

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4782365号
(P4782365)

(45) 発行日 平成23年9月28日 (2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日 (2011.7.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/10 (2006.01)

C O 7 H 19/10

A 6 1 K 31/7072 (2006.01)

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

請求項の数 33 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-584819 (P2002-584819)
 (86) (22) 出願日 平成14年4月26日 (2002.4.26)
 (65) 公表番号 特表2005-505499 (P2005-505499A)
 (43) 公表日 平成17年2月24日 (2005.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/013338
 (87) 国際公開番号 W02002/087465
 (87) 国際公開日 平成14年11月7日 (2002.11.7)
 審査請求日 平成17年4月26日 (2005.4.26)
 (31) 優先権主張番号 09/844, 201
 (32) 優先日 平成13年4月27日 (2001.4.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594141749
 ウェイク フォレスト ユニバーシティ
 Wake Forest Univers
 ity
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
 7 1 5 7 - 1 0 2 3 ウィンストン-セー
 ラム メディカル センター ブルバード
 (番地なし)

最終頁に続く

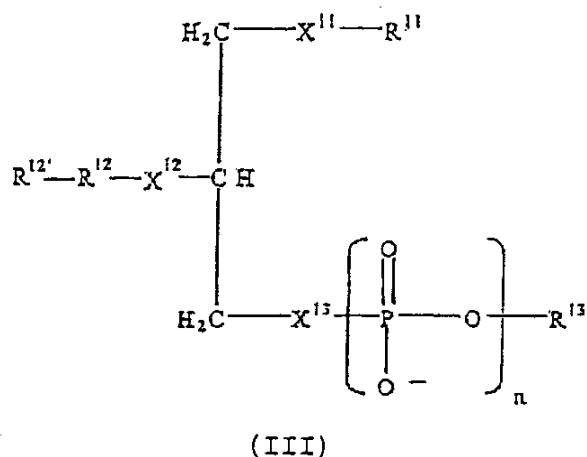
(54) 【発明の名称】 ウイルス感染症と癌細胞を二重ターゲッティングする組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (III) :

【化 1】



10

20

{ 式中、

R^{11} が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12} が、 (C_1-C_{16}) アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$R^{12'}$ が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、 $-O_2CCH_2CO_2H$ 又は水素であり、

ここで $R^{12'}$ は、9'-アジド-3'-デオキシチミジン (AZT) の 5'-OH により末端で置換され、

$R^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは、場合によりリンカー部分 L を通して R^{12} に連結され、

L が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 又は $-NHC(O)-$ であり；

X^{11} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 又は $-NHC(O)-$ であり；

X^{12} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 又は $-NHC(O)-$ であり；

X^{13} が、 $-O-$ であり；

n が、0、1 又は 2 であり；そして、

R^{13} が、 $-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩。

【請求項 2】

R^{12} が、 (C_8-C_{12}) アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$R^{12'}$ が、 (C_1-C_{16}) フェナルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又は $-O_2CCH_2CO_2H$ であり、

但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは場合によりエーテル酸素を通して R^{12} に連結され；

R^{13} が、 $-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ であり；そして

X^{12} が、 $-O-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記 $R^{12'}$ が、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OH$ 又は $-O_2CCH_2CO_2H$ であり、かつ $R^{12'}$ は AZT の 5'-OH により末端で置換される、請求項 2 に記載の化合物。

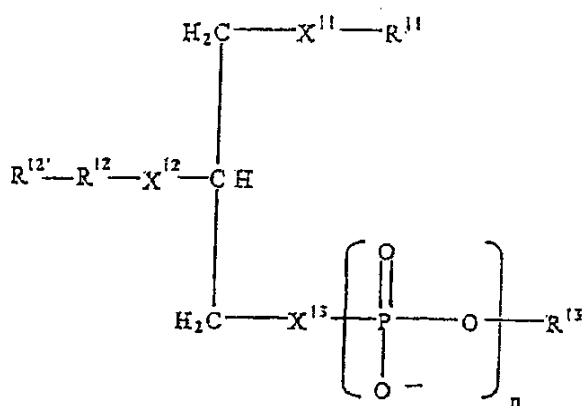
【請求項 4】

前記 $R^{12'}$ が、 $-O_2CCH_2CO_2H$ であり、かつ $R^{12'}$ は AZT の 5'-OH により末端で置換される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

以下の式 (III)：

【化 2】



(III)

10

20

30

40

50

{ 式中、

R^{11} が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12} が、 (C_1-C_{16}) アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$R^{12'}$ が、 (C_1-C_{16}) フェナルキル、アルコキシ又はヒドロキシであり、

ここで $R^{12'}$ は、AZTの5'-OHにより末端で置換され、

$R^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それはエーテル酸素を通して R^{12} に連結され；

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

n が、0、1又は2であり；そして、

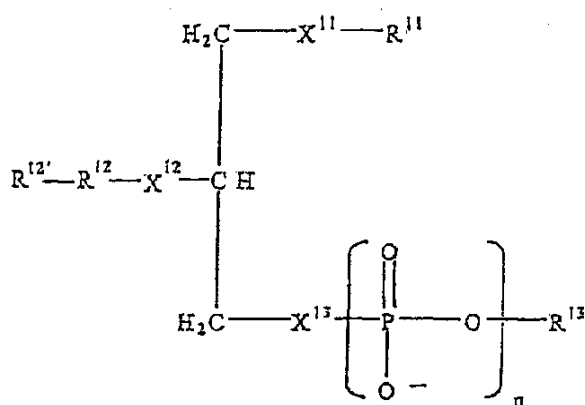
R^{13} が、 $-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩。

【請求項6】

以下の式(III)：

【化3】



(III)

{ 式中、

R^{11} が、 $-C_{12}H_{25}$ であり；

R^{12} が、 $-(CH_2)_8-$ であり；

$R^{12'}$ が、 $-O_2CCH_2CO_2AZT$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

n が、0、1又は2であり；そして、

R^{13} が、 $-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩。

【請求項7】

以下の式(III)：

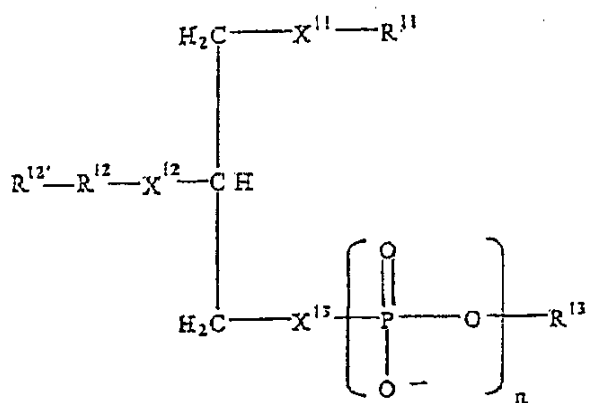
10

20

30

40

【化4】



(III)

10

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{10}-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

20

 X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； n が、0、1又は2であり；そして、 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。 }

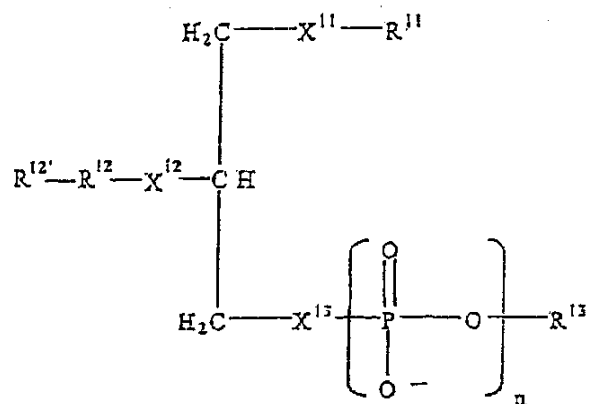
によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩。

【請求項8】

以下の式(III)：

【化5】

30



(III)

40

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり； X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり；

50

X^{13} が、-O-であり；

n が、0、1又は2であり；そして、

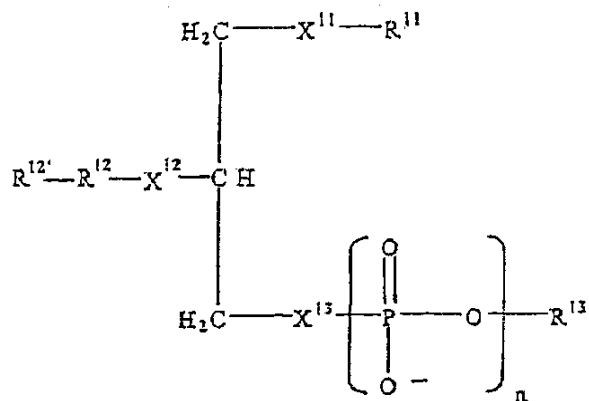
R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩。

【請求項9】

以下の式(III)：

【化6】



(III)

{ 式中、

R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり；

R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ であり；

$R^{12'}$ が、-OAZTであり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

n が、0、1又は2であり；そして、

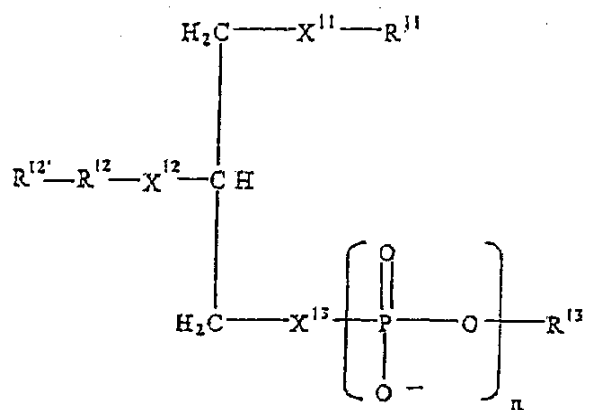
R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩。

【請求項10】

哺乳動物のHIV-1感染症の治療用医薬組成物であって、以下の式(III)：

【化7】



(III)

{ 式中、

R^{11} が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12} が、 (C_1-C_{16}) アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$R^{12'}$ が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又は水素であり、

ここで $R^{12'}$ は、AZT の 5'-OH により末端で置換され、

$R^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは、場合によりリンカー部分 L を通して R^{12} に連結され、

L が、-O-、-S-、-NH- 又は -NHC(O)- であり；

X^{11} が、-O-、-S-、-NH- 又は -NHC(O)- であり；

X^{12} が、-O-、-S-、-NH- 又は -NHC(O)- であり；

X^{13} が、-O- であり；

n が、0、1 又は 2 であり；そして、

R^{13} が、 $-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を、上記感染症を治療するために有効な量で含む、医薬組成物。

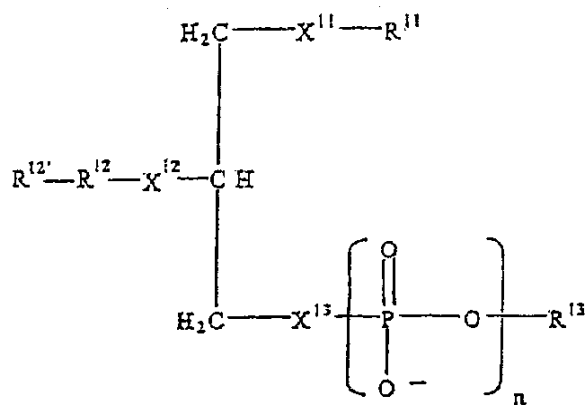
【請求項 1 1】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

哺乳動物の HIV-1 感染症の治療用医薬組成物であって、以下の式 (III)：

【化 8】



(III)

{ 式中、

R^{11} が、 $-C_{12}H_{25}$ であり；

R^{12} が、 $-(CH_2)_{12}-$ であり；

$R^{12'}$ が、-OAZT であり、ここで、AZT の 5'-OH は置換位置であり；

X^{11} が、-S- であり；

X^{12} が、-O- であり；

X^{13} が、-O- であり；

n が、0、1 又は 2 であり；そして、

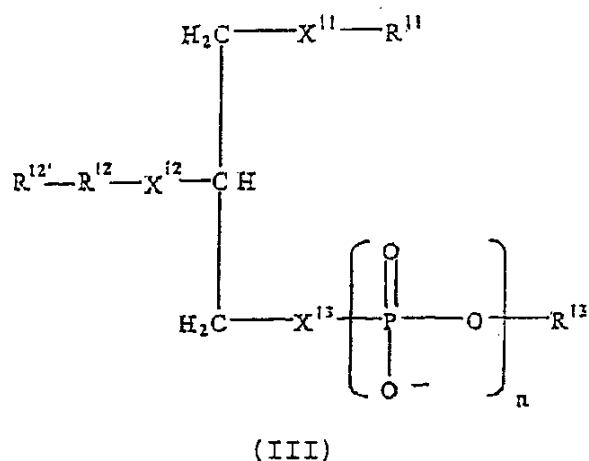
R^{13} が、 $-CH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を、上記感染症を治療するために有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

哺乳動物の HIV-1 感染症の治療用医薬組成物であって、以下の式 (III)：

【化 9】



10

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{OAZT}$ 又は $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

20

 X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； n が、0、1又は2であり；そして、 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。 }

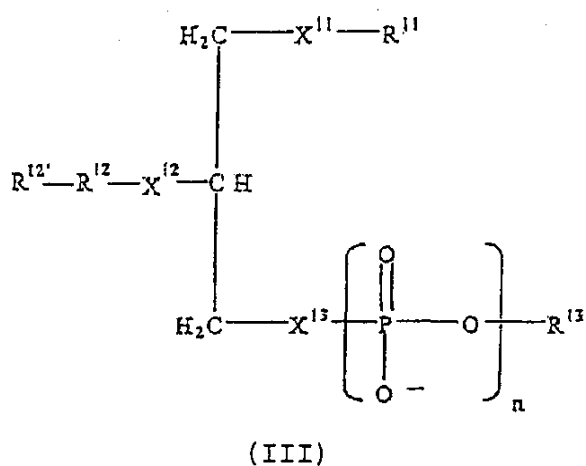
によって表される構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を、上記感染症を治療するために有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 14】

哺乳動物の、HIV-1感染症の治療用医薬組成物であって、以下の式(III)：

【化 10】

30



40

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{OAZT}$ 又は $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり； X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり；

50

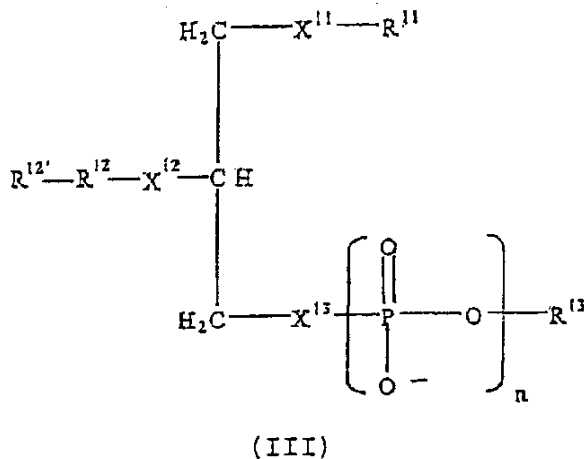
X^{12} が、-O-であり；
 X^{13} が、-O-であり；
 n が、0、1又は2であり；そして、
 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を、上記感染症を治療するために有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 15】

細胞内のHIV-1の複製の抑制用医薬組成物であって、以下の式(III)：

【化 11】



{ 式中、

R^{11} が、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12} が、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$R^{12'}$ が、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又は水素であり、

ここで $R^{12'}$ は、AZTの5'-OHにより末端で置換され、

$R^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは、場合によりリンカー部分Lを通して R^{12} に連結され、

Lが、-O-、-S-、-NH-又は-NHC(O)-であり；

X^{11} が、-O-、-S-、-NH-又は-NHC(O)-であり；

X^{12} が、-O-、-S-、-NH-又は-NHC(O)-であり；

X^{13} が、-O-であり；

n が、0、1又は2であり；そして、

R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

によって表されるに構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を、細胞内の前記ウイルス複製を抑制するために有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 16】

前記細胞が哺乳動物細胞である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記哺乳動物細胞が、CNS細胞及びリンパ系細胞から成る群から選ばれる細胞である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

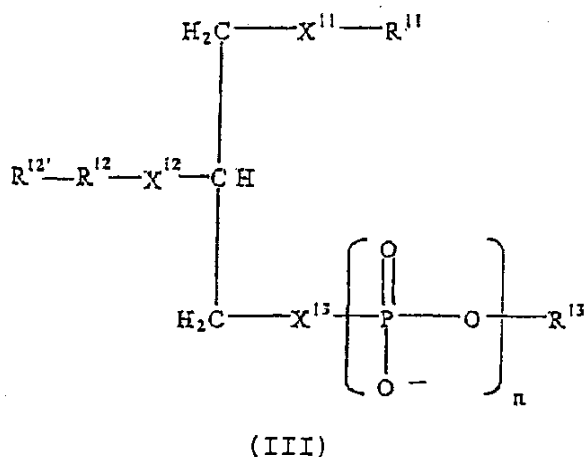
【請求項 18】

前記哺乳動物細胞が、神経膠星状細胞又はグリア細胞から成る群から選ばれる細胞である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物であって、該化合物が、以下の式(III)：

