAインタークレート剤、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン(alitretinoin)、アロブリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスピラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシリ、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテパリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウ

50

ノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、VP-16、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシリ酸イマチニブ、インターフェロン 2a、インターフェロン 2b、イリノテカン、ラバチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン (leucovrin)、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトレキサート、メトキサレン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン 2b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ミトラマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム (sargramostim)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G-TG、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン (ATRA)、ウラシルマスター、バルルビシン (balurubicin)、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノstatt、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、アブラキサンおよびブレンツキシマブペドチンから選択される医薬組成物。

10

20

30

【0437】

本発明は、癌を患う対象の処置方法であって、治療有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む方法に関する。

【0438】

本発明は、癌を患う対象において抗癌作用因子の抗癌活性を増強させるための方法であって、本発明の化合物を、抗癌作用因子の抗癌活性を増強させるために有効な量で対象に投与することを含む方法に関する。

30

【0439】

本発明は、癌を患う対象の処置方法であって、

a) ある量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩と、

b) ある量の抗癌作用因子、

とを対象に周期的に投与することを含み、

ここで、一つに合わせたそれらの量は、それぞれを同じ量で単独で投与した場合よりも、対象を処置するのに効果的である、方法に関する。

40

【0440】

本発明は、癌を患う対象を処置するための組み合わせの調製における本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩および抗癌作用因子の使用であって、ある量の化合物およびある量の抗癌作用因子を同時にまたは同期的に投与する、使用に関する。

40

【0441】

本発明は、ある量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であって、アドオン治療として、または抗癌作用因子との同時的、同期的もしくは付隨的な組み合わせにより、癌を患う対象の処置に使用するための医薬組成物に関する。

50

【0442】

いくつかの態様において、癌を患う対象の処置におけるアドオン治療としてまたは抗癌作用因子との組み合わせにより使用するための、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩。

50

【0443】

いくつかの態様において、癌を患う対象の処置のための本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩および抗癌作用因子であって、化合物および抗癌作用因子を同時に、別個にまたは連続的に投与する、化合物またはその医薬的に許容される塩および抗癌作用因子。

【0444】

いくつかの態様において、癌を患う対象の処置において同時に、別個にまたは連続的に使用するための、ある量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩とある量の抗癌作用因子とを含む製品。

【0445】

いくつかの態様において、癌の処置に使用するための、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩。 10

【0446】

いくつかの態様において、癌の処置に使用するための、抗癌作用因子との組み合わせでの本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【0447】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、癌は、乳癌、結腸癌、大細胞肺癌、肺腺癌、小細胞肺癌、胃癌、肝臓癌、卵巣腺癌、胰臓癌、前立腺癌、前骨髄球性白血病 (promyelocytic leukemia) 、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、結腸直腸癌、卵巣癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫である。 20

【0448】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、癌は、脳癌である。

【0449】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、脳癌は、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、低悪性度びまん性星状細胞腫、退形成星状細胞腫、多形膠芽腫、乏突起星状細胞腫、上衣腫、髄膜腫、脳下垂体腫瘍、中枢神経系原発リンパ腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫またはびまん性内在性橋膠腫である。

【0450】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、対象の血液脳関門を通過する。 30

【0451】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、化合物および / または化合物の代謝物は、対象の血液脳関門を通過する。

【0452】

本発明は、ヒト対象における癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するための方法であって、

a) 癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するために有効な量の、本発明の化合物またはその塩と、

b) 癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するために有効な量の抗癌作用因子と 40

を対象に投与することを含む方法に関する。

【0453】

本発明は、翻訳制御される腫瘍タンパク質 (TCTP) を過剰発現しているヒト対象における癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するための方法であって、

a) 癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するために有効な量の、本発明の化合物またはその塩と、

b) 癌細胞の増殖を阻害するためまたはアポトーシスを誘導するために有効な量の抗癌作用因子と

を対象に投与することを含む方法に関する。 50

【0454】

上記方法のいくつかの態様において、癌細胞は、N-CoRを過剰発現していない。

【0455】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、抗癌作用因子は、X線または電離放射線から選択される。

【0456】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、抗癌作用因子は、DNA損傷剤、DNAインターラート剤、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤、紡錘体毒素、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン(*alitretinoin*)、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナキンラ、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシリ、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダルテバリンナトリウム、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エポエチン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、VP-16、エキセメスタン、クエン酸フェニタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン2a、インターフェロン2b、イリノテカン、ラバチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン(*leucovrin*)、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メガストロール、メルファラン、メルカブトブリニン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオニ酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、ペガデマーゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン2b、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピボブロマン、ブリカマイシン、ミトラマイシン、ボルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム(*sargramostim*)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、G-TG、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン(ATRA)、ウラシルマスター、バルルビシン(*balurubicin*)、ピンプラスチニン、ピンクリスチニン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、アブラキサンおよびブレンツキシマブベドチニンから選択される。

【0457】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、対象はヒトである。

【0458】

上記の方法、使用、医薬組成物、化合物または製品のいずれかのいくつかの態様において、化合物は、構造：

【0459】

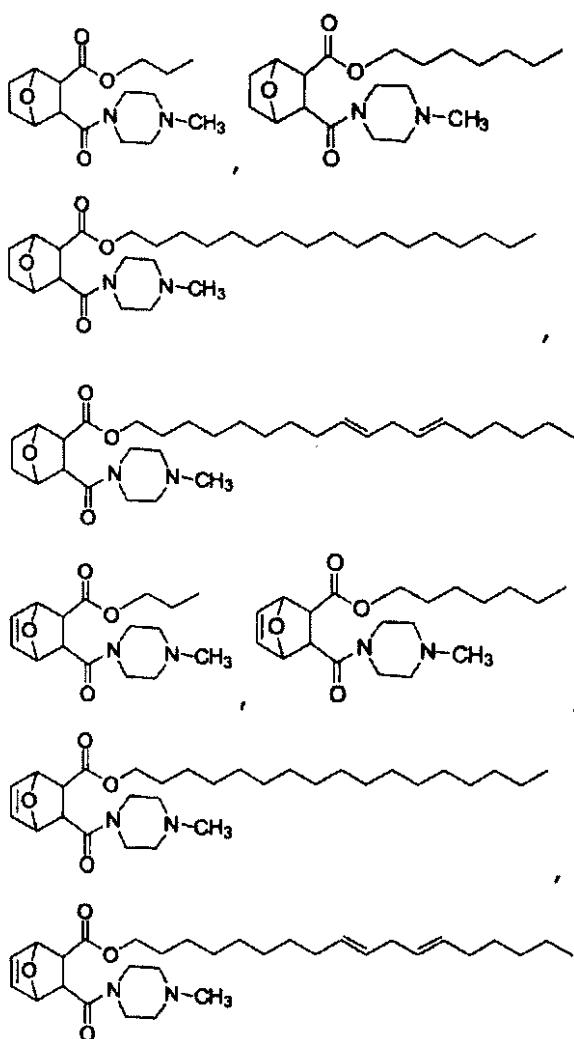
10

20

30

40

【化143】



10

20

30

【0460】

を有する、またはその化合物の医薬的に許容される塩である。

【0461】

上記方法のいずれかのいくつかの態様において、癌は、副腎皮質癌、膀胱癌、骨肉腫、子宮頸癌、食道癌、胆囊癌、頭頸部癌、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腎臓癌、黒色腫、脾臓癌、直腸癌、甲状腺癌または喉頭癌である。上記の方法のいずれかのいくつかの態様において、癌は、脳癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、および頭頸部癌から選択される。

40

【0462】

上記の方法または使用のいずれかのいくつかの態様において、対象はヒトである。

【0463】

一態様において、本発明の化合物を含む医薬組成物。一態様において、本発明の化合物と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【0464】

方法の一態様において、本発明の化合物は、対象におけるPP2A活性を阻害する。方法の一態様において、本発明の化合物は、対象の脳におけるPP2A活性を阻害する。方法の一態様において、本発明の化合物は、対象の血液脳関門を通過する。

【0465】

50

いくつかの態様において、本発明の化合物は、化合物 100 のエステル誘導体であり、化合物 100 のプロドラッグとして作用する。

【0466】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、100 のエステル誘導体であり、血清エステラーゼおよび / または脳エステラーゼによって 100 に変換可能なプロドラッグとして作用する。

【0467】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、化合物 100 の誘導体であり、エンドタールのプロドラッグとして作用する。

【0468】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、化合物 100 の誘導体であり、血清エステラーゼおよび / または脳エステラーゼによってエンドタールに変換可能なプロドラッグとして役立つ。

【0469】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、化合物 100 の誘導体であり、血液脳関門を通過し、エンドタールを脳へ送達させるプロドラッグとして役立つ。

【0470】

エンドタールのプロドラッグの投与は、対象の標的細胞へのエンドタールの送達において、エンドタール自体の投与よりも効率がよい。

【0471】

エンドタールの代謝プロファイルは、エンドタールのプロドラッグの投与が、対象の標的細胞へのエンドタールの送達において、エンドタール自体の投与よりも効率がよいというものである。

【0472】

いくつかの態様において、化合物がインビボで化合物 100 にまず変換され、次いでインビボでエンドタールに変換される、方法。

【0473】

本明細書に開示の化合物は、エンドタールのプロドラッグとして作用し、1つまたは2つの酸基をアミドまたはエステル部分でマスキングすることによって代謝が変化している。プロドラッグの設計により、毒性が低減され、対象におけるエンドタールの全身曝露が増加する。

【0474】

送達方法のいくつかの態様において、化合物と医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【0475】

本明細書で使用する場合、疾患に関連する「症状」は、疾患に関連する任意の臨床上または実験室上の徵候を含み、対象が知覚または確認可能なものに限定されない。

【0476】

本明細書で使用する場合、「疾患の処置」、「損傷の処置」、または、例えばある疾患を「処置すること」は、疾患もしくは損傷またはその疾患もしくは損傷に関連する症状もしくは状態の、阻害、逆行または停滞を包含する。

【0477】

本明細書で使用する場合、疾患の「阻害」は、対象における疾患の進行および / または疾患の合併症を予防または軽減することを包含する。

【0478】

本明細書で使用する場合、「N - C o R を過剰発現していること」は、試験された組織の細胞内で発現された核内受容体コリプレッサー (N - C o R) のレベルが、同様の条件で同じ種類の組織の標準的正常細胞を測定したレベルと比較して、上昇していることを意味する。本発明の核内受容体コリプレッサー (N - C o R) は、DNA - 結合甲状腺ホルモン受容体 (T3R) およびレチノイシン酸受容体 (RAR) (米国特許第 6,949,650)

10

20

30

40

50

24号、Liu et al.)のリガンド結合ドメインに結合する任意の分子であつてよい。N-CoRを過剰発現する腫瘍の例としては、多形膠芽腫、乳癌(Myers et al. 2005)、結腸直腸癌(Giannini and Cavallini 2005)、小細胞肺癌(Waters et al. 2004)または卵巣癌(Havrilesky et al. 2001)が挙げられる。

【0479】

本明細書で使用する場合、「アルキル」は、分枝と直鎖の両方の特定された数の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を包含することが意図される。したがって、「C₁～C_nアルキル」などのC₁～C_nは、直鎖状または分枝の配置の1、2...n-1またはn個の炭素原子を有する基を包含すると定義され、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチルなどが挙げられる。一態様は、C₁～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルキル、C₃～C₂₀アルキル、C₄～C₂₀アルキルなどであつてもよい。一態様は、C₁～C₃₀アルキル、C₂～C₃アルキル、C₃～C₃₀アルキル、C₄～C₃₀アルキルなどであつてもよい。「アルコキシ」は、酸素ブリッジを介して結合している上記のアルキル基を表す。

【0480】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分枝の非芳香族炭化水素ラジカルを指し、非芳香族炭素-炭素二重結合が最大限可能な数まで存在してもよい。したがって、C₂～C_nアルケニルは、1、2...n-1またはn個の炭素原子を有する基を含むと定義される。例えば、「C₂～C₆アルケニル」は、2、3、4、5または6個の炭素原子と、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、例えばC₆アルケニルの場合は、それぞれ最大3個の炭素原子-炭素原子を有する、アルケニルラジカルを意味する。アルケニル基は、エテニル、プロペニル、ブテニルおよびシクロヘキセニルを含む。アルキルに関して上述したように、アルケニル基の直鎖状または分枝部分または環状部分は二重結合を含んでいてもよく、置換されたアルケニル基が示されている場合は置換されていてもよい。一態様は、C₂～C₁₂アルケニル、C₃～C₁₂アルケニル、C₂～C₂₀アルケニル、C₃～C₂₀アルケニル、C₂～C₃₀アルケニルまたはC₃～C₃₀アルケニルであつてもよい。

【0481】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、非芳香族炭素-炭素三重結合が最大限可能な数まで存在してもよい直鎖または分枝の炭化水素ラジカルを指す。したがって、C₂～C_nアルキニルは、1、2...n-1またはn個の炭素原子を有する基を含むと定義される。例えば、「C₂～C₆アルキニル」は、2もしくは3個の炭素原子と1つの炭素原子-炭素原子三重結合、または4もしくは5個の炭素原子と最大2つの炭素原子-炭素原子三重結合、または6個の炭素原子と最大3つの炭素原子-炭素原子三重結合を有するアルキニルラジカルを意味する。アルキニル基としては、エチニル、プロピニル、およびブチニルが挙げられる。アルキルに関して上述したように、アルキニル基の直鎖状または分枝部分は、三重結合を含んでいてもよく、置換アルキニル基が示されている場合は置換されていてもよい。一態様は、C₂～C_nアルキニルであつてもよい。一態様は、C₂～C₁₂アルキニル、C₃～C₁₂アルキニル、C₂～C₂₀アルキニル、C₃～C₂₀アルキニル、C₂～C₃₀アルキニル、またはC₃～C₃₀アルキニルであつてもよい。

【0482】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、任意の安定な単環式または二環式炭素環であつて、各環が最大で10個までの原子を有し、少なくとも1つの環が芳香環である炭素環を意味することを意図している。そのようなアリール要素の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントリルまたはアセナフチルが挙げられる。アリール置換基が二環式で1つの環が非芳香環である場合、結合は芳香環を介すると理解される。本発明に包含される置換されたアリールとしては、任意の適切な位置にアミン、置換されたアミン、アルキルアミン、ヒドロキシおよびアルキルヒドロキシを有する置換基が挙げられ、ここでアルキルアミンおよびアルキル

10

20

30

40

50

ヒドロキシの「アルキル」部分は、上記で定義される $C_2 \sim C_n$ アルキルである。置換されたアミンは、上記に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル (alkynyl) またはアリール基で置換されていてもよい。

【0483】

アルキル、アルケニル、アルキニル、およびアリール置換基は、他に特に明記がない限り、無置換であっても無置換であってもよい。例えば、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、OH、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、ジアルキルアミノ、またはヘテロシクリル、例えば、モルホリニル、ピペリジニルなどから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0484】

本発明の化合物において、アルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1 つ以上の水素原子を、本明細書に記載の水素以外の基で可能な程度まで置き換えることによってさらに置換されていてもよい。これらの基としては、限定されないが、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、シアノおよびカルバモイルが挙げられる。

【0485】

本明細書で使用する場合、用語「置換された」は、所与の構造が、上記で定義されるアルキル、アルケニル、またはアリール基でありうる置換基を有することを意味する。この用語は、指定された置換基による複数回の置換を含むと認められる。複数の置換部分が開示されているまたは請求の範囲に記載されている場合、置換化合物は、独立して、開示されたまたは特許請求の範囲に記載された置換部分で 1 回または複数回置換されていてもよい。独立して置換されているとは、(2 つ以上の) 置換基が同じであっても異なっていてもよいことを意味する。

10

【0486】

置換基の例としては、上記に記載した官能基、およびハロゲン(つまり、F、Cl、Br および I)；アルキル基、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、tert-ブチル、およびトリフルオロメチル；ヒドロキシル；アルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、およびイソプロポキシ；アリールオキシ基、例えばフェノキシ；アリールアルキルオキシ、例えばベンジルオキシ(フェニルメトキシ) および p-トリフルオロメチルベンジルオキシ(4-トリフルオロメチルフェニルメトキシ)；ヘテロアリールオキシ基；スルホニル基、例えばトリフルオロメタンスルホニル、メタンスルホニルおよび p-トルエンスルホニル；ニトロ、ニトロシル；メルカプト；スルファニル基、例えばメチルスルファニル、エチルスルファニルおよびプロピルスルファニル；シアノ；アミノ基、例えばアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノおよびジエチルアミノ；ならびにカルボキシルが挙げられる。複数の置換部分が開示されているまたは特許請求の範囲に記載されている場合、置換化合物は、独立して、開示されているまたは請求の範囲に記載されている置換部分で 1 回または複数回置換されていてもよい。独立して置換されているとは、(2 つ以上の) 置換基が同じであっても異なるあってもよいことを意味する。

20

【0487】

本発明の化合物において、置換基は、他に具体的に定義されていない限り、置換されていてもよく無置換であってもよい。

30

【0488】

本発明の化合物において、アルキル、ヘテロアルキル、単環式、二環式、アリール、ヘテロアリールおよび複素環基は、1 つ以上の水素原子が代替的に水素以外の基に置き換わることによってさらに置換されていてもよい。これらは、限定されないが、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、シアノまたカルバモイルを包含する。

40

【0489】

本発明の化合物における置換基および置換パターンは、化学的に安定で、容易に入手可能な出発物質から、当技術分野で公知の技術ならびに下記に記載の方法により速やかに合成できる化合物が得られるように、当業者が選択できると理解される。置換基がそれ自体

50

、1より多くの置換基で置換されている場合、安定な構造が得られる限り、これらの複数の基は同じ炭素上または異なる炭素上にあってもよいと理解される。

【0490】

本明細書で使用する場合、「化合物」は、タンパク質、ペプチド、またはアミノ酸を含まない小分子である。

【0491】

本明細書で使用する場合、「単離された」化合物は、積極的な単離操作により粗反応混合物または天然源から単離された化合物である。単離操作には、混合物または天然源の他の成分から化合物を分離することが必要であり、いくらかの不純物、未知の複製生物、および残る可能性がある残余量の他の成分を伴う。精製は、単離の積極的操作の一例である。

10

【0492】

「対象に投与すること」または「(ヒト)患者に投与すること」は、医薬、薬物、または療法を、緩和のため、治癒のため、または病態、例えば病理学的状態に関連する症状の軽減のために、対象/患者に与えること、施すこと、または適用することを意味する。投与は、周期的投与であってもよい。本明細書で使用する場合、「周期的投与」は、一定の期間で分けられた繰り返し/反復的投与を意味する。投与の間の時間は、好ましくは、始終一定である。周期的投与としては、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、毎週、週に2回、週に3回、週に4回などが挙げられる。

20

【0493】

本明細書で使用する場合、薬剤を「投与すること」は、当業者に周知の任意の様々な方法または送達システムを使用して実施してもよい。投与は、例えば、経口的に、非経口的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下に、筋肉内に、直腸内に、経口腔的に、鼻腔内に、リポソームで、吸入により、腔内に、眼内に、局所送達で、皮下に、脂肪内に、関節内に、くも膜下腔内に、大脳室内もしくは脳室内に(*intraventricularly*)、腫瘍内に、大脳実質内にもしくは脳実質内に実施することができる。

30

【0494】

本明細書で使用する場合、「組み合わせ」は、同時または同期投与のいずれかにより治療で使用される試薬の取り合せを意味する。同時投与は、化合物と抗癌作用因子との混合物(純粋混合物、懸濁液、乳化液、または他の物理的組み合わせのいずれでもよい)の投与を指す。組み合わせは、混合物であってもよく、投与直前に組み合わせられる別個の容器(container)であってもよい。付随的投与は、各々単独の場合の活性と比較して相乗的活性が観察されるほど十分に近い時間で別々に投与されることを指す。

40

【0495】

本明細書で使用する場合、「付随的投与」または「付随的に」投与することは、所要の2つの薬剤の投与が、各薬剤の個々の治療的効果をオーバーラップさせるために十分に時間的に近接して投与されることを意味する。

【0496】

本明細書で使用する場合、「アドオン」または「アドオン治療」は、治療に使用する試薬の取り合せであって、この場合に対象は、1つまたは複数の試薬からなる第1の処置レジメンが開始された後、異なる1つまたは複数の試薬からなる第2の処置レジメンが第1の処置レジメンに追加して開始され、したがって、治療に使用される試薬の全てが一度に同時に開始されない、治療を受ける。

40

【0497】

通常使用されるいくつかの医薬担体を利用する以下の送達システムが使用されてよいが、これらは本発明に従って投与される組成物について構想される多くの可能な送達システムの単なる例示にすぎない。

50

【0498】

注射可能な薬物送達システムとしては、例えば、溶液、懸濁液、ゲル、ミクロスフェアおよび高分子注射液が挙げられ、これらのシステムには、賦形剤、例えば、可溶性改変剤

(例えばエタノール、プロピレングリコールおよびスクロース)ならびにポリマー(例えばポリカプリラクトンおよびPLGAのポリマー)が含まれていてもよい。

【0499】

他の注射可能な薬物送達システムとしては、溶液、懸濁液、ゲルが挙げられる。経口送達システムとしては、錠剤およびカプセルが挙げられ、これらのシステムには、賦形剤、例えば結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン(polyvinyl pyrrolidone)、他のセルロース系材料およびデンプン)、希釈剤(例えば、ラクトースおよび他の糖類、デンプン、リン酸二カルシウムおよびセルロース系材料)、崩壊剤(例えば、デンプンポリマーおよびセルロース系材料)ならびに滑沢剤(例えば、ステアリン酸塩およびタルク)が含まれていてもよい。

10

【0500】

埋め込み可能システムとしては、ロッドおよびディスクが挙げられ、これらのシステムには賦形剤、例えばPLGAおよびポリカプリラクトン(polycaprolactone)が含まれていてもよい。

【0501】

経口送達システムとしては、錠剤およびカプセルが挙げられる。これらのシステムには、賦形剤、例えば、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン(polyvinyl pyrrolidone)、他のセルロース系材料およびデンプン)、希釈剤(例えば、ラクトースおよび他の糖類、デンプン、リン酸カルシウムおよびセルロース系材料)、崩壊剤(例えば、デンプンポリマーおよびセルロース系材料)ならびに滑沢剤(例えば、ステアリン酸塩およびタルク)が含まれていてもよい。

20

【0502】

経粘膜送達システムとしては、パッチ、錠剤、坐剤、ペッサリー、ゲルおよびクリームが挙げられ、これらのシステムには、例えば、賦形剤、例えば溶解剤およびエンハンサー(例えば、プロピレングリコール、胆汁酸塩およびアミノ酸)、ならびに他のビヒクル(例えば、ポリエチレンジリコール、脂肪酸エステルおよび誘導体、ならびに親水性ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒアルロン酸)が含まれていてもよい。

【0503】

皮膚送達システムとしては、例えば、水性および非水性のゲル、クリーム、複数のエマルジョン、マイクロエマルジョン、リポソーム、軟膏、水性および非水性の溶液、ローション、エアロゾル、炭化水素基剤およびパウダーが挙げられ、これらのシステムには、賦形剤、例えば、溶解剤、浸透促進剤(例えば、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪アルコールおよびアミノ酸)および親水性ポリマー(例えば、ポリカルボフィル、およびポリビニルピロリドン)が含まれていてもよい。一態様において、医薬的に許容される担体は、リポソームまたは経皮促進剤である。

30

【0504】

復元可能な送達システムのための溶液、懸濁液、および粉末には、ビヒクル、例えば懸濁化剤(例えば、ゴム、ザンタン(zanthans)、セルロース系物質、および糖類)、湿润剤(例えば、ソルビトール)、溶解剤(例えばエタノール、水、PEGおよびプロピレングリコール)、界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、Spans、Tweens、およびセチルピリジン)、保存剤、および酸化防止剤(例えば、パラベン、ビタミンEおよびC、ならびにアスコルビン酸)、固結防止剤、被覆剤およびキレート剤(例えば、EDTA)が含まれていてもよい。

40

【0505】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される担体」は、ヒトおよび/または動物に対して不適当な有害副作用(例えば、毒性、炎症、およびアレルギー反応)を与えることなく、合理的な利益/リスク比に見合った、適切に使用することができる担体または賦形剤を指す。それらは、対象に直接化合物を送達するための、医薬的に許容される溶媒、懸濁化剤、またはビヒクルであってもよい。

50

【0506】

本発明の方法で使用される化合物は、塩の形態であってもよい。本明細書で使用する場合、「塩」は、化合物の酸性または塩基性塩を調製するような改変されたその化合物の塩である。感染または疾患を処置するために使用される化合物の塩において、塩は医薬的に許容される塩である。医薬的に許容される塩の例としては、限定されないが、塩基性残基、例えばアミン、の無機もしくは有機酸塩；酸性残基、例えばフェノール、のアルカリまたは有機性塩類が挙げられる。塩は、有機酸を使用して作られるものでも無機酸を使用して作られるものでもよい。そのような酸の塩としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコビル酸塩などが挙げられる。フェノラート塩は、アルカリ土類金属塩、ナトリウム、カリウムまたはリチウム塩である。用語「医薬的に許容される塩」は、これらに関連して、本発明の化合物の相対的に非毒性の無機および有機の酸または塩基付加塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物の最終単離および精製の間にインサイチューで調製することができ、または個別に本発明の精製された化合物の遊離の塩基または遊離の酸形態を適切な有機もしくは無機の酸もしくは塩基と反応させて、形成された塩を単離することによって調製することもできる。代表的な塩類としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシリ酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩(naphthylate)、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩およびラウリルスルホン酸塩などが挙げられる(例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19参照)。

【0507】

本明細書で使用する場合、ミリグラムで規定される薬剤の「量」または「用量」は、医薬品の形態にかかわらず、医薬品に存在する薬剤のミリグラムを指す。

【0508】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」または「有効量」は、本発明の様式に従って使用した場合に、有害な副作用(例えば、毒性、炎症、またはアレルギー反応)を生じさせることなく所望の治療的效果を生じさせるために十分な、合理的な利益/リスク比に見合った成分の量を指す。特定の有効量は、処置される特別の条件、患者の健康状態、処置される哺乳動物の種類、処置期間、併用される治療(もしあれば)の性質、採用する特定の処方、および化合物またはその誘導体の構造などの因子によって変動する。

【0509】

本明細書に示される範囲は、範囲内の全ての整数および0.1単位、ならびにその部分範囲を包含すると理解される。例えば、77~90%の範囲は、77、78、79、80および81%などの開示である。

【0510】

本明細書で使用する場合、「約」は、示される数に関して、示される値の+1%から-1%の範囲を含む。それゆえ、例として、約100mg/kgは、99.99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9、100.1、100.2、100.3、100.4、100.5、100.6、100.7、100.8、100.9および101mg/kgを包含する。したがって、約100mg/kgは、一様において、100mg/kgを包含する。

【0511】

パラメータの範囲が示されている場合、範囲内の全ての整数、およびその10分の1も本発明により提供されていると理解される。例えば「0.2~5mg/kg/day」は、0.2mg/kg/day、0.3mg/kg/day、0.4mg/kg/day、0.5mg/kg/day、0.6mg/kg/dayなどで、最大5.0mg/kg/dayの開示である。

【0512】

10

20

30

40

50

本明細書に開示されている各態様は、他の開示された態様にそれぞれ適用されうることを目的とする。したがって、本明細書に開示された様々な要素の全ての組み合わせは、本発明の範囲内である。

【0513】

本発明は、以下の実験的詳細を参考することによって一層よく理解されるが、当業者であれば、詳述された特定の実験が、後に続く特許請求の範囲により完全に記載されている本発明の、単なる例示にすぎないことを容易に認識するであろう。

【0514】

[実施例]