【化 1 2】



10

{ 式中、

R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

20

R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、水素又は $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり、

ここで $\text{R}^{12'}$ は、AZT の 5' -OH により末端で置換され、

$\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは、場合によりリンカー部分 L を通して R^{12} に連結され、

L が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり；

X^{11} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり；

X^{12} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり；

30

X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり；

n が、0、1 又は 2 であり；そして、

R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩である、医薬組成物。

【請求項 2 0】

R^{12} が、 $(\text{C}_8 - \text{C}_{12})$ アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ フェナルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又は $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり、

但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは場合によりエーテル酸素を通して R^{12} に連結され；

40

R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ であり；

n が、0、1 又は 2 であり；そして

X^{12} が、 $-\text{O}-$ である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記 $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり、かつ $\text{R}^{12'}$ は AZT の 5' -OH により末端で置換される、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

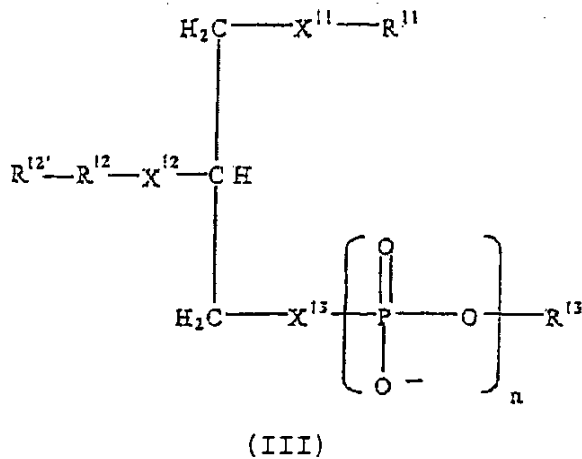
前記 $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり、かつ $\text{R}^{12'}$ は AZT の 5' -OH により末端で置換される、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 2 3】

化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物であって、該化合物が、以下の式(III)：

【化 1 3】



10

{ 式中、

R^{11} が、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12} が、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ アルキレン、分岐のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり；

$\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ フェナルキル、アルコキシ又はヒドロキシであり、

ここで $\text{R}^{12'}$ は、AZT の 5'-OH により末端で置換され、

$\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それはエーテル酸素を通して R^{12} に連結され、

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

n が、0、1又は2であり；そして、

R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。 }

20

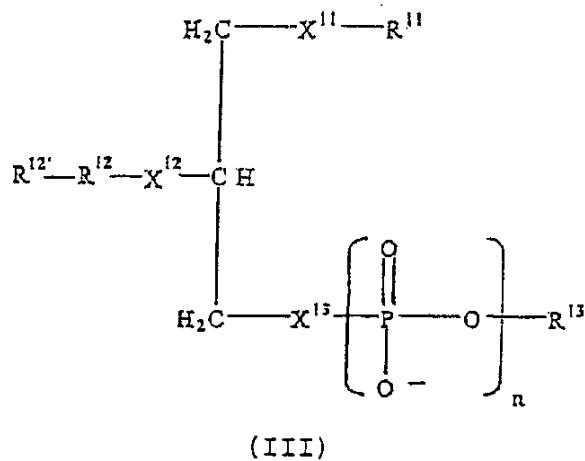
30

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩。

【請求項 2 4】

化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物であって、該化合物が、以下の式(III)：

【化 1 4】



10

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

20

 X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； n が、0、1又は2であり；そして、 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。 }

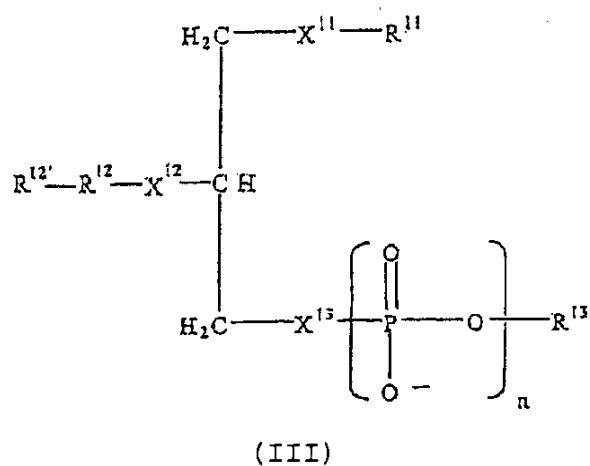
によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩である、医薬組成物。

【請求項 2 5】

化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物であって、該化合物が、以下の式(III)：

30

【化 1 5】



40

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{10}-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

50

X^{11} が、-S-であり；
 X^{12} が、-O-であり；
 X^{13} が、-O-であり；
 n が、0、1又は2であり；そして、
 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

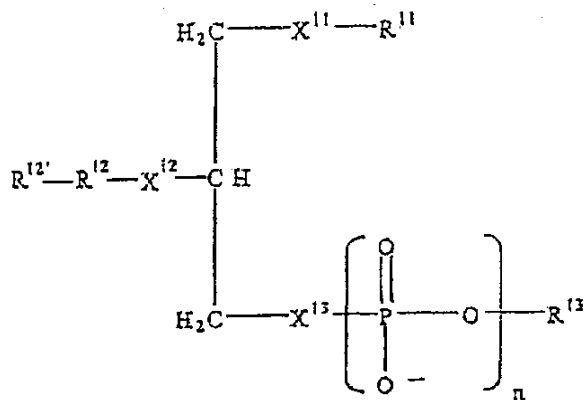
によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩である、医薬組成物。

【請求項 2 6】

化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物であって、該化合物が、以下の式(III)：

10

【化 1 6】



20

(III)

{ 式中、

R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり；
 R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ であり；
 $R^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；
 X^{11} が、-S-であり；
 X^{12} が、-O-であり；
 X^{13} が、-O-であり；
 n が、0、1又は2であり；そして、
 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

30

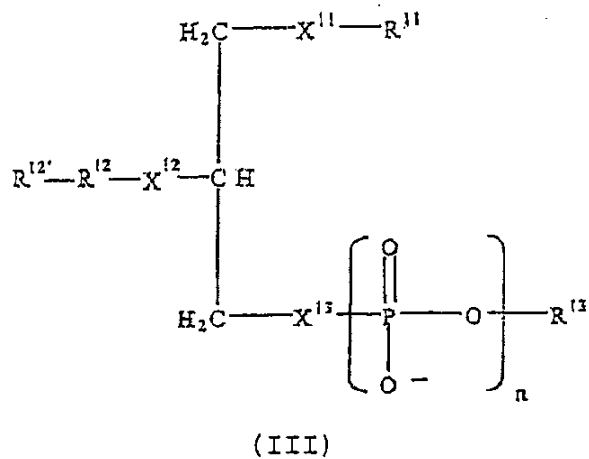
によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩である、医薬組成物。

【請求項 2 7】

化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物であって、該化合物が、以下の式(III)：

40

【化 1 7】



10

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{OAZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

20

 X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； n が、0、1又は2であり；そして、 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。 }

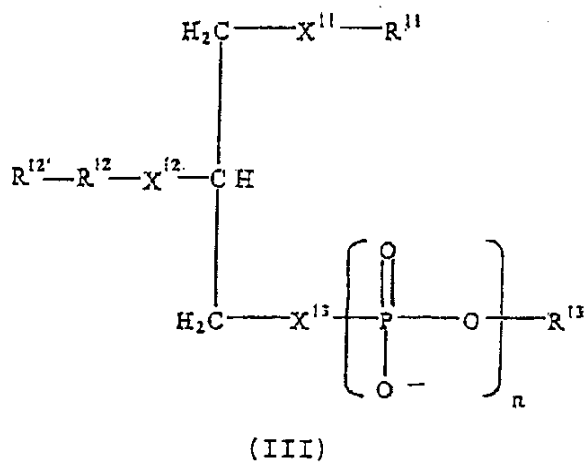
によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩である、医薬組成物。

【請求項 2 8】

哺乳動物の2型ヘルペス単純ウイルス感染症の治療用医薬組成物であって、以下の式(II)：

30

【化 1 8】



40

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；

50

X^{11} が、-S-であり；
 X^{12} が、-O-であり；
 X^{13} が、-O-であり；そして、
 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

によって表される構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を、上記感染症を治療するために有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 29】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 28 に記載の医薬組成物。

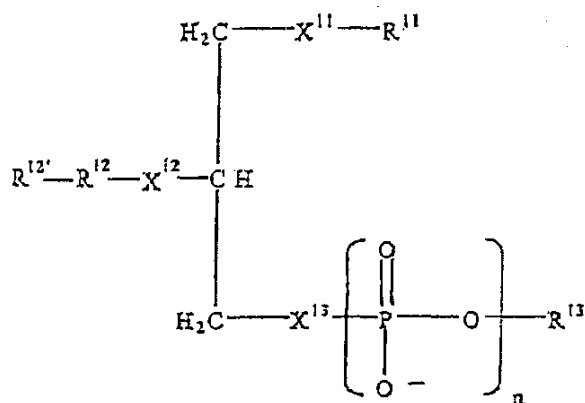
【請求項 30】

細胞内の2型単純ヘルペスウイルスの複製の抑制用医薬組成物であって、以下の式(III)

10

:

【化 19】



20

(III)

{ 式中、

R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり；
 R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}-$ であり；
 $R^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、ここで、AZTの5'-OHは置換位置であり；
 X^{11} が、-S-であり；
 X^{12} が、-O-であり；
 X^{13} が、-O-であり；そして、
 R^{13} が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ である。}

30

によって表されるに構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を、細胞内の前記ウイルス複製を抑制するために有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 31】

前記細胞が、哺乳動物細胞である、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

40

前記哺乳動物細胞が、CNS細胞及びリンパ系細胞からなる群より選ばれる、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記哺乳動物細胞が、星状細胞及びグリア細胞からなる群より選ばれる、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明の背景

免疫不全症候群(AIDS)は、HIVウイルスのヒトへの感染に起因する免疫システム及び中

50

中枢神経系(CNS)の変性疾患である。エイズは、世界人口において急速に増大している死亡率の原因である。現在、治療法は見つかっておらず、臨床的に承認された薬物は数が限られている。

【0002】

これらの薬物は、3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT、ジドブジン)、ジデオキシイノシン(ddI、ジダノシン)、ジデオキシシチジン(ddC、ザルシタピン)、2',3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン(3TC、ラミブジン)及び2',3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン(d4T、スタブジン)のようなヌクレオシド逆転写酵素(RT)阻害薬、非ヌクレオシドRT阻害薬(ネビラピン)、並びにサキナビル(インビラーゼ)、リトナビル(ノーピア)、インディナビル(クリキシバン)及びネルフィナビル(ピラセプト)のようなプロテアーゼ阻害薬を含む。ヌクレオシドRT阻害薬は、一般に類似した構造(2',3'-ジデオキシヌクレオシド)をもち、そしてプロウイルスDNA合成を抑えるためにウイルス複製の初期段階で作用する(De Clercq, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, 38:2491-2517)。

【0003】

しかし、推奨される最初の治療薬、AZT、及び他のヌクレオシド・アナログは、骨髄抑制及び貧血のような不都合な副作用を含むいくつかの制限がある(Gill et al., 1987, Annals of Internal Medicine, 107:502-505; Richman et al., 1987, New England Journal of Medicine, 317:192-197)。末梢神経障害は、主な、そして代表的な副作用でもある。AZTは、約1時間の半減期で血漿から急速に排除され(Surbone et al., 1988, Annals of Internal Medicine, 108:534-540)、そして不活性である、対応する5'-グルクロニドに肝臓で速やかに代謝させられる。

【0004】

現在、少数の抗ウイルス薬だけが、ウイルス感染症の治療に利用可能である。そのような薬物の開発の障害は、現在利用可能な抗ウイルス薬剤耐性ウイルスの突然変異株が驚くべき速度で発達していることである。ユニークな作用様式をもつ新薬の組み合わせが、ウイルスの突然変異の結果としてウイルスに対する効力を失った薬物に換えることが緊急に必要とされている。抗ウイルス薬の開発のさらなる障害は、利用可能な化合物に対するウイルスの耐性の発達が、異なる身体区画及び体液で異なることである。例えば、HIV-1の臨床分離株の中の薬剤耐性の進化が、HIV-1陽性男性の血液と精液でしばしば一致しないことである(Eron et al., 1998, AIDS 12:F181-F189)。

【0005】

さらに、抗ウイルス療法に有用な現在入手可能な薬物が、時々効果なしに生殖管を貫通する。これは生殖管に感染するウイルスと闘うためのこれらの薬物の使用に対する深刻な欠点である。抗ウイルス薬が生殖管において耐性の発達を促進し、そしてこのウイルスが一般にこの身体部位から伝染する場合、この薬物は、感染の危険にある集団のウイルス感染症の治療において急速に効果がなくなる。ゆえに、あるウイルスの薬剤耐性突然変異株は、人間集団において性的接触によって急速に広まりうる。ウイルス、例えばHIV、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、パピローマウイルス、及びその他多くのウイルスが、性的接触を介して男性と女性の両方に感染することが知られている。このような、生殖管においてウイルス感染症を完全に抑制する治療薬は、公衆衛生の最重要課題である。

【0006】

現在入手可能な抗ウイルス薬の他の制限は、薬物耐性突然変異ウイルスの迅速な出現が患者内、又は患者集団内のその薬物に対する感受性の低下をもたらしていることである(Larder et al., 1989, Science, 243:1731-1734)。このように、AZTのような薬物の有益な効果は、継続時間が限られている。

【0007】

10年前に始まった抗HIV化学療法時代は、プロテアーゼ阻害薬の導入、並びにヌクレオシド及び非ヌクレオシドRT阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の組み合わせ物の使用によりHIV-1感染のより良い管理に向かう重要な進展が最近もたらされた。ヌクレオシド又は非ヌク

10

20

30

40

50

レオシドRT阻害薬又はプロテアーゼ阻害薬を使用する単剤療法(例えば、1つの薬物の投与)は、もはやHIV-1感染のようなウイルス感染症の患者の治療のための推薦された療法形態ではない。AZT、3TCとプロテアーゼ阻害薬の組み合わせ物が、CD4⁺細胞数の付随的な増加を伴い、検出可能なレベル未満(すなわち、血漿の1 mlにつき200コピーのウイルスRNAより少ない)まで患者の血漿中のウイルスを減少させたが、いくつかの薬物組み合わせ物は、複数薬物療法を受けている人の毒性の増加に関係した。また、いくつかの薬物組み合わせ物を使って達成された検出不能なレベルまでの患者の血漿中のウイルス負担の減少は印象的ではあるが、薬物耐性は、薬物治療の使用と誤用(De Clercq, 1995, *Journal of Medicinal Chemistry*, 38:2491-2517; Bartlett, 1996, *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 5:172-179)、そして血液と精液中の耐性突然変異体の進化(Eron et al., 1998, *AIDS*, 12: F181-F189)によりエスカレートする問題である。

10

【0008】

HIV病の病原性事件が、Fauciによって最近検討された(1996, *Nature {New Biology}*, 384:529-534)。現在の理解は、細胞内へのHIVの侵入がウイルス株及び細胞タイプで変わることである。ヒトの1次感染は、マクロファージに侵入のためのCD4受容体と α -ケモカイン補助受容体(CCR5)を利用するマクロファージ指向性(M-指向性)ウイルスに関係する。HIV感染が進むとき、最初のM指向性ウイルスがCD4受容体及びCXCR4(fusin)補助受容体を介してT細胞に入るT指向性ウイルスと通常置き換わる。細胞指向性のウイルス性の決定基は、HIV-1 Envタンパク質のgp120サブユニット、特にgp120の3番目の可変領域又はV3ループに位置付けられる。これらの細胞への侵入で、HIVは、おそらく、その後ウイルスをリンパ系器官内のCD4⁺細胞に運ぶ、樹状細胞に感染する。次に感染は、リンパ系器官で確立され、そして感染性ウイルスの噴出が、CNS、脳、並びにリンパ系組織及び生殖器官(例えば精巣)を含む身体の全体にわたってそれ自体を植え付ける。先に記載したHIV感染とエイズのための治療に使用される現在の薬物は、胃から血液への吸収に関する能力及び半減期、リンパ系器官内への蓄積、CNS内への血液脳関門の横断、又はHIV複製のための聖域を攻撃するための生殖器官(例えば、精巣)への侵入を限定する。

20

【0009】

合成ホスホコリン脂質(PC脂質)アナログ、例えば1-デカンアミド-2-デシロキシプロピル-3-ホスホコリン(INK-11)は、マウスにおいて不要な副作用、例えば骨髄前駆細胞の減少の低い発生率が証明され、そして培養細胞のヒト白血球において高い差別的な選択性を示した(すなわち、細胞毒性に関するTC50対、抗ウイルス活性に関するEC50の比、INK-11に関してはDS=1342)。21日間の、1日につき50 mg/Kg体重の投与量にて、脾腫に対する有意な活性によって示されるように、INK-11は、感染したマウスにおいて42%まで病原性を誘発したフレンド白血病ウイルス-(FLV-)を抑制した。INK-11の使用が単独のAZTと比べてRT活性に対してほどほどの抑制しかもたらさない(それぞれ、42%対98%)という観察は、他の脂質化合物を単独で使って達成された効果と同様に、INK-11が欠損ウイルスの産生を誘発することを示唆する(Kucera, et al., 1990, *AIDS Research & Human Retroviruses* 6: 491-501)。

30

【0010】

ホスホコリン部分を含まない他の合成リン脂質(非PC脂質)は、抗ウイルス性化学療法薬と結合された。例えば、チオエーテル脂質ヌクレオシド複合体は、癌をもつマウスにおいて改善された抗新生物活性を示した(Hong et al., 1990, *Journal of Medicinal Chemistry* 33:1380-1386)。また、AZT又はジデオキシヌクレオシド(ddT、ddC)に結合させた天然のリン脂質は、ウイルスのRT活性を抑制することによってHIVに対して著しく有効であることが分かった(Steim et al., 1990, *Biochemical & Biophysical Research Communications* 171:451-457; Hostetler et al., 1990, *Journal of Biological Chemistry* 265:6112-6117; Hostetler et al., 1991, *Journal of Biological Chemistry* 266:11714-11717)。

40

【0011】

リン脂質の抗ウイルス有効性の研究が、選ばれた合成ホスファチジン酸脂質アナログに

50

リン酸エステル結合を通して化学的に結合したAZT又はddIをも含んでいた(Piantadosi et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1408-1414)。合成リン酸エステルに連結された脂質 - ヌクレオシド複合体が、急性的に及び持続的に感染された細胞の両方の感染性HIV-1産生に対して著しく有効であると判明し、そして単独のAZTと比べて5~10倍低い細胞毒素であった(Piantadosi et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1408-1414)。予備的な研究の結果は、フローサイトメトリーによって計測されるように、合成脂質 - AZT複合体が、感染した及び治療された細胞表面上、並びに治療されたHIV-1粒子の表面上における、特定のモノクローナル抗体との、HIV-1によって誘発されたgp160/gp120タンパク質の反応性をブロックすることを示した。

【 0 0 1 2 】

10

これらの複合体化合物は、HIV-1によって誘発された細胞融合の抑制をも引き起こす(Kucera et al., 1992, In: Novel Membrane Interactive Ether Lipids With Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity, Aloia et al., eds., Membrane interactions of HIV, pp.329-350; Krugner-Higby et al., 1995, AIDS Research & Human Retroviruses 11:705-712)。しかし、これらのリン酸エステルに連結した脂質 - AZT複合体(非PC脂質 - AZT複合体)は、HIV-1のAZT耐性臨床分離株に対してあまり有効ではなかった。しかも、AZT - モノリン酸の結果的な放出を伴うこの複合体の細胞内での代謝後、脂質部分が中程度~検出不能な抗ウイルス活性のみを示した(Piantadosi et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1408-1414)。

【 0 0 1 3 】

20

抗ウイルス剤と同様に、効果的に癌を治療するための抗癌剤の開発にも問題がある。抗がん剤耐性の細胞機構のような関門、脳及びCNSへの薬物の十分なデリバリーを提供するための血液脳関門の克服、リンパ及び造血組織による薬物の不十分な摂取、細胞毒性、経口での生物学的利用能の達成、短い薬物の半減期の克服、抗癌剤の細胞外代謝の阻止が、当業者に直面している。

【 0 0 1 4 】

CNS及び脳組織に対する生物学的利用能を改善するために、ヌクレオシド・アナログがリポソーム内に封入されるか、又は血液脳関門を崩壊させる変性剤と共に使用した(Braekman, et al., 1997, Proc. Amer. Soc. for Clinical Oncology, Abstract #810)。抗癌剤の薬物動態学を高めるために、移植可能なデバイスが、より持続されたドラッグデリバリーを提供するために使われた(Del Pan, et al., 1997, Proc. Amer. Soc. for Clinical Oncology, Abstract #1384)。その上、癌治療におけるヌクレオシド・アナログの有効性を改善する試みは、複数の薬物の組み合わせ物及び高い服用量のヌクレオシド・アナログ療法の使用を含んだ(Capizzi, 1996, Investigational New Drugs 14:249-256)。これらの方法のどれもが、抗癌剤に関して先に議論された問題を十分に克服してない。

30

【 0 0 1 5 】

伝統的なヌクレオシド・アナログ癌療法に関係する問題を回避する他の試みは、リン脂質へのこれらの分子の結合だった。これまでは、リン脂質分子へのヌクレオシド・アナログの結合は、ara-C、並びに限定された数のジアシル、アルキルアシル及びチオエーテルリン脂質に焦点を当てていた(Hong, 1990, Cancer Res. 50:4401-4406)。これら複合体は血液悪性腫瘍の治療で有効性を示したが、これらの薬は、腹膜内又は静中に投与される必要があり、そして抗癌剤に関係する先に議論された問題を克服していない。これらの複合体は、細胞外でホスホリパーゼA及びホスホリパーゼBによって分解され、そして経口投与の選択肢を提供しない。

40

【 0 0 1 6 】

PC脂質及び非PC脂質 - ヌクレオシド・アナログ複合体のような化合物の有望な特性にもかかわらず、現在利用可能な抗ウイルス薬及び抗癌剤、例えばヌクレオシド・アナログ及び抗HIVヌクレオシド薬は、ひどい特有の制限がある。そのような薬物は、ウイルス感染の徴候の始まりを遅らせ、そして患者の生存時間を延ばすことができるが、高まった特定のウイルスに対する許容性、有効性及び選択性の特性、差別的な作用機序、血液脳関門を

50

横切る能力、及び骨髓抑制の副作用からの解放を有する新規化合物がウイルス感染症の改善された治療のために早急に必要とされる。また、癌とより効果的に治療又はウイルスのライフサイクルの複数の側面を標的とし、抗癌剤が通常利用可能ではない細胞及び組織(例えば、CNS及びリンパ系組織)への抗癌剤のデリバリーを容易にし、より持続した抗ウイルス性又は制癌性効果をもつ薬物を得るために同じ分子(例えば、複合体化合物)内に脂溶性(例えば、リン脂質)と抗レトロウイルス薬又は抗癌剤を組み合わせ、薬剤耐性ウイルスの出現率を減少させ、そしてウイルス感染の組織蓄積の広範囲のウイルス複製を抑制する新規抗ウイルス性及び制癌性化合物が必要とされる。本発明は、これらの需要を満足させる。

【発明の開示】

10

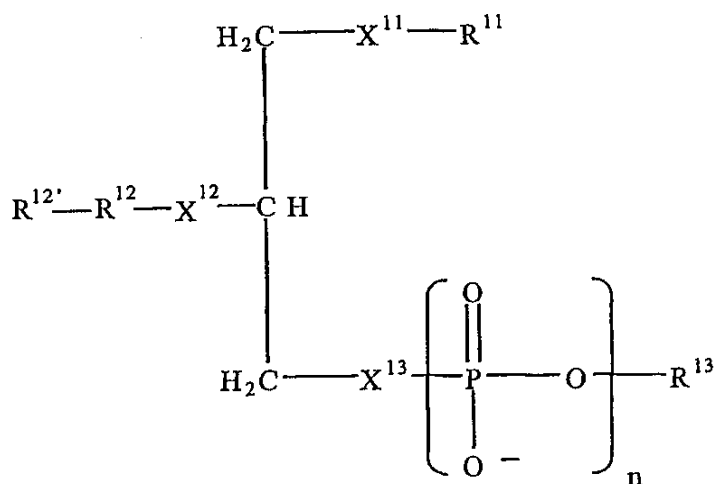
【0017】

本発明の簡単な概要

本発明は、以下の式(III)：

【0018】

【化1】



20

(III)

30

【0019】

{ 式中、

R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

$\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、

40

但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $\text{R}^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、

L が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり；

X^{11} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり；

X^{12} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり；

X^{13} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、無水物又は $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルコキシであり；

n が、0、1又は2であり；

R^{13} が、治療薬又は $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり；

R^3 が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキレンであり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル又は $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシである。 }

50

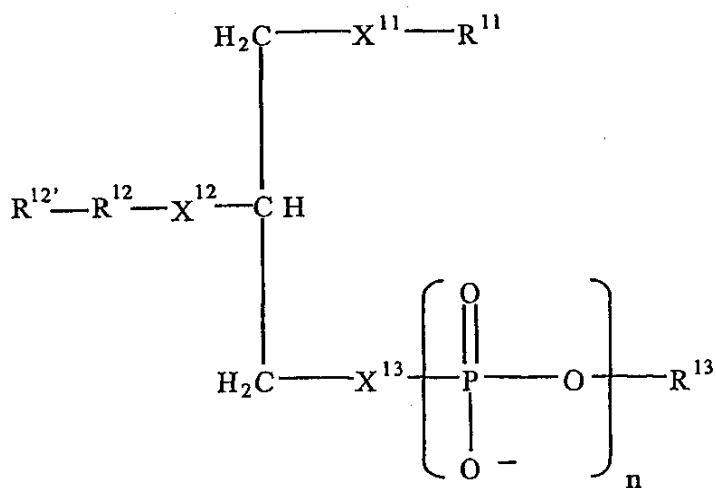
によって表される構造を有する化合物、並びに医薬として許容されるその塩及びそのプロドラッグを含む。

【 0 0 2 0 】

本発明は、以下の式(III)：

【 0 0 2 1 】

【化 2】



(III)

【 0 0 2 2 】

{ 式中、

R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

$\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、又は無水物であり、

但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではなく、それがエーテル酸素を通して X^{12} に連結され、そして、 $\text{R}^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり；

R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

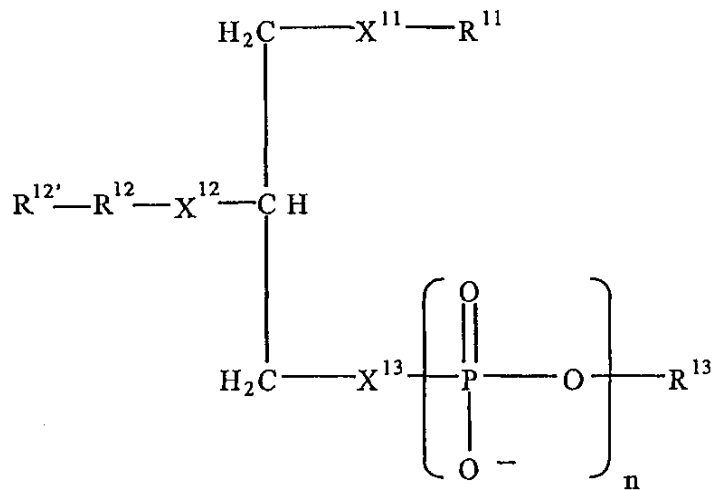
R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。}によって表される構造を有する他の化合物、並びに医薬として許容されるその塩及びそのプロドラッグを含む。

【 0 0 2 3 】

本発明は、以下の式(III)：

【 0 0 2 4 】

【化 3】



10

(III)

20

【 0 0 2 5 】

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{10}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ 又は $-\text{OH}$ であり； X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する他の化合物、並びに医薬として許容されるその塩及びそのプロドラッグを含む。

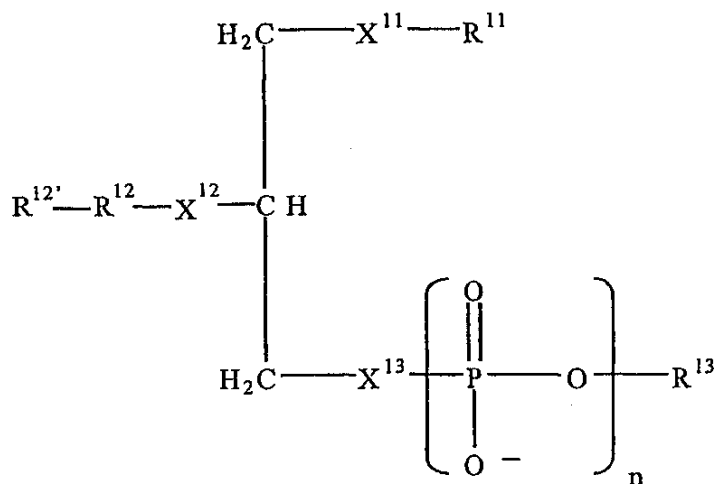
30

【 0 0 2 6 】

本発明は、哺乳動物のウイルス感染症を治療する方法をも含む。前記方法は、以下の式 (III)：

【 0 0 2 7 】

【化4】



(III)

10

20

【0028】

{ 式中、

R¹¹が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R¹²が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R^{12'}が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、R^{12'}がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通してX¹²に連結され、そして、場合によりR^{12'}が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；X¹¹が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；X¹²が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；X¹³が、-O-、-S-、-CH₂-、無水物又は(C₁-C₁₆)アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

R¹³が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；R³が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そしてR⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}

によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、感染症を治療するために有効な量で、哺乳動物に投与することを含む。

【0029】

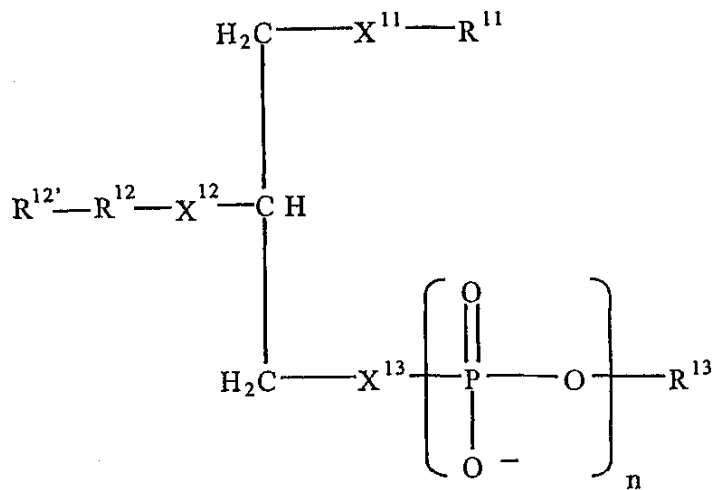
本発明は、ヘルペスウイルス又はHIVによる感染症を含む、ウイルス感染症の他の治療方法を含む。前記方法は、以下の式(III)：

【0030】

30

40

【化5】



10

(III)

20

【0031】

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}$ 又は $-(\text{CH}_2)_8$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり、 X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

30

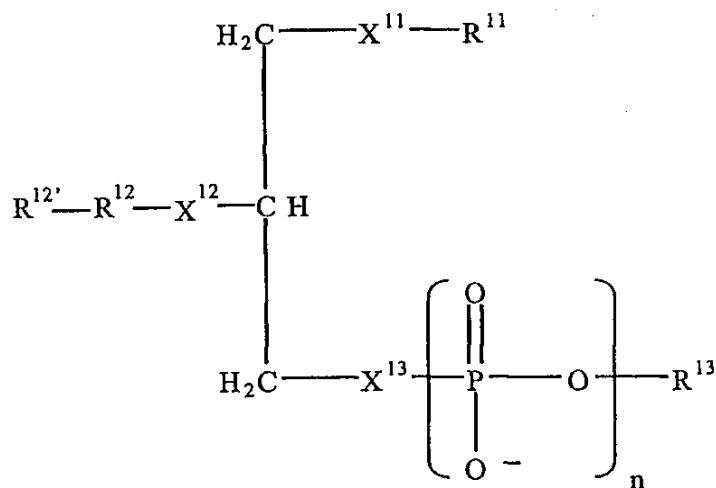
R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、感染症を治療するために有効な量で、哺乳動物に投与することを含む。

【0032】

本発明は、細胞内のウイルス複製の抑制方法をも含む。前記方法は、以下の式(III)：

【0033】

【化6】



(III)

10

20

【0034】

{ 式中、

 R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $\text{R}^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{11} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、無水物又は $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルコキシであり； n が、0、1又は2であり； R^{13} が、治療薬又は $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキレンであり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル又は $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシである。}

によって表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、細胞内のウイルス複製を抑制するために有効な量で、細胞に投与することを含む。

30

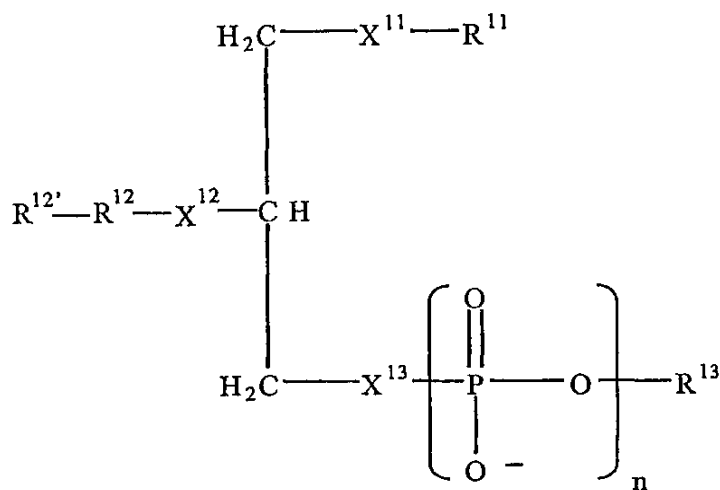
【0035】

本発明は、哺乳動物において癌と闘う方法をも含む。前記方法は、以下の式(III)：

【0036】

40

【化 7】



(III)