実験の詳細

略語

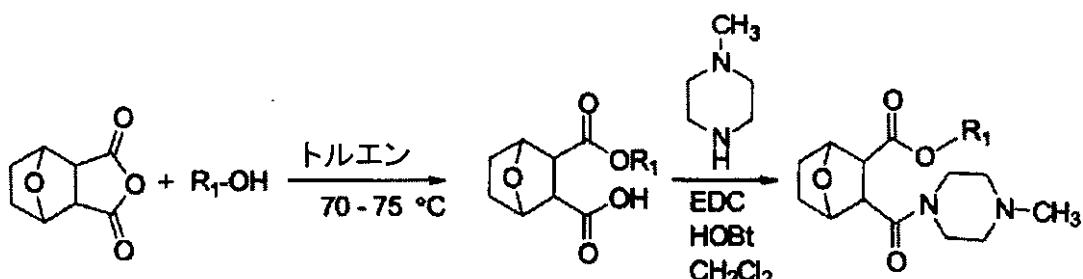
A C N - アセトニトリル；A U C_{last} - 時間 0 から最終定量濃度までの濃度 - 時間曲線下面積；A U C_{INF} - 時間 0 から無限時間までの濃度 - 時間曲線下面積；B Q L - 定量限界未満；C L - クリアランス；C_{max} - 最大血漿濃度；h r または H r - 時間；I V - 静脈内；k g - キログラム；L - リットル；L C - 液体クロマトグラフィー；L L O Q - 定量下限；M e O H - メタノール；m g - ミリグラム；M S - 質量分析；N H₄O A c - 酢酸アンモニウム；P K - 薬物動態 P O - 経口；S D 標準偏差；t_{1/2} - 終末半減期；T_m_{ax} - 最大血漿濃度に達するまでの時間；V_{ss} - 定常状態での分布容積

材料および方法

アルキルエステルの一般的調製方法

【0515】

【化144】



【0516】

エキソ - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸無水物 (5 0 . 0 m m o l) とトルエン中の適切なアルキルアルコール (1 1 0 . 0 m m o l) との混合物を 7 0 ~ 7 5 ℃ で一晩加熱する。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、粗固体を 2 0 m L のイソプロピルエーテルと共に加熱しながら粉碎し、濾過して、固体を得る。アルキルエステルの塩化メチレンとの混合物に、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5 m m o l) を添加し、次いで N - メチルピペラジン (2 0 0 m m o l) および E D C (7 5 m m o l) を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発により乾燥させる。生成物をカラムクロマトグラフィーと再結晶によって精製する。

【0517】

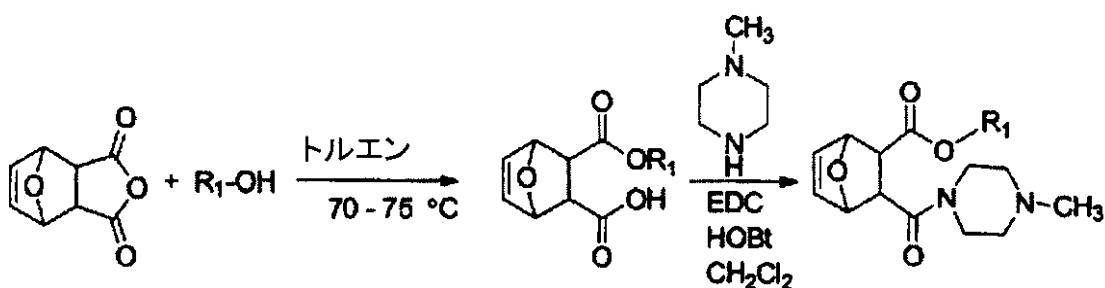
10

20

30

40

【化145】



【0518】

エキソ - 3 , 6 - エポキシ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロフタル酸無水物 (50 . 0 mmol) と適切なアルキルアルコール (110 . 0 mmol) のトルエン中の混合物を 70 ~ 75 ℃ で一晩加熱する。反応混合物をロータリーエバボレータで濃縮し、粗固体を 20 mL のイソプロピルエーテルを用いて加熱しながら粉碎し、濾過して、固体を得る。アルキルエステルの塩化メチレンとの混合物に、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5 mmol) 、次いで N - メチルピペラジン (200 mmol) および EDC (75 mmol) を加える。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発により乾燥させる。生成物を、カラムクロマトグラフィーと再結晶によって精製する。

20

【0519】

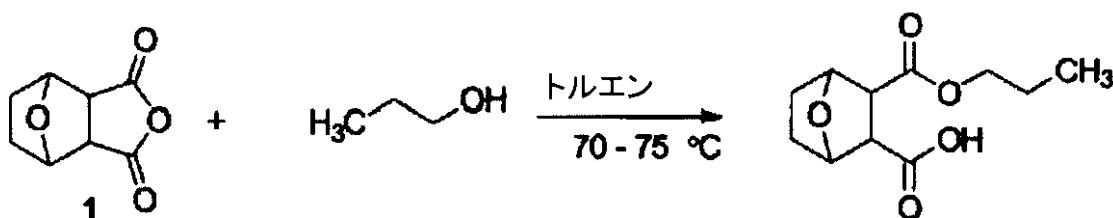
プロピルエステルの調製

7 - オキサ - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸モノプロピルエス

テル :

【0520】

【化146】



【0521】

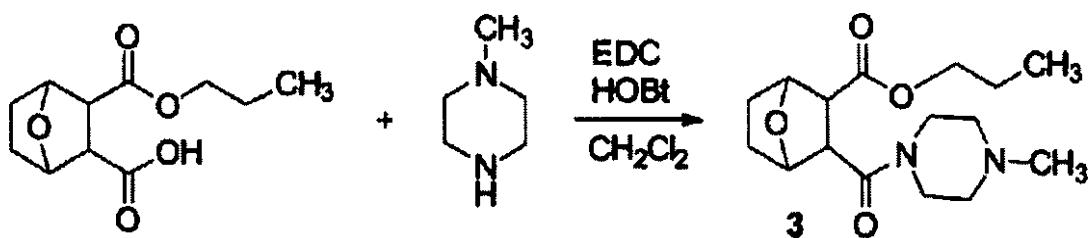
エキソ - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸無水物 (1 , 8 . 4 g , 50 . 0 mmol) と 20 mL のトルエン中 n - プロパノール (6 . 6 g , 110 . 0 mmol) との混合物を 70 ~ 75 ℃ で一晩加熱した。反応混合物をロータリーエバボレータで濃縮し、粗固体を 20 mL のイソプロピルエーテルを用いて加熱しながら粉碎した。これを氷浴中で冷却し、濾過して、プロピルエステルを白色固体として得た (8 . 5 g , 75 %) 。¹H NMR (, ppm, CDCl₃, 300 MHz) 4.97 - 4.87 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

40

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 7 - オキサ - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸プロピルエステル (3 , 化合物 153) :

【0522】

【化147】



【0523】

プロピルエステル3(5.00g、22.3mmol)の塩化メチレンとの混合物に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.30g、2.23mmol)を添加し、次いでN-メチルビペラジン(4.525g、100.16mmol)およびEDC(5.19g、33.45mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発により乾燥させた。生成物を、カラムクロマトグラフィーで塩化メチレン中5%メタノールを用いて精製し、5.9gの油を得た。0~5でジクロロメタンおよびヘキサンから再結晶して結晶化固体を得た。これを濾過して純粋なエステル3を得た(5.1g、71%)。¹H NMR(, ppm, CDCl₃, 300 MHz) 4.91 (bs, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.51 - 3.71 (m, 3H), 3.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.29 (m, 5H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.62 (q, J=7.2, 7.2, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5, 3H). mp = 94 - 95. ESI-MS (m/z): 311.2 [M+H]⁺.

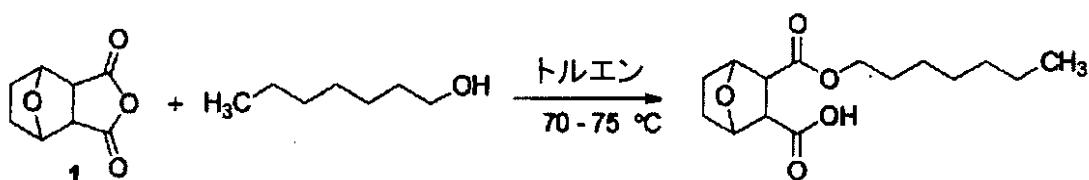
ヘプチルエステルの調製

7-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3ジカルボン酸モノヘプチルエス

【0524】

【化148】

20



30

【0525】

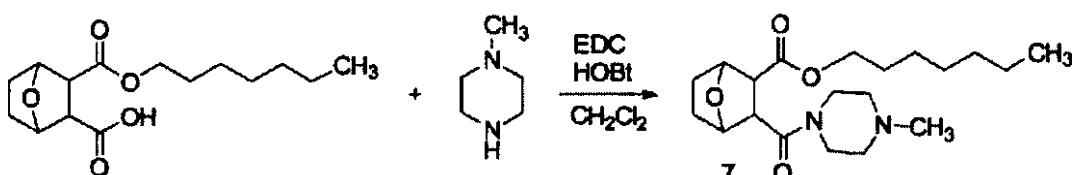
エキソ-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸無水物(1、8.4g、50.0mmol)と20mLのトルエン中n-ヘプチルアルコール(6.6g、57.6mmol)との混合物を約75で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗固体を6mLのトルエンを用いて加熱しながら粉碎した。これを氷浴中で冷却し、濾過して、ヘプチルエステルを白色固体として得た(8.5g、60%)。¹H NMR(, ppm, CDCl₃, 300 MHz) 4.94 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.52 (m, 8H), 0.87 (m, 3H).

40

3-(4-メチルビペラジン-1-カルボニル)-7-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸ヘプチルエステル(7、化合物157)：

【0526】

【化149】



【0527】

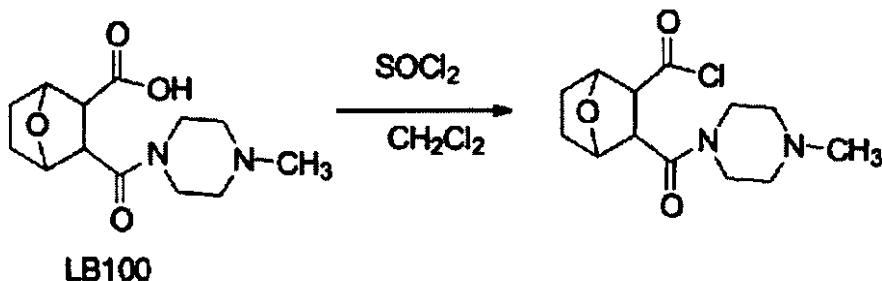
10

ヘプチルエステル（5.68 g、20.0 mmol）と塩化メチレンとの混合物に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.27 g、2.00 mmol）を添加し、次いでN-メチルピペラジン（4.7 g、47.0 mmol）およびEDC（5.75 g、30.0 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発により乾燥させた。生成物を、カラムクロマトグラフィーで塩化メチレン中5%メタノールを用いて精製して6.5 gの油を得、これをジイソプロピルエーテルとヘキサンとの混合物から0~5°で再結晶し、8の無色結晶を得た。それを濾過して純粋なエステル7を得た（4.96 g、71%）。¹H NMR (, ppm, CDCl₃, 300 MHz) 4.90 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (d, J = 9.3, 1H), 2.91 (d, J = 9.3, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.32 (m, 5H), 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 4H), 1.26 (m, 8H), 0.87 (t, J = 6.3, 3H). mp 68-69. ESI-MS (m/z): 367.3 [M+H]⁺.

ヘプタデシルエステルの調製

【0528】

【化150】



30

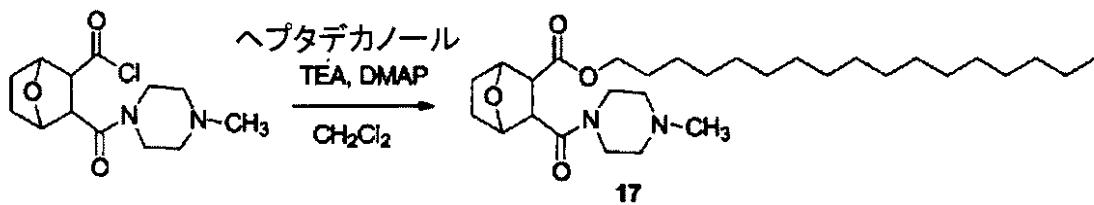
【0529】

塩化メチレン（40 mL）中の3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-7-オキサ-ビシクロ[2.2.1]-ヘプタン-2-カルボン酸（化合物100、2.5 g、9.3 mmole）の氷冷スラリーに、塩化チオニル（2.5 mL）を加え、次いで数滴のDMFを加えた。氷冷温度で30分間攪拌後、氷浴を除去し、室温で一晩攪拌を続けた。過剰の塩化チオニルを、オイルフリー真空ポンプを使用して約50°で除去し、残渣に塩化メチレン（10 mL）を添加した。得られた酸塩化物の薄いスラリーをそのまま次の反応に使用した。

40

【0530】

【化151】



10

【0531】

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 7 - オキサ - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸リノレイルエステル (17 、 化合物 159) :

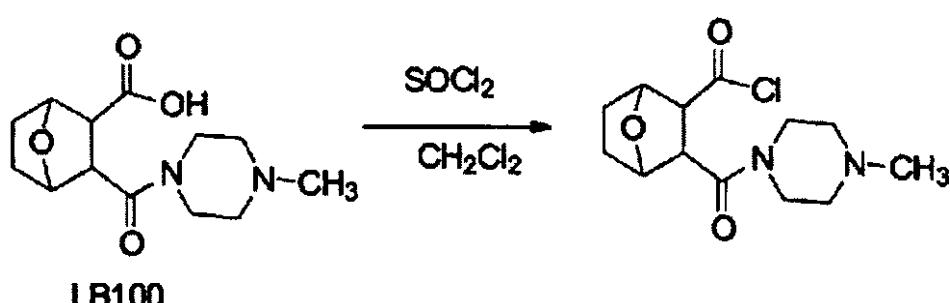
塩化メチレン (20 mL) 中ヘプタデカノール (2 . 0 g 、 7 . 8 mmol) と T E A (3 mL 、 20 mmol) との氷冷溶液に、 塩化メチレン (20 mL) 中の上記の酸塩化物 (9 . 3 mmol) の懸濁液を加えた。氷浴温度で 10 分間攪拌後、氷浴を除去し、室温で 4 時間、継続して攪拌した。その後、反応混合物を水 (2 × 8 mL) 、次いで、塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーで、塩化メチレン中 5 % メタノールを使用して精製し、純粋な必要化合物 17 (1 . 1 g 、 27 %) をわずかに灰色がかった白色固体、 m . p . 110 - 112 、として得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.87 (t , d , J=7.2 Hz , 3H) , 1.24 (m , 28 H) , 1.40-1.51 (m , 4H) , 1.60-1.79 (m , 2H) , 2.55 (s , 3H) , 2.75 (m , 3H) , 2.85-3.06 (m , 4H) , 3.60-3.85 (m , 3H) , 4.03 (t , d , J=7.2 Hz , 2H) , 4.88 (m , 1H) , 4.94 (m , 1H) ; ESMS : 507 (M+H) .

20

リノレイルエステルの調製

【0532】

【化152】



30

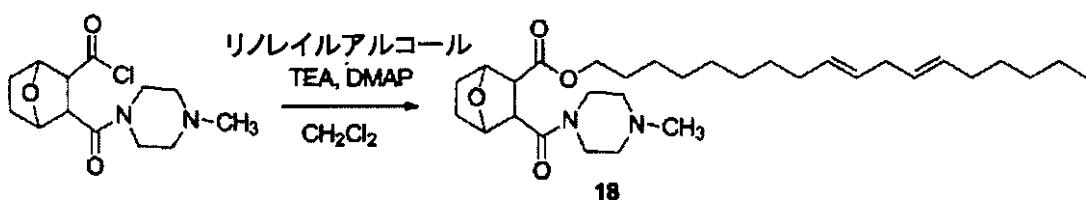
【0533】

塩化メチレン (40 mL) 中 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 7 - オキサ - ビシクロ [2 , 2 , 1] - ヘプタン - 2 - カルボン酸 (化合物 100 、 2 . 5 g 、 9 . 3 mmol) の氷冷スラリーに、 塩化チオニル (2 . 5 mL) を加え、次いで数滴の D M F を加えた。氷冷温度で 30 分間攪拌後、氷浴を除去し、室温で一晩攪拌を続けた。過剰の塩化チオニルを、オイルフリー真空ポンプを使用して約 50 で除去し、残渣に塩化メチレン (10 mL) を添加した。得られた酸塩化物の薄いスラリーをそのまま次の反応に使用した。

40

【0534】

【化153】



10

【0535】

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 7 - オキサ - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸リノレイルエステル (18 、 化合物 158) :

塩化メチレン (20 mL) 中リノレイルアルコール (3.20 g, 7.5 mmole) と T E A (3 mL, 20 mmole) との氷冷溶液に、塩化メチレン (20 mL) 中の上記酸塩化物 (9.3 mmole) の懸濁液を加えた。氷浴温度で 10 分間攪拌後、氷浴を除去し、室温で 1 時間、継続して攪拌した。この時、T L C (95 : 7 : : C H₂C l₂ : M e O H) により、リノレイルアルコールが消失したことが示された。次いで、反応混合物を、水 (2 × 10 mL) 、次いで、塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィーで、塩化メチレン中 5 % メタノールを使用して精製し、純粋な必要化合物 18 (0.2 g, 5.2 %) を油として得た。¹H NMR (C D C l₃) 0.86 (t, d, J=6.9 Hz, 3H), 1.29 (m, 17H), 1.55 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.89 - 3.07 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.30 - 5.37 (m, 4H); ESMS: 517 (M+H).

以下は、本出願の化合物を調製するために使用されるさらなる合成経路である。以下の合成経路は、本明細書に開示のさらなる化合物を調製するために、当業者により改変されてもよい。

【0536】

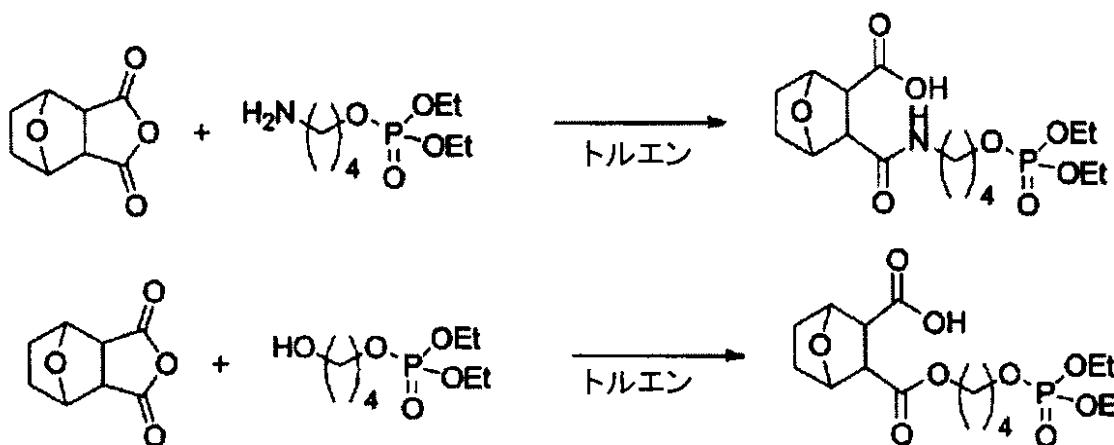
エキソ - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸無水物と、トルエン中に溶解させた適切なリン酸ジエチル誘導アミンまたはアルコールとの混合物を、約 75 ℃ で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製し、所望の酸誘導体を得る。

【0537】

20

30

【化154】



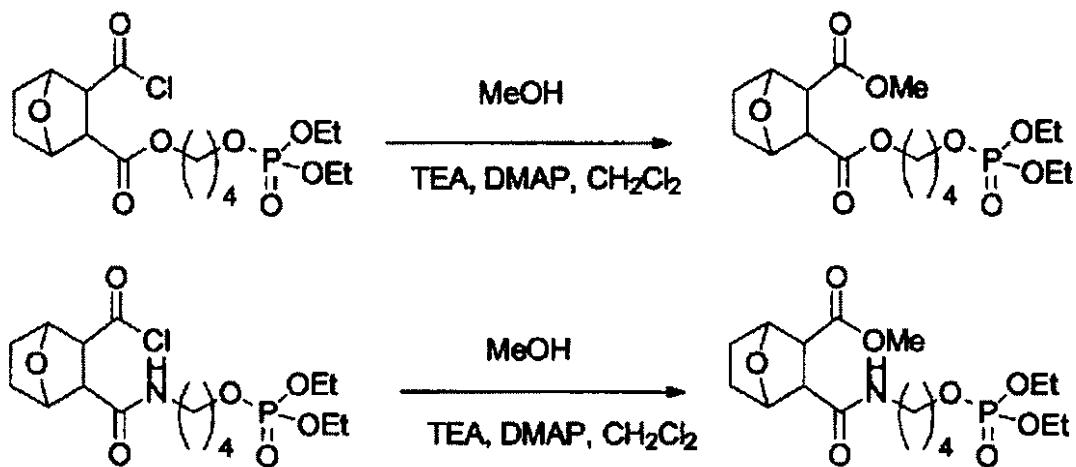
【0538】

上記酸は、塩化チオニルを用いて対応する酸塩化物に変換させ、次いで塩基存在下にメタノールを添加することによって、さらに誘導体化される。

20

【0539】

【化155】



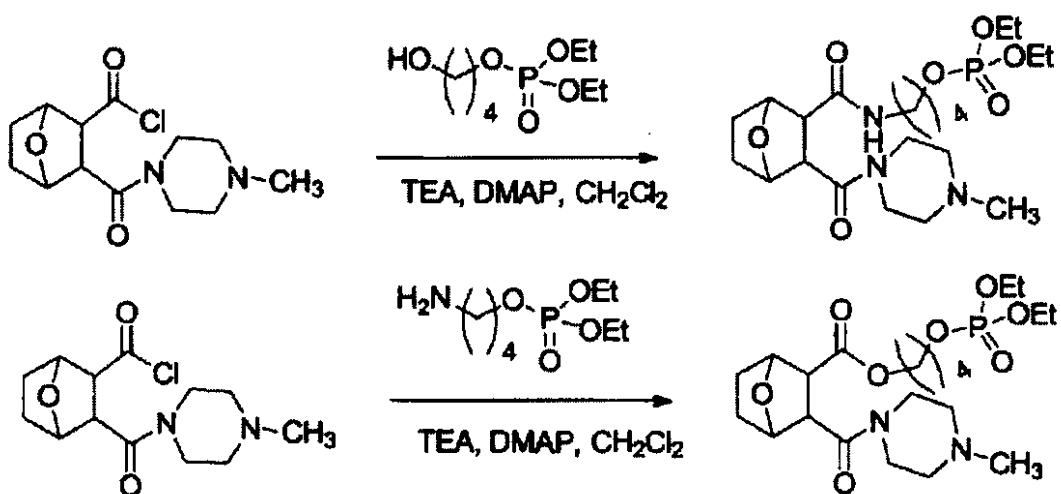
【0540】

適切なリン酸ジエチル誘導アミンまたはアルコールとTEAとの氷冷混合物に、塩化メチレン中の化合物100の酸塩化物誘導体を添加した。氷浴温度で10分間攪拌後、氷浴を除去し、室温で4時間、継続して攪拌した。その後、反応混合物を、水(2×8mL)、次いで、塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィーによって精製して所望の化合物を得た。

40

【0541】

【化156】



【0542】

試薬

クマシー (Bradford) タンパク質アッセイキット (Pierce) ; P P 2 A 免疫沈降ホスファターゼアッセイキット (Millipore) ; 低内因性ホスフェートの溶解調製物 : 20 mM のイミダゾール H C l 、 2 mM の E D T A 、 2 mM の E G T A 、 1 mM の P M S F 、 1 mM のベンズアミジン、それぞれ 10 ug / ml のアブロチニン、ロイペプチド、アンチパイン、ダイズトリプシン阻害剤；正常マウス I g G (Millipore) ; オカダ酸 (OA) (Tocris) ; D M S O (Sigma) 。

20

【0543】

動物動物の詳細

- 種 : ムス・ムスクリス (M u s s M u s c u l u s)
- 系統 : B a l b / c マウス
- 齢 : 6 ~ 8 週齢
- 性別 : 雌
- 体重 : 18 ~ 22 g
- ベンダー : S h a n g h a i L a b o r a t o r y A n i m a l C e n t e r 、 上海、中国；
- 動物の数 : 66 匹の B a l b / c マウスと予備

30

動物の飼育

マウスは、一定の温度および湿度にて、層流室内で、各ケージあたり 4 匹で維持した。

40

【0544】

- 温度 : 20 ~ 25 °C

【0545】

- 湿度 : 40 ~ 70 %

【0546】

- 光サイクル : 12 時間の明、12 時間の暗。

【0547】

- ケージ : ポリカーボネート製。大きさは、29 cm × 17.5 cm × 12 cm (L × W × H) である。寝具材料は、木の細片であり、1週間に1度交換する。

【0548】

- 食事 : 動物は、試験期間全体にわたって、照射滅菌された乾燥顆粒食品を自由に摂

50

取できるようにした。

【0549】

- 水：動物は滅菌飲料水を自由に摂取できるようにした。

【0550】

- ケージの識別：各ケージの識別ラベルに以下の情報を含めた：動物の数、性別、系統、到着日、処理、試験番号、グループ番号、および処理の開始日。

【0551】

- 動物の識別：動物は耳のパンチによって印をつけた。

【0552】

動物に関する手順

この試験における動物の取扱い、世話、および処置に関する手順は全て、WuXi AppTec (上海) の動物実験委員会 (Institutional Animal Care and Use Committee、IACUC) により承認されたガイドラインに沿い、国際実験動物ケア評価認証協会 (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care、AAALAC) のガイダンスに従って実施した。ルーチンモニタリングの際には、腫瘍の成長による正常な挙動への影響、例えば、移動性、食事および水の摂取（観察のみによる）、体重の増加 / 減少、眼 / 髪の艶への影響および任意の他の異常な影響について、動物を検査し、記録した。

【0553】

製剤化および投与

1. 化合物の適量を秤量した。

【0554】

2. 化合物を 4 % の滅菌重炭酸ナトリウムに溶解した。

【0555】

3. 化合物は全て水によく溶かし、澄んだ状態にする。

【0556】

4. 化合物は、一旦、溶液中で冷やし、1時間以内に注射する。

【0557】

5. マウスに、その体重に従って腹腔内投与を行い、20 g のマウスは 0.2 ml の化合物溶液で処置した。

【0558】

6. マウスを、ビヒクルおよび表 1 の化合物で処置した。

【0559】

7. 投与の 3 時間後、各グループの 3 匹のマウスを CO₂曝露により安楽死させ、次いで脳および肝臓の左葉を取り出し、液体窒素で直ちに急速凍結した。投与の 6 時間後、各グループの他の 3 匹のマウスを CO₂曝露により安楽死させ、次いで脳および肝臓の左葉を取り出し、液体窒素で直ちに急速凍結した。

【0560】

表 1. 実験計画

【0561】

10

20

30

40

【表1】

処置	投与量 (mg/kg)	投与 経路	投与 体積	投与 スケジュール	動物数
ビヒクル (4% NaHCO ₃)	-	IP	10 mL/kg	1回	6
100	0.75	IP	10 mL/kg	1回	6
100	1.5	IP	10 mL/kg	1回	6
113	1.1	IP	10 mL/kg	1回	6
113	2.2	IP	10 mL/kg	1回	6
151	0.8	IP	10 mL/kg	1回	6
151	1.6	IP	10 mL/kg	1回	6
153	0.85	IP	10 mL/kg	1回	6
153	1.7	IP	10 mL/kg	1回	6
157	1.0	IP	10 mL/kg	1回	6
157	2.0	IP	10 mL/kg	1回	6

10

20

【0562】

化合物100および151は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,998,957号に開示されている。化合物151は、米国特許第7,998,957号に開示されている化合物107と同一である。化合物113は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8,227,473号に開示されている。化合物105もまた、米国特許第7,998,957号に開示されている。