10

20

【0037】

{ 式中、

 R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $\text{R}^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{11} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、無水物又は $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

 R^{13} が、治療薬又は $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキレンであり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル又は $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシである。} によって表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、哺乳動物における癌の治療のために有効な量で、哺乳動物に投与することを含む。

30

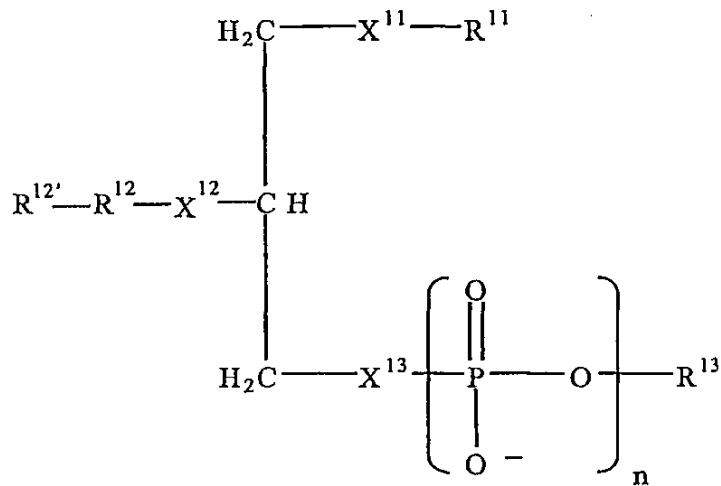
【0038】

本発明は、哺乳動物における病気の治療方法をさらに含む。前記方法は、以下の式(III)：

40

【0039】

【化 8】



(III)

10

20

【0040】

{ 式中、

 R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $\text{R}^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{11} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、無水物又は $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルコキシであり； n が、0、1又は2であり； R^{13} が、治療薬又は $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキレンであり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル又は $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシである。}

によって表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、前記病気を治療するために有効な量で、哺乳動物に投与することを含む。

30

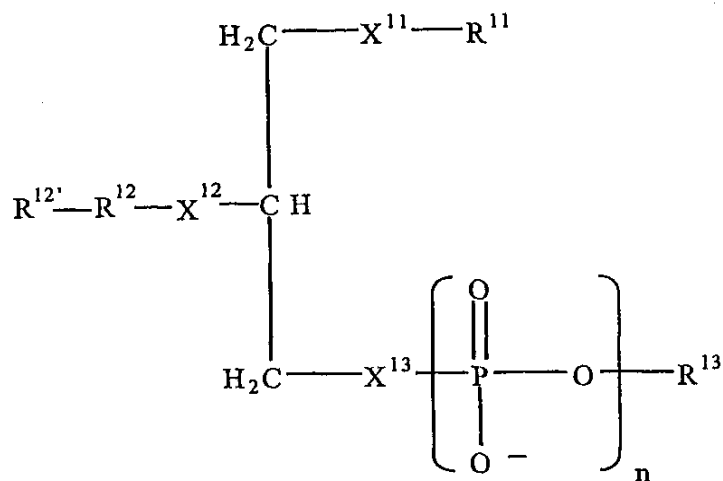
【0041】

本発明は、化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物を含み、上記化合物は、以下の式(III)：

【0042】

40

【化9】



(III)

10

20

【0043】

{ 式中、

 R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $\text{R}^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{11} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 又は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、無水物又は $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

 R^{13} が、治療薬又は $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキレンであり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル又は $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシである。} によって表される構造をもち、そして医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグであってもよい。

30

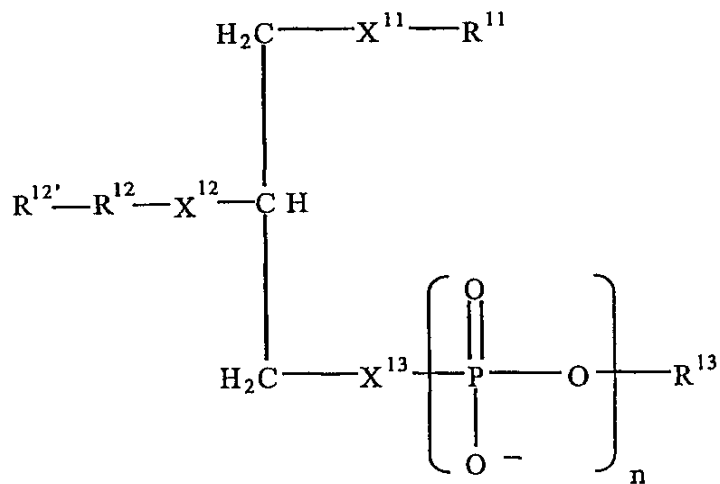
【0044】

本発明は、化合物及び医薬として許容される担体を含む他の医薬組成物をも含み、上記化合物は、以下の式(III)：

40

【0045】

【化 10】



10

(III)

20

【0046】

{ 式中、

 R^{11} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $\text{R}^{12'}$ が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、又は無水物であり、但し、 $\text{R}^{12'}$ がヒドロキシではなく、それがエーテル酸素を通して X^{12} に連結され、そして、 $\text{R}^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、 X^{11} が、-S-であり； X^{12} が、-O-であり； X^{13} が、-O-であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。}によって表されるの構造もち、そして医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグであってもよい。

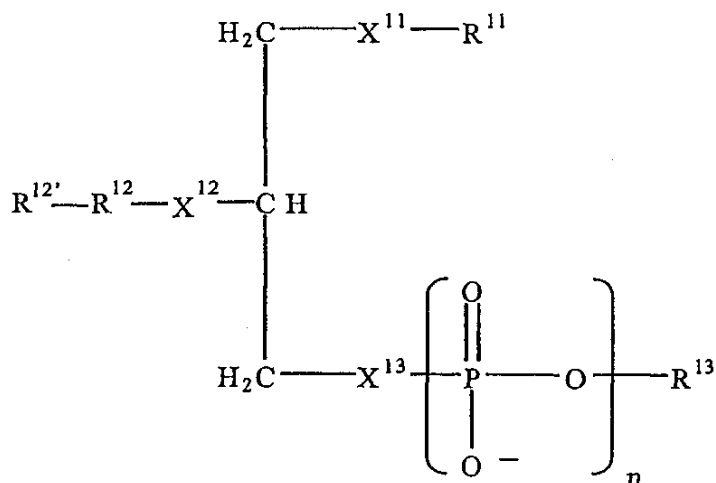
30

【0047】

本発明は、化合物及び医薬として許容される担体を含む他の医薬組成物をも含み、上記化合物は、以下の式(III)：

【0048】

【化 1 1】



(III)

【0049】

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{10}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ 又は $-\text{OH}$ であり、 X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造もち、そして医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグであってもよい。

【0050】

本発明の詳細な説明

本発明は、ウイルスのライフサイクルの2以上のステージにてウイルスをターゲッティングし、そしてそれによりウイルスの複製を抑制する、哺乳動物のウイルス感染症の治療のためのドラッグデリバリーに有用な方法及び組成物に関する。抗ウイルス性組成物のこの方式の使用は、本明細書中でウイルス感染症の二重ターゲッティングと呼ばれる。本発明の組成物は、化学的に結合された(例えば、共有的に結合された)少なくとも2つの異なる作用様式をもつ抗ウイルス剤である化合物を含む。前記抗ウイルス剤が異なる作用様式をもつので、それらは、ウイルスのライフサイクルの2以上の異なる段階をターゲットにする。例として、そしてこれだけに制限されることなく、本発明の組成物は、ホスホコリン脂質(PC脂質)部分と複合体化したヌクレオシド・アナログ又はプロテアーゼ阻害薬部分をもつ化合物を含む。例として、そしてこれだけに制限されることなく、本発明の化合物のウイルスのライフサイクルのターゲットは、逆転写、プロテアーゼ活性及びウイルス・アセンブリーに関与するステージを含むかもしれない。ヌクレオシド・アナログとプロテアーゼ阻害薬に対して抵抗力があるウイルスが、リン脂質による抑制作用にまだ感受性であるため、本発明の方法及び組成物は、ウイルスの薬剤耐性突然変異体の治療において特に有用である。本明細書中に使用されるとき、用語「複合体化した」は、同じ分子に共有的に結合したことを意味する。

【 0 0 5 1 】

ターゲットとされるウイルスは、あらゆるタイプのウイルスである。制限されることのない代表的なウイルスは、HIV-1、HIV-2、肝炎ウイルス(例えば、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎及びE型肝炎ウイルス)、そしてヘルペスウイルス(例えば、単純ヘルペスウイルス1及び2型、水痘・帯状ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス及びヒト・ヘルペスウイルス6、7及び8型)を含む。

【 0 0 5 2 】

本発明の化合物は、現在利用可能な抗ウイルス薬より優れた生物学的な性質を示し、上記性質は、(i)単独のヌクレオシド・アナログ又はプロテアーゼ阻害薬と比べてより多い投与量の薬物を許容する哺乳動物の能力を伴う細胞毒性の減少、(ii)ウイルス複製の複数の明瞭なステージをターゲッティングする能力(例えば、逆転写、ウイルス・タンパク質及びウイルス・アセンブリーを処理するプロテアーゼ、非複製又は欠陥がある子孫ウイルスの産生の誘導)、(iii)CNS、リンパ系組織、及び男性及び女性の生殖管内への特異的な取り込みによるウイルスに感染した細胞への一定量の複数の抗ウイルス剤(例えば、ホスホコリン脂質とヌクレオシド・アナログ又はホスホコリン脂質とプロテアーゼ阻害薬)を同時にデリバリーする能力、(iv)その複合体化合物の細胞内の代謝及びウイルスが増殖している細胞における2つの抗ウイルス剤の同時解放、(v)単独のヌクレオシド・アナログ又はプロテアーゼ阻害薬と比べてインビボの化合物の半減期の増大、(vi)損なわれていない動物の肝臓における迅速なグルクロニド形成からのヌクレオシド・アナログの保護によると推定される、生物学的な効果の継続時間の延長、そして(vii)ウイルス感染に起因するエイズのような病気に加えて、中枢神経系の他の病気(例えば、アルツハイマー病、癌)の治療のためのホスホコリン(PC)脂質骨格への他の低分子量化合物を結合する能力を含む。

【 0 0 5 3 】

先の研究は、PC部分が最適な抗ウイルス活性を示すためのリン脂質の必要不可欠な成分であることを立証した(Piantadosi et al., 1991, J. Med. Chem. 34:1408-1414; Krugner-Higby et al., 1995, AIDS Res. & Human Retrovir. 11:705-712)。ホスファチジン酸、ホスホエタノールアミン、ホスホアルキルピリジン、アルコール又は4級アミン塩部分を含む化合物は、対応するPC脂質と比べて、活性がより低く、より有毒であり、ずっと低い差別的な選択性、又はこれらのいくつかの組み合わせを示した。本発明のある好ましい化合物において、最適な抗ウイルス活性を示し、リンパ系組織、精巣及び膺分泌液中に蓄積することができ、そしてCNSの中へ血液脳関門を横切ることができるような化合物をもたらすために、PC部分が脂質骨格に組み入れられる。これらの解剖学的部位は、HIV-1のようなウイルスによる感染の間、ウイルスの重要なリザーバーとしての役割を有し、そして薬剤耐性突然変異株の感染源としての役割をも有する。

【 0 0 5 4 】

本発明は、本発明の化合物をウイルス感染症を軽減するか又は解消するか、あるいは感染症に関係している症状を軽減するための有効量で、細胞又は哺乳動物に投与することを含む、細胞又は哺乳動物、例えばヒトのウイルス感染症を治療する方法をも含む。

【 0 0 5 5 】

本発明は、哺乳類の細胞への治療薬のデリバリーを容易にするためのドラッグデリバリーに有用な方法及び組成物をも含む。本明細書中に使用されるとき、用語、哺乳動物細胞への治療薬の「デリバリーを容易にすること」又は「デリバリーを容易にするため」は、本発明の細胞化合物が組成物を投与されない、その他の点では同一の哺乳動物細胞における治療薬の取り込みレベルより高いレベルまで哺乳動物細胞における治療薬の取り込みを高める手段を意味する。治療薬の取り込みは、例として、そしてこれだけに制限されことなく、以下の手段：細胞内への治療薬の取り込みのための細胞の能動輸送機構の必要条件を回避することによる手段；活性化された形態(すなわち、ヌクレオシドアナログ抗がん剤の場合、モノホスホリル化された形態)で細胞内に治療薬(すなわち、薬物)を提供し、それによって細胞内キナーゼのような酵素による治療薬の細胞内での活性化のための必要条件を回避することによる手段；低い溶解度、胃又は小腸からの乏しい吸収、又は血液

脳関門への不浸透性のような所望の細胞の治療薬の取り込みに対する生理学的な関門を克服して、通常到達できない部位(すなわち、CNS及びリンパ系組織)への治療薬のデリバリーを可能にすることによる手段のいずれか1以上により高められうる。

【0056】

本発明は、哺乳動物の癌と闘うための、あるいは哺乳動物の病気を治療するか又は軽減するためのドラッグデリバリーに有用な方法及び組成物をも含む。本明細書中に使用されるとき、用語哺乳動物の「癌と闘うこと」又は「癌と闘うため」は、例えば以下：本発明の組成物又は化合物を投与されていない、その他の点では同一の哺乳動物に比べて、哺乳動物の生存を増やすこと、哺乳動物の腫瘍サイズを減少させるか又は阻むこと、あるいは哺乳動物の癌再生の寛解期間を伸ばすことの1つ以上を意味する。

10

【0057】

本明細書中に使用されるとき、用語「治療薬」は、哺乳動物の細胞に入ること、哺乳動物の病気を軽減するか又は治療する利益となりうる全ての化合物又は組成物を意味する。例として、そしてこれだけに制限されることなく、そのような化合物及び組成物は、有機小分子、ペプチド、ヌクレオシド・アナログ、抗癌剤、抗ウイルス剤、リボザイム、プロテアーゼ阻害薬、ポリメラーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、アンチセンス・オリゴヌクレオチド及び他の薬物を含む。この病気は、哺乳動物によって経験されるあらゆる病気である。例として、そしてこれだけに制限されることなく、そのような病気は、中でも脳疾患、CNS疾患、リンパ系疾患、生殖系疾患、心疾患、腎臓病系及び肝疾患を含む。

20

【0058】

本明細書中に使用されるとき、「病気の軽減」は、病気の徴候の重さを減らすことを意味する。本明細書中に使用されるとき、「病気の治療」は、病気の徴候が哺乳動物により経験される頻度を減らすことを意味する。

【0059】

本明細書中に使用されるとき、用語「抗癌剤」は、哺乳動物又は細胞内で癌と闘うことに有効性を示すことができる治療薬か、あるいは哺乳動物又は哺乳動物の細胞内で癌と闘うことに有効性を示すことができる化合物に細胞内で変換されうる全ての化合物を意味する。

【0060】

哺乳動物細胞は、癌及び非癌細胞を含めて、あらゆる種類の哺乳動物細胞である。好ましい細胞の例は、これだけに制限されることなく、CNS及びリンパ系細胞を含む。好ましいリンパ系細胞は、リンパ腫、脾臓及び胸腺細胞を含む。好ましいCNS細胞は、脳細胞、神経膠星状細胞及びグリア細胞を含む。癌は、哺乳動物のあらゆる種類の癌でもある。好ましくは、癌は、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫、及び固形腫瘍の1以上である。

30

【0061】

本発明の組成物は、共有的に治療薬に結合されたアルキル脂質又はリン脂質部分を含む化合物を含む。本明細書中に使用されるとき、用語「アルキル脂質」は、治療薬部分を含まない、本明細書中に記載された式(I)~(VI)によって表されるいずれかの化合物の部分

40

【0062】

本発明は、癌と闘うための及び/又は哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするための医薬組成物とキットをも含む。

【0063】

本発明は、癌と闘うために有効な量で、又は哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で、本発明の化合物、医薬として許容されるその塩、又は本発明の医薬組成物を投与することを含む方法を含む。

【0064】

本明細書中に使用されるとき、以下の用語は、別段の記載のない限り、以下のとおり定義される：ハロは、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードである。アルキル、アルコキシ

50

、アルキレンなどは、直鎖及び分岐基の両方を意味するが；しかし「プロピル」のような個々の基の言及は、直鎖基だけであり、「イソプロピル」のような分岐鎖異性体は、特別に言及されている。

【 0 0 6 5 】

冠詞「a」及び「an」は、1つ又は1つ以上(すなわち、少なくとも1つ)の冠詞の文法上の対象を言及するために本明細書中で使用される。例として、「an element」は、1つの要素又は1つ以上の要素を意味する。