【0563】

PP2A活性検出

マラカイトグリーンリン酸塩検出溶液の調製

10mLの溶液Bを各1mLの溶液Aに加え、使用の間、室温で維持する。アッセイウェルあたり100mLの混合溶液ABを使用する。

30

【0564】

ホスフェート標準曲線

125mLのホスフェート標準液(溶液C)を1125mLの蒸留水で希釈し、0.1mMの作業溶液を得る。溶液を使用して下記表に記載されるホスフェート標準曲線を作成した。

【0565】

表2. ホスフェート標準曲線

【0566】

【表2】

希釈 ストックの 体積	200 uL	180 uL	160 uL	140 uL	120 uL	100 uL	80 uL	60 uL	40 uL	20 uL	0 uL
希釈水の 体積	50 uL	70 uL	90 uL	110 uL	130 uL	150 uL	17 0 uL	190 uL	210 uL	230 uL	250 uL
25mL あたりの ホスフェー トの ピコモル	2000	1800	160 0	140 0	120 0	1000	80 0	600	400	200	0

10

20

30

40

50

【0567】

1. 25 μL の各ホスフェート標準液をマイクロリットルプレートのウェルに移した。

【0568】

2. 100 μL のマラカイトグリーン溶液 A B を加える。泡を作らずに注意深く混合する。

【0569】

3. 15 分間、室温で培養する。

【0570】

4. マイクロリットルプレートリーダー内で 650 nm 間の波長で吸光度を測定する。

【0571】

ホスホペプチドの調製

1. 1 mg のスレオニンホスホペプチド（カタログ番号 12-219）を 1.10 mL の蒸留水に溶解し、1 mM の溶液を得る。

【0572】

2. ペプチド溶液を分割し、必要に応じて -20 で保存する。

【0573】

酵素アッセイ

1. マウスの脳または肝臓を溶解緩衝液（25 g / L）でホモジネートし、12000 g で 10 分間、4 で遠心分離し、上清を回収した。

【0574】

2. タンパク質を定量し、240 μg のマウス脳または肝臓溶解物を取り、ホスファターゼ活性を分析した。

【0575】

3. 4 μg の抗 P P 2 A または I P コントロールとしての 4 μg の標準マウス Ig G を加える。

【0576】

4. 30 μl のプロテイン A アガローススラリーを加える。

【0577】

5. pNPP Ser / Thr アッセイバッファーで体積を 500 μl にする。

【0578】

6. 一定の振動を加えながら 4 で 2 時間インキュベートする。

【0579】

7. ビーズを 700 μl の TBS で 3 回洗浄し、続けて 500 μl の Ser / Thr アッセイバッファーで 1 回洗浄する。

【 0 5 8 0 】

8 . 20 μ l の S e r / T h r アッセイバッファーを加える。（酵素反応に対する P P 2 A 量の線形範囲を決定するために、様々な量の沈殿 P P 2 A を使用して続けてホスファターゼアッセイを行った）。

【 0 5 8 1 】

9 . 60 μ l の希釈ホスホペプチドを加える（最終濃度は 750 μ M になる）。

【 0 5 8 2 】

10 . O A (5 μ M & 5 n M) または D M S O を反応系に加える。

【 0 5 8 3 】

11 . 振盪インキュベータ内で、30 で 10 分間インキュベートする。 10

【 0 5 8 4 】

12 . 短く遠心分離し、25 μ l を、使用するマイクロプレートの各ウェルに移す。

【 0 5 8 5 】

13 . 100 μ l のマラカイトグリーンホスフェート検出溶液 A B を加える。

【 0 5 8 6 】

14 . 10 ~ 15 分間、室温で、発色させる。

【 0 5 8 7 】

15 . マイクロプレートリーダー内で 650 nm 間の波長で吸光度を測定する。

【 0 5 8 8 】

マウス肝臓における P P 2 A 活性の分析

P P 2 A 活性を、ホスフェートの濃度により評価した。表 3 および図 1 に示されるように、その結果から、全ての化合物が高用量で処置後 6 時間での肝臓の P P 2 A 活性を、ビヒクルと比較して有意に阻害すること、化合物 113 は、低用量と高用量の両方で、3 時間と 6 時間の両方の肝臓の P P 2 A 活性を有意に阻害すること、ポジティブコントロール O A は、肝臓における P P 2 A 活性を有意に阻害することが明らかになった。

【 0 5 8 9 】

表 3 . マウス肝臓における P P 2 A 活性

【 0 5 9 0 】

20

【表3-1】

グループ		試料 ID	濃度	平均濃度		代表濃度	相対濃度	相対活性	代表活性
IgG		M1-1	51.02 49.73	50.37	0	0	0	0	0
			52.75 51.67	52.21	1.84	1.84	0	0.47	0.47
5µM OA		M1-1	460.01 455.26	457.64	407.26	392.4	1.04	100	100
			407.97 404.73	406.35	355.98		0.91		
ビヒクル	3時間	M1-3	445.98 482.69	464.33	413.96		1.05		
		M2-1	479.45 452.89	466.17	415.79	391.61	1.06	100	100
		M2-2	402.57 410.35	406.46	356.09		0.91		
	6時間	M2-3	449.86 456.77	453.32	402.95		1.03		
		M3-1	292.01 308.85	300.43	250.06	289.29	0.64	63.73	73.7
		M3-2	318.57 329.58	324.08	273.7		0.7	69.75	
100 (0.75mpk)	3時間	M3-3	359.6 429.35	394.47	344.1		0.88	87.69	
	6時間	M4-1	391.13 414.88	403	352.63	316.5	0.9	90.05	80.8
		M4-2	358.3 359.17	358.74	308.36		0.79	78.74	
		M4-3	328.94 348.8	338.87	288.5		0.74	73.67	
100 (1.5mpk)	3時間	M5-1	340.38 353.99	347.18	296.81	290.15	0.76	75.64	73.9
		M5-2	282.08 493.05	387.56	337.19		0.86	85.93	
		M5-3	279.92 293.74	286.83	236.46		0.6	60.26	
	6時間	M6-1	154.46 167.2	160.83	110.45	197.91	0.28	28.21	50.5
		M6-2	290.5 323.97	307.23	256.86		0.66	65.59	
		M6-3	262.21 291.36	276.79	226.41		0.58	57.82	
113 (1.1mpk)	3時間	M7-1	258.54 266.31	262.43	212.05	179.91	0.54	54.04	45.9
		M7-2	211.9 190.3	201.1	150.73		0.38	38.41	
		M7-3	226.36 228.31	227.34	176.96		0.45	45.1	
	6時間	M8-1	229.82 254.44	242.13	191.76	212.74	0.49	48.97	54.3
		M8-2	279.7 291.58	285.64	235.27		0.6	60.08	
		M8-3	266.31 256.81	261.56	211.19		0.54	53.93	
113 (2.2mpk)	3時間	M9-1	200.67 204.55	202.61	152.24	138.31	0.39	38.8	35.3
		M9-2	192.25 216.22	204.23	153.86		0.39	39.21	
		M9-3	155.1 163.31	159.21	108.83		0.28	27.74	
	6時間	M10-1	246.88 269.98	258.43	208.06	104.16	0.53	53.13	26.6
		M10-2	80.17 78.45	79.31	28.94		0.07	7.39	
		M10-3	124.87 126.82	125.84	75.47		0.19	19.27	

【表3-2】

グループ	試料ID	濃度	平均濃度		代表濃度	相対濃度	相対PP2A活性	代表活性
IgG	M1-1	45.7 45.26	45.48	0	0	0.00	0	0
5pM OA	M1-1	66.6 58.76	62.68	12.31	0.03	0.03	2.93	2.93
ビヒクル	3時間	318.73 320.47	319.6	269.23	419.97	0.64	100	100
		539.07 563.02	551.04	500.67		1.19		
		537.33 543.42	540.37	490		1.17		
		485.51 529.49	507.5	457.12	444.5	1.03	100	100
	6時間	543.42 566.5	554.96	504.59		1.14		
		415.4 428.9	422.15	371.77		0.84		
		M11-1 449.36	440	394.52	423.92	0.94	93.94	100.94
		M11-2 446.75	442.18	396.7		0.94	94.46	
151 (0.8mpk)	M11-3 521.21	526	480.53			1.14	114.42	
	6時間	M12-1 458.51	443.27	397.79	307.58	0.89	89.49	69.2
		M12-2 260.61	270.39	224.91		0.51	50.6	
		M12-3 357.92	345.51	300.03		0.67	67.5	
	3時間	M13-1 418.01	402.99	357.51	472.47	0.85	85.13	112.5
		M13-2 404.51	386.01	340.53		0.81	81.08	
		M13-3 757.23	764.85	719.38		1.71	171.29	
		M14-1 325.26	322.65	277.17	241.1	0.62	62.36	54.24
151 (1.6mpk)	6時間	M14-2 311.32	299.35	253.87		0.57	57.11	
		M14-3 244.26	237.73	192.25		0.43	43.25	
	3時間	M15-1 461.99	453.94	408.46	387.63	0.97	97.26	92.3
		M15-2 438.48	440.22	394.74		0.94	93.99	
		M15-3 414.09	405.17	359.69		0.86	85.65	
		M16-1 444.14	479.41	461.77	364.7	0.94	93.66	82.05
153 (0.85mpk)	6時間	M16-2 434.12	471.14	452.63		0.92	91.6	
		M16-3 293.47	338.76	316.11		0.61	60.89	
	3時間	M19-1 340.06	336.15	338.1	328.84	0.7	69.68	78.3
		M19-2 324.39	323.95	324.17		0.66	66.36	
		M19-3 445.88	475.49	460.69		0.99	98.87	
		M20-1 381.43	360.53	370.98	359.62	0.73	73.23	80.9
157 (1.0mpk)	6時間	M20-2 381	422.37	401.68		0.8	80.14	
		M20-3 445.45	439.78	442.61		0.89	89.35	
	3時間	M21-1 360.53	344.85	352.69	234.28	0.73	73.15	55.78
		M21-2 287.81	257.33	272.57		0.54	54.07	
		M21-3 225.54	202.46	214		0.4	40.13	
		M22-1 213.78	266.91	240.34	232.03	0.44	43.84	52.2
157 (2.0mpk)	6時間	M22-2 411.92	382.3	397.11		0.79	79.11	
		M22-3 199.41	190.7	195.06		0.34	33.65	

マウス脳におけるPP2A活性の分析

PP2A活性を、ホスフェートの濃度により評価した。表4および図2に示されるように、その結果から、全ての化合物が脳におけるPP2A活性をある程度阻害すること、最も強力な化合物は、高用量で3時間の化合物113、ならびに低用量で6時間と高用量で3時間および6時間の化合物157であること、ポジティブコントロールOAは脳におけるPP2A活性を有意に阻害することが明らかになった。

【0593】

表4. マウス脳におけるPP2A活性

【0594】

【表4-1】

10

20

30

40

グループ	試料ID	濃度.	平均濃度		代表濃度	相対濃度	相対PP2A活性	代表相対活性	
IgG	M1-1	2.27	6.37	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
		10.46							
5μM OA	M1-1	2.99	0.82	-5.54	-5.54	0.00	-0.38	-0.38	
		-1.35							
ビヒクル	M1-1	1468.05	1475.40	1469.04	1453.17	1.01	101.09	100.00	
		1482.75				1.00	99.91		
		1455.28	1458.17	1451.80		0.99	99.00		
		1461.06				0.92	92.08		
	M1-3	1438.65	1445.03	1438.67	1379.74	1.00	99.82	100.00	
		1451.42				1.08	108.10		
		1268.98	1276.81	1270.45		0.99	99.00		
	M2-1	1284.65				0.92	92.08		
		1356.47	1383.58	1377.21	1379.74	1.00	99.82		
		1410.69				1.08	108.10		
	M2-2	1445.88	1497.94	1491.57		0.99	99.00		
		1549.99				0.92	92.08		
		1131.61	1140.17	1133.80	1143.44	0.78	77.18	77.84	
100 (0.75mpk)	M3-1	1148.72				0.69	68.64		
		982.91	1014.72	1008.36		0.89	87.69		
		1046.54				0.73	71.99		
		1270.67	1294.53	1288.16	1009.84	0.74	73.11	72.40	
	M3-3	1318.39				0.73	72.09		
		996.89	1010.51	1004.14		0.77	75.68		
		1024.12				0.90	88.84		
	M4-1	978.81	1026.17	1019.81	1176.58	0.77	75.76		
		1073.53				1.12	110.73		
		990.38	1011.95	1005.59		0.87	85.72		
100 (1.5mpk)	M5-1	1090.16	1118.11	1111.75	1430.23	0.77	75.68	80.09	
		1146.07				0.90	88.84		
		1273.56	1311.40	1305.03		0.77	75.76		
	M5-2	1349.24			1430.23	1.12	110.73		
		1116.43	1119.32	1112.95		0.87	85.72		
		1122.21				1.12	111.17		
	M6-1	1524.93	1550.84	1544.47	1430.23	0.77	75.76		
		1576.74				1.12	110.73		
		1180.05	1201.98	1195.62		0.87	85.72		
	M6-2	1223.91			1430.23	1.12	111.17		
		1496.73	1556.98	1550.62		0.77	75.76		
		1617.23				1.12	111.17		

【0595】

【表4-2】

113 (1.1mpk)	3時間	M7-1	1602.05 1620.37	1611.21	1604.84	1540.65	1.10	109.24	104.88	
		M7-2	1450.70 1578.91	1514.81	1508.44		1.04	102.68		
		M7-3	1521.79 1508.30	1515.05	1508.68		1.04	102.70		
	6時間	M8-1	1379.36 1456.24	1417.80	1411.44	1212.05	1.02	101.19		
		M8-2	1108.96 1143.66	1126.31	1119.94		0.81	80.29	86.90	
		M8-3	1072.56 1149.69	1111.12	1104.76		0.80	79.21		
		M9-1	1058.59 1029.91	1044.25	1037.88		0.71	70.65	60.76	
		M9-2	726.72 714.92	720.82	714.45	892.56	0.49	48.63		
		M9-3	925.07 938.33	931.70	925.33		0.64	62.99		
	6時間	M10-1	366.91 317.74	342.32	335.96	897.74	0.24	24.09	64.36	
		M10-2	1221.50 1051.60	1136.55	1130.19		0.82	81.03		
		M10-3	1382.49 1084.37	1233.43	1227.07		0.89	87.97		
グループ		試料 ID	濃度	平均濃度	代表濃度	相対濃度	相対PP2A活性	代表相対活性		
IgG		M1-1	39.34 36.72	38.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5nM OA		M1-1	282.72 271.21	276.96	270.60	270.60	0.12	12.46	12.46	
ビヒクル	3時間	M1-1	2557.60 2384.43	2471.02	2464.65	2171.76	1.13	113.49	100.00	
		M1-2	2312.07 2394.59	2353.33	2346.97		1.08	108.07		
		M1-3	1806.17 1613.89	1710.03	1703.66		0.78	78.45		
	6時間	M2-1	2857.41 2616.14	2736.77	2730.41	2447.31	1.12	111.57	100.00	
		M2-2	3164.93 2658.82	2911.88	2905.51		1.19	118.72		
		M2-3	1791.74 1633.00	1712.37	1706.00		0.70	69.71		

【0596】

10

20

30

【表4-3】

151 (0.8mpk)	3時間	M11-1	1332.79 1495.39	1414.09	1376.06	1599.57	0.63	55.83	64.90
		M11-2	2603.34 1925.68	2264.51	2226.48		1.03	90.34	
		M11-3	1273.84 1194.57	1234.21	1196.18		0.55	48.53	
	6時間	M12-1	1514.30 1280.55	1397.42	1359.40	1662.31	0.56	48.95	59.85
		M12-2	1980.77 1880.56	1930.66	1892.63		0.77	68.15	
		M12-3	1846.62 1699.26	1772.94	1734.91		0.71	62.47	
		M13-1	1991.94 3168.39	2580.16	2542.14		1.17	103.14	87.89
		M13-2	2285.85 2334.84	2310.34	2272.32	2166.08	1.05	92.20	
		M13-3	1781.17 1662.47	1721.82	1683.79		0.78	68.32	
151 (1.6mpk)	6時間	M14-1	1999.47 1945.40	1972.43	1934.40	2082.71	0.79	69.65	74.99
		M14-2	1958.41 2142.56	2050.48	2012.45		0.82	72.46	
		M14-3	2296.42 2382.19	2339.31	2301.28		0.94	82.86	
		M15-1	2670.21 2571.02	2620.61	2582.58		1.19	104.78	87.63
		M15-2	1916.94 1817.15	1867.04	1829.02	2159.78	0.84	74.21	
		M15-3	2140.93 2070.60	2105.77	2067.74		0.95	83.90	
153 (0.85mpk)	6時間	M16-1	1969.99 2070.60	2020.30	1982.27	2104.97	0.81	71.37	75.79
		M16-2	2070.20 2078.94	2074.57	2036.54		0.83	73.33	
		M16-3	2387.89 2280.36	2334.12	2296.10		0.94	82.67	
		M17-1	2278.33 2174.47	2226.40	2188.37	1620.00	1.01	88.79	65.73
		M17-2	1309.82 1252.91	1281.36	1243.34		0.57	50.45	
		M17-3	1475.88 1456.77	1466.33	1428.30		0.66	57.95	
153 (1.7mpk)	6時間	M18-1	1822.84 1778.73	1800.78	1762.76	1696.22	0.72	63.47	61.07
		M18-2	1685.64 1802.51	1744.07	1706.05		0.70	61.43	
		M18-3	1690.72 1625.07	1657.89	1619.87		0.66	58.32	

【表4-4】

157 (1.0mpk)	3時間	M19-1	1696.01 1732.18	1714.09	1676.07	1523.35	0.77	68.00	61.81
		M19-2	1420.80 1346.00	1383.40	1345.37		0.62	54.59	
		M19-3	1604.74 1568.56	1586.65	1548.63		0.71	62.83	
	6時間	M20-1	1975.68 1782.39	1879.04	1841.01	1413.26	0.75	66.29	
		M20-2	1408.40 1380.55	1394.48	1356.45		0.55	48.84	50.88
		M20-3	1075.87 1084.82	1080.34	1042.32		0.43	37.53	
157 (2.0mpk)	3時間	M21-1	1589.30 1726.49	1657.89	1619.87	1343.13	0.75	65.72	54.50
		M21-2	1634.83 1576.29	1605.56	1567.53		0.72	63.60	
		M21-3	896.81 863.27	880.04	842.01		0.39	34.16	
	6時間	M22-1	1929.55 2102.31	2015.93	1977.90	1748.29	0.81	71.22	
		M22-2	1375.88 1308.40	1342.14	1304.11		0.53	46.96	62.95
		M22-3	1958.00 2043.77	2000.89	1962.86		0.80	70.67	

10

20

30

40

【0598】

例1. マウスの肝臓および脳におけるタンパク質ホスファターゼ2A活性

化合物100、113、151、153および157をマウスに腹腔内投与し、PP2A活性を肝臓および脳で測定した。153および157は、マウスの肝臓および脳でPP2A活性を阻害した(図1および2)。高用量の両方の化合物が、処置後6時間で肝臓におけるPP2A活性を、ビヒクリルと比較して、有意に阻害した。153は高用量で、処置後6時間の脳におけるPP2A活性を有意に阻害した(ビヒクリルと比較して61%のPP2A活性)。化合物157は高用量で、処置後3時間および6時間の脳におけるPP2A活性を有意に阻害した(ビヒクリルと比較してそれぞれ51%および63%)。化合物153および157は、脳におけるPP2A活性を、高用量で処置後3時間および6時間での化合物100よりも効果的に阻害した。

【0599】

例2. 癌細胞株に対する活性

化合物100、153、157、158および159を、WST細胞生存アッセイで試験した。乳癌(2LMP)、膠芽腫(U-87)および肺癌(A549)細胞に対する細胞毒性について、IC₅₀値が得られた(表5および図3~5参照)。153と154は、乳癌細胞に対して細胞毒性であった。158と159は乳癌、膠芽腫および肺癌細胞に対して細胞毒性であった。158と159は、100と比較して細胞毒性が増加していた。

【0600】

表5. 細胞生存アッセイ

【0601】

【表5】

$IC_{50}(\mu M)$	2LMP(WST-20131015//20131025)	U-87 MG(WST-20131017//20131024)	A549(WST-20131028)
TPT	0.043//0.073	0.449//0.422	0.309
100	3.407//6.981	19.85//25.25	10.33
153	69.09//61.98	>100//>100	>100
157	92.20//96.37	>100//>100	>100
158	9.188//12.83	15.19//8.282	8.743
159	4.664//4.616	5.413//5.071	4.710

10

20

30

40

50

【0602】

例3. 化合物153または157の投与

ある量の化合物153または157を、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の処置に有効である。

【0603】

ある量の化合物153または157を、びまん性内在性橋膠腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の処置に有効である。

【0604】

ある量の化合物153または157を、多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の処置に有効である。

【0605】

ある量の化合物153または157を、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の血液脳関門を通過し、対象を処置するために有効である。

【0606】

ある量の化合物153または157を、びまん性内在性橋膠腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の血液脳関門を通過し、対象を処置するために有効である。

【0607】

ある量の化合物153または157を、多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の血液脳関門を通過し、対象を処置するために有効である。

【0608】

例4. 化合物153または157と抗癌作用因子との組み合わせ投与

ある量の化合物153または157を、抗癌作用因子と組み合わせて、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、抗癌作用因子の抗癌活性を増強するために有効である。

【0609】

ある量の化合物153または157を、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドと組み合わせて、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドの抗癌活性を増強するために有効である。

【0610】

ある量の化合物153または157を、抗癌作用因子と組み合わせて、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、抗癌作用因子の抗癌活性を増強するために有効である。

【0611】

ある量の化合物153または157を、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドと組み合わせて、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する

。この量の化合物は、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドの抗癌活性を増強するために有効である。

【0612】

例5. 化合物158または159の投与

ある量の化合物158または159を、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の処置に有効である。

【0613】

ある量の化合物158または159を、びまん性内在性橋膠腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の処置に有効である。

【0614】

ある量の化合物158または159を、多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の処置に有効である。

10

【0615】

ある量の化合物158または159を、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の血液脳関門を通過し、対象を処置するために有効である。

【0616】

ある量の化合物158または159を、びまん性内在性橋膠腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の血液脳関門を通過し、対象を処置するために有効である。

【0617】

ある量の化合物158または159を、多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、対象の血液脳関門を通過し、対象を処置するために有効である。

20

【0618】

例6. 化合物158または159と抗癌作用因子との組み合わせ投与

ある量の化合物158または159を、抗癌作用因子と組み合わせて、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、抗癌作用因子の抗癌活性を増強するために有効である。

【0619】

ある量の化合物158または159を、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドと組み合わせて、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドの抗癌活性を増強するために有効である。

30

【0620】

ある量の化合物158または159を、抗癌作用因子と組み合わせて、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、抗癌作用因子の抗癌活性を増強するために有効である。

【0621】

ある量の化合物158または159を、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドと組み合わせて、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドの抗癌活性を増強するために有効である。

40

【0622】

例7. さらなるタンパク質ホスファターゼ2A阻害剤

本発明の方法で使用した化合物は、PP2A阻害剤である。本発明のさらなる側面は、アナログ153、157、158および159を提供する。これらのアナログは、インビトロでのヒト癌細胞ならびに非経口投与されたマウス内のヒト腫瘍細胞異種移植片における、PP2Aの阻害剤である。これらの化合物は、マウスモデル系において癌細胞の成長を阻害する。アナログ153、157、158および159をマウスに腹腔内投与し、PP2A活性を肝臓および脳で測定する。アナログB153、157、158および159は、肝臓および脳におけるPP2A活性を減少させる。

【0623】

ある量のアナログ153、157、158または159を、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、前記対象の処置に有効である。

50

【0624】

ある量のアナログ153、157、158または159を、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、前記対象の処置に有効である。

【0625】

ある量のアナログ153、157、158または159を、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、前記対象の血液脳関門を通過し、前記対象を処置するために有効である。

【0626】

ある量のアナログ153、157、158または159を、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、前記対象の血液脳関門を通過し、前記対象を処置するために有効である。

10

【0627】

ある量のアナログ153、157、158または159を、抗癌作用因子と組み合わせて、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、抗癌作用因子の抗癌活性を増強するために有効である。

【0628】

ある量のアナログ153、157、158または159を、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドと組み合わせて、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドの抗癌活性を増強するために有効である。

20

【0629】

ある量のアナログ153、157、158または159を、抗癌作用因子と組み合わせて、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、抗癌作用因子の抗癌活性を増強するために有効である。

【0630】

ある量のアナログ153、157、158または159を、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドと組み合わせて、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与する。この量の化合物は、電離放射線、X線、ドセタキセル、またはテモゾロミドの抗癌活性を増強するために有効である。

30

【0631】例8．化合物153および157の薬物動態研究

153、157およびその代謝物エンドタールの薬物動態研究をSDラットで実施した。153を1.25mg/kgで、および157を1.5mg/kgで、ivおよびpo経路でSDラットに投与した。血液、肝臓および脳組織試料を、ラットから、所定の時間で採取した。LC/MS/MS方法を応用して、血漿、肝臓および脳試料における153、157およびエンドタールを測定した。この報告では、iv投与後の血漿、肝臓および脳試料における153、157およびエンドタールの濃度を示した。153と157のバイオアベイラビリティも計算した。化合物を、使用前に無菌注射用4%重炭酸ナトリウムを使用して短時間希釈した（これはpH約8.5を有する標準的な小児用NaHCO₃溶液である）。

40

【0632】

合計で30匹の雌SDラットを、下記表に示すようにこの試験に割り当てた：

【0633】

【表6】

グループ	化合物	動物数	経路	用量	体積	2ラット/時間点	試料採取
				(mg/kg)	(ml/kg)		
1	コントロール	2					
2	153	12	IV	1.25mg/kg	5ml/kg	15分、1時間、2時間、6時間、10時間、24時間	血漿、肝臓および脳組織
3	157	12	IV	1.5mg/kg	5ml/kg	15分、1時間、2時間、6時間、10時間、24時間	血漿、肝臓および脳組織
4	153	2	PO	1.25mg/kg	5ml/kg	30分、1時間、2時間、6時間、10時間、24時間	血漿
5	157	2	PO	1.5mg/kg	5ml/kg	30分、1時間、2時間、6時間、10時間、24時間	血漿

【0634】

化合物153を、使用前に無菌注射用4%重炭酸ナトリウムを使用して短時間希釈することにより新たに調製した（これはpH約8.5を有する標準的な小児用NaHCO₃溶液である）。153溶液の最終濃度は、0.25mg/mlであった。153の溶液を、直近の体重に従って投与体積5ml/kgでivまたはpo経路を介して投与した。化合物157を、使用前に無菌注射用4%重炭酸ナトリウムを使用して短時間希釈することにより新たに調製した（これはpH約8.5を有する標準的な小児用NaHCO₃溶液である）。153溶液の最終濃度は、0.3mg/mlであった。157の溶液を、直近の体重に従って投与体積5ml/kgでivまたはpo経路を介して投与した。

【0635】

グループあたり12匹の雌SDラットに153または157をiv投与した。ラットを、投与前に一晩、絶食させ、水は自由に摂取できるようにした。食事は、投与後2時間、保留した。各グループ2匹の動物の血液、肝臓および脳組織試料を、各時間点において、各時間点の予定時間10%以内で採取した。2つのさらなる動物を、分析的方法を発展させるために使用した。

【0636】

血液(>0.3mL)は、iv投与から15分、1、2、6、10および24時間後に、麻酔をかけた動物の腹部大動脈経由で、ヘパリン含有チューブ内へと採取した。肝臓および脳組織は、動物が死んだ直後に採取した。肝臓および脳組織を切除し、冷生理食塩水で洗浄し、血液残渣を除いた。採取に際し、各試料を氷上に置き、血液試料を続けて遠心分離(4,11000rpm、5分)して、血漿を分離した。得られた血漿、肝臓および脳組織試料は、LC-MS/MS分析を行うまで-70で保存した。

【0637】

グループあたり2匹の雌SDラットに153または157をpo投与した。ラットを、投与前に一晩、絶食させ、水は自由に摂取できるようにした。食事は、投与後2時間、保留した。血液(>0.3mL)は、po投与から30分、1、2、6、10および24時間後に、麻酔をかけた動物の腹部大動脈経由で、ヘパリン含有チューブ内へと採取した。

【0638】

化合物153についての血漿、肝臓および脳試料の調製

凍結された未測定の血漿試料を室温で解凍し、十分に攪拌した。ピペットで、50μLの血漿を1.5mLのエッペンドルフチューブに移した。各試料に、20μLのIS-D

10

20

30

40

50

(ブランク試料については、 $20\text{ }\mu\text{L}$ のアセトニトリル : 水 (1 : 1) を添加した) と $300\text{ }\mu\text{l}$ のアセトニトリルとを添加した。試料混合物をおよそ 3 分間攪拌した。 10000 rpm で 5 分間、 4 で遠心分離後、 $100\text{ }\mu\text{L}$ の上層を新たなチューブに移し、 $200\text{ }\mu\text{L}$ の 0 . 4 % ギ酸水溶液 (pH 6 . 0) を加えた。混合物をおよそ 3 分間攪拌してから、分析のために LC / MS / MS システムへ注入した。

【 0 6 3 9 】

アッセイ当日に、冷凍肝臓および脳試料を室温で自然解凍させた。各解凍組織の約 200 mg の秤量した試料が容易にホモジネートされるように、水 (0 . 6 mL) を入れたプラスチックチューブに入れた。組織処理は、ホモジナイザーを使用しておよそ 1 分間行い、 $200\text{ }\mu\text{l}$ のホモジネートを新たなエッペンドルフチューブに移した。各チューブに、 $50\text{ }\mu\text{L}$ の IS - D を添加し、混合した。 $600\text{ }\mu\text{l}$ のアセトニトリルを加え、試料混合物を約 3 分間攪拌した。 10000 rpm で 5 分間、 4 で遠心分離後、 $400\text{ }\mu\text{L}$ の上層を新たなチューブに移し、上清を 35 で蒸発により乾燥させた。 $200\text{ }\mu\text{L}$ の 0 . 4 % ギ酸水溶液 (pH 6 . 0) で残渣を復元した後、 3 分間攪拌し、 LC - MS / MS 分析を行う。

10

【 0 6 4 0 】

化合物 157 についての血漿、肝臓および脳試料の調製

凍結された未測定の血漿試料を室温で解凍し、十分に攪拌した。ピペットで、 $50\text{ }\mu\text{L}$ の血漿を $1 . 5\text{ mL}$ のエッペンドルフチューブに移した。各試料に、 $30\text{ }\mu\text{L}$ の IS - D (ブランク試料については、 $20\text{ }\mu\text{L}$ のアセトニトリル : 水 (1 : 1) を添加した) と $300\text{ }\mu\text{l}$ のアセトニトリルとを添加した。試料混合物をおよそ 3 分間攪拌した。 10000 rpm で 5 分間、 4 で遠心分離後、 $100\text{ }\mu\text{L}$ の上層を新たなチューブに移し、 $200\text{ }\mu\text{L}$ の 0 . 4 % ギ酸水溶液 (pH 6 . 0) を加えた。混合物をおよそ 3 分間攪拌してから、分析のために LC / MS / MS システムへ注入した。

20

【 0 6 4 1 】

アッセイ当日に、冷凍肝臓および脳試料を室温で自然解凍させた。各解凍組織の約 200 mg の秤量した試料が容易にホモジネートされるように、水 (0 . 6 mL) を含んだプラスチックチューブに入れた。組織処理は、ホモジナイザーを使用しておよそ 1 分間行い、 $100\text{ }\mu\text{l}$ のホモジネートを新たなエッペンドルフチューブに移した。各チューブに、 $50\text{ }\mu\text{L}$ の IS - D を添加し、混合した。 $500\text{ }\mu\text{l}$ のアセトニトリルを加え、試料混合物を約 3 分間攪拌した。 10000 rpm で 5 分間、 4 で遠心分離後、 $100\text{ }\mu\text{L}$ の上層を新たなチューブに移し、上清を 35 で蒸発により乾燥させた。 $200\text{ }\mu\text{L}$ の 0 . 4 % ギ酸水溶液 (pH 6 . 0) で残渣を再構成した後、 3 分間攪拌し、 LC - MS / MS 分析を行う。

30

【 0 6 4 2 】

エンドタールについての血漿、肝臓および脳試料の調製

凍結された未測定の血漿試料を室温で完全に解凍し、十分に攪拌した。ピペットで、 $50\text{ }\mu\text{L}$ の血漿を $2 . 0\text{ mL}$ のエッペンドルフチューブに移した。 $50\text{ }\mu\text{L}$ の 0 . 1 N HC l および $800\text{ }\mu\text{L}$ の酢酸エチルを、各試料に加えた。試料混合物をおよそ 3 分間攪拌した。 10000 rpm で 5 分間、 4 で遠心分離後、 $600\text{ }\mu\text{l}$ の上清を $1 . 5\text{ mL}$ のエッペンドルフチューブに移した。沈殿物を、 $800\text{ }\mu\text{L}$ の酢酸エチルで再度抽出し、 $600\text{ }\mu\text{l}$ の上清を同じチューブに移し、蒸発により乾燥させた。残渣を $150\text{ }\mu\text{L}$ の IS - D (ブランク試料については、アセトニトリル中 0 . 05 % ギ酸) で復元し、 3 分間攪拌して、 LC / MS / MS 分析を行った。アッセイ当日に、冷凍肝臓および脳組織試料を室温で自然解凍させた。各解凍組織の約 200 mg の秤量した試料が容易にホモジネートされるように、水 (0 . 6 mL) を入れたプラスチックチューブに入れた。 $150\text{ }\mu\text{L}$ の各ホモジネートを、新たなエッペンドルフチューブに移し、 $150\text{ }\mu\text{L}$ の 0 . 1 N HC l および $800\text{ }\mu\text{L}$ の酢酸エーテルを各ホモジネート試料に添加した。試料混合物を攪拌し、 10000 rpm で 5 分間、 4 で遠心分離した。 $600\text{ }\mu\text{l}$ の上清を $1 . 5\text{ mL}$ のエッペンドルフチューブに移し、沈殿物を、 $800\text{ }\mu\text{L}$ の酢酸エチルで再度抽出し、 60

40

50

$0 \mu L$ の上清を同じチューブに移し、蒸発により乾燥させた。残渣を $200 \mu L$ の I S - D (ブランク試料については、アセトニトリル中 0 . 0 5 % ギ酸) で復元し、3 分間攪拌して、LC / MS / MS 分析を行った。

【 0 6 4 3 】

化合物 1 5 3 についての較正試料の調製

1) 血漿試料分析についての較正試料の調製

較正標準は、 $25 \mu L$ の 1 5 3 の標準溶液を、 $25 \mu L$ のヘパリン化処理したブランクのラット血漿に添加することによって調製した。マウス血漿における公称標準濃度は、2 . 0 0 、 4 . 0 0 、 1 0 . 0 、 5 0 . 0 、 1 0 0 、 5 0 0 、 9 0 0 および 1 0 0 0 n g / m L であった。

10

【 0 6 4 4 】

2) 肝臓および脳組織試料分析についての較正試料の調製

肝臓および脳組織試料における 1 5 3 を定量するために、8つの標準試料からなる検量線を、分析した試料マトリックスと同じブランク組織ホモジネートを使用して調製した(最終濃度：1 . 0 0 、 2 . 0 0 、 5 . 0 0 、 2 5 . 0 、 5 0 . 0 、 2 5 0 、 4 5 0 および 5 0 0 n g / g)。

【 0 6 4 5 】

化合物 1 5 7 についての較正試料の調製

1) 血漿試料分析についての較正試料の調製

較正標準は、 $25 \mu L$ の 1 5 7 の標準溶液を、 $25 \mu L$ のヘパリン化処理したブランクのラット血漿に添加することによって調製した。マウス血漿における公称標準濃度は、0 . 5 0 0 、 1 . 0 0 、 2 . 5 0 、 1 2 . 5 、 2 5 . 0 、 1 2 5 、 2 2 5 および 2 5 0 n g / m L であった。

20

【 0 6 4 6 】

2) 肝臓および脳組織試料分析についての較正試料の調製

肝臓および脳組織試料における 1 5 7 を定量するために、8つの標準試料からなる検量線を、分析した試料マトリックスと同じブランク組織ホモジネートを使用して調製した(最終濃度：0 . 5 0 0 、 1 . 0 0 、 2 . 5 0 、 1 2 . 5 、 2 5 . 0 、 1 2 5 、 2 2 5 および 2 5 0 n g / m L)。

30

【 0 6 4 7 】

エンドタールについての較正試料の調製

1) 血漿試料分析についての較正試料の調製

較正標準は、 $25 \mu L$ のエンドタールの標準溶液を、 $25 \mu L$ のヘパリン化処理したブランクのラット血漿に添加することによって調製した。マウス血漿における公称標準濃度は、2 0 . 0 、 4 0 . 0 、 1 0 0 、 2 0 0 、 4 0 0 、 2 0 0 0 、 3 6 0 0 および 4 0 0 0 n g / m L であった。

【 0 6 4 8 】

2) 肝臓組織試料分析についての較正試料の調製

肝臓組織試料におけるエンドタールを定量するために、8つの標準試料からなる検量線を、分析した試料マトリックスと同じブランク組織ホモジネートを使用して調製した(最終濃度：2 0 . 0 、 4 0 . 0 、 1 0 0 、 2 0 0 、 4 0 0 、 2 0 0 0 、 3 6 0 0 および 4 0 0 0 n g / g)。

40

【 0 6 4 9 】

LC / MS / MS システム

以下の構成からなる LC - MS / MS システムを使用して分析を行った。 HPLC システム：島津製作所 UFLC 20 - AD X R ; MS / MS システム：API - 5000 三連四重極質量分析計 (Applied Biosystems) ; データシステム：Watson LIMS バージョン 7 . 2 。

【 0 6 5 0 】

1) 化合物 1 5 3 についてのクロマトグラフィーの条件

50

【0651】

【表7】

分析カラム:	Luna C18 5 μm , 50 x 2.0 mm
移動相:	A: 0.4%辛酸水溶液 (pH 6.0) B: アセトニトリル
注入体積:	20~30 μL
ランタイム:	~4.5 分
流量	0.5 mL/分

10

時間	0	0.5	0.6	2.0	2.1	3.0	3.1	4.5
%B	15	15	45	45	95	95	15	停止
切換バルブ配置	廃棄	MS	MS	MS	MS	廃棄		廃棄

20

【0652】

2) 化合物153についての質量分析条件

【0653】

【表8】

パラメータ	153
イオンスプレー (IS)	5000V
カーテンガス (CUR)	15
温度 (TEM)	500°C
入口ポテンシャル (EP)	10
コリジョンガス (CAD)	6
コリジョンセル出口ポテンシャル (CXP)	15
データ取り込み時間 (ms)	100
ガス 1	40
ガス 2	40
デクラスタリングポテンシャル (DP)	120
イオン化モード:	(+) ESI

30

(CE):

40

化合物	前駆体イオン (m/z)	生成物イオン (m/z)	CE (eV)
153	311.1	169.2	30
イルベサルタン (IS)	429.4	207.2	30

【0654】

1) 化合物157についてのクロマトグラフィーの条件

【0655】

【表9】

分析カラム:	Luna C18 5 μm , 50 x 2.0 mm
移動相	A: 0.4%ギ酸水溶液 (pH 6.0) B: アセトニトリル
注入体積:	10 μL
ランタイム:	~4.5 分
流量	0.5 mL/分

10

時間	0	0.5	2.0	2.1	3.0	3.1	4.0
%B	45	45	45	95	95	45	停止
切換 バルブ 配置	廃棄	MS	MS	MS	廃棄		廃棄

20

【0656】

2) 化合物157についての質量分析条件

【0657】

【表10】

パラメータ	157
イオンスプレー (IS)	5000V
カーテンガス (CUR)	15
温度 (TEM)	450°C
入口ポテンシャル (EP)	10
コリジョンガス (CAD)	6
コリジョンセル出口ポテンシャル (CXP)	15
データ取り込み時間 (ms)	100
ガス 1	40
ガス 2	40
デクラスタリングポテンシャル (DP)	120
イオン化モード:	(+) ESI

30

40

(CE):

化合物	前駆体イオン (m/z)	生成物イオン (m/z)	CE (eV)
157	367.3	251.0	25
ベラパミル (IS)	455.1	303.3	25

【0658】

1) エンドタールについてのクロマトグラフィーの条件

クロマトグラフィー分離は室温で実施した。

50

【0659】

【表11】

分析カラム:	Luna HILIC 5 μm , 100 x 2.0 mm
移動相	A: 0.1% ギ酸水溶液 B: アセトニトリル
注入体積:	5 μL
ランタイム:	~2.5 分
流量	0.6 mL/分

10

時間	0	0.4	2.0	2.5
%B	88	88	88	停止
切換バルブ配置	廃棄	MS	廃棄	廃棄

20

【0660】

2) エンドタールについての質量分析条件

【0661】

【表12】

パラメータ	エンドタール
イオンスプレー (IS)	-4500V
カーテンガス (CUR)	20
温度 (TEM)	450 °C
入口ポテンシャル (EP)	-10
コリジョンガス (CAD)	6
コリジョンセル出口ポテンシャル (CXP)	-10
データ取り込み時間 (ms)	150
ガス 1	45
ガス 2	45
デクラスタリングポテンシャル (DP)	-80
イオン化モード:	(-) ESI

30

(CE):

40

化合物	前駆体イオン (m/z)	生成物イオン (m/z)	CE (eV)
エンドタール	185	141	-30
PAH (IS)	192.9	149	-20

【0662】

定量

153、157およびエンドタールについて、外部標準法により定量を達成した。試験物質の濃度は、加重最小自乗線形回帰法 ($W = 1 / x^2$) を使用して計算した。

50

【0663】

薬物動態解釈

薬物動態パラメータは、Watson LIMS（バージョン7.2）を使用し、薬物吸収および分布の非コンパートメントモデルを仮定して評価した。

【0664】

- AUC_{0-t} (AUC_{last}) は、線形台形則により計算した時間0から最終試料採取時間までの血漿濃度 - 時間曲線下面積である。

【0665】

- AUC₀₋ (AUC_{INF}) は、消失速度定数に基づき外挿した最終濃度を用いた血漿濃度 - 時間曲線下面積である。 10

【0666】

結果

ラット血漿における153の検量線は、試験全体にわたって2.00~1000ng/mLの範囲で直線であった。検量線の線形方程式および相関係数は、 $y = 0.0252x + 0.0127$ および $R^2 = 0.9957$ である。

【0667】

試験組織における100の検量線は、試験全体にわたって1.00~500ng/gの範囲で直線であった。検量線の線形方程式および相関係数は、 $y = 0.0233x + 0.0213$ および $R^2 = 0.9939$ である。 20

【0668】

ラット血漿における157の検量線は、試験全体にわたって0.50~250ng/mLの範囲で直線であった。検量線の線形方程式および相関係数は、 $y = 0.333x - 0.0136$ および $R^2 = 0.9986$ である。

【0669】

試験組織における157の検量線は、試験全体にわたって0.50~250ng/gの範囲で直線であった。検量線の線形方程式および相関係数は、 $y = 0.0467x + 0.0034$ および $R^2 = 0.9989$ である。

【0670】

ラット血漿におけるエンドタールの検量線は、試験全体にわたって20.0~4000ng/mLの範囲で直線であった。検量線の線形方程式および相関係数は、 $y = 0.00155x - 0.00162$ および $R^2 = 0.9986$ である。 30

【0671】

ラットの肝臓組織におけるエンドタールの検量線は、試験全体にわたって20.0~4000ng/gの範囲で直線であった。検量線の線形方程式および相関係数は、 $y = 0.00349x + 0.0177$ および $R^2 = 0.997$ である。

【0672】

SDラットへの153のi.v.およびp.o.単独投与後、153とエンドタールの両方の血漿、肝臓および脳組織濃度を、上記に記載のLC/M S/M S方法によって計算した。各試料採取時間での血漿、肝臓および脳組織の濃度を、表6.1~6.8および図6A~6Bに列挙してある。計算した薬物動態パラメータを、表6.9~6.12に列挙する。 40

【0673】

153は、SDラットに対して、1.25mg/kgで経口利用可能であり、C_{max}は239ng/mLであり、AUCは164ng·h/mLであり、BAは55.41%であった。

【0674】

153をi.v.投与した後の血漿における平均C_{max}は、557ng/mLであった。肝臓および脳における平均C_{max}は、それぞれ762.0ng/kgおよび42.7ng/kgであった。血漿におけるAUC_{last}は295ng·h/mLであり、それぞれ肝臓では500ng·h/g、脳では39.4ng·h/gであった。血漿、肝臓および脳におけるT_{1/2}は、それぞれ0.921時間、0.626時間、および0.596時間であつ 50

た。

【0675】

表6.5～6.8および図6.2に示されるように、エンドタールは、153を1.25mg/kgでi.v.単独投与した後の血漿および肝臓試料では検出可能であったが、脳試料では検出されなかった。血漿および肝臓における平均C_{max}は、それぞれ70.5ng/mlおよび2068ng/mlであった。血漿および肝臓におけるAUC_{last}は、それぞれ378ng·h/mlおよび10820ng·h/gであった。血漿および肝臓におけるT_{1/2}は、それぞれ5.20時間および2.79時間であった。

【0676】

SDラットへの157の単独i.v.およびp.o.投与後、157とエンドタールの両方の血漿、肝臓および脳組織濃度を上記のLC/MS/MS方法によって計算した。各試料採取時間での血漿、肝臓および脳組織の濃度を、表6.13～6.20および図6C～6Dに列挙してある。計算した薬物動態パラメータを、表6.21～6.24に列挙する。157は、SDラットに対して、1.5mg/kgでは経口でわずかしか利用できず、C_{max}は6.14ng/mlであり、AUCは3.2ng·h/mlであり、BAは6.98%であった。

【0677】

血漿における平均C_{max}は、SDラットに157を1.5mg/kgでi.v.投与した後で115ng/mlであった。肝臓および脳における平均C_{max}は、それぞれ297ng/kgおよび60.0ng/kgであった。血漿におけるAUC_{last}は47.2ng·h/mlであり、それぞれ肝臓では152ng·h/g、脳では24.6ng·h/gであった。血漿、肝臓および脳におけるT_{1/2}は、それぞれ0.391時間、0.813時間および0.162時間であった。

【0678】

表6.17～6.20および図6.4に示されるように、エンドタールは、157を1.5mg/kgで単独i.v.投与した後の血漿および肝臓試料で検出可能であったが、脳試料では検出されなかった。血漿および肝臓における平均C_{max}は、それぞれ98.1ng/mlおよび3720ng/mlであった。血漿および肝臓におけるAUC_{last}は、それぞれ374ng·h/mlおよび15025ng·h/gであった。血漿および肝臓におけるT_{1/2}は、それぞれ5.94時間および2.61時間であった。

【0679】

153は、SDラットに対して、1.25mg/kgで経口利用可能であり、C_{max}は239ng/mlであり、AUCは164ng·h/mlであり、BAは55.41%であった。血漿における平均C_{max}は、153のi.v.投与後、557ng/mlであった。肝臓および脳における平均C_{max}は、それぞれ762.0ng/kgおよび42.7ng/kgであった。血漿におけるAUC_{last}は295ng·h/mlであり、それぞれ肝臓では500ng·h/g、脳では39.4ng·h/gであった。血漿、肝臓および脳におけるT_{1/2}は、それぞれ0.921時間、0.626時間、および0.596時間であった。

【0680】

エンドタールは、153の1.25mg/kgでの単独i.v.投与後に血漿および肝臓試料で検出可能であった。血漿および肝臓における平均C_{max}は、それぞれ70.5ng/mlおよび2068ng/mlであった。血漿および肝臓におけるAUC_{last}は、それぞれ378ng·h/mlおよび10820ng·h/gであった。血漿および肝臓におけるT_{1/2}は、それぞれ5.20時間および2.79時間であった。しかしながら、エンドタールは、脳組織では検出されなかった。

【0681】

157は、SDラットに対して1.5mg/kgでは経口でわずかしか利用できず、C_{max}は6.14ng/mlであり、AUCは3.2ng·h/mlであり、BAは6.98%であった。

10

20

30

40

50

【0682】

SDラットに1.5mg/kgで投与した157のi.v.投与後の血漿における平均C_{max}は、115ng/mlであった。肝臓および脳における平均C_{max}は、それぞれ297ng/kgおよび60.0ng/kgであった。血漿におけるAUC_{last}は47.2ng·h/mlであり、それぞれ肝臓では152ng·h/g、脳では24.6ng·h/gであった。血漿、肝臓および脳におけるT_{1/2}は、それぞれ0.391時間、0.813時間および0.162時間であった。

【0683】

エンドタールは、157の1.5mg/kgの単独i.v.投与後に血漿および肝臓試料で検出可能であった。血漿および肝臓における平均C_{max}は、それぞれ98.1ng/mlおよび3720ng/mlであった。血漿および肝臓におけるAUC_{last}は、それぞれ374ng·h/mlおよび15025ng·h/gであった。血漿および肝臓におけるT_{1/2}は、それぞれ5.94時間および2.61時間であった。しかしながら、エンドタールは、脳組織では検出されなかった。10

【0684】

表6.1: PO投与後のSDラットにおける153の血漿濃度(n g / m L)の分析データ

【0685】

【表13】

20

1.25 mg/kg		肝臓濃度 (ng/g)		
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	872	652	762	155.6
1	131	121	126	7.1
2	42	41.2	41.6	0.6
6	BLQ	BLQ	NA	NA
10	BLQ	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

30

【0686】

表6.2: i.v.投与後のSDラットにおける153の血漿濃度の分析データ(n g / m L)

【0687】

【表14】

1.25 mg/kg		血漿濃度 (ng/ml)		
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	563	550	557	9.2
1	58	51.4	54.7	4.7
2	14.8	13	13.9	1.3
6	1.04	1.02	1.03	0
10	ND	9.42*	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

10

【0688】

*濃度は9.42 ng / mLであり、これは通常でなく、計算には含めなかった。

【0689】

表6.3 : i.v投与後のSDラットにおける153の肝臓濃度 (ng/g) の分析データ

20

【0690】

【表15】

1.25 mg/kg		肝臓濃度 (ng/g)		
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	872	652	762	155.6
1	131	121	126	7.1
2	42	41.2	41.6	0.6
6	BLQ	BLQ	NA	NA
10	BLQ	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

30

【0691】

表6.4 : i.v投与後のSDラットにおける153の脳濃度 (ng/g) の分析データ

【0692】

【表16】

1.25 mg/kg		脳濃度 (ng/g)		
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	45	40.3	42.7	3.3
1	13.9	14.3	14.1	0.3
2	4.05	4.75	4.4	0.5
6	ND	ND	NA	NA
10	ND	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

10

【0693】

表6.5: 153のp.o投与後のSDラットにおけるエンドタール血漿濃度 (ng/ml)の分析データ

【0694】

【表17】

20

エンドタール血漿濃度 (ng/ml)				
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	41.4	40.2	40.8	0.8
1	53.6	38.9	46.3	10.4
2	34.5	35.3	34.9	0.6
6	25.8	20.8	23.3	3.5
10	BLQ	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

30

【0695】

表6.6: 153のi.v投与後のSDラットにおけるエンドタール血漿濃度 (ng/ml)の分析データ

【0696】

【表18】

エンドタール血漿濃度 (ng/ml)				
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	70.9	63.8	67.4	5
1	57.1	44.3	50.7	9.1
2	77.1	56.1	66.6	14.8
6	42.2	35.4	38.8	4.8
10	21.7	BLQ	NA	NA
24	BLQ	BLQ	NA	NA

10

【0697】

表6.7：153のi.v投与後のSDラットにおけるエンドタール肝臓濃度(ng/g)の分析データ

【0698】

【表19】

20

エンドタール肝臓濃度 (ng/g)				
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	1524	956	1240	401.6
1	1836	2012	1924	124.5
2	1912	2224	2068	220.6
6	492	980	736	345.1
10	301	256	279	31.8
24	ND	ND	NA	NA

30

【0699】

表6.8：153のi.v投与後のSDラットにおけるエンドタールの脳濃度(ng/g)の分析データ

【0700】

【表20】

時間 (hr)	エンドタール脳濃度 (ng/g)			
	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	ND	ND	NA	NA
1	ND	ND	NA	NA
2	ND	ND	NA	NA
6	ND	ND	NA	NA
10	ND	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

10

【0701】

表6.9: i.v または p.o 投与後の SD ラットにおける 153 の主な薬物動態パラメータ

【0702】

【表21】

20

投与量	血漿	C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT _(0-t)	T _{1/2}	F
	PK パラメー タ	ng/mL	時間	ng* 時間 /mL	ng* 時間 /mL	時間	時間	%
1.25mg/ kg (PO) (グループ)	1	249	0.5	163	163	0.987	0.33	
	2	229	0.5	164	164	1.04	0.355	
1.25mg/ kg (IV) (グループ)	平均	239	0.5	164	164	1.01	0.343	55.41
	1	563	0.25	303	303	0.666	0.907	
	2	550	0.25	288	288	0.647	0.934	
	平均	557	0.25	295	296	0.657	0.921	

30

【0703】

表6.10: i.v または p.o 投与後の SD ラットの肝臓および脳における 153 の主な薬物動態パラメータ

【0704】

40

【表22】

TA	投与量	グループ	血漿	C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT _(0-t)	T _{1/2}
			PK パラメー タ	ng/mL	時間	ng*時間 /mL	ng*時間 /mL	時間	時間
エンド タール	153 1.25mg /kg	PO	1	53.6	1	189	395	2.8	5.53
			2	40.2	0.5	169	333	2.72	5.45
			平均	46.9	0.75	179	364	2.76	5.49
	153 1.25mg /kg	IV	1	77.1	2	482	618	3.93	4.37
			2	63.8	0.25	274	581	2.74	6.02
			平均	70.5	1.13	378	600	3.34	5.2

【0705】

表6.11: 153の単独i.vまたはp.o投与後のSDラットにおけるエンドタールの主な薬物動態パラメータ

【0706】

【表23】

グループ	PK パラメータ	C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT _(0-t)	T _{1/2}
		ng/mL	時間	ng*時間 /mL	ng*時間 /mL	時間	時間
肝臓 1.25 mg/kg	1	872	0.25	547	547	0.745	0.609
	2	652	0.25	453	453	0.825	0.643
IV	平均	762	0.25	500	500	0.785	0.626
脳 1.25 mg/kg	1	45	0.25	39.2	39.2	0.934	0.562
	2	40.3	0.25	39.5	39.5	1.01	0.629
IV	平均	42.7	0.25	39.4	39.35	0.972	0.596

【0707】

表6.12: 153の単独i.v投与後のSDラットの肝臓および脳におけるエンドタールの主な薬物動態パラメータ

【0708】

10

20

30

40

【表24】

TA	投与量	PK パラメー タ	C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT (0-t)	T _{1/2}
			ng/mL	時間	ng*時間/mL	ng*時間/mL	時間	時間
エンド タール	153	1	1912	2	9528	10800	3.05	3
	1.25mg/kg	2	2224	2	12112	13100	3.43	2.57
	(肝臓 グループ)	平均	2068	2	10820	11950	3.24	2.79
	153	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1.25mg/kg	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	(脳 グループ)	平均	NA	NA	NA	NA	NA	NA