【 0 0 6 6 】

キラル中心をもつ本発明の化合物は、独特な光学活性又はラセミ形態で存在し、そしてそれで分けることができる。本発明は、あらゆるラセミ、光学活性、多形、又は立体異性の形態、あるいは本発明の化合物のそのような形態の混合物を取り込む。光学活性な形態の化合物の調製は、本技術分野で周知である(例えば、ラセミ形態の分解によるか、再結晶技術によるか、光学活性な開始材料からの合成によるか、キラル合成によるか又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離による)。抗ウイルス活性の定量か評価は、本明細書中に記載の標準的な試験又は本技術分野で知られている他の試験を使って実施されうる。

10

【 0 0 6 7 】

基及び置換基に関して以下に列挙した具体的な、そして好ましい定義は、説明のためだけに存在する；それらは、他の定義された値、又は本明細書中に記載された基及び置換基に関して定義された範囲内以外の値を除くわけではない。

20

【 0 0 6 8 】

例えば、 C_1 - C_8 アルキル部分は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、sec-ペンチル、イソ-ペンチル、ヘキシル、sec-ヘキシル、イソ-ヘキシル、ヘプチル、sec-ヘプチル、イソ-ヘプチル及びオクチル部分を含む。 C_1 - C_8 アルコキシ部分は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、sec-ペントキシ、イソ-ペントキシ、ヘキシルオキシ、sec-ヘキシルオキシ、ヘプトキシ、sec-ヘプトキシ、イソ-ヘプトキシ及びオクチルオキシ部分を含む。

【 0 0 6 9 】

C_1 - C_8 アルキレン部分は、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、ペンチレン、sec-ペンチレン、イソ-ペンチレン、ヘキシレン、sec-ヘキシレン、イソ-ヘキシレン、ヘプチレン、sec-ヘプチレン、イソ-ヘプチレン及びオクチレン部分を含む。

30

【 0 0 7 0 】

C_6 - C_{15} アルキル部分は、例えばヘキシル、ヘプチル、sec-ヘプチル、イソ-ヘプチル、オクチル、sec-オクチル、イソ-オクチル、ノニル、sec-ノニル、イソ-ノニル、デシル、sec-デシル、イソ-デシル、ウンデシル、sec-ウンデシル、イソ-ウンデシル、ドデシル、sec-ドデシル、イソ-ドデシル、トリデシル、sec-トリデシル、イソ-トリデシル、テトラデシル、sec-テトラデシル、イソ-テトラデシル及びペンタデシル部分を含む。 C_6 - C_{15} アルキレン部分は、例えばヘキシレン、ヘプチレン、sec-ヘプチレン、イソ-ヘプチレン、オクチレン、sec-オクチレン、イソ-オクチレン、ノニレン、sec-ノニレン、イソ-ノニレン、デシレン、sec-デシレン、イソ-デシレン、ウンデシレン、sec-ウンデシレン、イソ-ウンデシレン、ドデシレン、sec-ドデシレン、イソ-ドデシレン、トリデシレン、sec-トリデシレン、イソ-トリデシレン、テトラデシレン、sec-テトラデシレン、イソ-テトラデシレン及びペンタデシレン部分を含む。

40

【 0 0 7 1 】

C_8 - C_{12} アルキル部分は、例えばオクチル、sec-オクチル、イソ-オクチル、ノニル、sec-ノニル、イソ-ノニル、デシル、sec-デシル、イソ-デシル、ウンデシル、sec-ウンデシル、イソ-ウンデシル及びドデシル部分を含む。 C_8 - C_{12} アルキレン部分は、例えばオクチレン、sec-オクチレン、イソ-オクチレン、ノニレン、sec-ノニレン、イソ-ノニレン、デ

50

シレン、sec-デシレン、イソ-デシレン、ウンデシレン、sec-ウンデシレン、イソ-ウンデシレン及びドデシレン部分を含む。

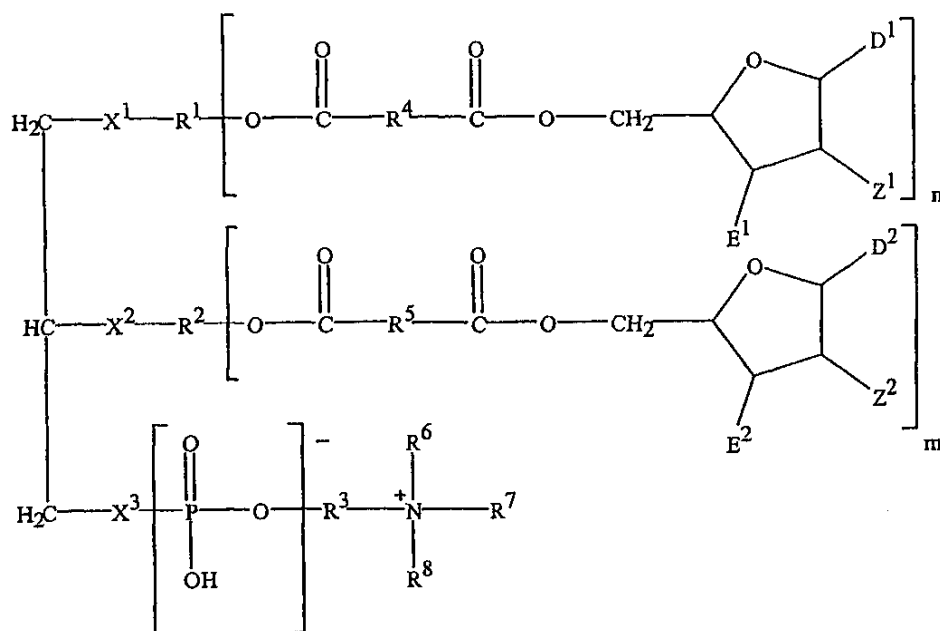
【 0 0 7 2 】

本発明は、抗ウイルス活性を示し、そしてそれらが薬剤耐性ウイルスに対する抗ウイルス活性を示すので特に有用である化合物を含む。これらの化合物は、病気を治療するか又は軽減するための、そして哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするためのドラッグデリバリーに有用でもある。それ故に、本発明は、式(I)によって表されるの化学構造を有する化合物又は医薬として許容されるその塩を含む。前記式(I)は：

【 0 0 7 3 】

【 化 1 2 】

10



20

(I)

30

【 0 0 7 4 】

{ 式中、

n及びmが、各々独立に0又は1であるが、n及びmが、両方とも0ではなく；

R¹が、nが0の場合には、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり、及びnが1の場合には、(C₁-C₁₆)アルキレン、アルケニル又はアルキニルであり；

R²が、mが0の場合には、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり、及びmが1の場合には、(C₁-C₁₆)アルキレン、アルケニル又はアルキニルであり；

40

R³、R⁴及びR⁵が、各々独立に(C₁-C₈)アルキレンであり；

R⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に(C₁-C₈)アルキルであり；

X¹及びX²が、各々独立にS、O、NHC=O、OC=O又はNHであり；

X³が、O又はSであり；

E¹が、H、S、ハロ又はN₃であり；

Z¹が、H、S又はハロであり；又はE¹及びZ¹が、一緒に共有結合であり；

E²が、H、S、ハロ又はN₃であり；

Z²が、H、S又はハロであり；又はE²及びZ²が、一緒に共有結合であり、そして

50

D¹及びD²が、各々独立にプリン、ピリミジン、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ヒポキサンチン、イノシン、ウラシル、並びにO、N及びS置換基を含むその環状に変更されたものから成る群から選ばれる。}によって表される。

【0075】

式(I)において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、D¹及びD²の各々のアルキル、アルキレン、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシン及びウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から各々独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

10

【0076】

以下は、好ましい態様における、式(I)の基及び置換基に関する定義の例である。これらの実施例は、制限することなく、しかし代わりに本発明に含まれているいくつかの好ましい態様の例として提供される。

【0077】

好ましい態様において、R¹は、(C₂-C₁₆)アルキレン、-(CH₂)₁₂-及び-CH=CH-の1つでありうる。これらの態様において、R¹は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換される。

20

【0078】

好ましい態様において、R²は、(C₂-C₁₆)アルキレン、-(CH₂)₈-、-(CH₂)₉-、-(CH₂)₁₀-、-(CH₂)₁₁-、-(CH₂)₁₂-及び-CH=CH-の1つでありうる。これらの態様において、R²は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換される。

【0079】

R³は、好ましくは-CH₂CH₂-であり、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換される。

30

【0080】

R⁴は、好ましくは-CH₂-であり、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1又は2の置換基により置換される。

【0081】

R⁵は、好ましくは-CH₂-であり、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1又は2の置換基により置換される。

40

【0082】

1つの好ましい態様において、R⁶、R⁷及びR⁸は、各々-CH₃であり、各々場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1又は2の置換基により置換される。

【0083】

X¹は、好ましくはS、O又はNHC=Oである。

X²は、好ましくはS、O又はNHC=Oである。

50

X^3 は、好ましくはO又はSである。

E^1 は、好ましくは N_3 、S又はHである。

Z^1 は、好ましくはHである。

E^2 は、好ましくは N_3 、S又はHである。

Z^2 は、好ましくはHである。

【0084】

D^1 は、好ましくはシトシン、グアニン、イノシン又はチミンである。ここで、 D^1 は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、アリール及び $N(R^a)(R^b)$ { 式中、 R^a 及び R^b が、H及び (C_1-C_8) アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。 } から成る群から選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換される。

10

【0085】

D^2 は、好ましくはシトシン、グアニン、イノシン又はチミンである。ここで、 D^2 は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、アリール及び $N(R^a)(R^b)$ { 式中、 R^a 及び R^b が、H及び (C_1-C_8) アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。 } から成る群から選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換される。

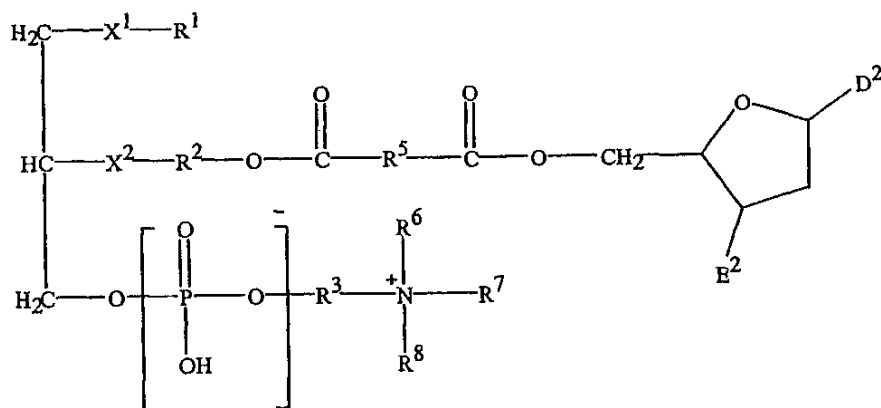
【0086】

本発明は、抗ウイルス活性を示す、式(II)によって表されるの化学構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩をも含む。この化合物は、哺乳動物細胞における病気又はウイルス感染症を治療するか又は軽減するためのドラッグデリバリーに有用でもある。この化合物は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有用でもある。

20

【0087】

【化13】



30

【0088】

{ 式中、

R^1 が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^2 が、 (C_4-C_{12}) アルキレンであり；

R^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり；

R^5 が、 $-CH_2-$ であり；

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々 CH_3 であり；

X^1 及び X^2 が、各々独立にS、O又は $NHC=O$ であり；

E^2 が、H又は N_3 であり；

Z^2 が、H、S又はハロであり；又は E^2 及び Z^2 が、一緒に共有結合であり、そして

40

50

D²が、チミン、シトシン、グアニン及びイノシンから成る群から選ばれる。}によって表される。

【0089】

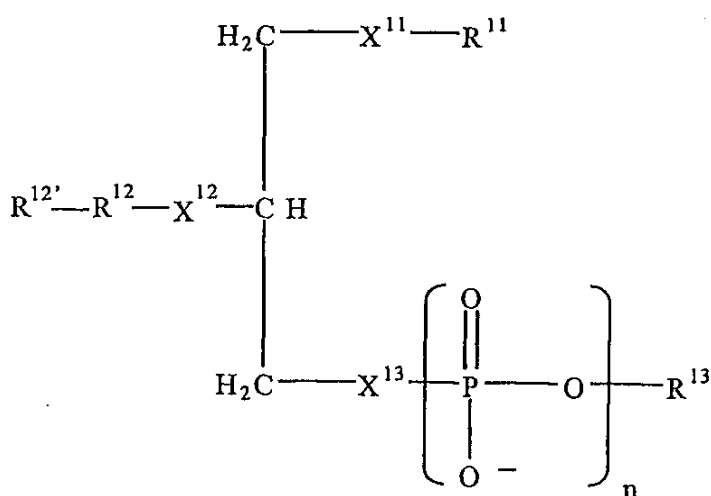
式(II)において、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びD²の各々のアルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、チミン、シトシン、グアニン及びイノシンは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。}から成る群から独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

【0090】

本発明は、抗ウイルス活性を示し、そして哺乳動物における病気又はウイルス感染治療するか又は軽減するため、あるいは癌と闘うためのドラッグデリバリーに有用である化合物をも含む。これらの化合物は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有用でもある。それ故に、本発明は、式(III)によって表されるの化学構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを含む。前記式(III)は：

【0091】

【化14】



(III)

【0092】

{ 式中、

R¹¹が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R¹²が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{12'}が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、

但し、R^{12'}がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通してX¹²に連結され、そして、場合によりR^{12'}が治療薬によって末端で置換されるとき、

Lが、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；

X¹¹が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；

X¹²が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；

X¹³が、-O-、-S-、-CH₂-、無水物又は(C₁-C₁₆)アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

R¹³が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；

R^3 が、 (C_1-C_8) アルキレンであり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に-H、 (C_1-C_8) アルキル又は (C_1-C_8) アルコキシである。}によって表される。

【0093】

式(III)において、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} の各々のアルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシン及びウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、アリール及び $N(R^a)(R^b)$ {式中、 R^a 及び R^b が、H及び (C_1-C_8) アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。}から成る群から独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

10

【0094】

式(III)において、 n が1又は2である場合、この化合物は、ホスホリパーゼC基質であり、かつ、ホスホリパーゼAの基質ではない。同様に、 n が1又は2の場合、この化合物は、哺乳動物の細胞内でアルキル脂質、並びにヌクレオシド・モノリン酸及びヌクレオシド・アナログ・モノリン酸から成る群から選ばれる部分に変換され、かつ、哺乳動物の細胞外でアルキル脂質、並びにヌクレオシド・モノリン酸及びヌクレオシド・アナログ・モノリン酸から成る群から選ばれる部分には変換されない。

【0095】

式(III)によって表される複合体化合物は、経口投与にふさわしい有利な性質をもつ本明細書中に記載される医薬組成物に処方されることができ、胃腸管から素速く吸収されることができ、血液脳関門を横切ることができ、そしてCNS疾患及び癌の治療にとって貴重である。これら複合体は、例として、そしてこれだけに制限されることなく、脳腫瘍細胞、リンパ系細胞及び脾臓腫瘍細胞を含む多数の様々な細胞系で使用されることができ。

20

【0096】

少なくとも1つのリン酸基をもつ(すなわち $n=1$ 又は2)式(III)によって表される化合物において、リン酸エステル結合は、ホスホリパーゼC様活性の作用によって哺乳動物の細胞内で分割され、細胞内にリン脂質と抗癌剤を放出する。これらの化合物は、ホスホリパーゼCの基質であるが、ホスホリパーゼAの基質ではない。ホスホリパーゼC活性は、細胞内に存在するので、前記複合体は、細胞内でのみリン脂質とヌクレオシド・モノリン酸に変換され、そして細胞外では変換されない。細胞内のホスホリパーゼC様の活性によるこれらの化合物の代謝は、上記化合物が、ヌクレオシド・アナログのプロドラッグの活性化のための律速ステップ、すなわちヌクレオシド・アナログのヌクレオシド・アナログ・モノリン酸への転換を回避する方法で使用されることを可能にする。それらが細胞内で代謝され、ヌクレオシド・アナログ・モノリン酸を放出するので、これらの化合物の投与は、抗癌剤耐性の機構としてのキナーゼ酵素、例えばデオキシシチジンキナーゼを欠く癌細胞において有効でもありうる抗癌剤を提供する能力をもたらす。その上、リン脂質部分は、タンパク質キナーゼC及びMAPキナーゼ・シグナリング・カスケードを含むシグナル伝達経路に影響を及ぼしうる。

30

【0097】

放出されたヌクレオシド・モノリン酸は、2つの目的にかなう。第1に、それはいくつかのヌクレオシド・プロドラッグの活性化の律速ステップ、すなわちデオキシシチジンキナーゼを回避する。第2に、極性リン酸基は、細胞内にヌクレオシドを「閉じ込める」。リン脂質複合体は、薬物の半減期を延ばす薬物のリザーバーとしての役割ももつ。中枢神経系の他の病気(すなわち、アルツハイマー病)の治療のために、リン脂質骨格に他の低分子量化合物を結合する能力は、大きな有用性でもある。例えば、エーテル-脂質部分は、ヌクレオシド・アナログ、抗癌剤及び抗ウイルス薬、リボザイム、並びにアンチセンス・オリゴヌクレオチドを含む種々の治療薬を結合するための骨格として使用されることができ。エーテル-脂質骨格は、脂溶性であるため、これらの複合体は、血液脳関門を横切って、CNSの病気、例えばアルツハイマー病、及び神経学的変性疾患の治療におけるプロドラッグとして使用されうる。その複合体の脂溶性性質は、それらが血液脳関門を横切って

40

50

、それによりこの薬物の取り込みが望まれる細胞の能動輸送系に関する必要条件を回避することを可能にする。

【0098】

式(III)によって表される好ましい化合物において、

R^{12} が、 (C_8-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

$R^{12'}$ が、 (C_1-C_{16}) フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、又は無水物であり、

但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合により、それがエーテル酸素を通して X^{12} に連結されるとき；

X^{13} が、 $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり；そして

X^{12} が、 $-O-$ である。

10

【0099】

式(III)によって表されるより好ましい化合物において、 $R^{12'}$ は、 $-OH$ 又は $-O_2CCH_2CO_2-$ であり、ここで、 $R^{12'}$ が、治療薬によって末端で置換される。式(III)によって表される特に好ましい化合物は、式(VI)として以下に記載される。

【0100】

治療薬は、抗癌剤又は抗ウイルス剤である。これらの薬剤は、プロテアーゼ阻害薬、ポリメラーゼ阻害薬及びヌクレオシド・アナログを含む。好ましくは、前記抗癌剤は、ゲムシタビン、ara-C、5-アザシチジン、クラドリビン、フルクララビン(fluciarabine)、フルオロデオキシウリジン、シトシン・アラビノシド、及び6-メルカプトプリンから成る群から選ばれる。抗癌剤を3番目の炭素に連結された場合、リン酸部分のリン原子は、リン酸エステル結合により R^{13} の糖部分の5'ヒドロキシル基の酸素原子と共有結合する。好ましい抗ウイルス剤はAZTである。

20

【0101】

本発明は、病気を治療するか又は軽減するか、あるいは哺乳動物の癌と闘うためのドラッグデリバリーに有用な追加の化合物を含む。前記化合物は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有用でもある。それ故に、本発明は、以下の式(IV)によって表される化学構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩を含む。

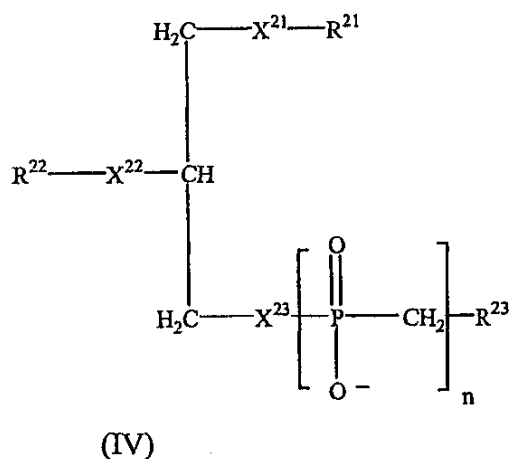
【0102】

前記式(IV)は：

30

【0103】

【化15】



40

【0104】

50

{ 式中、

R^{21} が、(C_6 - C_{16})アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{22} が、(C_1 - C_{12})アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

X^{21} が、O、S、又はNHC=Oであり；

X^{22} が、O、S、又はNHC=Oであり；

X^{23} が、O又はSであり；

n が、1又は2であり；そして

R^{23} が、治療薬である。}によって表される。

【0105】

式(IV)において、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} の各々のアルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシン及びウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C_1 - C_8)アルキル、(C_1 - C_8)アルコキシ、アリール及び $N(R^a)(R^b)$ { 式中、 R^a 及び R^b が、H及び(C_1 - C_8)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

10

【0106】

式(IV)によって表されるの好ましい化合物において、

R^{21} が、 C_{12} アルキルであり；

R^{22} が、 C_{10} アルキルであり；

$n=1$ であり、そして

R^{23} が、抗癌剤である。

20

【0107】

好ましくは、前記抗癌剤は、ゲムシタピン、ara-C、5-アザシチジン、クラドリピン、フルクララビン(flucclarabine)、フルオロデオキシウリジン、シトシン・アラビノシド、及び6-メルカプトプリンから成る群から選ばれ、ここで、ホスホン酸部分のメチレン基は、 R^{23} の糖部分の5'ヒドロキシル基の酸素原子と共有結合する。

【0108】

本発明は、病気を治療するか又は軽減するか、あるいは哺乳動物の癌と闘うためのドラッグデリバリーに有用な追加の化合物を含む。前記化合物は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有用でもある。それ故に、本発明は、以下の式(V)によって表される化学構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩を含む。

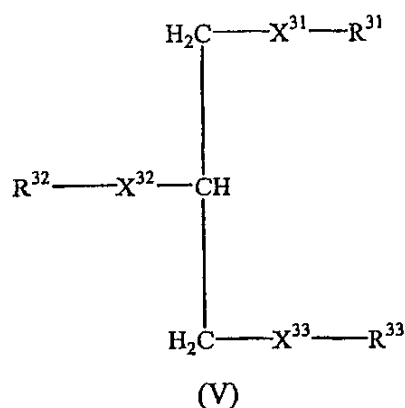
30

【0109】

前記式(V)は：

【0110】

【化 1 6】



10

【 0 1 1 1】

{ 式中、

R^{31} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

20

R^{32} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

X^{31} が、O、S、又は $\text{NHC}=\text{O}$ であり；

X^{32} が、O、S、又は $\text{NHC}=\text{O}$ であり；

X^{33} が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 又はアミノであり；そして

R^{33} が、治療薬である。} によって表される。

【 0 1 1 2】

式(V)において、 R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} の各々のアルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシン及びウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシ、アリール及び $\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ { 式中、 R^a 及び R^b が、H 及び $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

30

【 0 1 1 3】

式(V)によって表されるの好ましい化合物において、

R^{31} が、 $(\text{C}_6 - \text{C}_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

R^{32} が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；そして

R^{33} が、抗癌剤である。

【 0 1 1 4】

好ましくは、抗癌剤がミトキサントロン、メトトレキサート及びCPT-11から成る群から選ばれ、そしてエステル、アミド又はカルバメート結合を介して $-\text{SH}$ 、 OH 又は X^{33} のアミノ基と共有結合される。

40

【 0 1 1 5】

式(I)及び式(II)によって表される化合物、並びに式(III)によって表されるいくつかの化合物は、当業者に知られる手順に従って製造されうる(例えば、Marx et al., 1988, Journal of Medicinal Chemistry 31:858-863; Meyer et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1377-1383; Morris-Natschke et al., 1986, Journal of Medicinal Chemistry 29:2114-2117; Piantadosi et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1408-1414; 及び Surles et al., 1993, Lipids 28:55-57を参照のこと)。

【 0 1 1 6】

50

そのような手順の例を図2～4で説明する。図2-4の反応図で示された構造体は代表的なものであり、本発明の化合物を制限することを意味しない。異なる化合物を使用する図2～4の反応に対する変更は、当業者にとって明白である。つまり、式(I)又は式(II)によって表される化合物は、例えば図3で示されるように製造される脂質骨格部分を、例えば図2で示されるように製造される、例えばAZT - マロン酸(AZT-MA)部分と反応させることによって製造される。

【0117】

図2で記載されるような脂質骨格の製造のための合成法は、本技術分野で知られている。例えば、チオホスホコリンに関する脂質骨格を製造するための合成法は、当業者がベンジルオキシ臭化アルキルを参考文献に記載されていたC-2アルキル鎖酸で置換すること除いてMorris-Natschke et al., 1986, Journal of Medicinal Chemistry 29(10):2114-2117中に記載されている。アミドホスホコリンを製造するために、当業者は、Kucera et al., 1998, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 9:157-165に記載の合成法に従うであろう。しかし、当業者は、 $C_6H_5CH_2O(CH_2)_8Br$ (臭化8-ベンジルオキシオクチル)を参考文献に記載される $CH_3(CH_2)_7Br$ (臭化オクチル)で置換するであろう。様々な他のホスホコリン合成のための脂質骨格の製造のために、当業者は、Meyer et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34(4): 1377-1383及びMorris-Natschke et al., 1993, Journal of Medicinal Chemistry 36(14) 2018-2023に記載の合成手順に従うであろう。同様に、当業者は、ベンジルオキシ臭化アルキルを参考文献に記載のC-2アルキル酸で置換するであろう。

【0118】

本発明の好ましい化合物(例えば、INK-20、PC脂質 - AZT複合体)は、図2で示されるとおり製造された脂質骨格部分と、図3で示されるとおり製造されたAZT - マロン酸(AZT-MA)部分とを反応させることにより、本明細書中の実施例に記載され、図4で表されるように製造されうる。AZT-MA部分は、例えば本明細書中の実施例に記載されるように製造できる。図2～4は、本発明のある好ましい化合物の製造についての反応図を一緒に説明し、ここで、AZTは、修飾されたチオグリセロール骨格の2位の末端の官能性にてPC脂質と連結される。

【0119】

図4の中間チオホスホコリンは、2位の側鎖上の末端ヒドロキシル基をもち、それはAZTをPC脂質に結合するための部位として使用される。抗ウイルス剤、例えばAZT、又はプロテアーゼ阻害薬は、マロン酸エステルを介してPC脂質に連結されうる。この合成の経路は、置換されたマロン酸連結基の取り込みによる細胞内のAZT部分のエステラーゼによって触媒される加水分解速度の操作を可能にする。いずれかの特定の理論に縛られることを望まない一方で、一般に認められたプロドラッグ戦略のように、PC脂質とAZT部分のエステル結合連結が、インビボでのエステラーゼ様活性の作用によって分割され、それによって治療された細胞内に両活性化抗ウイルス剤(例えば、ヌクレオシド又はプロテアーゼ阻害薬及びPC脂質)を放出する(Chapter 47, "Chemotherapy of Microbial Agents," pp. 1130 and 1141, respectively, in Goodman and Gilman, 1996, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ninth Ed.を参照のこと)。

【0120】

以下の化合物は、本明細書中に記載の式(I)、式(II)及び式(III)の1つ又は両方によって表される構造を有する化合物の説明に役立つ。これらの化合物は、本明細書中に記載の手順によって、あるいは即製の開示から見て当業者に明白なその変更によって製造ができる。代表的な化合物は、INK-20、INK-25及びINK-26を含む。これらの化合物の化学構造は、本明細書中の表1に表されている。

【0121】

式(III)によって表される他の化合物、並びに式(IV)及び(V)によって表される化合物は、当業者に知られる手順に従って製造できる。そのような手順の例が、例えばPiantadosi et al, 1991, J. Med. Chem. 34:1408-1414中に記載されている。式(V)によって表さ

れる化合物の合成は、式(III)及び(IV)の治療薬とホスファチジン酸部分の結合よりむしろ脂質部分の治療薬による直接的なエステル化を必要とする。

【0122】

式(III)、(IV)及び(V)によって表される構造を有する代表的な化合物は、図面により本明細書中に記載される。これらの化合物は、本明細書中に記載の手順によって、あるいは即製の開示から見て当業者に明白なその変更によって製造ができる。代表的な化合物の構造式が、図7(式(III))、図8(式(IV))及び図9(式(V))に示される。

【0123】

本発明の化合物は、医薬として許容される塩又は医薬として許容されない塩の形態で製造されるかもしれない。医薬として許容されない塩は、例えば医薬として許容される塩の製造のための中間体として有用である。前記化合物が安定した無毒な酸性又は塩基性塩を形成するのに十分な塩基性又は酸性であるとき、この化合物は、医薬として許容される塩として製造される。医薬として許容される塩は、親化合物の所望の生物活性を維持し、望ましくない毒性効果を与えない塩である。

【0124】

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

【0125】

医薬として許容される塩及び医薬として許容されない塩は、例えば十分な塩基性化合物、例えばアミンと、生理学的に許容されるアニオンを含む好適な酸を反応させることによる、本技術分野で周知の手順を使って製造される。カルボン酸のアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム又はリチウム)又はアルカリ土類金属(例えば、カルシウム)塩が作られもする。

【0126】

式(I)~(VI)によって表される化合物は、医薬組成物として処方され、そして選ばれた投与経路によって哺乳動物、例えばヒトの患者に投与されうる。本発明の方法に有用な医薬組成物は、投与経路、例えば、経口、静中、筋中、局所、皮下、直腸、膣、腸管外、肺、経鼻、頬側、眼又は他の投与経路の1以上に好適な種々の製剤で製造、包装又は販売されうる。他の予定される製剤は、計画されたナノ粒子、リポソーム製剤、有効成分を含む封じ直された赤血球、及び免疫ベースの製剤を含む。

【0127】

本明細書中に提供される医薬組成物の記載は、ヒトへの倫理的な投与に好適な医薬組成物に主に向けられるが、そのような組成物が、全ての種類の動物への投与に一般に好適であることは当業者によって理解される。様々な動物への投与に好適な組成物を提供するためのヒトへの投与に好適な医薬組成物の修飾は、十分に理解され、普通の技術をもった獣医薬理学者は、そのような変更を計画でき、そしてもしあれば、単に普通の実験を伴い実施することができる。本発明の医薬組成物の投与が意図される対象は、これだけに制限されることなく、ヒト及び他の霊長類、並びに商業に関係する哺乳動物、例えば牛、豚、馬、羊、猫及び犬を含む哺乳動物を含む。

【0128】

よって、当該化合物は、医薬として許容される媒質、例えば不活性な希釈剤又は同化可

10

20

30

40

50

能な食用担体との組み合わせ物で、全身的に(例えば、経口で)投与されることができる。それらは、硬い又は軟らかいシェルのゼラチン・カプセルに封入されるか、錠剤に押し固められるか、又は患者の食事の食物中に直接的に組み込まれる。経口の治療的投与のために、活性な化合物が、1以上の賦形剤と組み合わせられ、そして経口摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハースなどの形態で使用されることができる。そのような組成物及び製剤は、少なくとも0.1%(w/w)の活性な化合物を含む必要がある。組成物及び製剤の割合は、もちろん、例えば与えられた単位投与形態の重量の約0.1%~約100%で変化させることができる。そのような治療として有用な組成物中の活性な化合物の量は、有効投与量レベルが投与によって得られるような量である。

10

【0129】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセル剤などは、以下の：トラガントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ又はゼラチンのような結合剤；第2リン酸カルシウムのような賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などのような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；ショ糖、フルクトース、ラクトース又はアスパルテームのような甘味料；並びにペパーミント、メチル・サリチル酸又はサクランボ調味料のような調味料の1以上を含むこともできる。単位投与形態がカプセルのとき、それは前述の種類の材料に加えて植物油又はポリエチレングリコールのような液体担体を含むことができる。様々な他の材料が、コーティングとして、又は固形単位投与形態の物理的な形態のそれ以外の修飾のために提供される。例えば、錠剤、丸剤又はカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、セラック、糖などで覆われることができる。シロップ剤又はエリキシル剤は、活性な化合物、甘味料としてショ糖若しくは果糖、保存剤としてメチル及びプロピルパラベン、染料、及び調味料例えばサクランボ若しくはオレンジ風味を含む。もちろん、単位投与形態の製造に使われるあらゆる材料が、医薬として許容され、かつ、利用された量において実質的に無毒であるべきである。さらに、活性な化合物は、徐放性製剤及びデバイスに組み込まれることができる。

20

【0130】

活性な化合物は、注入又は注射により経口、静中又は腹腔内投与される。活性な化合物又はその塩の溶液は、場合により無毒の界面活性剤と混合される水により製造される。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、その混合物、及び油中に製造される。保存及び使用の通常の条件下、これらの製剤は、微生物の増殖を防ぐために防腐剤を含む。

30

【0131】

注射又は注入に好適な医薬投与形態は、無菌の水性溶液若しくは分散液、あるいは場合によりリポソーム中に封入した無菌の注射可能若しくは注入可能な溶液若しくは分散液の即席の準備のために適合した、有効成分を含む無菌の粉末を含むことができる。最終的な投与形態は、製造及び保存条件下で、無菌で、流動的で、そして安定であるべきである。液体担体又は媒質は、例えば水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど)、植物油、無毒のグリセリルエステル及びその好適な混合物を含む溶剤又は液状の分散媒体であるかもしれない。適切な流動率は、例えばリポソームの形成、(分散液の場合には)必要とされる粒径の維持、又は1以上の界面活性剤の使用によって維持される。微生物の増殖は、様々な抗菌性及び抗真菌性薬剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの使用して防止される。多くの場合、等張剤、例えば糖、緩衝物質又は塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の吸収の延長は、吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを使って達成される。