10

20

【0709】

表6.13: po投与後のSDラットにおける157の血漿濃度(ng/mL)の分析データ

【0710】

【表25】

1.5 mg/kg 血漿濃度 (ng/ml)				
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.5	5.92	6.35	6.14	0.3
1	1.48	1.26	1.37	0.2
2	0.303	0.194	0.249	0.1
6	ND	ND	NA	NA
10	ND	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

30

40

【0711】

表6.14: iv投与後のSDラットにおける157の血漿濃度(ng/mL)の分析データ

【0712】

【表26】

1.5 mg/kg		血漿濃度 (ng/ml)		
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	116	114	115	1.4
1	2.67	3.57	3.12	0.6
2	0.491	0.556	0.524	0
6	ND	ND	NA	NA
10	ND	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

10

【0713】

表6.15：i.v投与後のSDラットにおける157の肝臓濃度(ng/g)の分析データ

【0714】

【表27】

20

1.5 mg/kg 肝臓濃度 (ng/g)				
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	337	257	297	56.6
1	29.4	17.6	23.5	8.3
2	6.40	9.72	8.06	2.3
6	ND	ND	NA	NA
10	ND	BLQ	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

30

【0715】

表6.16：i.v投与後のSDラットにおける157の脳濃度(ng/g)の分析データ

【0716】

【表28】

1.5 mg/kg 脳濃度 (ng/g)				
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	60.0	60.0	60.0	0.0
1	1.99	2.80	2.40	0.6
2	BLQ	BLQ	NA	NA
6	ND	ND	NA	NA
10	ND	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

10

【0717】

表6.17：157のp.o投与後のSDラットにおけるエンドタールの血漿濃度 (ng/ml)の分析データ

【0718】

【表29】

20

エンドタール血漿濃度 (ng/ml)				
時間 (hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	93.5	65.4	79.5	19.9
1	91.8	150	121	41.2
2	142	68.9	105	51.7
6	22.7	31.9	27.3	6.5
10	BLQ	BLQ	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

30

【0719】

表6.18：157のi.v投与後のSDラットにおけるエンドタールの血漿濃度 (ng/ml)の分析データ

【0720】

【表30】

エンドタール血漿濃度(ng/ml)				
時間(hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	76.4	53.4	64.9	16.3
1	113	83.2	98.1	21.1
2	91.5	45.7	68.6	32.4
6	47.7	45	46.4	1.9
10	BLQ	BLQ	NA	NA
24	BLQ	BLQ	NA	NA

10

【0721】

表6.19: 157のi.v投与後のSDラットにおけるエンドタールの肝臓濃度(ng/g)の分析データ

【0722】

【表31】

20

エンドタール肝臓濃度(ng/g)				
時間(hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	3676	3536	3606	99.0
1	3124	3764	3444	452.5
2	2484	2272	2378	149.9
6	1000	1076	1038	53.7
10	218	344	281	89.1
24	ND	ND	NA	NA

30

【0723】

表6.20: 157のi.v投与後のSDラットにおけるエンドタールの脳濃度(ng/g)の分析データ

【0724】

【表32】

エンドタール脳濃度(ng/g)				
時間(hr)	ラット1	ラット2	平均	SD
0.25	ND	ND	NA	NA
1	ND	ND	NA	NA
2	ND	ND	NA	NA
6	ND	ND	NA	NA
10	ND	ND	NA	NA
24	ND	ND	NA	NA

10

【0725】

表6.21: i.v または p.o 投与後の SD ラットにおける 157 の主な薬物動態パラメータ

【0726】

【表33】

20

投与量	グループ	血漿		C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT _(0-t)	T _{1/2}	F
		PK パラメータ	ng/mL	時間	ng*時間/ mL	時間	時間	時間	時間	%
1.5mg/ kg	PO	1	5.92	0.5	3.4	3.4	0.988	0.437		
		2	6.35	0.5	3	3	0.903	0.37		
		平均	6.14	0.5	3.2	3.2	0.946	0.404	6.78	
	IV	1	116	0.25	47.1	47.1	0.333	0.409		
		2	114	0.25	47.3	47.3	0.349	0.373		
		平均	115	0.25	47.2	47.2	0.341	0.391		

30

【0727】

表6.22: i.v 投与後の SD ラットの肝臓および脳における 157 の主な薬物動態パラメータ

【0728】

【表34】

投与量	組織	PK パラメータ	C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT (0-t)	T _{1/2}
			ng/mL	時間	ng*時間/ mL	ng*時間/ mL	時間	時間
1.5mg/ kg	肝臓	1	337	0.25	168	168	0.531	0.455
		2	257	0.25	136	136	0.647	1.17
		平均	297	0.25	152	152	0.589	0.813
	脳	1	60	0.25	24.2	24.2	0.305	0.153
		2	60	0.25	25	25	0.323	0.17
		平均	60	0.25	24.6	24.6	0.314	0.162

10

【0729】

表6.23：157の単独i.vおよびp.o投与後のSDラットにおけるエンドタールの主な薬物動態パラメータ

【0730】

【表35】

20

TA	投与量	グループ	血漿 ¹	C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT (0-t)	T _{1/2}
			PK パラメータ	ng/mL	時間	ng*時間/mL	ng*時間/mL	時間	時間
エンドタール	157 (1.25 mg/kg)	PO	1	142	2	492.6	542	2.15	1.51
			2	150	1	365	481	2.32	2.51
			平均	146	1.5	429	512	2.24	2.01
	157 (1.25 mg/kg)	IV	1	113	1	452	733	2.52	4.08
			2	83.2	1	297	803	2.85	7.8
			平均	98.1	1	374	768	2.69	5.94

30

【0731】

表6.24：157の単独i.v投与後のSDラットの肝臓および脳におけるエンドタールの主な薬物動態パラメータ

【0732】

【表 3 6】

TA	投与量	組織	PK パラメータ	C _{max}	T _{max}	AUC	AUC _{0-∞}	MRT (0-t)	T _{1/2}
				ng/mL	時間	ng·時間/mL	ng·時間/mL	時間	時間
エンドタール	157 (1.25 mg/kg IV)	肝臓	1	3676	0.25	14759	15500	2.97	2.28
			2	3764	1	15292	16700	3.12	2.94
			平均	3720	0.625	15025	16100	3.05	2.61
	IV	脳	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			平均	NA	NA	NA	NA	NA	NA

10

20

30

【0733】

例 9 . 化合物 105 の薬物動態研究

この研究の目的は、雄のSDラットに、105を単独静脈内投与した後の血漿および肝臓における105およびエンドタールの薬物動態パラメータを決定することであった。105を、IV投与のために、4%NaHCO₃含有生理食塩水に溶解した。投与溶液の調製手法の詳細は、添付書類Iに示した。

【0734】

使用した動物：

【0735】

【表 3 7】

種	性別	供給元	認証番号
SD ラット	雄	SLAC Laboratory Animal Co. LTD	SCXK(SH) 2007-0005

【0736】

13匹の動物を研究に用いた。IV群の動物は、食事および水を自由に摂取できるようにした。一匹のさらなる動物を、プランクの肝臓および血漿の生成（動物あたり5mL）のために使用した。得られたプランクの肝臓および血漿を、試験全体の生体分析方法および試料生体分析の開発に供した。

【0737】

I n - l i f e 試験設計

【0738】

40

【表38】

処置 グループ	体重 (g)	動物 の 番号	投与 経路	用量	用量	用量	時間点
				レベル*	濃度	体積	
				(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)	
1	220— 255	12	IV	1	1	1	投与から0.25 、1、2、6、10および24時間後に試料採取。同じ動物から血漿および肝臓試料を一定期間に採取。

*用量は105の遊離塩基として表した。

10

【0739】

投与、試料採取、試料処理、および試料保存

20

IV注射を、足背静脈に実施した。動物は投与前に食事および水を自由に摂取できるようとした。

【0740】

動物は手で拘束する。時間点あたりおよそ150μLの血液を、終末期出血のための心臓穿刺（二酸化炭素下で麻酔）を介してヘパリンナトリウムチューブに採取する。血液試料を氷上に置き、10分以内に遠心分離して血漿試料を得る（2000g、5分、4）。

30

【0741】

動物は二酸化炭素吸入で安楽死させる。腹腔をはさみで開き、内臓を露出させる。直立姿勢で胴体を保持し、臓器が前方に落ちるようにする。結合組織を切断し、臓器を除去する。次いで、臓器を冷生理食塩水で洗浄し、ろ紙で乾燥させ、ねじ蓋式チューブに入れ、秤量し、ドライアイス内に直ちに置いて急速凍結させる。

【0742】

血漿および肝臓試料は、およそ-80で分析まで保存した。バックアップ試料は、必要がない限り、in-life完了から3週間後に廃棄する。未使用の投与溶液は試験完了後、3週間以内に廃棄する。

【0743】

105についてのLC-MS-MS分析の解析方法

【0744】

【表39】

機器	UPLC/MS-MS-010 (API-4000)
マトリックス	SDラット血漿および肝臓ホモジネート
分析物	化合物105
内部標準	デキサメタゾン
MS条件	ESI: ポジティブイオン
HPLC条件	MRM検出 LB-105: [M+H] ⁺ m/z 283.3 → 265.2 デキサメタゾン: [M+H] ⁺ m/z 393.3® 373.1
	移動相A: H ₂ O—0.1%FA—5mM NH ₄ OAc 移動相B: ACN 時間(分) 移動相B(%) 0. 20 2. 00 1. 00 95. 0 1. 60 95. 0 1. 61 2. 00 2. 20 停止
	カラム: ACQUITY UPLC HSS T3 (2.1 × 50mm、1.8 μm) 流量: 0.60 mL/分 カラム温度: 60°C 保持時間: LB-105: 0.97分 デキサメタゾン: 1.25分
検量線	血漿試料について: 30 μLの試料分取物を、100 μLのIS(デキサメタゾン、ACN中100ng/mL)と共に添加した。混合物を750 rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離した。3 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。 希釈試料について: 3 μLの血漿試料分取物を、27 μLのブランク血漿で希釈した。その後の処理手法は、未希釈の血漿試料と同じであった。 試料調製の全てについて、較正、品質管理、ブランク、および4°C(公称)での試験試料解凍を行う。各工程は氷浴上または4°Cで維持する。
	SDラット血漿および肝臓ホモジネート中のLB-105について 10.00–3000ng/mL。

10

20

30

40

【0745】

エンドタールについてのLC-MS-MS分析の解析方法

【0746】

【表40】

機器	UPLC/MS-MS-015 (API-5500, Q-trap)	
マトリックス	SDラット血漿および肝臓ホモジネート	
分析物	エンドタール	
内部標準	ジクロフェナク	
MS条件	ESI: ネガティブイオン	
	MRM検出	10
	エンドタール: [M-H] ⁻ m/z 184.9 → 141.0	
	ジクロフェナク: [M-H] ⁻ m/z 294.2 → 249.9	
	移動相A: H ₂ O—0.1%FA—5mM NH ₄ OAc	
	移動相B: ACN	
	時間(分) 移動相B(%)	
	0. 40 2. 00	
	1. 00 85. 0	
	1. 50 85. 0	
	1. 51 2. 00	
	2. 00 停止	20
	カラム: ACQUITY UPLC HSS T3 (2.1 × 50mm, 1.8 μm)	
	流量: 0.60 mL/分	
	カラム温度: 60°C	
	保持時間:	
	エンドタール: 0.87分	
	ジクロフェナク: 1.28分	
	血漿試料について:	
HPLC条件	30 μLの試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng/mL)と共に添加した。混合物を750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離した。3 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	30
	肝臓ホモジネート試料について:	
	肝臓試料を3体積(v/w)のホモジネート溶液PBS(pH7.4)で2分間ホモジネートした。30 μLの組織ホモジネート試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng/mL)と共に添加した。750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離。3 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	
	試料調製の全てについて、較正、品質管理、ブランク、および4°C(公称)での試験試料解凍を行う。各工程は氷浴上または4°Cで維持する。	40
検量線	SDラット血漿および肝臓ホモジネート中のエンドタールについて 20.00-3000ng/mL	

【0747】

ソフトウェア：PKパラメータは、非コンパートメント分析ツール Pharsight Phoenix WinNonlin（登録商標）6.2ソフトウェアの非コンパートメントモデルを用いて決定した。

【0748】

「BQL」ルール：LLQ（ラット血漿および肝臓ホモジネートにおいて105に対してLLQ = 10.00 ng/mL、エンドタールに対して20.00 ng/mL）の80%未満の濃度データは、「BQL」と置き換え、図示およびPKパラメータの推定から除外した。LLQの80%～120%以内の濃度データは、通常の機器の変動の範囲内と考え、結果に含めた。

【0749】

終末 $t_{1/2}$ の計算：時間点は、第1選択肢としての終末半減期の推定のための「ベストフィット」モデルによって自動的に選択した。「ベストフィット」法で終末相を十分に定義できない場合には、手動選択を適用した。

【0750】

臨床観察

IV投与後のラット血漿および肝臓における105およびエンドタールの濃度・時間データおよび薬物動態パラメータを、表7.1～7.8に列挙し、図7A～7Cに示した。

【0751】

表7.1：雄のSDラットでの1mg/kgのIV投与後の105の個別および平均血漿濃度・時間データ

【0752】

【表41】

時間(hr)	個別	平均(ng/mL)	
0.25	1930	1530	1730
1	263	228	246
2	45.2	21.5	33.4
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

【0753】

血漿試料中の105のLLQは、10.0 ng/mLである。

【0754】

血漿試料中の105のULQは、3000 ng/mLである。

【0755】

BQL：定量限界未満

表7.2：雄のSDラットにおける1mg/kgのIV投与後の105の個別および平均肝臓濃度・時間データ

【0756】

10

20

30

40

【表42】

時間(hr)	個別	平均(ng/g)
0.25	1070	988
1	576	446
2	99.2	131
6	BQL	BQL
10	BQL	BQL
24	BQL	BQL

10

20

30

40

【0757】

肝臓試料を、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS PH7.4)でホモジネートする。

【0758】

1gの肝臓湿組織が1mLに等しいと仮定すると、肝臓濃度=肝臓ホモジネート濃度×4である。

【0759】

肝臓ホモジネート試料中の105のULLQは、10.0ng/mLである。

【0760】

肝臓ホモジネート試料中の105のULLQは、3000ng/mLである。

【0761】

BLLQ:定量限界未満

表7.3:雄のSDラットにおける1mg/kgのIV投与後の105の肝臓-血漿濃度比率

【0762】

【表43】

時間(hr)	個別	平均
0.25	0.554	0.646
1	2.19	1.96
2	2.19	6.09
6	NA	NA
10	NA	NA
24	NA	NA

NA:適用不可

【0763】

表7.4:SDラットにおける1mg/kgの105のIV投与後のエンドタールの個別および平均血漿濃度-時間データ

【0764】

【表44】

時間(hr)	個別	平均(ng/mL)	
0.25	263	188	226
1	69.7	45.2	57.5
2	23.2	BQL	23.2
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	21.9	21.9
24	BQL	BQL	BQL

【0765】

血漿試料中のエンドタールのLLQは、20.0ng/mLである。

【0766】

血漿試料中のエンドタールのULQは、3000ng/mLである。

【0767】

BQL：定量限界未満

20

表7.5：SDラットにおける1mg/kgの105のIV投与後のエンドサルの個別および平均肝臓濃度 - 時間データ

【0768】

【表45】

時間(hr)	個別	平均(ng/g)	
0.25	475	462	469
1	541	386	464
2	151	304	228
6	76.9	163	120
10	70.0	156	113
24	BQL	63.8	63.8

【0769】

肝臓試料を、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS pH 7.4)でホモジネートする。

40

【0770】

1gの肝臓湿組織が1mLに等しいと仮定すると、肝臓濃度 = 肝臓ホモジネート濃度 × 4である。

【0771】

肝臓ホモジネート試料中のエンドタールのLLQは、20.0ng/mLである。

【0772】

肝臓ホモジネート試料中のエンドタールのULQは、3000ng/mLである。

【0773】

BQL：定量限界未満

50

表7.6：SDラットにおける1mg/kgの105のIV投与後のエンドタールの肝臓-血漿濃度比率

【0774】

【表46】

時間(hr)	個別	平均	
0.25	1.81	2.46	2.13
1	7.76	8.54	8.15
2	6.51	NA	6.51
6	NA	NA	NA
10	NA	7.12	7.12
24	NA	NA	NA

NA:適用不可

【0775】

20

表7.7.雄のSDラットにおける1mg/kgのIV投与後の105の平均薬物動態パラメータ

【0776】

【表47】

マトリックス	投与経路(用量)	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	t _{1/2Z}	T _{max}	C _{max}	CL	V _{ss}	MRT _N	AUC _{last}
		h*ng/mL	h*ng/mL	hr	hr	ng/mL	L/hr/kg	L/kg	hr	-肝臓
血漿	IV(1mg/kg)	1511	1526	0.30 9	NA	NA	0.655	0.215	0.328	NA
肝臓		1019	NA	NA	0.25	1029	NA	NA	NA	67.4

NA:適用不可

【0777】

30

表7.8.雄のSDラットにおける1mg/kgの105のIV投与後のエンドタールの平均薬物動態パラメータ

【0778】

【表48】

マトリック ス	投与経 路 (用量)	AUC _(0-t)	AUC ₍₀₋₋₎	t _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last-肝臓} /
		h*ng/m L	h*ng/m L	hr	hr	ng/m L	AUC _{last-血漿}
血漿	IV (1 mg/kg)	355	673	10. 1	0.25 0	226	NA
肝臓)	3152	4896	19. 0	0.25 0	469	888

NA:適用不可

10

【0779】

IV - 1 mg / kg の 105

雄のSDラットに1 mg / kgで105をIV投与後、ラット血漿における105の濃度は終末半減期(T_{1/2})0.309時間で低下した。時間0から最終時間点まで(AUC_{last})および時間0から無限時間までの(AUC_{INF})の曲線下面積は、それぞれ1511および1526 hr * ng / mLであった。全身クリアランスCLおよび定常状態での分布容積V_{ss}は、それぞれ0.655 L / hr / kgおよび0.215 L / kgであった。

20

【0780】

肝臓におけるC_{max}の平均値は、1029 ng / gであり、対応するT_{max}値は0.25時間であった。AUC_(0-last)の平均値は、1019 ng / g * hrであった。血漿に対する肝臓のAUC_(0-t)比率は、67.4であった。

【0781】

エンドタール

雄のSDラットへの1 mg / kgの105の静脈内投与後、ラット血漿におけるエンドタールの濃度は終末半減期(T_{1/2})10.1時間で低下した。時間0から最終時間点まで(AUC_{last})および時間0から無限時間までの(AUC_{INF})の曲線下面積は、それぞれ355および673 hr * ng / mLであった。血漿におけるC_{max}およびT_{max}の平均値はそれぞれ226 ng / mLおよび0.25時間であった。

30

【0782】

肝臓におけるC_{max}の平均値は、469 ng / gであり、対応するT_{max}値は0.25時間であった。AUC_(0-last)およびAUC₍₀₋₎の平均値は、それぞれ3152および4896 ng / g * 時間であった。血漿に対する肝臓のAUC_(0-t)比率は88.8であった。

。

【0783】

例10. 化合物113の薬物動態研究

この研究の目的は、雄のSDラットに、113を静脈内(IV)および経口(PO)で単独投与した後の113、100およびエンドタールの薬物動態パラメータを決定することであった。113を、IV投与のために、4% NaHCO₃含有生理食塩水に溶解させた。投与溶液の調製手法の詳細は、添付書類Iに示した。

40

【0784】

使用した動物:

【0785】

【表49】

種	性別	供給源	認証番号
SD ラット	雄	SLAC Laboratory Animal Co. LTD	SCXK (SH) 2007-0005

10

【0786】

15匹の動物を研究に用いた。IV群の動物は、食事および水を自由に摂取できるようにした。PO投与グループは、動物を一晩絶食させてから投与し、食事は投与から4時間後に開始させた。一匹の余剰の動物を、プランクの肝臓、脳および血漿の生成（動物あたり5mL）のために使用した。得られたプランクの肝臓、脳および血漿は、試験全体の生体分析方法および試料生体分析の開発に供した。

【0787】

In-life 試験設計

20

【0788】

【表50】

処置 グループ	体重 (g)	動物 の 数	投与 経路	用量	用量	用量	時間点
				レベル*	濃度	体積	
				(mg/kg)	(mg/mL)	(mL/kg)	
1	275-295	12	IV	1.4	1.4	1	投与から0.25、1、2、6、10および24時間後に試料採取。同じ動物から血漿、脳および肝臓試料を一定期間に採取。
2	275-295	2	PO	1.4	0.14	10	投与から0.25、1、2、6、10および24時間後に試料採取。同じ動物から血漿のみ連続的に出血させた。

30

40

* 用量は113の遊離塩基として表した。

【0789】

投与、試料採取、試料処理、および試料保存

IV注射を、足背静脈に実施した。POは、経口胃管栄養により実施した。

【0790】

血液採取：動物は手で拘束する。時間点あたりおよそ200μLの血液を、終末期出血のための心臓穿刺（二酸化炭素下で麻酔）を介してヘパリンナトリウムチューブに採取する。血液試料を氷上に置き、10分以内で遠心分離して血漿試料を得る（2000g、5

50

分、4の下)。

【0791】

肝臓採取：動物は二酸化炭素吸入で安樂死させる。腹腔をはさみで開き、内臓を露出させる。直立姿勢で胴体を保持し、臓器が前方に落ちるようする。結合組織を切断し、臓器を除去する。次いで、臓器を冷生理食塩水で洗浄し、ろ紙で乾燥させ、ねじ蓋式チューブに入れ、秤量し、ドライアイス内に直ちに置いて急速凍結する。

【0792】

脳の採取：動物の頭皮の中線に切り込みを入れ、皮膚を引っ込ませる。小さな骨カッターおよび骨鉗子を使用して、脳の上有る頭蓋骨を除去する。へらを使用して脳を取り出し、冷生理食塩水で洗浄し、ろ紙で乾燥させ、ねじ蓋式チューブに入れ、秤量し、ドライアイス内に直ちに置いて急速凍結する。脳組織を、分析直前に、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS pH 7.4)で2分間、ホモジネートする。血漿、脳および肝臓試料は、分析までおよそ-80で保存した。バックアップ試料は、必要がない限り、in-life完了から3週間後に廃棄する。未使用の投与溶液は試験完了後、3週間以内に廃棄する。10

【0793】

113についてのLC-MS-MS分析の解析方法

【0794】

【表51】

機器	UPLC/MS-MS-010 (API-4000)	
マトリックス	SDラット血漿、脳および肝臓ホモジネート	
分析物	LB-113	
内部標準	デキサメタゾン/プロプラノロール	
MS条件	ESI: ポジティブイオン	
	MRM検出	10
	LB-113: [M+H] ⁺ m/z 399.1 → 251.2	
	デキサメタゾン: [M+H] ⁺ m/z 393.3@ 373.1	
	プロプラノロール: [M+H] ⁺ m/z 260.2 → 116.1	
	移動相A: H ₂ O - 0.1%FA - 5mM NH ₄ OAc	
	移動相B: ACN	
	時間(分) 移動相B(%)	
	0. 20 2. 00	
	0. 60 95. 0	
	1. 20 95. 0	
	1. 21 2. 00	
	1. 80 停止	
	カラム: ACQUITY UPLC HSS T3 (2.1 × 50mm, 1.8 μm)	20
	流量: 0.60 mL/分	
	カラム温度: 60°C	
	保持時間:	
	LB-113: 0.95分	
	プロプラノロール: 0.92分	
	血漿試料について:	
HPLC条件	30 μLの試料分取物を、100 μLのIS(デキサメタゾン、ACN中100ng/mL、およびプロプラノロール、ACN中50ng/mL)と共に添加した。混合物を750 rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離した。1 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	30
	希釈血漿試料について:	
	3 μLの血漿試料分取物を、27 μLのブランク血漿で希釈した。その後の処理手法は、未希釈の血漿試料と同じであった。	
	脳ホモジネート試料について:	
	脳試料を3体積(v/w)のホモジネート溶液PBS(pH7.4)で2分間ホモジネートした。30 μLの組織ホモジネート試料分取物を、100 μLのIS(デキサメタゾン、ACN中100ng/mL、およびプロプラノロール、ACN中50ng/mL)と共に添加した。750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離。1 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	
	肝臓ホモジネート試料について:	
	肝臓試料を3体積(v/w)のホモジネート溶液PBS(pH7.4)で2分間ホモジネートした。30 μLの組織ホモジネート試料分取物を、100 μLのIS(デキサメタゾン、ACN中100ng/mL、およびプロプラノロール、ACN中50ng/mL)と共に添加した。750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離。1 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	40
	試料調製の全てについて、較正、品質管理、ブランク、および4°C(公称)での試験試料解凍を行う。各工程は氷浴上または4°Cで維持する。	
検量線	SDラット血漿、脳および肝臓ホモジネート中のLB-113について1.00-3000ng/mL	

エンドタールについての L C - M S - M S 分析の解析方法
【 0 7 9 6 】

【表 5 2】

機器	UPLC/MS-MS-015 (API-5500、Q-trap)	
マトリックス	SDラット血漿、脳および肝臓ホモジネート	
分析物	エンドタール	
内部標準	ジクロフェナク	
MS条件	ESI: ネガティブイオン	
	MRM検出	10
	エンドタール: [M-H] m/z 184.9 → 141.0	
	ジクロフェナク: [M-H] - m/z 294.2 → 249.9	
	移動相A: H ₂ O - 0.1%FA - 5mM NH ₄ OAc	
	移動相B: ACN	
	時間(分) 移動相B(%)	
	0. 40 2. 00	
	1. 00 85. 0	
	1. 50 85. 0	
	1. 51 2. 00	
	2. 00 停止	
	カラム: ACQUITY UPLC HSS T3 (2.1 × 50mm, 1.8 μm)	20
	流量: 0.60 mL/分	
	カラム温度: 60°C	
	保持時間:	
	エンドタール: 0.87分	
	ジクロフェナク: 1.28分	
	血漿試料について:	
HPLC条件	30 μLの試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng /mL)と共に添加した。混合物を750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離した。3 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	30
	脳ホモジネート試料について:	
	脳試料を3体積(v/w)のホモジネート溶液PBS(pH7.4)で2分間ホモジネートした。30 μLの組織ホモジネート試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng /mL)と共に添加した。750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離。3 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	
	肝臓ホモジネート試料について:	
	肝臓試料を3体積(v/w)のホモジネート溶液PBS(pH7.4)で2分間ホモジネートした。30 μLの組織ホモジネート試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng /mL)と共に添加した。750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離。3 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。	40
	試料調製の全てについて、較正、品質管理、ブランク、および4°C(公称)での試験試料解凍を行う。各工程は氷浴上または4°Cで維持する。	
検量線	SDラット血漿、脳および肝臓ホモジネート中のエンドタールについて 20.00-3000ng/mL	

化合物 100 についての LC - MS - MS 分析の解析方法
【 0 7 9 8 】

【表53】

機器	UPLC/MS-MS-010 (API-4000)
マトリックス	SD ラット血漿、脳および肝臓ホモジネート
分析物	100
内部標準	ジクロフェナク/プロプラノロール
MS条件	ESI: ポジティブイオン
HPLC条件	MRM検出 LB-100: [M+H] ⁺ m/z 269.3 → 101.1 ジクロフェナク: [M+H] ⁺ m/z 296.0@ 250.3 プロプラノロール: [M+H] ⁺ m/z 260.2 → 116.1
	移動相A: H ₂ O—0.1%FA—5mM NH ₄ OAc
	移動相B: ACN
	時間(分) 移動相B(%)
	0. 20 15. 0
	1. 60 98. 0
	3. 10 98. 0
	3. 11 15. 0
	5. 00 停止
	カラム: Agilent Eclipse XDB-C18 (4.6 × 150mm, 5 μm)
検量線	流量: 0.80 mL/分
	カラム温度: 40°C
	保持時間: LB-100: 1.75分
	ジクロフェナク: 3.56分
	プロプラノロール: 2.77分
	血漿試料について: 30 μLの試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng/mL、およびプロプラノロール、ACN中50ng/mL)と共に添加した。混合物を750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離した。5 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。
	脳ホモジネート試料について: 脳試料を3体積(v/w)のホモジネート溶液PBS(pH7.4)で2分間ホモジネートした。30 μLの組織ホモジネート試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng/mL、およびプロプラノロール、ACN中50ng/mL)と共に添加した。750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離。5 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。
	肝臓ホモジネート試料について: 肝臓試料を3体積(v/w)のホモジネート溶液PBS(pH7.4)で2分間ホモジネートした。30 μLの組織ホモジネート試料分取物を、100 μLのIS(ジクロフェナク、ACN中100ng/mL、およびプロプラノロール、ACN中50ng/mL)と共に添加した。750rpmで10分間攪拌し、6000rpmで10分間遠心分離。5 μLの上清分取物を注入してLC-MS/MS分析を行った。
	試料調製の全てについて、較正、品質管理、プランク、および4°C(公称)での試験試料解凍を行う。各工程は氷浴上または4°Cで維持する。
検量線	SDラット血漿中のLB-100について3-3000ng/mL SDラット脳および肝臓ホモジネート中のLB-100について6-3000ng/mL

10

20

30

40

薬物動態分析

ソフトウェア：PKパラメータは、非コンパートメント分析ツール Phoenix WinNonlin（登録商標）6.2ソフトウェアの非コンパートメントモデルによって決定した。

【0800】

「BQL」ルール：LLQ（ラット血漿、脳および肝臓ホモジネートにおいて113に対してLLQ = 1.00 ng / mL、ラット血漿、脳および肝臓ホモジネートにおいてエンドタールに対してLLQ = 20.00 ng / mL、ラット血漿において100に対してLLQ = 3.00 ng / mL、ラット脳および肝臓ホモジネートにおいて100に対して6.00 ng / mL）の80%未満の濃度データは、「BQL」と置き換え、図示およびPKパラメータの推定から除外した。LLQの80%～120%以内の濃度データは、通常の機器分析の変動の範囲内と考え、結果に含めた。

10

【0801】

終末期 $t_{1/2}$ の計算：時間点は、第1選択肢としての終末半減期推定についての「ベストフィット」モデルによって自動的に選択した。「ベストフィット」法では終末相を十分に定義できない場合には、手動選択を適用した。

【0802】

結果

異常な臨床症状は、IVおよびPO投与後に観察されなかった。

20

【0803】

IVおよびPO投与後のラット血漿、脳および肝臓における113、100およびエンドタールの濃度・時間データおよび薬物動態パラメータを、表8.1～8.19に列挙し、図8A～8Dに示した。

【0804】

表8.1：雄のSDラットにおける1.4 mg / kgのIV投与後の113の個別および平均血漿濃度・時間データ

【0805】

【表54】

30

時間 (hr)	個別	平均	(ng/mL)
0.25	173	193	183
1	10.8	9.96	10.4
2	BQL	BQL	BQL
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

40

【0806】

血漿試料中の113のLLQは、1.00 ng / mLである。

【0807】

血漿試料中の113のULQは、3000 ng / mLである。

【0808】

BQL：定量限界未満

表8.2：雄のSDラットにおける1.4 mg / kgのPO投与後の113の個別および平均血漿濃度・時間データ

【0809】

50

【表 5 5】

時間(hr)	個別	平均 (ng/mL)	
0.25	18.3	17.0	17.7
1	4.61	8.56	6.59
2	BQL	2.15	2.15
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

【0810】

血漿試料中の113のLLQは、1.00ng/mLである。

【0811】

血漿試料中の113のULQは、3000ng/mLである。

【0812】

BQL：定量限界未満

表8.3：雄のSDラットにおける1.4mg/kgのIV投与後の113の個別および平均肝臓濃度 - 時間データ

【0813】

【表 5 6】

時間(hr)	個別	平均 (ng/g)	
0.25	55.5	36.9	46.2
1	14.6	11.8	13.2
2	BQL	BQL	BQL
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

【0814】

肝臓試料を、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS pH 7.4)でホモジネートする。

【0815】

1gの肝臓湿組織が1mLに等しいと仮定すると、肝臓濃度 = 肝臓ホモジネート濃度 × 4である。

【0816】

肝臓ホモジネート試料中の113のLLQは、1.00ng/mLである。

【0817】

肝臓ホモジネート試料中の113のULQは、3000ng/mLである。

10

20

30

40

50

【0818】

B L Q : 定量限界未満

表8.4：雄のSDラットにおける1.4mg/kgのIV投与後の113の肝臓・血漿濃度比率

【0819】

【表57】

時間(hr)	個別	平均	
0.25	0.321	0.191	0.256
1	1.35	1.18	1.27
2	NA	NA	NA
6	NA	NA	NA
10	NA	NA	NA
24	NA	NA	NA

NA:適用不可

10

20

【0820】

表8.5：雄のSDラットにおける1.4mg/kgのIV投与後の113の個別および平均脳濃度・時間データ

【0821】

【表58】

時間(hr)	個別	平均(ng/g)	
0.25	86.2	94.5	90.4
1	5.80	6.42	6.11
2	BQL	BQL	BQL
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

30

【0822】

脳試料を、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS pH7.4)でホモジネートする。

【0823】

1gの脳湿組織が1mLに等しいと仮定すると、脳濃度=脳ホモジネート濃度×4である。

【0824】

脳ホモジネート試料中の113のLLQは、1.00ng/mLである。

【0825】

脳ホモジネート試料中の113のULQは、3000ng/mLである。

【0826】

B L Q : 定量限界未満。

40

50

【0827】

表8.6：雄のSDラットにおける1.4mg/kgのIV投与後の113の脳-血漿濃度比率

【0828】

【表59】

時間(hr)	個別	平均	
0.25	0.498	0.490	0.494
1	0.537	0.645	0.591
2	NA	NA	NA
6	NA	NA	NA
10	NA	NA	NA
24	NA	NA	NA

NA:適用不可

10

20

【0829】

表8.7：SDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後のエンドタールの個別および平均血漿濃度-時間データ

【0830】

【表60】

時間(hr)	個別	平均(ng/mL)	
0.25	24.9	61.2	43.1
1	41.6	36.1	38.9
2	43.3	17.4	30.4
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

30

【0831】

血漿試料中のエンドタールのLLQは、20.0ng/mLである。

40

【0832】

血漿試料中のエンドタールのULQは、3000ng/mLである。

【0833】

BQL:定量限界未満

表8.8：SDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後のエンドタールの個別および平均肝臓濃度-時間データ

【0834】

【表 6 1】

時間 (hr)	個別	平均 (ng/g)
0.25	727	988
1	902	1230
2	998	795
6	526	477
10	288	157
24	66.9	68.8

10

【0 8 3 5】

肝臓試料を、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS PH 7.4)でホモジネートする。

【0 8 3 6】

1 g の肝臓湿組織が 1 mL に等しいと仮定すると、肝臓濃度 = 肝臓ホモジネート濃度 × 4 である。

20

【0 8 3 7】

肝臓ホモジネート試料中のエンドタールのLLQは、20.0 ng/mLである。

【0 8 3 8】

肝臓ホモジネート試料中のエンドタールのULQは、3000 ng/mLである。

【0 8 3 9】

BLQ：定量限界未満

表 8.9 : SDラットにおける 1.4 mg/kg の 113 の IV 投与後のエンドタールの肝臓 - 血漿濃度比率

【0 8 4 0】

【表 6 2】

30

時間 (hr)	個別	平均
0.25	29.2	16.1
1	21.7	34.1
2	23.0	45.7
6	NA	NA
10	NA	NA
24	NA	NA

40

NA:適用不可

【0 8 4 1】

表 8.10 : SDラットにおける 1.4 mg/kg の 113 の IV 投与後のエンドタールの個別および平均脳濃度 - 時間データ

【0 8 4 2】

【表 6 3】

時間 (hr)	個別	平均 (ng/g)	
0.25	BQL	BQL	BQL
1	BQL	BQL	BQL
2	BQL	BQL	BQL
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

【0 8 4 3】

脳試料を、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS PH 7.4)でホモジネートする。

【0 8 4 4】

1gの脳湿組織が1mLに等しいと仮定すると、脳濃度=脳ホモジネート濃度×4である。

20

【0 8 4 5】

脳ホモジネート試料中のエンドタールのLLQは、20.0ng/mLである。

【0 8 4 6】

脳ホモジネート試料中のエンドタールのULQは、3000ng/mLである。

【0 8 4 7】

BLQ：定量限界未満

表8.11：SDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後のエンドタールの脳-血漿濃度比率

【0 8 4 8】

【表 6 4】

30

時間 (hr)	個別	平均	
0.25	NA	NA	NA
1	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA
6	NA	NA	NA
10	NA	NA	NA
24	NA	NA	NA

NA:適用不可

【0 8 4 9】

表8.12：SDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後の100の個別および平均血漿濃度-時間データ

【0 8 5 0】

40

【表 6 5】

時間(hr)	個別	平均 (ng/mL)	
0.25	510	598	554
1	273	170	222
2	135	45.3	90.2
6	3.25	BQL	3.25
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

10

20

40

【0 8 5 1】

血漿試料中の 100 の LLOQ は、 3.00 ng / mL である。

【0 8 5 2】

血漿試料中の 100 の ULOQ は、 3000 ng / mL である。

【0 8 5 3】

BQL : 定量限界未満

表 13 . S D ラットにおける 1.4 mg / kg の 113 の IV 投与後の 100 の個別および平均肝臓濃度 - 時間データ

【0 8 5 4】

【表 6 6】

時間(hr)	個別	平均 (ng/g)	
0.25	2090	1700	1895
1	1360	690	1025
2	425	306	366
6	23.8	21.8	22.8
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

30

【0 8 5 5】

肝臓試料を、 3 体積 (v / w) のホモジネート溶液 (PBS pH 7.4) でホモジネートする。

【0 8 5 6】

1 g の肝臓湿組織が 1 mL に等しいと仮定すると、 肝臓濃度 = 肝臓ホモジネート濃度 × 4 である。

【0 8 5 7】

肝臓ホモジネート試料中の 100 の LLOQ は、 6.00 ng / mL である。

【0 8 5 8】

肝臓ホモジネート試料中の 100 の ULOQ は、 3000 ng / mL である。

【0 8 5 9】

BQL : 定量限界未満

表 8 . 14 . S D ラットにおける 1.4 mg / kg の 113 の IV 投与後の 100 の肝

50

臓 - 血漿濃度比率

【0860】

【表67】

時間(hr)	個別	平均	
0.25	4.10	2.84	3.47
1	4.98	4.06	4.52
2	3.15	6.75	4.95
6	7.32	NA	7.32
10	NA	NA	NA
24	NA	NA	NA

NA:適用不可

【0861】

表8.15. SDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後の100の個別および平均脳濃度 - 時間データ

20

【0862】

【表68】

時間(hr)	個別	平均 (ng/g)	
0.25	BQL	BQL	BQL
1	BQL	BQL	BQL
2	BQL	BQL	BQL
6	BQL	BQL	BQL
10	BQL	BQL	BQL
24	BQL	BQL	BQL

【0863】

脳試料を、3体積(v/w)のホモジネート溶液(PBS PH7.4)でホモジネートする。

30

【0864】

1gの脳湿組織が1mLに等しいと仮定すると、脳濃度 = 脳ホモジネート濃度 × 4である。

40

【0865】

脳ホモジネート試料中の100のLLQは、6.00ng/mLである。

【0866】

脳ホモジネート試料中の100のULQは、3000ng/mLである。

【0867】

BLQ:定量限界未満

表8.16:SDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後の100の脳-血漿濃度比率

50

【0868】

【表69】

時間(hr)	個別	平均(ng/g)
0.25	NA	NA
1	NA	NA
2	NA	NA
6	NA	NA
10	NA	NA
24	NA	NA

NA:適用不可

10

20

30

【0869】

表8.17：雄のSDラットにおける1.4mg/kgのIV投与後の113の平均薬物動態パラメータ

【0870】

【表70】

マトリックス	投与経路 (用量)	AUC _(0-t)	AUC _(0- t_{1/2})	t _{1/2}	T _{max}	C _{max}	CL	V _{ss}	MRT _{INF}	F	AUC _{last-肝臓(脳)} / AUC _{last-血漿}
		h*ng/mL	h*ng/mL	hr	hr	ng/mL	L/hr/kg	L/kg	hr	%	
血漿	PO (1.4 mg/kg)	15.7	NA	NA	0.25	17.7	NA	NA	NA	10.1	NA
血漿		155	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
肝臓	IV (1.4 mg/kg)	28.1	NA	NA	0.25	46.2	NA	NA	NA	NA	18.1
脳		47.5	NA	NA	0.25	90.4	NA	NA	NA	NA	30.6

【0871】

表8.18：雄のSDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後のエンドターネルの平均薬物動態パラメータ

40

【0872】

【表71】

マトリックス	投与経路 (用量)	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	t _{1/2}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last-肝臓} /
		h*ng/mL	h*ng/mL	hr	hr	ng/mL	AUC _{last-血漿}
血漿	IV	70.7	NA	NA	0.25	43.1	NA
肝臓	(1.4 mg/kg)	8086	8678	6.04	1	1066	11438
脳	mg/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

10

20

30

【0873】

表8.19：雄のSDラットにおける1.4mg/kgの113のIV投与後の100の平均薬物動態パラメータ

【0874】

【表72】

マトリックス	投与経路 (用量)	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	t _{1/2z}	T _{max}	C _{max}	AUC _{last-肝臓} /
		h*ng/mL	h*ng/mL	hr	hr	ng/mL	AUC _{last-血漿}
血漿	IV (1 mg/kg)	703	707	0.825	0.25	554	NA
肝臓		2804	2834	0.934	0.25	1895	399
脳		NA	NA	NA	NA	NA	NA

【0875】

IV - 1.4 mg/kg の 113

雄のSDラットへの1.4mg/kgの113のIV投与後、時間0から最終時間点までの曲線下面積AUC_{last}は、155 hr*ng/mLであった。

【0876】

肝臓におけるC_{max}の平均値は、46.2ng/gであり、対応するT_{max}値は0.25時間であった。AUC_(0-last)の平均値は、28.1ng/g*hrであった。血漿に対する肝臓のAUC_(0-t)比率は、18.1であった。

【0877】

脳におけるC_{max}の平均値は、90.4ng/gであり、対応するT_{max}値は0.25時間であった。AUC_(0-last)の平均値は、47.5ng/g*hrであった。血漿に対する肝臓のAUC_(0-t)比率は、30.6であった。

【0878】

PO - 1.4 mg/kg の 113

113の1.4mg/kgでのPO投与後、ラット血漿のC_{max}値は17.7ng/mLであり、対応する平均T_{max}値は0.250時間であった。時間0から最終時間点までの曲線下面積AUC_{last}は、15.7hr*ng/mLであった。1.4mg/kgのIV投与および1.4mg/kgのPO投与後の、SDラットにおけるこの化合物のバイオ

40

50

アベイラビリティは、10.1%と推定された。

【0879】

エンドタール

雄SDラットへの1.4mg/kgの113の静脈内投与後、時間0から最終時間点までの曲線下面積AUC_{last}は、70.7hr*ng/mLであった。血漿におけるC_{max}およびT_{max}の平均値はそれぞれ43.1ng/mLおよび0.25時間であった。

【0880】

肝臓におけるC_{max}の平均値は、1066ng/gであり、対応するT_{max}値は1.00時間であった。AUC_(0-last)およびAUC_(0-t)の平均値は、それぞれ8086および8678ng/g*hrであった。血漿に対する肝臓のAUC_(0-t)比率は、11438であった。

【0881】

化合物100

血漿におけるC_{max}およびT_{max}の平均値はそれぞれ554ng/mLおよび0.25時間であった。AUC_(0-last)およびAUC_(0-t)の平均値は、それぞれ703ng/mL*hrおよび707ng/mL*hrであった。

【0882】

肝臓におけるC_{max}の平均値は、1895ng/gであり、対応するT_{max}値は0.25時間であった。AUC_(0-last)およびAUC_(0-t)の平均値は、それぞれ2804ng/g*hrおよび2834ng/g*hrであった。血漿に対する肝臓のAUC_(0-t)比率は、399であった。

【0883】

例11. 化合物151の薬物動態研究

151の薬物動態研究をSDラットで実施した。この研究は、1.0(iv)および10(経口)mg/kgの2つの用量レベルで構成した。血液試料を所定時間にラットから回収し、遠心分離して、血漿を分離した。血漿試料中の試験物質を決定するためにLC/MS/MS方法を開発した。SDラットへのivおよび経口投与後の151の薬物動態パラメータを計算した。絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

【0884】

試験設計

合計で5匹の雄SDラットを、下記表に示すようにこの試験に割り当てた：

【0885】

【表73】

グループ	ラット (雄) の数	投与経路	用量 レベル (mg/kg)	用量 体積 (ml/kg)
1	3	経口	10	10
2	2	iv	1.0	5.0

【0886】

用量調製および用量投与

151(MW 282.34、純度99.2%、ロット番号20110512)を、投与当日に試験物質をPBS(pH 7.4)中に溶解させることにより調製した。試験物質の最終濃度は、iv投与では0.2mg/mLであり、経口投与では1.0mg/mLであった。試験物質溶液は、各動物についての直近の体重に基づいて投与した。

【0887】

試料採取

血液(およそ0.3mL)を、経口投与の0.25、0.5、1、2、3、5、7、9

10

20

30

40

50

および24時間後、ならびにi.v投与の5分、15分、0.5、1、2、3、5、7、9および24時間後に、眼窩神経叢(*orbitalplexus*)を経由でヘパリンナトリウム含有チューブに採取した。試料を、11,000 rpmの遠心分離設定で5分間、4で遠心分離し、血漿を分離した。得られた血漿試料は、分析まで、約-70の温度で凍結して保存した。

【0888】

血漿試料の調製

凍結された血漿試料を室温で解凍し、十分に攪拌した。ピペットで、血漿の分取物(30 μL)を1.5 mLのコニカルポリプロピレンチューブに移した。各試料に、160 μLのアセトニトリルを加えた。次いで、試料を1分間、十分に攪拌して混合した。11000 rpmで5分間、遠心分離した後、上清の15 μL分取物を、分析のためにLC-MS/MSシステムに注入した。
10

【0889】

較正試料の調製

較正標準は、30 μLの151の標準溶液を、30 μLのヘパリン化処理したプランクのラット血漿に添加することによって調製した。標準曲線における公称標準濃度は、1.00、3.00、10.0、30.0、100、300、1000および3000 ng/mLであった。

【0890】

LC/MS/MSシステム

以下の構成からなるLC-MS/MSシステムを使用して分析を行った - HPLCシステム：G1312B真空脱ガス装置、G1322Aバイナリポンプ、G1316Bカラムオーブン、およびG1367Dオートサンプラー(Agilent、USA)からなるAgilent 1200シリーズ機器；MS/MSシステム：APCIインターフェースを備えたAgilent 6460三連四重極質量分析計(Agilent、USA)；データシステム：MassHunter Software(Agilent、USA)。
20

【0891】

クロマトグラフィーの条件

クロマトグラフィー分離は室温で実施した - 分析カラム：C₈カラム(4.6 mm × 150 mm I.D.、5 μm、Agilent、USA)；移動相：アセトニトリル：10 mM酢酸アンモニウム(75:25、v/v)；流量：0.80 mL/分；注入体積：15 μL。
30

【0892】

質量分析条件

質量分析計はポジティブモードで操作した。イオン化は以下のパラメータを適用して実施した：ガス温度、325；気化器温度、350；ガスフロー、4 L/分；ネブライザー、20 psi；キャピラリー電圧、4500 V；コロナ電流、4 μA。151を、MRM遷移m/z 283 → m/z 123およびm/z 283 → m/z 251を同時に使用して検出した。m/z 123およびm/z 251に対して最適化衝突エネルギー25 eVおよび10 eVをそれぞれ使用した。
40

【0893】

定量

定量は外部標準法によって達成した。試験物質の濃度は、加重最小自乗線形回帰法(W = 1 / x²)を使用して計算した。

【0894】

薬物動態解析

薬物動態パラメータを、WinNonlinバージョン5.3(Pharsight Corp.、Mountain View、CA、USA)を使用して評価し、薬物吸收および分布についての非コンパートメントモデルを仮定した。
50

【0895】

- AUC_{0-t}は、線形台形則により計算した、時間0から最終試料採取時間までの血漿濃度・時間曲線下面積である。

【0896】

- AUC₀₋は、外挿時間0から無限時間までの血漿濃度・時間曲線下面積である。

【0897】

- T_{1/2}は、終末期(10g-線形)消失相と関連する消失半減期であり、時間対10g濃度の線形回帰式により見積もられる。

【0898】

- CLは、全身クリアランスである。 10

【0899】

- V_{ss}は、定常状態での分布容積である。

【0900】

血漿試料についての検量線

ラット血漿におけるL151の検量線は、試験全体にわたって1.00~3000ng/mLの範囲で直線であった。検量線の線形回帰式は $y = 885.6448x + 791.9622$ 、 $r^2 = 0.9927$ であり、ここでyは151のピーク面積を表し、xは151の血漿濃度を表す。

【0901】

SDラットにおける151の血漿濃度

SDラットへ151をiv(1.0mg/kg)および経口(10mg/kg)投与した後、試験物質の血漿濃度を、上述のLC/MS/MS方法により測定した。各試料採取時間での血漿濃度を、表9.1および9.2に列挙してある。

【0902】

薬物動態解釈

血漿中の151の主な薬物動態パラメータを、表9.3および9.4にまとめている。SDラット(n=3)への10mg/kgの経口投与後、151は迅速に吸収され、血漿ピーク濃度は投与後0.5時間であった。151の消失は早く、平均半減期は1.26時間であった。1.0mg/kg(n=2)のiv投与後、151の消失半減期は0.89時間であった。ラット血漿由来の151の平均クリアランスおよび定常状態の分布容積は、859ml/h/kgおよび736ml/kgであった。曝露(AUC₀₋)に基づくと、151の絶対的バイオアベイラビリティ(F)は、SDラットへの10mg/kgでの経口投与後、54.6%であった。 30

【0903】

表9.1: 10mg/kgでpo投与した後のSDラットにおける151の血漿濃度(nmol/L)の分析データ

【0904】

【表74】

ラット番号	時間(h)								
	0.25	0.50	1.0	2.0	3.0	5.0	7.0	9.0	24
1	2231	2451	2204	1100	521	125	42.6	52.1	BLQ
2	2029	3934	2581	1237	660	99.4	20.7	38.2	BLQ
3	2731	3343	2538	1582	794	192	68.0	66.1	BLQ
平均	2330	3243	2441	1306	658	139	43.8	52.1	
SD	361	747	206	248	136	48	23.6	13.9	

BLQ:定量の下限1.00ng/mL未満。

10

20

30

40

【0905】

表9.2:1.0mg/kgでIV投与した後のSDラットにおける151の血漿濃度
(ng/mL)の分析データ

【0906】

【表75】

ラット番号	時間(h)									
	0.083	0.250	0.50	1.0	2.0	3.0	5.0	7.0	9.0	24
4	1677	1160	760	381	95.8	39.6	9.75	12.2	BLQ	BLQ
5	1301	949	607	314	103	28.1	3.63	1.83	2.01	BLQ
平均	1489	1055	683	348	99.6	33.8	6.69	7.02	1.00	

【0907】

表9.3 1.0mg/kgでpo投与した後のSDラットにおける151の主な薬物動態パラメータ

【0908】

【表76】

ラット 番号	Tmax (ng/ml)	Cmax (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	F (%)
1	0.50	2451	5399	5499	1.33	1.86	
2	0.50	3934	6423	6484	1.10	1.62	
3	0.50	3343	7199	7328	1.35	1.95	
平均	0.50	3243	6340	6437	1.26	1.81	54.6
SD	0.00	747	903	916	0.14	0.17	
CV (%)	0.0	23.0	14.2	14.2	11.0	9.4	

10

20

30

【0909】

表9.4: 1.0 mg / kgでIV投与した後のSDラットにおける151の主な薬物動態パラメータ

【0910】

【表77】

ラット 番号	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	V _{ss} (ml/kg)	CL (ml/h/kg)
4	1293	1309	0.91	0.91	696	764
5	1045	1047	0.87	0.81	775	955
平均	1169	1178	0.89	0.86	736	859

【0911】

151血漿試料における100の濃度も測定し、薬物動態パラメータを計算した。151はLB100に変換した(表9.5~9.8参照)。

【0912】

表9.5: SDラットへの10mg / kgの151のPO投与後の100の血漿濃度 (ng / mL)

【0913】

40

【表78】

グル ープ	ラッ ト番号	時間(h)									
		0.25	0.50	1.0	2.0	3.0	5.0	7.0	9.0	24	
PO-10 mg/kg	1	966	1426	882	734	236	81.1	37.9	31.6	BLQ	10
	2	522	1489	1141	645	396	79.4	20.3	22.5	BLQ	
	3	1056	1439	1447	963	624	185	56.0	39.6	BLQ	
平均		848	1451	1156	781	419	115	38.1	31.3		
SD		286	33	283	164	195	61	17.9	8.6		

BLQ:定量の下限1.00ng/mL未満。

20

【0914】

表9.6: SDラットへの1.0mg/kgの151のi.v投与後の100の血漿濃度(nug/mL)

【0915】

【表79】

グル ープ	ラッ ト番号	時間(h)									
		0.083	0.25	0.5	1.0	2.0	3.0	5.0	7.0	9.0	24
IV-1 mg/kg	4	646	345	308	257	125	32.2	10.2	BLQ	BLQ	BLQ
	5	430	239	231	182	114	33.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	平均	538	292	270	219	120	32.7	5.10			

BLQ:定量の下限1.00ng/mL未満。

30

【0916】

表9.7: SDラットへの10mg/kgの151のPO投与後の100のPKパラメータ

【0917】

40

【表 8 0】

グループ	ラット番号	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
PO-10 mg/kg	1	0.50	1426	2795	2862	1.45	2.06
	2	0.50	1489	3006	3046	1.25	1.96
	3	1.00	1447	4309	4391	1.43	2.29
	平均	0.67	1454	3370	3433	1.38	2.10
	SD	0.29	32	820	835	0.11	0.17
	CV (%)	43.3	2.2	24.3	24.3	8.1	8.1

【0918】

表 9.8 : SD ラットへの 1.0 mg / kg の 151 の i.v 投与後の 100 の PK パラメータ 20

【0919】

【表 8 1】

グループ	ラット番号	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
IV-1 mg/kg	4	0.083	646	681	694	0.88	1.16
	5	0.083	430	481	526	0.93	1.27
	平均	0.083	538	581	610	0.91	1.21

【0920】

例 13. 化合物 100 の薬物動態研究

100 およびその代謝物エンドタールの薬物動態研究を SD ラットで実施した。100 は、0.5、1.0 および 1.5 mg / kg で SD ラットに i.v 経路で投与した。血液、肝臓および脳組織試料を、ラットから、所定の時間で採取した。血漿、肝臓および脳試料における 100 およびエンドタールを測定するために、LC / MS / MS 方法を開発した。この報告では、血漿、肝臓および脳試料における 100 およびエンドタールの濃度を示した。

【0921】

試料採取

グループあたり 12 匹の雌の SD ラットに 100 を i.v で投与した。ラットを、投与前に一晩絶食させ、水は自由に摂取できるようにした。食事は、投与後 2 時間、保留した。各グループ 2 匹の動物の血液、肝臓および脳組織試料を、各時間点において、各時間点の

予定時間 10 % 以内で採取した。2つのさらなる動物を、分析的方法を発展させるために使用した。血液 (> 0.3 mL) は、i.v 投与から 15 分、1、2、6、10 および 24 時間後に、麻酔をかけた動物の腹部大動脈を介経由で、ヘパリン含有チューブ内へ採取した。肝臓および脳組織は、動物が死んだ直後に採取した。肝臓および脳組織を切除し、冷生理食塩水で洗浄し、血液残渣を除いた。採取に際し、各試料を氷上に置き、血液試料を続けて遠心分離 (4 、 11000 rpm、5 分) して、血漿を分離した。得られた血漿、肝臓および脳組織試料は、LC - MS / MS 分析まで -70 °C で保存した。