40

【0132】

無菌の注射可能な溶液は、場合により先に列挙した他の成分の1以上と一緒に、適切な溶剤中に、必要とされる量の活性な化合物を組み入れ、その後ろ過殺菌することによって製造できる。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌粉末の場合に、好ましい製造法は

50

、有効成分の粉末及び先に無菌ろ過された溶液中に存在する追加の所望の成分を得る真空乾燥及び凍結乾燥技術を含む。

【0133】

本発明の医薬組成物は、直腸の投与に好適な製剤で製造、包装又は販売される。そのような組成物は、例えば坐剤、保持浣腸製剤、並びに直腸又は結腸洗浄のための溶液の形態である。

【0134】

坐剤製剤は、有効成分と、通常の室温(すなわち、約20)で固体であり、そして患者直腸温(すなわち、健康なヒトで約37)で液体である、非刺激性の医薬として許容される賦形剤と組み合わせることによって作製される。好適な医薬として許容される賦形剤は、これだけに制限されることなく、カカオ脂、ポリエチレングリコール及び様々なグリセリドを含む。坐剤製剤は、これだけに制限されることなく、酸化防止剤と防腐剤を含む様々な追加成分を含む。

10

【0135】

保持浣腸製剤、又は直腸もしくは結腸洗浄のための溶液は、有効成分と、医薬として許容される液体担体とを組み合わせることによって作製される。本技術分野で周知であるように、浣腸製剤は、患者の直腸の解剖学的構造に適合したデリバリー・デバイスを使って投与され、かつ、その中に包装される。浣腸製剤は、これだけに制限されることなく、酸化防止剤及び防腐剤を含む様々な追加の成分をさらに含む。

【0136】

20

本発明の医薬組成物は、膣の投与に好適な製剤で製造、包装又は販売される。そのような組成物は、例えば坐剤、含浸もしくはコートされた膣に挿入可能な物質、例えばタンポン、灌注液製剤、又は膣洗浄のために溶液の形態である。

【0137】

化学組成物による材料の含浸又はコート方法は、本技術分野で知られていて、そしてこれだけに制限されることなく、表面上に化学組成物を堆積又は結合させる方法、材料の合成中に材料の構造内に化学組成物を組み入れる方法(すなわち、生理学的に分解可能な材料と一緒に)、及び続く乾燥のあり又はなしに、吸収性がある材料内に、水性若しくは油性の溶液、又は懸濁液を吸収する方法を含む。

【0138】

30

灌注液製剤又は膣洗浄のための溶液は、有効成分と、医薬として許容される液体担体とを組み合わせることによって作製される。本技術分野で周知であるように、灌注液製剤は、患者の膣の解剖学的構造に適合したデリバリー・デバイスを使って投与され、かつ、その中に包装される。灌注液製剤は、これだけに制限されることなく、酸化防止剤、抗生物質、抗真菌剤及び防腐剤を含む様々な追加の成分をさらに含む。

【0139】

本発明の医薬組成物は、口腔を介した肺投与に好適な製剤で製造、包装又は販売される。そのような製剤は、有効成分を含み、かつ、約0.5 ~ 約7 nm、そして好ましくは約1 ~ 約6 nmの直径をもつ乾燥した粒子を含む。好都合なことには、そのような組成物は、噴射剤の流れが粉末を分散させるように向けられた乾燥粉末リザーバーを含むデバイスの使用、あるいは密封容器内の低沸点の噴射剤中に溶解若しくは懸濁させた有効成分を含むデバイスのような自己噴射式の溶剤/粉末が分散した容器を使った投与のための乾燥粉末の形態である。好ましくは、そのような粉末は、少なくとも98重量%の粒子が0.5 nm超の直径を有し、かつ、少なくとも95%の数の粒子が7 nm未満の直径を有するところの粒子を含む。より好ましくは、少なくとも95重量%の粒子が1 nm超の直径を有し、かつ、少なくとも90%の数の粒子が6 nm未満の直径を有する。好ましくは、乾燥粉末組成物は、砂糖のような固形微粉希釈剤を含んでいて、好都合なことに単位投与形態で提供される。

40

【0140】

低沸点噴射剤は、一般に大気圧にて、65 °F(約18.3)未満の沸点を有する液体噴射剤を含む。一般的に、噴射剤は、組成物の50 ~ 99.9%(w/w)を構成し、そして有効成分は、組

50

成物の0.1~20%(w/w)を構成する。噴射剤は、液体非イオン性、又は固体陰イオン性界面活性剤か、あるいは(好ましくは、有効成分を含む粒子と同じ程度の粒径を有する)固体希釈剤のような追加の成分をさらに含む。

【0141】

肺デリバリーのために処方された本発明の医薬組成物は、溶液又は懸濁液の飛沫の形態で有効成分を提供するかもしれない。そのような製剤は、場合により無菌である、有効成分を含む水性又は希アルコール性溶液若しくは懸濁液をとして製造、包装又は販売され、そして好都合なことにはいずれかの噴霧化(nebulization or atomization)デバイスを使って投与される。そのような製剤は、これだけに制限されることなく、サッカリン・ナトリウムのような調味料、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤又はメチルヒドロキシ安息香酸のような防腐剤を含む追加の成分をさらに含む。飛沫は、この投与経路によって提供され、好ましくは約0.1~約200 nmの範囲の平均直径を有する。

10

【0142】

肺デリバリーに有用であるとして、本明細書中に記載の製剤は、本発明の医薬組成物の経鼻デリバリーに有用でもある。

【0143】

経鼻投与に好適な他の製剤は、有効成分を含み、かつ、約0.2~500 μm の平均粒子を有する粗い粉末である。そのような製剤は、かぎ薬を、すなわち鼻孔に近く保持した粉末容器から鼻腔を通しての素速い吸入によって服用するやり方で投与される。

【0144】

20

経鼻投与に好適な製剤は、例えば少なくとも0.1%(w/w)~100%(w/w)ほどの有効成分を含み、そして1以上の、本明細書中に記載の追加の成分をさらに含む。

【0145】

本発明の医薬組成物は、眼科の投与に好適な製剤で製造、包装又は販売される。そのような製剤は、例えば水性又は油性の液体担体中に、例えば有効成分の0.1~1.0%(w/w)溶液又は懸濁液を含む点眼剤の形態である。そのような点眼剤は、さらに緩衝剤、塩又は1以上の、他の本明細書中に記載の追加の成分を含むかもしれない。他の眼に投与可能な製剤は、微細結晶の形態で、及びリボソーム製剤中に有効成分を含むものを含むのに有用である。

【0146】

30

局所投与のために、当該化合物は純粋な形態で、すなわち液体として適用されうる。しかし、固体又は液体であるところの皮膚用として許容される担体と組み合わせた化合物又は組成物として皮膚に製剤を塗布することが一般に望ましい。

【0147】

有用な固体担体は、細かく粉碎された固体、例えば滑石、粘土、微細結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどを含む。有用な液体担体は、場合により無毒の界面活性剤の助けにより、当該化合物が有効なレベルにて溶解又は分散されうる、水、アルコール、グリコール、及びこれらの2以上の混合物を含む。香料及び追加の抗菌剤のような補助薬を、所定の使用のために性質を最適化するために加えられることができる。得られた組成物は、包帯若しくは他の包帯剤を含浸するために使用される吸収性パッドの使用に適用されうるか、又はポンプ・タイプ若しくはエアロゾル噴霧器を使用して患部にスプレーされうる。

40

【0148】

合成高分子化合物、脂肪酸、脂肪酸塩及びエステル、脂肪アルコール、修飾されたセルロース、又は修飾された無機質のような増粘剤が、使用者の皮膚への直接的な塗布のために、塗り広げられるペースト剤、ゲル剤、軟膏、石けん剤などを形成するための液体担体を利用することもできる。

【0149】

皮膚に本発明の化合物をデリバリーするために使用されうる有用な皮膚用組成物の例は、Jacquetら(米国特許番号第4,608,392号)、Geria(米国特許番号第4,992,478号)、Smithら(米国特許番号第4,559,157号)、及びWortzman(米国特許番号第4,820,508号)により開示

50

されている。

【0150】

従って、本発明は、医薬として許容される担体と組み合わせて、が式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)によって表される化合物、又はそのいずれかの組み合わせ物、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含む医薬組成物を含む。

【0151】

好ましい態様において、医薬組成物は、哺乳動物、例えばヒトへの経口、局所又は腸管外投与に適合し、かつ、哺乳動物又は細胞における、特にウイルスがHIV、肝炎ウイルス若しくは単純ヘルペスウイルスであるところのウイルス感染症を治療するために有効な量で、式(I)、式(II)、式(III)、式(VI)によって表される化合物、又はそのいずれかの組み合わせ、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含む。

10

【0152】

本明細書中で使用されるとき、ウイルス感染症の「治療」は、例えば以下の：ウイルスの複製を抑制すること、患者内へのウイルスの積み込みを減らすこと、性感染性の子孫ウイルスの形成を抑制すること、ウイルスの感染を抑制すること、ウイルスに隠れ場所を提供している細胞を殺すこと、ウイルス・ライフサイクルの1以上のステージを抑えること、1以上のウイルス性酵素を阻害すること、あるいは感染性ウイルスに対する免疫応答を活性化することができる非感染性ウイルス粒子の産生を誘発すること(例えば、自家ワクチン療法)のいずれか1以上を意味することができる。

【0153】

20

他の好ましい態様において、医薬組成物は、哺乳動物、例えばヒトへの経口、局所又は腸管外投与に適合した、かつ、哺乳動物の癌と闘う、及び/又は哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で式(I)~(VI)によって表されるの化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含む。

【0154】

本発明の医薬組成物への包含のための式(I)~(VI)によって表される化合物の有用な投与量は、適切な動物モデルにおいてその化合物のインビトロ活性とインビボ活性を比較することによって決定されうる。ヒトに対するマウス及び他の動物モデルにおける有効投与量の推定方法が、本技術分野で知られている(例えば、米国特許番号第4,938,949号を参照のこと)。

30

【0155】

一般に、ローション剤のような液体組成物中、式(I)~(VI)によって表される化合物の濃度は、約0.1重量%~約95重量%、好ましくは約0.5重量%~約25重量%の範囲であろう。ゲル剤又は散剤のような固体組成物中での濃度は、約0.1重量%~100重量%、好ましくは約0.5重量%~約5重量%の範囲であろう。静中注射、皮下、筋中又は局所投与、注入、摂取又は坐剤のための単回投与は、一般に、成人について、約0.01~約500 mg/kgのレベルを得るために、約0.001~約5000 mgを、1日に約1~3回投与される。

【0156】

本発明は、哺乳動物のウイルス複製を抑制するために有効な量で、式(I)、式(II)、式(III)、式(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか1以上を含みもする。その結果、もちろんこの化合物は、細胞内のウイルス複製を抑制、又は細胞外のウイルスの中和(すなわち、不活化)に有用である。その上、本発明は、式(I)、式(II)、式(VI)によって表される化合物の医薬として許容される塩、又はその組み合わせ物のいずれかの1以上を含み、上記化合物が、哺乳動物におけるウイルス複製の抑制に有効な量で存在する。

40

【0157】

本明細書中で使用されるとき、哺乳動物のウイルス複製を抑制することは、化合物を与えられなかった、その他の点では同一の哺乳動物におけるウイルスの積み込みのレベルより低いレベルまで哺乳動物におけるウイルスの積み込みを減少させることを意味する。好ましくは、哺乳動物のウイルスの積み込みが、化合物を投与されなかった、その他の点

50

では同一な哺乳動物に比べて約 $1 \sim 12 \log_{10}$ 超まで減らされる。哺乳動物におけるウイルスの積み込は、本技術分野で知られている多数の方法、例えば哺乳動物から組織又は体液のサンプルを得て、そしてウイルス学的、免疫学的、生化学的若しくは分子生物学的、かつ、現実には当業者に周知である、及び本明細書中の他の場所に記載されている技術を使用し、その中に含まれている哺乳動物のウイルス又はウイルス性成分の量を評価することによって評価することができる。細胞内のウイルス複製の抑制は、哺乳動物におけるウイルスの積み込みを評価するために使われたものに類似した又は同じアッセイを使って評価される。

【0158】

本発明は、本発明の組成物(例えば、本発明の化合物、医薬として許容されるその塩又は本発明の医薬組成物)をウイルス感染症の治療のために哺乳動物に投与するためのキットを含む。好ましくは、前記哺乳動物はヒトである。ウイルス感染症は、本明細書中に記載のいずれか1以上のウイルスのよる感染症でもある。キットは、本発明の組成物、並びに本明細書中に記載の投与経路のいずれかによる哺乳動物への組成物の投与を付加的に記載した教材を含む。他の態様において、このキットは、化合物を哺乳動物に投与する前に本発明の組成物を溶かすか又は懸濁させるために好適な(好ましくは無菌の)溶剤を含む。

【0159】

本明細書中に使用されるとき、「教材」は、以下の：哺乳動物又は細胞におけるウイルス感染症の効果的な治療；哺乳動物におけるウイルス感染症の徴候の軽減又は治療；哺乳動物における癌の治療；又は哺乳動物細胞への抗癌剤のデリバリーを容易にするのためのいずれか1以上に関してキット中の本発明の組成物の有用性を伝えるために使用されることができる、刊行物、録画されたもの、図表又は他のあらゆる媒体を含む。本発明のキットの教材は、例えば本発明の組成物を含む容器に添付されるか、又は組成物を含む容器と一緒に出荷される。あるいは、教材は、受益者によって教材と組成物が協同で使用されることを意図して、容器と別々に出荷される。

【0160】

本発明は、細胞内のウイルス複製の抑制のためのキットを含みもする。このキットは、式(I)、式(II)、式(III)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれかの1以上、医薬として許容されるその塩、並びに式(I)及び式(II)によって表される化合物若しくはその組み合わせ物のいずれかの1以上を含む医薬組成物の1以上でありうる本発明の組成物を含む。前記キットは、教材を含みもする。

【0161】

本明細書中に使用されるとき、細胞内のウイルス複製の抑制は、本発明の組成物を投与されなかった、その他の点では同一の細胞内のレベルより低いレベルまで細胞内のウイルス複製の減少を意味する。好ましくは、ウイルス複製の減少は、本発明の組成物投与されなかった、その他の点では同一の細胞と比べて約90～約99.9%までである。細胞内のウイルス複製のレベル、そしてその結果、評価されもする哺乳動物におけるウイルス・レベルの積み込みは、当業者に知られたおびただしい数の方法のいずれか1つによって評価される。例えば、細胞内のウイルス複製のレベルは、細胞若しくは体液又は細胞に関連した破片中のウイルス粒子の数、又はウイルス性タンパク質、ウイルス性酵素若しくはウイルス性核酸のようなウイルス性成分の量を評価することによって評価されることもできる。細胞内の感染性ウイルス粒子の数は、例えばブランク・アッセイによって評価される。細胞内のウイルス性成分、例えばウイルス性タンパク質又は酵素のレベルは、タンパク質生化学の標準的な分析技術を使って、例えばウイルス性酵素についての活性アッセイを使うか、又はウイルス性タンパク質についてのウェスタンブロットティング若しくは定量的なゲル電気泳動法を使って評価される。細胞内のウイルス性核酸レベルは、標準的な分析技術、例えばノーザンブロットティング及びサザンブロット又はポリメラーゼ連鎖反応(PCR)による定量を使って評価されることができる。

【0162】

本発明は、哺乳動物におけるウイルス感染症の治療方法を含む。前記方法は、ウイルス

10

20

30

40

50

感染症を治療するために有効な量で、式(I)、式(II)、式(III)、式(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を、哺乳動物に投与することを含む。前記化合物は、本明細書中に記載のいずれかの方法により投与される。好ましくは、この哺乳動物はヒトである。ウイルス感染症は、あらゆる種類のウイルスによっても引き起こされうる。好ましくは、ウイルス感染症は、HIV-1、HIV-2、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、G型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、水痘・帯状ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、ライノウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒト・ヘルペスウイルス6型、ヒト・ヘルペスウイルス7型、ヒト・ヘルペスウイルス8型、パラインフルエンザウイルス、及び呼吸器合胞体ウイルスから成る群から選ばれるウイルスの感染に起因する。

10

【0163】

本発明は、インビトロ、インビボ若しくはex-vivoにおいてウイルスを、ウイルス感染症を治療するため(例えば、ウイルス複製、感染性、ライフサイクルプロセス又は病原性を抑制するため)に有効な量の、式(I)、式(II)、式(III)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上と、接触させることによって哺乳動物におけるウイルス感染症を治療する方法を含みもする。インビトロでの化合物の抗ウイルス活性の試験方法は、当業者に知られており、例えばKucera et al., 1990, AIDS Res. and Human Retrovir. 6:494中に記載されている。

【0164】

20

本発明は、薬物療法への(好ましくは、ウイルス感染症の治療への使用のため)又はウイルス感染症の治療に有用な薬剤のための式(I)、式(II)、式(III)、式(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上の使用方法をさらに含む。