【0922】

薬物動態解釈

薬物動態パラメータを、WinNonlin バージョン 5.3 (Pharsight Corp.、Mountain View, CA, USA) を使用して評価し、薬物吸収および分布についての非コンパートメントモデルを仮定した。AUC_{0-t} (AUC_{last}) は、線形台形則により計算した、時間 0 から最終試料採取時間までの血漿濃度 - 時間曲線下面積である。AUC_{0-∞} (AUC_{INF}) は、消失速度定数に基づいて外挿した最終濃度を用いた血漿濃度 - 時間曲線下面積である。

10

【0923】

SD ラットにおける試験物質の血漿、肝臓および脳組織濃度

SD ラットへの 100 の単独 i.v 投与後、100 とエンドタールの両方の血漿、肝臓および脳組織濃度を、上記に記載の LC / MS / MS 方法によって計算した。各試料採取時間での血漿、肝臓および脳組織の濃度を、表 10.1 ~ 10.6 および図 9A ~ 9D に列挙してある。計算した薬物動態パラメータを、表 10.7 ~ 10.8 に列挙する。100 は、SD ラットへの 0.5、1.0 および 1.5 mg / kg での i.v 投与後、血液脳関門 (BBB) を通過できた。血漿中の平均 C_{max} は、1110 ~ 3664 ng / mL であった。肝臓および脳における平均 C_{max} は、それぞれ 586 ~ 2548 ng / kg および 17.4 ~ 43.5 ng / kg であった。血漿における AUC_{last} は 695.8 ~ 7399.6 ng · h / mL であり、それぞれ肝臓では 758.6 ~ 9081.0 ng · h / g、脳では 10.8 ~ 125.5 ng · h / g であった。血漿、肝臓および脳における T_{1/2} は、それぞれ 0.31 ~ 2.20 時間、0.78 ~ 2.01 時間および 1.67 ~ 1.93 時間であった。

20

【0924】

表 10.4 ~ 10.6 および 図 9D ~ 9E に示されるように、エンドタールは、100 を 0.5、1.0 および 1.5 mg / kg で単独 i.v 投与した後の血漿および肝臓試料で検出可能であり、血漿および肝臓における濃度は 100 の用量レベルに応じて増加したが、エンドタールは脳試料では検出されなかった。血漿および肝臓における平均 C_{max} は、それぞれ 577 ~ 1230 ng / mL および 349 ~ 2964 ng / mL であった。血漿および肝臓における AUC_{last} は、それぞれ 546 ~ 4476 ng · h / mL および 2598 ~ 18434 ng · h / g であった。血漿および肝臓における T_{1/2} は、それぞれ 6.25 ~ 7.06 時間および 4.57 ~ 10.1 時間であった。

30

【0925】

単独 i.v 投与後、血漿における 100 の平均 C_{max} は、1110 ~ 3664 ng / mL であり、血漿における T_{1/2} は 0.31 ~ 2.20 時間であった。血漿における AUC_{last} は 695.8 ~ 7399.6 ng · h / mL であり、AUC は、100 の用量レベルに比例して増加した。単独 i.v 投与後、100 は、肝臓と脳組織試料の両方で検出可能であった。肝臓試料における 100 の濃度は、同じ試料採取時間点で脳試料における濃度よりも高かったが、肝臓および脳組織における 100 はいずれも i.v 投与後 24 時間で定量限界未満であった。100 の単独 i.v 投与後、エンドタールは血漿および肝臓組織で検出可能であり、長期間留まった。血漿および肝臓における平均 C_{max} は、それぞれ 577 ~ 1230 ng / mL および 349 ~ 2964 ng / mL であった。血漿および肝臓における AUC_{last} は、それぞれ 546 ~ 4476 ng · h / mL および 2598 ~ 18434 ng · h / g であった。血漿および肝臓における T_{1/2} は、それぞれ 6.25 ~ 7.06 時間お

40

50

より 4 . 5 7 ~ 1 0 . 1 時間であった。しかしながら、エンドタールは、脳の組織では検出されなかった。

【 0 9 2 6 】

表 1 0 . 1 : i v 投与後の S D ラットにおける 1 0 0 の血漿濃度 (n g / m L) の分析データ

【 0 9 2 7 】

【 表 8 2 】

0.5 mg/kg		血漿濃度 (ng/ml)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	1000	1219	1110	154.68
1	192	103	148	62.78
2	25.8	19.4	22.6	4.58
6	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1.0 mg/kg		血漿濃度 (ng/ml)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	2118	2648	2383	374.46
1	354	595	474	170.92
2	1030	239	634.4	559.22
6	327	BLQ	BLQ	N/A
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1.5 mg/kg		血漿濃度 (ng/ml)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	3779	3548	3664	162.94
1	1758	2273	2015	364.20
2	1314	1104	1209	148.70
6	263	519	391	180.40
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A

【 0 9 2 8 】

10

20

30

40

50

表 10 . 2 i.v 投与後の SD ラットにおける 100 の肝臓濃度 (ng/g) の分析データ

【0929】
【表 83】

		0.5 mg/kg 肝臓濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	520	651	586	92.76
1	695	223	459	333.91
2	109	148	128	27.06
6	BLQ	4.80	BLQ	N.A.
10	BLQ	BLQ	BLQ	N.A.
24	BLQ	BLQ	BLQ	N.A.
		1.0 mg/kg 肝臓濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	1299	1442	1371	101.47
1	865	682	773	129.61
2	1318	398	858	650.73
6	13.9	5.73	9.83	5.81
10	BLQ	BLQ	BLQ	N.A.
24	BLQ	BLQ	BLQ	N.A.
		1.5 mg/kg 肝臓濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	1980	1709	1844	191.66
1	2144	2953	2548	571.97
2	2404	1585	1995	579.17
6	407	536	471	91.77
10	BLQ	5.25	BLQ	N.A.
24	BLQ	BLQ	BLQ	N.A.

【0930】
表 10 . 3 : i.v 投与後の SD ラットにおける 100 の脳濃度 (ng/g) の分析データ
【0931】

【表 8 4】

0.5 mg/kg		脳濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	15.3	19.5	17.42	3.02
1	6.31	4.77	5.54	1.09
2	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
6	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1.0 mg/kg		脳濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	21.9	45.8	33.90	16.90
1	16.3	8.05	12.20	5.84
2	24.3	6.60	15.40	12.49
6	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1.5 mg/kg		脳濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	46.9	40.1	43.49	4.82
1	28.2	36.9	32.56	6.18
2	27.2	24.1	25.66	2.16
6	4.23	6.77	5.50	1.79
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A

【0932】

表 10 . 4 : i.v 投与後の S.D ラットにおけるエンドタール血漿濃度 (ng/g) の分析データ

【0933】

【表 8 5】

0.5 mg/kg		エンドタール血漿濃度 (ng/ml)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	355	798	576	313.25
1	104	59.5	81.75	31.47
2	44.6	28.1	36.35	11.67
6	20.3	BLQ	20.3	N/A
10	48.1	25.3	36.70	16.12
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1.0 mg/kg		エンドタール血漿濃度 (ng/ml)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	1310	1150	1230	113.14
1	164	456	310	206.48
2	699	213	456	343.65
6	33.6	38.2	35.90	3.25
10	32.9	31.8	32.35	0.78
24	29.4	22.0	25.70	5.23
1.5 mg/kg		エンドタール血漿濃度 (ng/ml)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	1610	745	1177	611.65
1	760	458	609	213.55
2	539	600	569.50	43.13
6	373	444	408.50	50.20
10	22.3	33.1	27.70	7.64
24	21.5	34.1	27.80	8.91

10

20

30

40

【0934】

表 10 . 5 : 100 の i.v 投与後の S.D ラットにおけるエンドタールの肝臓濃度 (ng/g) の分析データ

【0935】

【表 8 6】

0.5 mg/kg		エンドタール肝臓濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	316	382	349	46.67
1	256	131	193.50	88.39
2	168	273	220.50	74.25
6	85.8	112	98.90	18.53
10	129	118	123.50	7.78
24	32.0	36.4	34.20	3.11
1.0 mg/kg		エンドタール肝臓濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	768	1320	1044	390.32
1	1380	618	999	538.82
2	1530	542	1036	698.62
6	298	241	269.50	40.31
10	151	94.2	122.60	40.16
24	66.6	115	90.80	34.22
1.5 mg/kg		エンドタール肝臓濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	2298	2160	2229	97.58
1	2874	2976	2925	72.12
2	2952	2226	2589	513.36
6	1686	1326	1506	254.56
10	137	329	233	135.76
24	75.0	52.1	63.55	16.19

【0936】

表 10 . 6 : 100 の i.v 投与後の SD ラットにおけるエンドタールの脳濃度 (ng/g) の分析データ

【0937】

【表 8 7】

0.5 mg/kg		エンドタール脳濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
2	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
6	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1.0 mg/kg		エンドタール脳濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
2	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
6	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1.5 mg/kg		エンドタール脳濃度 (ng/g)		
時間(hr)	ラット 1	ラット 2	平均	SD
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
1	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
2	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
6	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
10	BLQ	BLQ	BLQ	N/A
24	BLQ	BLQ	BLQ	N/A

【0938】

表 10 . 7 i.v 投与後の SD ラットにおける 100 の主な薬物動態パラメータ
【0939】

【表 8 8】

分析物	LB-100 の用量 mg/kg	組織	T1/2 h	Tmax h	Cmax ng/ml または ng/g	AUClast ng·h/ml または ng·h/g	AUCINF ng·h/ml または ng·h/g	MRT 時間
0.6	0.6	脳	/	0.25	17.4	10.8	/	/
		肝臓	0.78	0.25	586	758.6	802.2	1.17
		血漿	0.31	0.25	1110	695.8	706.0	0.45
100	1.0	脳	1.67	0.25	33.9	35.3	72.5	2.68
		肝臓	0.79	0.25	1371	3526.5	3537.7	1.51
		血漿	0.99	0.25	2383	1923.5	2630.2	1.57
1.6	1.6	脳	1.93	0.25	43.5	125.5	140.8	2.57
		肝臓	2.01	1.0	2548	9081.0	10449.1	2.90
		血漿	2.20	0.25	3664	7399.6	8641.4	2.82

10

20

【0940】

表 10.8 100 の単独 i.v 投与後の SD ラットにおけるエンドタールの主な薬物動態パラメータ

【0941】

【表 8 9】

分析物	LB-100 の用量 mg/kg	組織	T1/2 h	Tmax h	Cmax ng/ml または ng/g	AUClast ng·h/ml または ng·h/g	AUCINF ng·h/ml または ng·h/g	MRT 時間
エンドタール	0.5	脳	/	/	/	/	/	/
		肝臓	10.1	0.25	349	2598	3095	7.90
		血漿	6.65	0.25	577	546	828	2.96
1.0	1.0	脳	/	/	/	/	/	/
		肝臓	6.10	0.25	1425	6673	7370	6.14
		血漿	7.06	0.25	1230	2487	2750	4.38
1.5	1.5	脳	/	/	/	/	/	/
		肝臓	4.57	0.25	2964	18434	18850	4.54
		血漿	6.25	0.25	1178	4476	4730	4.57

30

40

【0942】

100 の血漿試料におけるエンドタールの濃度を測定し、薬物動態パラメータを計算した。 LB 100 はエンドタールに変換された。

【0943】

例 14. エンドタールプロドラッグの投与

ある量の化合物 105、113、151、153 または 157 を、癌を患う対象に投与

50

する。この量の化合物は、前記対象における癌細胞にエンドタールを送達させるために有効である。

【0944】

ある量の化合物105、113、151、153または157を、脳癌を患う対象に投与する。この量の化合物は、前記対象における癌細胞にエンドタールを送達させるために有効である。

【0945】

ある量の化合物105、113、151、153または157は、びまん性内在性橋膠腫または多形膠芽腫を患う対象に投与される。この量の化合物は、前記対象におけるびまん性内在性橋膠腫細胞または多形膠芽腫細胞にエンドタールを到達させるために有効である。

10

【0946】

ある量の化合物105、113、151、153または157は、脳癌を患う対象に投与される。この量の化合物は、エンドタールに前記対象の血液脳関門を通過させるために有効である。

【0947】

考察

PP2Aの抑制は、DNA損傷修復(DDR)機構における複数の側面と、有糸分裂からの脱却に干渉する。これらの機構は、癌の処置に対する癌細胞の感受性を高め、急性DNA損傷を引き起す。化合物100(米国特許第7,998,957B2号参照)は、単独で使用する場合、抗癌活性を有し(Luel et al. 2009a)、さらにインビボで標準的な細胞毒性抗癌薬、例えば、テモゾロミド(Luet et al. 2009b、Martiniova et al. 2010)、ドキソルビシン(Zhang et al. 2010)、およびドセタキセルの抗腫瘍活性を、検出可能な毒性の増加なしに、有意に増強させる。100は、最近、単独およびドセタキセルとの併用で、フェーズI臨床評価について承認を受け、臨床試験中である。

20

【0948】

びまん性内在性橋膠腫(DIPG)は、一様に致死的小児脳腫瘍であり、放射線以外には利用可能な標準的治療法がない。小児科の神経腫瘍医は、従前に未処置の患者さえ、新たなアプローチを提供する治験的実施要領により処置することが適切と考えている。多形膠芽腫(GBM)患者における全生存率については、手術後に放射線にテモゾロミドを加えることによってわずかに改善することが数年前に示されて以来、進展はない。再発性GBMは、アバスチンを二次的治療法として用いて処置されることが多い。しかし、アバスチン後に再発した後は、実験的処置が標準となる。脳腫瘍におけるPP2Aの阻害に関し興味深いのは、GBMではPP2Aのレベルが増加しており、神経膠腫においてPP2Aのレベルが最も高い患者は予後が最も悪くなるとする最近の報告である(Hoffstetter et al. 2012)。

30

【0949】

化合物100は、標準的な化学療法薬および放射線の活性を増強するセリン/スレオニンホスファターゼ阻害剤である。増強のメカニズムは、DNA損傷修復過程の複数のステップの妨害、および有糸分裂から抜けることに対する阻害である。化合物100は、皮下異種移植片で成長する様々なヒト癌細胞株に対するテモゾロミド、ドキソルビシン、タキソールおよび放射線の活性を増強することが示されている。化合物100の処置により、放射線量増強因数は1.45となる。U251ヒトGBM細胞の皮下(s.c.)異種移植片を有するマウスを、化合物100の腹腔内処置と放射線処置との併用で、それぞれ5日間×3課程、毎日適用した。薬物/放射線の併用により、毒性は放射線単独適用以下で、異種移植片が60%消失した(6カ月+経過観察)。前記併用で処置された異種移植片の残りの40%は、放射線のみで処置した異種移植片よりも再発が2カ月遅かった。Wei et al.(2013)は、PP2Aを化合物100で阻害することにより、標的化された放射線の効果が増大し、モデル動物におけるヒト臍臓癌異種移植片の成長が阻害さ

40

50

れることを示した。したがって、100は、放射線と組み合わせて脳腫瘍などの局在性の癌を処置する上で理想的な薬剤と考えられる。

【0950】

化合物100は、テモゾロミドおよび/または放射線との組み合わせると、ヒト神経膠腫の異種移植片に対して非常に有効である。化合物100は、広範囲のヒト癌細胞株について $1 \sim 3 \mu M$ のIC₅₀を有し、ラットおよび非靈長類で測定されるように、血液脳関門(BBB)を容易には通過しない非常に水溶性の両性イオンである。化合物100を5日間毎日静脈内投与するGLP毒物動態研究をラットおよびイヌで実施した。標的酵素であるPP2Aをインビボで阻害するために見積もられる臨床的耐用量(3~5mg/m²)での予測される主要な毒性は、腎臓の近位尿細管における可逆的な微視的变化と、心外膜細胞における微視的变化である。PP2Aの選択的阻害剤である天然産物のフォストリエシンが、数年前に、フェーズI治験で、5日間にわたり毎日i.v.投与して評価されたことは興味深い。用量限界毒性は、確実な薬物供給に満たなかったために、試験が終了するまでには到達しなかった。これらの研究において、主要な毒性は、血漿クレアチニンおよび肝臓酵素の可逆的な非累積的増加であった。

10

【0951】

化合物100は、マウス、ラット、イヌ、サルおよびヒトのミクロソームの存在下で、ベラパミルと比較して安定であると考えられる。化合物100は、吸収性が低く、または腸内で分解されることから、経口投与後、血漿中にはほとんど存在しない。雄および雌のSprague Dawleyラットのg1p試験において、遅いi.v.ボーラスを毎日5日間にわたり投与した化合物100のPKパラメータもまた、用量依存的に1日目および4日目で同程度であった。薬物を4日目に0.5、0.75および1.25mg/kgで与えた後の雌ラットについての値は、それぞれ以下の通りである: C₀(ng/ml) 1497、2347、および3849; AUC_{last}(ng·h/ml) 452、691、および2359; SC AUC_{last}(ng·h/ml) 17.7、54.0、および747; DN AUC_{last} 904、921、および1887; AUC*(ng·h/ml) 479、949、および2853; %AUC*外挿5.6、27、および17; T_{1/2}(h) 0.25、0.59、および1.8; Cl(mL/h/kg) 1045、790、438(雄1071、1339、945); V_d(ml/kg) 378、677、および1138。雄および雌のイヌのg1p試験において、1日15分間にわたり5日間i.v.投与した化合物100の毒物動態パラメータは、用量依存的に1日目および4日目で同程度であった。薬物を4日目に0.15、0.30および0.50mg/kgで与えた後の雌イヌについての値は、それぞれ以下の通りである: C₀(ng/ml) 566、857、および1930; AUC_{last}(ng·h/ml) 335、1020、および2120; C_{max}(ng/ml) 370、731、1260; T_{max}(hr) 0.25、0.35、および0.25; ならびに、T_{1/2}(h) 0.47、0.81、および1.2(IND番号109, 777: 化合物100の注射)。循環白血球(Ficoll-Hypaqueにより単離)における多量のPP2Aの阻害について、用量依存的に、ラットにおける100の0.375、0.75および1.5mg/kgでの遅いi.v.投与で、それぞれ9、15および25%の阻害に至ることが示された。

20

30

40

【0952】

100のメチルエステルである化合物151は、経口バイオアベイラビリティが化合物100の1%に対して約60%である。この化合物151をラットに口から与えた。化合物151の処置により、かなりのレベルの化合物100が血漿中に生じ、静脈内投与で100を投与する場合と比べて顕著に半減期が長かった。しかしながら、化合物151は、脳の組織ではほとんど検出されなかった。

【0953】

一連の化合物100のアナログを開発し試験した。理論によって拘束されないが、化合物100のC₂~C₂₀アルキル、C₂~C₂₀アルケニル、およびC₂~C₂₀アルキニルエステルは、BBBを通過して十分な量の化合物100を放出し、それにより、脳癌を処置す

50

るのに、または脳癌に対するアジュvant化学療法ありまたはなしの下での標準的放射線処置の効果を増大するのに十分なほどPP2Aを阻害すると考えられる。脳癌としては、限定されないが、小児DIPGおよび成人GBMが挙げられる。これらの疾患に対する放射線処置の有効性の増加により、腫瘍体積のより大きな減少、症状のより迅速で徹底的な軽減、寿命の延長などがもたらされる。さらに、必要な処置日数が減少する。

【0954】

本明細書に含まれるデータに基づくと、理論によって拘束されないが、さらなる親油性が増すことにより、つまり化合物151のアルキル鎖が長くなることにより、(経口的にまたは非経口的に投与された)化合物のBBBの通過が可能になり、大脳内(脳)の癌を処置するのに、または大脳内(脳の)癌を放射線もしくは細胞毒性薬に対し感受性にするのに十分な量の化合物100が放出されると考えられる。

10

【0955】

化合物100のC₂~C₂₀アルキル、C₂~C₂₀アルケニル、およびC₂~C₂₀アルキニルエステルは、BBBを通過し、十分な量のエンドタールを放出し、それにより、脳癌を処置するのに、または脳癌に対するアジュvant化学療法ありまたはなしの下での標準的放射線処置の効果を増大するのに十分なほどPP2Aを阻害する。脳癌としては、限定されないが、小児DIPGおよび成人GBMが挙げられる。これらの疾患に対する放射線処置の有効性の増加により、腫瘍体積のより大きな減少、症状のより迅速で徹底的な軽減、寿命の延長などがもたらされる。さらに、必要な処置日数が減少する。

20

【0956】

本明細書に含まれるデータに基づくと、理論によって拘束されないが、さらなる親油性が増すことにより、つまり化合物151のアルキル鎖が長くなることにより、(経口的にまたは非経口的に投与された)化合物のBBBの通過が可能になり、大脳内(脳)の癌を処置するのに、または大脳内(脳の)癌を放射線もしくは細胞毒性薬に対し感受性にするのに十分な量のエンドタールが放出されると考えられる。

【0957】

本明細書に開示の化合物100のアナログは、BBBを通過し、PP2Aを十分に阻害して、脳癌を処置するのに、または脳癌に対するアジュvant化学療法ありまたはなしの下での標準的放射線処置の効果を増大するのに十分な量のエンドタールが放出される。脳癌としては、限定されないが、小児DIPGおよび成人GBMが挙げられる。これらの疾患に対する放射線処置の有効性の増加により、腫瘍体積のより大きな減少、症状のより迅速で徹底的な軽減、寿命の延長などがもたらされる。さらに、必要な処置日数が減少する。

30

【0958】

本明細書に含まれるデータに基づくと、理論によって拘束されないが、さらなる親油性が増すことにより、つまりOHをO-アルキルまたは他のアミドもしくはエステル誘導体で置き換えることにより、(経口的にまたは非経口的に投与された)化合物100のアナログのBBBの通過が可能になり、大脳内(脳)の癌を処置するのに、または大脳内(脳の)癌を放射線もしくは細胞毒性薬に対し感受性にするのに十分な量のエンドタールが放出される。

40

【0959】

実施例8~11に含まれるデータに基づくと、化合物105、113、151、153および157は、ラットに投与されると、血漿中でエンドタールに変換される。したがって、化合物105、113、151、153および157ならびにこれらの誘導体は、エンドタールのプロドラッグとして有用である。

【0960】

前臨床データから、PP2Aが脳腫瘍内で阻害された場合、現行標準で効果が最小の処置様式、特に放射線が、腫瘍体積をより大きく低減させ、症状の改善と、主要な目的である生産寿命の改善とをもたらすことが示唆される。頭蓋内ヒト神経膠腫のモデル動物が入手可能だったので、放射線と組み合わせた化合物100の非経口投与によって大半の皮下

50

異種移植片が根絶できることを実証するために使用した。

【0961】

参照文献

- Bastien et al. (2004), Gene, Vol. 328, pp. 1-16.
- Giannini, R. and Cvallini, A. (2005) Anticancer Research Vol. 36, No. 6B, pp. 4287-4292.
- Graziano, M. J. and Casida, J. E. (1987) Toxicol Lett. 37, 143-148.
- Havrilesky, L. J. et al. (2001) J. Soc. Gynecology Investig. Vol. 8, pp. 104-113.
- Hawkins CE et al (2011) Journal of Clinical Oncology, Vol 29, No. 30, 3954-3956.
- Hermanson et al. (2002) Nature, Vol. 419, pp. 934-939.
- Hofstetter CP et al (2012) PLoS ONE 7(1): 1-11.
- Honkanan, R. E. et al. (1993) FEBS Lett. 330, 283-286.
- Li, Y. M. et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 11867-11870.
- Li, Y. M. et al. (1993) Biochem. Pharmacol. 46, 1435-1443.
- Lu J et al (2009a) J Neurosurgery Vol. 113, No. 2, Pages 225-233.
- Lu J et al (2009b) PNAS 106(28), 11697-11702.
- Martiniova L et al (2011) PLoS ONE 6(2): 1-8.
- Myers, E. et al. (2005) Clin. Cancer Res. Vol. 11, pp. 2111-2122.
- Park DM et al (2007) Cell Cycle 6(4): 467-470.
- Stupp R et al (2009) Lancet Oncol 10: 459-466.
- Thiery JP, et al. (1999) Hepatology, 29, 1406-17.
- Tsauer, W. et al. (1997) Anticancer Research 17, 2095-2098.
- Wang, D. S. (1989) Journal of Ethnopharmacology 26, 147-162.
- Warren K et al (2012) Cancer 118: 3607-3613.
- Waters, C. E. et al. (2004) J. Endocrinol. Vol. 183, pp. 375-383.
- Wei et al (2013) Clin. Cancer Res. 19, 4422-4432.
- Ynag, Y. et al. (2011) Acta Pharmaceutica Sinica B, 1(3), 143-159.

10

20

30

40

50

Zhang C et al (2010) Biomaterials 31, 95
 35-9543.

Huang Z et al (2009) Cell Cycle 8 (20): 3
 303-3306.

【図1A】

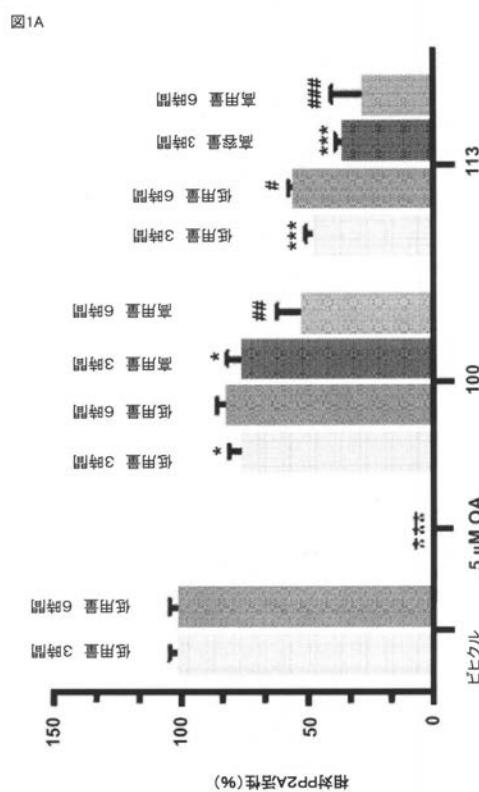


Figure 1A

【図1B】

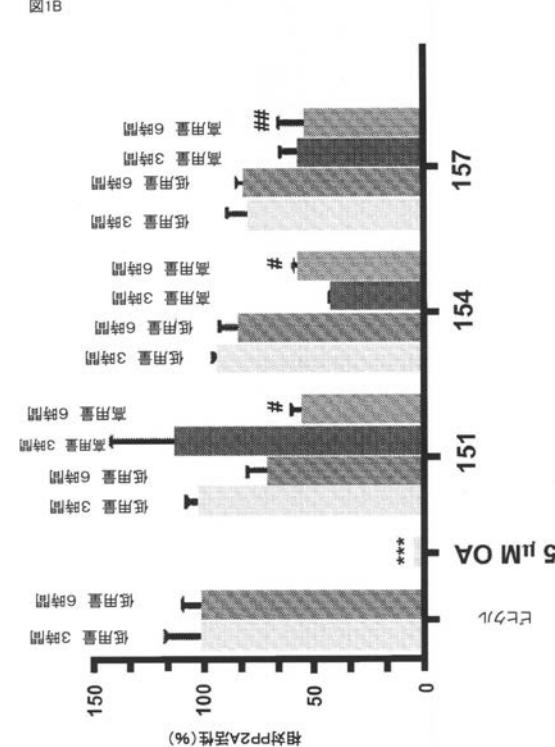
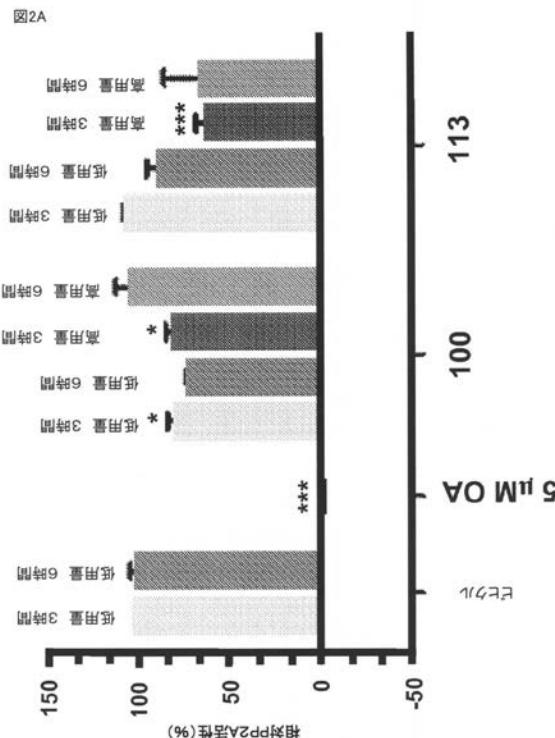


Fig. 1B

【図2A】



【図2B】

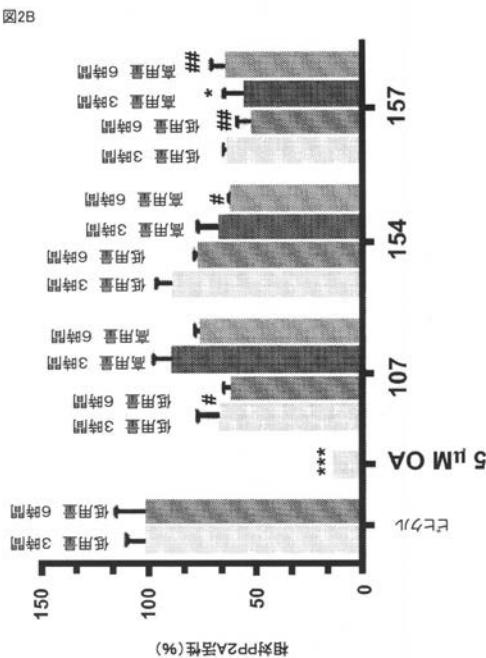


Fig. 2B

【図3A - B】

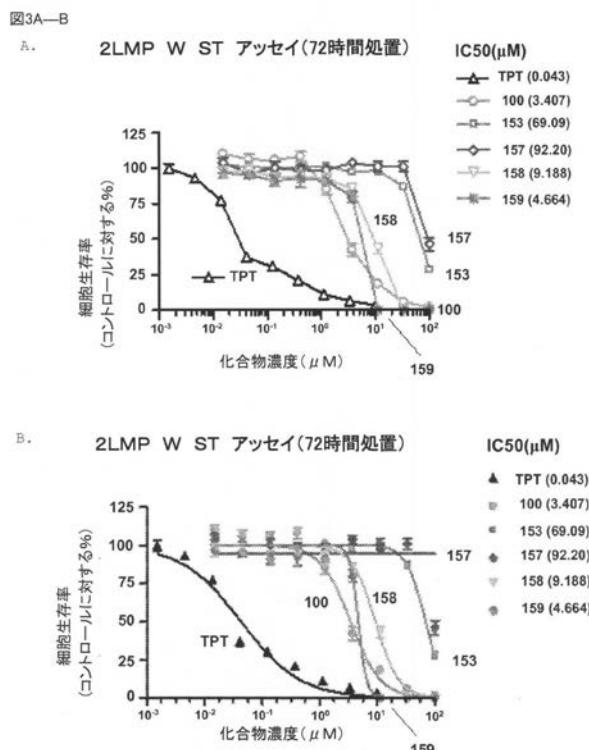


Fig. 3A-B

【図3C - D】

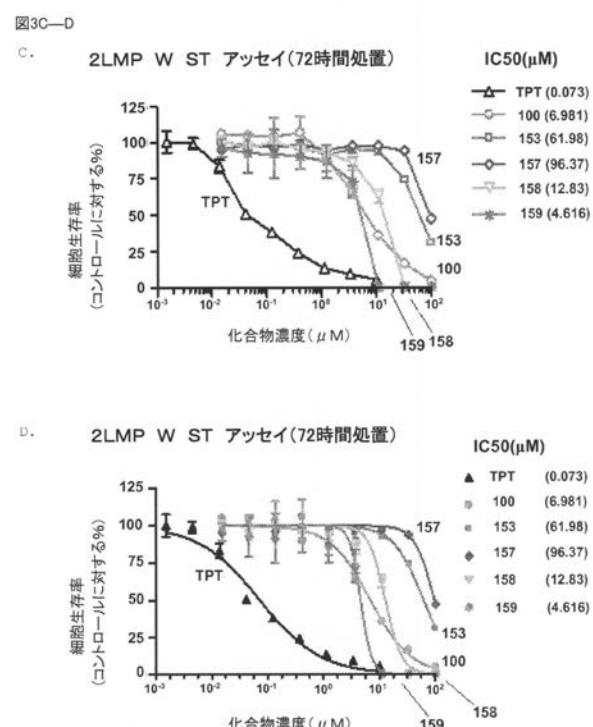
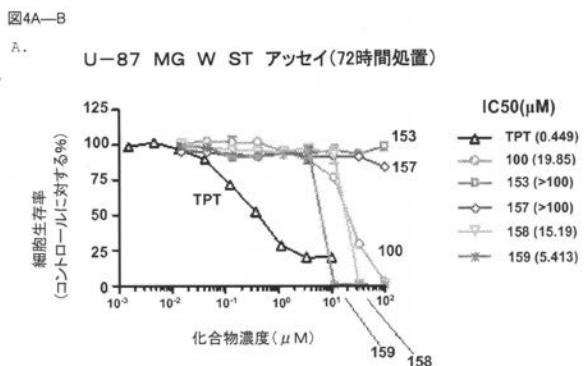


Fig. 3C-D

【図4A-B】



B. U-87 MG W ST アッセイ(72時間処置)

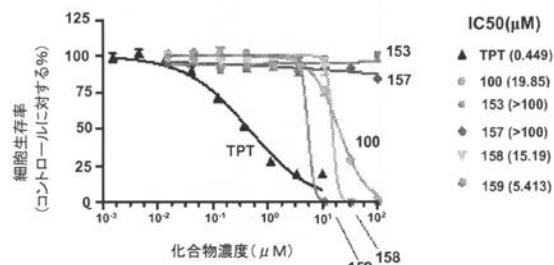
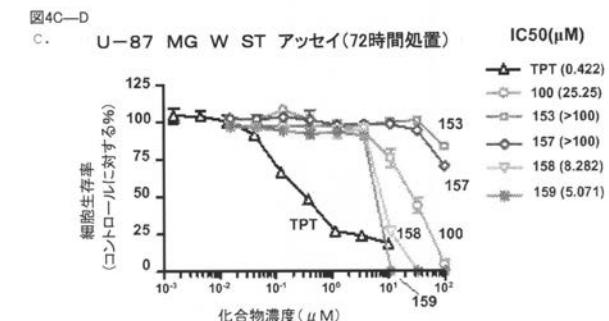


Fig. 4A-B

【図4C-D】



D. U-87 MG W ST アッセイ(72時間処置)

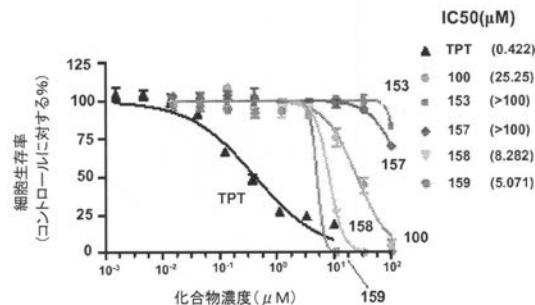
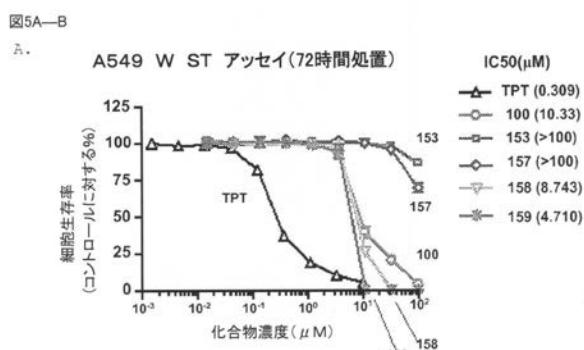


Fig. 4C-D

【図5A-B】



B. A549 W ST アッセイ(72時間処置)

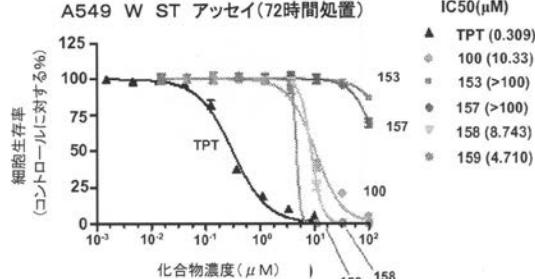


Fig. 5A-B

【図6A-B】

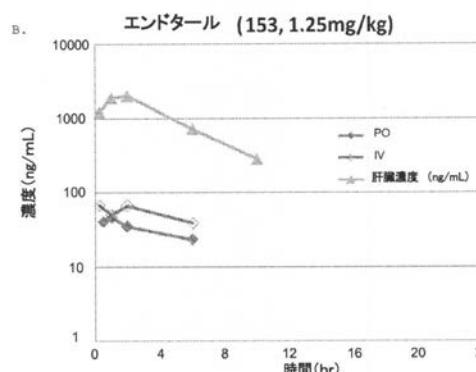
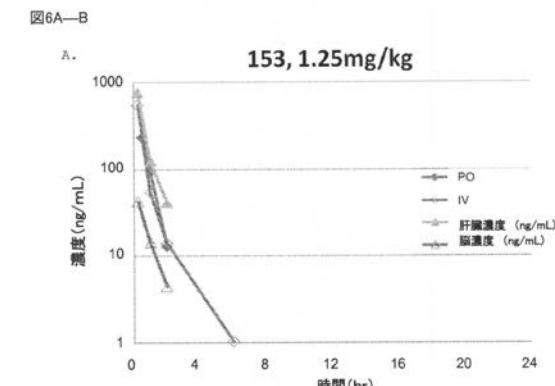


Fig. 6A-B

【図 6 C - D】

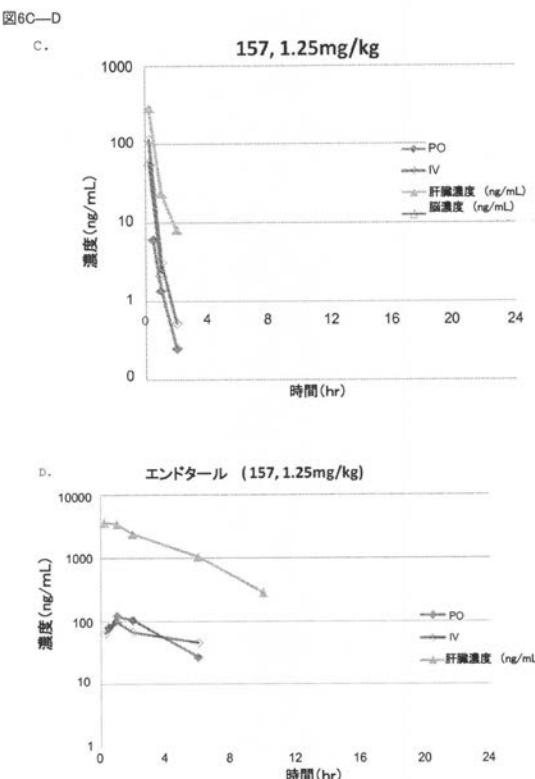


Fig. 6C-D

【図 7 A - B】

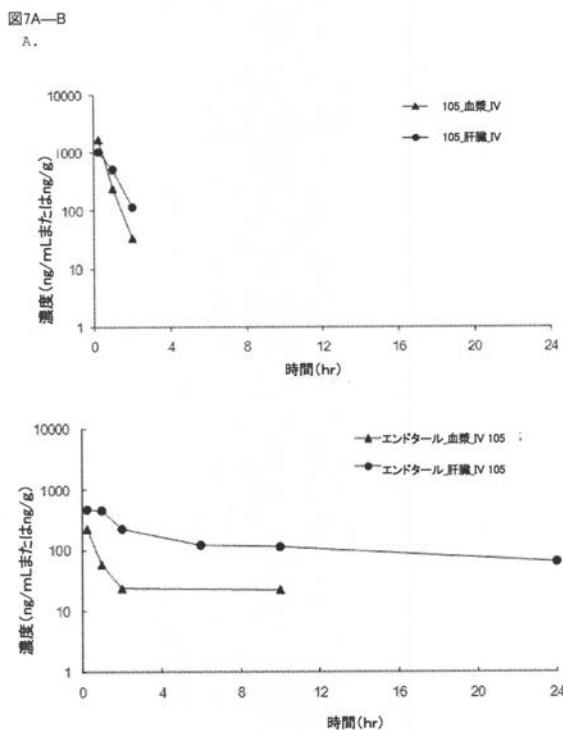


Fig. 7A-B

【図 7 C】

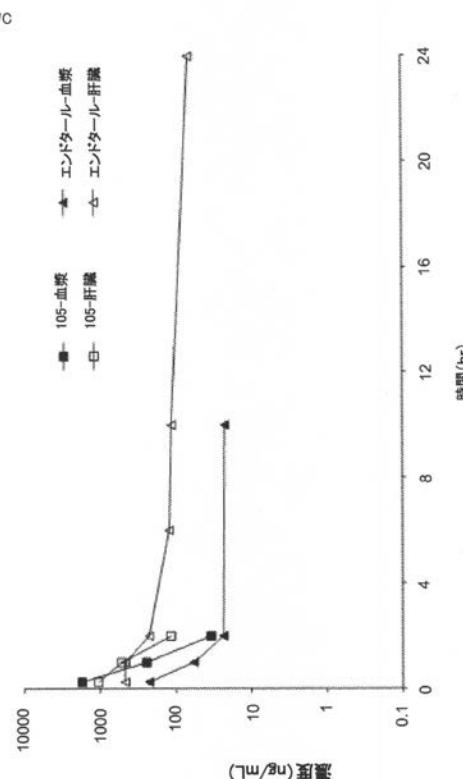


Fig. 7C

【図 8 A - B】

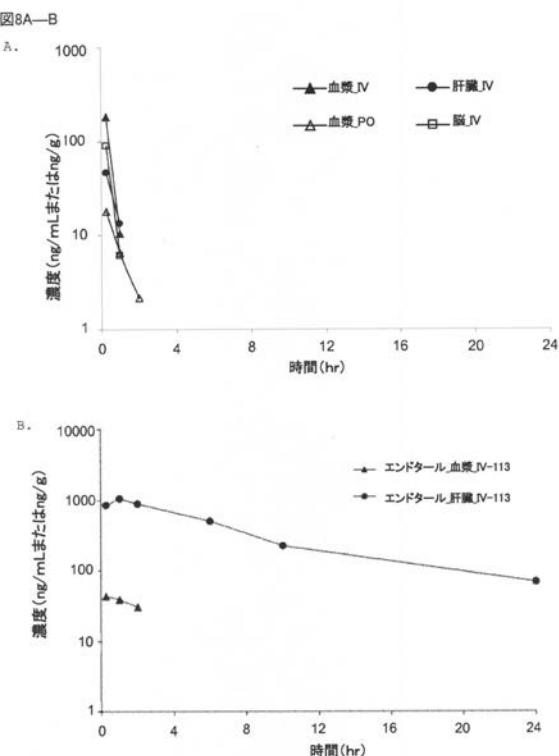


Fig. 8A-B

【図 8 C - D】

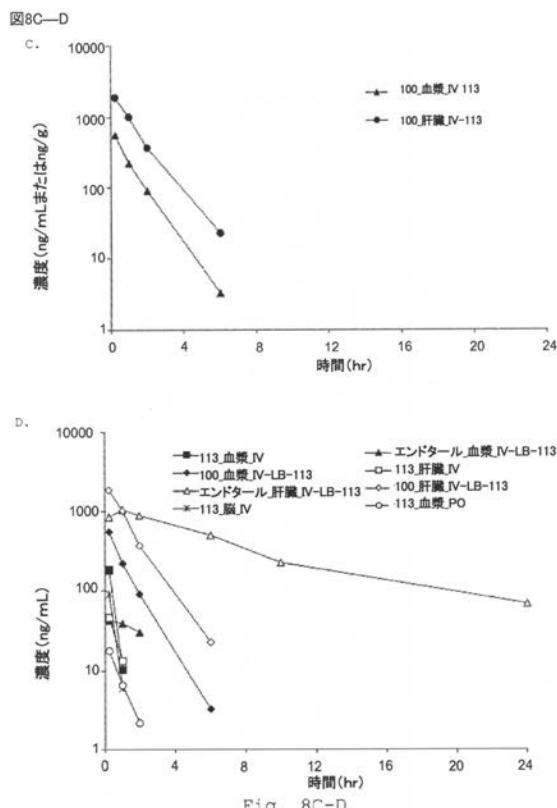


Fig. 8C-D

【図 9 A - B】

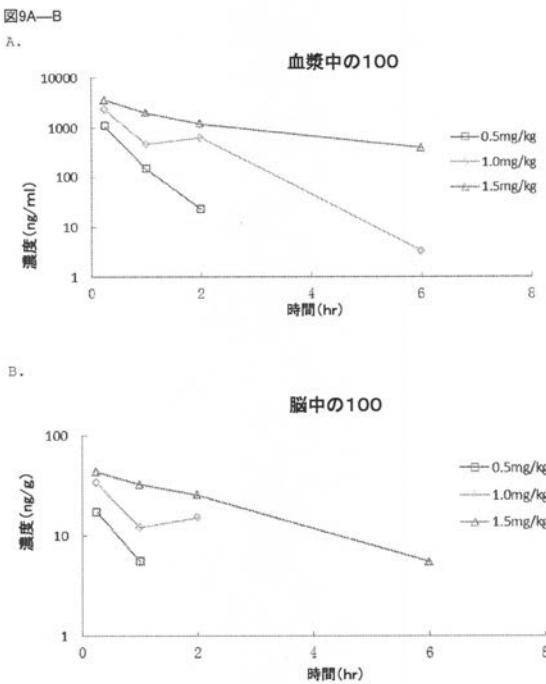


Fig. 9A-B

【図 9 C - D】

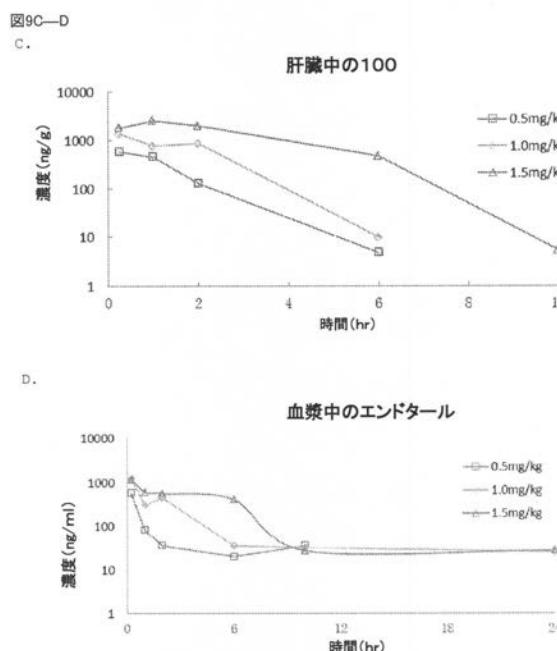


Fig. 9C-D

【図 9 E】

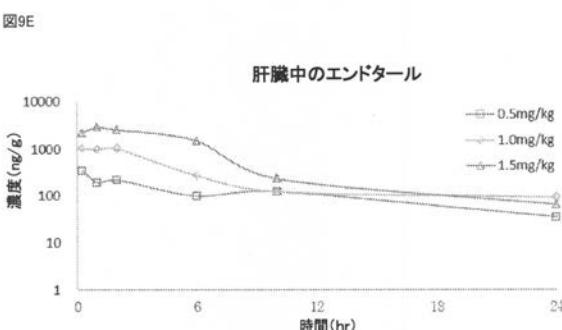


Fig. 9E

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US14/65669
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/496; A61P 35/00; C07D 493/08 (2015.01) CPC - A61K 31/343, 31/496; C07D 405/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/496; A61P 35/00; C07D 493/08 (2015.01) CPC: A61K 31/343, 31/496; C07D 405/12 USPC: 514/211.14, 454; 544/376		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATSEER (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC); ProQuest; Google Advanced Search; IP.com; KEYWORDS: deliver*, release*, carboxylic acid, endothelial*, hydrothol*, oxabicyclo hepta*, cantharid*, ester* acid*, ester* hydroly*, oral* administ*, in vivo, breast cancer*, pancrea* cancer*, promylocyt* leukem*, cancer* cell* population*, reduc*, inhibit*, eliminat*		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	US 5,206,386 A (NARAYANAN, KS et al.) 27 April 1993; column 1, lines 43-48; column 2, lines 19-42, 54-58; column 6, lines 13-18; column 7, lines 16-24	1-3 — 143-145, 146/143-144, 147/143-144, 148/143-144, 149/143-144, 150/143-144 — 4/1-3, 5/4/1-3, 6/5/4/1-3, 7/6/5/4/1-3, 8/7/6/5/4/1-3, 9/8/7/6/5/4/1-3, 10/9/8/7/6/5/4/1-3, 11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 13/12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 3, 14/5/4/1-3, 15/14/5/4/1-3, 16/15/14/5/4/1-3, 17/16/15/14/5/4/1-3, 18/17/16/15/14/5/4/1-3, 19/18/17/16/15/14/5/4/1-3, , 20/9/8/7/6/5/4/1-3, 21/16/15/14/5/4/1-3, 22/4/1-3, 23/22/4/1-3, 24/23/22/4/1-3, 25/24/23/22/4/1-3, 26/25/24/23/22/4/1-3,
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 10 January 2015 (10.01.2015)		Date of mailing of the international search report 29 JAN 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT CSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/65669

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 56-58, 62-76, 105-142, and 151-159 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application; as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/65669

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/0267947 A1 (CIRRITO, TP et al.) 30 October 2008; paragraphs [0018]-[0034], [0111], [0133], [0222], [0266], [0347]	27/26/25/24/23/22/4/1-3, 28-41, 42/40-41, 43/42/40-41, 44/40-41, 45/44/40-41, 46-51, 52/50-51, 53/50-51, 54/50-51, 55/50-51, 59-61, 77-100, 101/99-100, 102/99-100, 103/99-100, 104/99-100
A	US 2012/0264764 A1 (KOVACH, JS et al.) 18 October 2012; paragraphs [0085], [0109], [0116], [0179]	143-145, 146/143-144, 147/143-144, 148/143-144, 149/143-144, 150/143-144 --- 4/1-3, 5/4/1-3, 6/5/4/1-3, 7/6/5/4/1-3, 8/7/6/5/4/1-3, 9/8/7/6/5/4/1-3, 10/9/8/7/6/5/4/1-3, 11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 13/12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 14/5/4/1-3, 15/14/5/4/1-3, 16/15/14/5/4/1-3, 17/16/15/14/5/4/1-3, 18/17/16/15/14/5/4/1-3, 19/18/17/16/15/14/5/4/1-3, 20/9/8/7/6/5/4/1-3, 21/16/15/14/5/4/1-3, 22/4/1-3, 23/22/4/1-3, 24/23/22/4/1-3, 25/24/23/22/4/1-3, 26/25/24/23/22/4/1-3, 27/26/25/24/23/22/4/1-3, 28-41, 42/40-41, 43/42/40-41, 44/40-41, 45/44/40-41, 46-51, 52/50-51, 53/50-51, 54/50-51, 55/50-51, 59-61, 77-100, 101/99-100, 102/99-100, 103/99-100, 104/99-100 4/1-3, 5/4/1-3, 6/5/4/1-3, 7/6/5/4/1-3, 8/7/6/5/4/1-3, 9/8/7/6/5/4/1-3, 10/9/8/7/6/5/4/1-3, 11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 13/12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 14/5/4/1-3, 15/14/5/4/1-3, 16/15/14/5/4/1-3, 17/16/15/14/5/4/1-3, 18/17/16/15/14/5/4/1-3, 19/18/17/16/15/14/5/4/1-3, 20/9/8/7/6/5/4/1-3, 21/16/15/14/5/4/1-3, 22/4/1-3, 23/22/4/1-3, 24/23/22/4/1-3, 25/24/23/22/4/1-3, 26/25/24/23/22/4/1-3, 27/26/25/24/23/22/4/1-3, 28-41, 42/40-41, 43/42/40-41, 44/40-41, 45/44/40-41, 46-51, 52/50-51, 53/50-51, 54/50-51, 55/50-51, 59-61, 77-100,
A		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/65669

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ROBERTSON, MJ et al., Norcantharimide analogues possessing terminal phosphate esters and their anti-cancer activity, <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 19, pages 5734-5741, 2011; <DOI: 10.1016/j.bmc.2011.01.031>; abstract; page 5736, Scheme 1; page 5736, column 2, paragraph 1</p>	101/99-100, 102/99-100, 103/99-100, 104/99-100 4/1-3, 5/4/1-3, 6/5/4/1-3, 7/6/5/4/1-3, 8/7/6/5/4/1-3, 9/8/7/6/5/4/1-3, 10/9/8/7/6/5/4/1-3, 11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 13/12/11/10/9/8/7/6/5/4/1-3, 14/5/4/1-3, 15/14/5/4/1-3, 16/15/14/5/4/1-3, 17/16/15/14/5/4/1-3, 18/17/16/15/14/5/4/1-3, 19/18/17/16/15/14/5/4/1-3, 20/9/8/7/6/5/4/1-3, 21/16/15/14/5/4/1-3, 22/4/1-3, 23/22/4/1-3, 24/23/22/4/1-3, 25/24/23/22/4/1-3, 26/25/24/23/22/4/1-3, 27/26/25/24/23/22/4/1-3, 28-41, 42/40-41, 43/42/40-41, 44/40-41, 45/44/40-41, 46-51, 52/50-51, 53/50-51, 54/50-51, 55/50-51, 59-81, 77-100, 101/99-100, 102/99-100, 103/99-100, 104/99-100

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 K 31/665 (2006.01)	A 6 1 K 31/665	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 493/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	C 0 7 D 493/08	C S P A
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 9/52	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
	C 0 7 F 9/6561	Z

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

(74) 代理人 100189913

弁理士 鵜飼 健

(74) 代理人 100199565

弁理士 飯野 茂

(72) 発明者 コバッチ、ジョン・エス.

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11733、イースト・セトーケット、ティンカー・レーン
6

(72) 発明者 ジョンソン、フランシス

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11733、セトーケット、コラウェイ・ロード 18

(72) 発明者 サムドララ、ラマクリシュナ

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11776、ポート・ジェファーソン・ステーション、オールド・タウン・ロード 460、アパートメント 22エル

(72) 発明者 グブタ、ラメシュ・シー.

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11794-3400、ストニー・ブルック、ステート・ユニバーシティー・オブ・ニューヨーク・アット・ストニー・ブルック、グラデュエート・ケミストリー・ビルディング、ケム・マスター・インターナショナル・インコーポレイテッド気付

F ターム(参考) 4C071 AA03 BB01 CC11 DD08 EE05 FF15 HH28 JJ08 LL01

4C076 AA19 AA61 AA95 CC27 CC42 DD15F DD63F FF32 FF36

4C084 AA19 MA24 MA38 NA05 NA14 NA15 ZA011 ZA012 ZA591 ZA592

ZA661 ZA662 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272

ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 CA01 DA37 DA38 MA01 MA02 MA04 MA24

MA38 NA05 NA14 NA15 ZA01 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZB26

ZB27 ZC75

4H050 AA01 AA03 AB28