【0165】

本発明は、細胞内のウイルス複製の抑制法を含みもする。前記方法は、細胞内のウイルス複製を抑制するために有効な量で、式(I)、式(II)、式(III)、式(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を細胞に投与することを含みもする。本明細書中に使用されるとき、細胞内のウイルス複製の抑制は、本発明の組成物を投与されなかった、その他の点では同一の細胞内のレベルより低いレベルまで細胞内のウイルス複製の減少を意味する。好ましくは、ウイルス複製の減少は、本発明の組成物投与されなかった、その他の点では同一の細胞と比べて約90~約99.9%までである。細胞内のウイルス複製のレベルは、本明細書中に記載の当業者に知られた方法のいずれか1つによって評価されうる。

30

【0166】

本発明は、式(I)~(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含みもし、上記化合物は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で存在する。好ましくは、前記治療薬は、抗癌剤、抗ウイルス剤、プロテアーゼ阻害薬、ポリメラーゼ阻害薬又はヌクレオシド・アナログである。前記プロテアーゼ阻害薬は、2,4-ジオキソ-4-(3-ヒドロキシ-フェニル)酪酸化合物を含む。

40

【0167】

好ましい態様において、化合物は、医薬として許容される担体中に懸濁され、かつ、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で存在する。好ましくは、前記哺乳動物細胞は、哺乳動物に存在する。同様に、好ましくは、前記細胞は、CNS細胞及びリンパ系細胞から成る群から選ばれる細胞である。好ましいCNS細胞は、神経膠星状細胞及びグリア細胞を含む。

【0168】

その上、本発明は、式(III)~(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含み、上記化合物は、哺乳動

50

物において癌と闘うために有効な量で存在する。好ましくは、前記癌は、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫及び固体腫瘍の1以上である。

【0169】

好ましい態様において、化合物は、医薬として許容される担体中に懸濁され、かつ、哺乳動物細胞において癌と闘うために有効な量で存在する。好ましくは、前記細胞は、哺乳動物に存在する。同様に、好ましくは、前記細胞は、CNS細胞及びリンパ系細胞から成る群から選ばれる細胞である。好ましいCNS細胞は、神経膠星状細胞及びグリア細胞を含む。

【0170】

本発明は、医薬組成物を含むドラッグデリバリー物質を含みもする。前記医薬組成物は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で、式(I)~(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含む。好ましくは、前記治療薬は抗癌剤である。好ましくは、前記細胞は、哺乳動物に存在する。同様に、好ましくは、前記細胞はCNS細胞及びリンパ系細胞の1以上である。

10

【0171】

本発明は、医薬組成物を含むドラッグデリバリー物質を含みもする。前記医薬組成物は、哺乳動物における癌の治療のために有効な量で、式(I)~(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含む。好ましくは、前記癌は、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫及び固体腫瘍の1以上である。

20

【0172】

その上、本発明は、細胞への治療薬のデリバリーを容易にする方法を含む。好ましくは、前記治療薬は抗癌剤である。前記方法は、細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で、式(I)~(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含む医薬組成物を細胞に投与することを含む。好ましくは、前記細胞は、哺乳動物に存在する。好ましい細胞は、CNS細胞及びリンパ系細胞の1以上である。

【0173】

さらに、本発明は、哺乳動物において癌を治療する方法を含む。前記方法は、哺乳動物における癌の治療に有効な量で、式(III)~(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含む医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む。好ましくは、前記哺乳動物はヒトである。好ましい癌は、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫及び固体腫瘍から成る群から選ばれる癌である。

30

【0174】

本発明は、哺乳動物において病気を治療するか又は軽減する方法を含みもする。前記病気は、哺乳動物によって経験されたあらゆる病気である。好ましくは、前記病気は、脳の病気、CNSの病気、リンパ系の病気、生殖系の病気、心血管疾患、腎臓病及び肝疾患の1以上である。前記方法は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で、本発明の化合物を含む医薬組成物又は医薬として許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む。

40

本発明は、本発明の組成物(例えば、本発明の化合物、医薬として許容されるその塩又は本発明の医薬組成物)を、哺乳動物における癌を治療するために哺乳動物に投与するためのキットを含む。好ましくは、前記哺乳動物はヒトである。前記癌は、本明細書中に記載のいずれかの種類の癌である。このキットは、本発明の組成物、並びに本明細書中に記載の投与経路のいずれかによる哺乳動物への組成物の投与を付加的に記載した教材を含む。他の態様において、このキットは、化合物を哺乳動物に投与する前に本発明の組成物を溶かすか又は懸濁させるために好適な(好ましくは無菌の)溶剤を含む。

【0175】

50

本発明は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするためのキットを含みもする。好ましくは、前記治療薬は抗癌剤である。このキットは、式(I)～(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上でありうる本発明の組成物、そして式(I)～(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のいずれかの1以上を含む医薬組成物を含む。前記キットは教材を含みもする。

【0176】

本発明は、以下の実施例によってここで説明される。これらの実施例は、例証のためだけに提供され、そして本発明は、これらの実施例に制限されず、むしろ本明細書中に提供された教示の結果として明白な全ての変異を含む。

【実施例】

【0177】

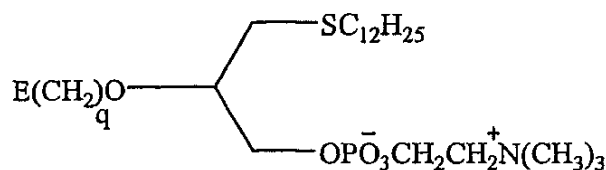
実施例1

二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物の抗-HIV-1活性

細胞内のHIV-1ウイルスの複製に対するPC脂質、非PC脂質 - AZT複合体、及び本発明の二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物の妨害作用を、Kuceraら(1990, AIDS Research and Human Retroviruses, 6:491)により記載されたブランク・アッセイの手順を使って検査した。CEM-SS細胞を、96ウェル皿内に単層としてRPMI成長培地中、1 mlにつき50,000細胞にて播種し、50～100ブランク形成単位(HIV-1)を接種し、そして10%のウシ胎仔血清を補ったRPMI-1640成長培地中、PC脂質、非PC脂質 - AZT複合体、又はPC脂質 - AZT複体のいずれかの段階希釈物により表面を覆った。試験した化合物の構造を、表1に記載する。AZT及びPC脂質を正の対照として使用した使用した。前記皿の37℃にて5日間のインキュベート後に、ブランクをカウントし、試験化合物についての50%有効濃度(EC₅₀)を測定した。PC脂質、非-PC脂質 - AZT複合体、及び二重ターゲティングPC脂質 - AZT複体の細胞毒性を、Kuceraら(1990, AIDS Res. And Human Retrovir., 6:496, and 1998, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 9:160)により記載された手順を使って評価した。

【0178】

【化17】



(式 VI)

【0179】

10

20

30

40

【表 1】

表 1

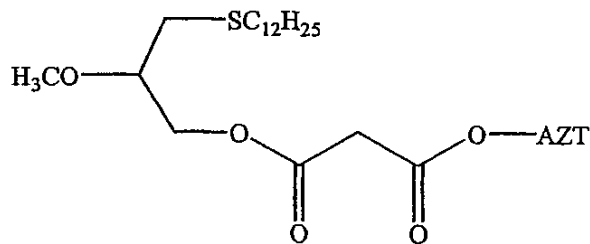
化合物	式 (VI) 中の「q」の値	式 (VI) 中の「E」の特性
INK 17	8	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
INK-18	8	$-\text{OH}$
INK-19	以下の構造を参照のこと	
INK-20	8	$-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$
INK-21	10	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
INK-22	10	$-\text{OH}$
INK-23	12	$-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
INK-24	12	$-\text{OH}$
INK-25	10	$-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$
INK-26	12	$-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$

【 0 1 8 0 】

INK-19の構造は以下のとおりである。

【 0 1 8 1 】

【化 1 8】

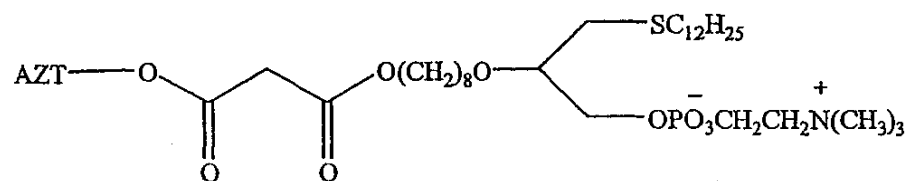


【 0 1 8 2 】

INK-20の構造は以下のとおりである。

【 0 1 8 3 】

【化 1 9】



10

20

30

40

50

【 0 1 8 4 】

ブランク・アッセイにおいて、HIV-1合胞体ブランクは、茶色で、そしてザラザラ又は透明に見える大きな、多細胞の病巣(10~25核/合胞体)に見える。HIV-1合胞体ブランクの数は、HIV-1感染細胞を覆う流体の逆転写酵素(RT)及びp24コア抗原活性に関連したので、合胞体ブランク・アッセイを、感染性ウイルスの量を定量するために使用されることができた。逆転写酵素活性を、Poeiszら(1980, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:7415)により記載された手順に従ってアッセイした。CEM-SS細胞のHIV-1感染によって誘発されたp24コア抗原活性を、商業的なコールター酵素免疫測定法(EIA)を使って分光光度法で計測した。

【 0 1 8 5 】

これらのアッセイの結果を、表2に示した。これらの結果は、本発明の二重ターゲッティングPC脂質 - AZT複合体化合物が、PC脂質、非PC脂質 - AZT複合体及び正の対照、AZTより高い差別的な選択性(DS = 細胞毒性についての TC_{50} 対、抗HIV活性についての EC_{50} の比)を示すことを証明する。例えば、化合物INK-20は、全ての試験化合物の中で最も高い差別的な選択性(DS = 7,666)及び抗HIV-1活性($0.0009 \mu M$)を示した一方で、AZTに匹敵する細胞毒性($6.9 \pm 0.6 \mu M$)を示した。INEL-20の抗HIV-1活性は、AZTより10倍超高かった。

【 0 1 8 6 】

【表 2】

表 2

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

^aPC 脂質

^b脂質エステルに連結した-AZT(非 PC 脂質-AZT 複合体)

^c本発明の二重ターゲッティング化合物(PC 脂質-AZT 複合体)

^d3 位にて AZT をもつチオエーテルグリセロールリン脂質-AZT 複合体(非 PC 脂質-AZT 複合体)

【 0 1 8 7 】

13日目の治療後に、急性的に感染させたヒト・リンパ球(CEM-SS)において、PC脂質単独が、逆転写酵素活性ではなく、感染性HIV-1産生を抑制することができることを示すデータが、先に公表された(Kucera et al., 1990, AIDS Research and Human Retroviruses, 6:497, Table 3)。対照的に、本発明のPC脂質 - AZT複合体化合物が、類似した試験条件下で急性的に感染させたヒト・リンパ球において感染性HIV-1産生と逆転写酵素活性の両方

を抑制することができる。要約すると、これらのデータは、本発明のPC脂質 - AZT複合体化合物が感染性ウイルス産生及び逆転写酵素活性の両方を抑制するという仮説を支持する。

【 0 1 8 8 】

実施例2

PC脂質単独及び二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物に対するHIV-1のAZT耐性ヒト臨床分離株の感受性

PC脂質単独 (INK-17、INK-18及びINK-24)、非PC脂質 - AZT複合体 (INK-19)、並びに本発明の二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物 (INK-20、INK-25及びINK-26) に対するHIV-1のAZT耐性臨床分離株の感受性を、HIV-1に感染したヒトに対するAZTの投与前 (「pre-AZT」) 及び後 (「post-AZT」) に得られたHIV-1の臨床分離株のマッチドペアにより評価した。AZTの投与に続いて得られたHIV-1分離株は、AZT耐性ウイルス粒子を含んでいた。化合物に対する臨床分離株の評価を、実施例1で本明細書中に記載したブランク・アッセイ手順を使って実施した。臨床分離株の中のマッチドペアを、AIDS Research and Reference Program, NIH, Bethesda, MDを通じて得られた。これらのアッセイの結果を、表3に示す。このデータは、本発明の二重ターゲティング化合物 (INK-20) が、HIV-1臨床分離株の中のAZT耐性においてAZT単独よりもずっと低い倍増を示した (約20倍対、AZTについて約680 ~ 1,100倍) ことを証明する。

【 0 1 8 9 】

【表 3】

表 3

化合物	EC50 (μ M) ^a		増加 (倍)	EC50 (μ M) ^a		増加 (倍)
	Pre-AZT G-762	Post-AZT G-691		Pre-AZT H112-2	Post-AZT G-910	
INK-17	0.26	0.18	0	0.04	0.20	5.1
INK-18	>1.06	0.60	0	0.56	1.04	1.8
INK-19	0.12	1.62	13.5	0.03	>1.7	>55.6
INK-20	0.04	0.74	18.6	0.02	0.44	22.0
AZT	0.001	>1.29	>1.170	0.002	>1.36	>681.7
INK-24	0.19	0.08	0	0.37	0.25	<1.0
INK-25	0.03	0.06	2	0.004	0.01	2.5
INK-26	0.003	0.06	20	0.02	0.03	1.5
AZT	0.002	0.33	165	0.002	0.09	45.0

^aEC₅₀ 値は、試験につき化合物の各々4つの連続した濃度について2組のウェルを使用した2~4の独立した試験から計算された平均値を表す。「>」は、試験した最も高い濃度でもEC₅₀に達しなかったことを示す。

注釈-表中の表記、例えば G-762 及び H112-2 は、分離株の起源の患者コードを示す。

【 0 1 9 0 】

実施例3

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

単純ヘルペスウイルス2型に関する本発明の二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物の抗ウイルス活性の概念実証を、評価し、かつ、PC脂質単独及びアシクロビル (正の対照) と比較した。PC脂質、PC脂質 - AZT複合体化合物又はアシクロビルの段階希釈物を、ペロー細胞における単純ヘルペスウイルス2型ブランクの形成の抑制作用について評価し

、そしてEC₅₀値を得られた結果から計算した。要するに、化合物の抗単純ヘルペスウイルス(HSV)活性及び細胞毒性の試験を、12ウェル皿の各々のウェルに、10%ウシ胎仔血清(FBS)を補ったD-MEM、1 mlにつき 8×10^4 の猿腎臓細胞(Vero)を播種することにより実施した。培養物を、37℃でインキュベートし、完全な単一層を形成させた。抗HSV活性及び有効濃度₅₀(EC₅₀)を計測するために、各々の細胞単層に0.1 mlにつき約100プラーク形成単位(PFU)を含む、PBS-A中に希釈したHSVを感染させた。ウイルス付着後(1時間、37℃)、感染させた単層を、添加された連続的な濃度の試験化合物のあり又はなしの、2%のFBS及び0.5%のメチルセルロースを含むE-MEMによって覆った。37℃で2日後、HSVに誘発されたプラーク形成を与えるために、覆っている培地を吸引し、細胞単層を95%のエタノールで固定し、20%メタノール及び蒸留水中、0.1%のクリスタル・バイオレットにより染色し、化合物で処理した培養物におけるPFU数を、未処理対照におけるPFU数で割って、PFUの抑制率を決定する。EC₅₀値を、コンピュータ処理プログラムを使って計算した。

10

【0191】

化合物の細胞毒性を計測するために、(先に記載の)細胞単層を、37℃で48時間連続的な濃度の試験化合物により処理し、未処理対照培養物と比べた細胞形態学的変化(細胞の丸くなること、収縮、剥離)について、光学顕微鏡検査によりクリスタル・バイオレット染色の後、視覚的に検査した。細胞毒性(TC₅₀)は、細胞の少なくとも25%の細胞形態学の検出可能な変化を引き起こした試験化合物の最も低い連続的な濃度を表す。

【0192】

これらの実験結果を、表4に示す。これらの結果は、本発明のPC脂質 - AZT複合体化合物が、細胞内で代謝され、ウイルスのライフサイクルを標的としうる2種類の薬物を放出することを示す。PC脂質化合物INK-24とINK-24に対応するAZT複合体(すなわち、INK-26)の両者は、それぞれ13.8と12.0 µMのEC₅₀値を示す単純ヘルペスウイルス2型に対する選択的活性を示す。比較すると、アシクロビルについてのEC₅₀値の範囲は、反復試験において12.5、14.5及び6.67 µMであった。単純ヘルペスウイルスがAZTによって抑制されないことは予測されないので、観察されたINK-26によるウイルスの抑制作用は、生物学的に活性なPC脂質の放出を導く、INK-26の細胞内代謝による可能性が最も高い。PC脂質は、INK-24の抗ヘルペスウイルス活性に類似した様式及び程度で単純ヘルペスウイルスに対する活性を示すはずである。二重ターゲッティング化合物INK-26に起因する細胞毒性は、正の対照(アシクロビル)及びPC脂質化合物INK-24のそれより悪くないように思われた。

20

30

【0193】

【表 4】

表 4

化合物	細胞毒性 (TC ₅₀) (μ M)	抗-単純ヘルペス活性 (EC ₅₀) ^a (μ M)
INK-17	4にて毒性	>4
INK-18	ND	ND
INK-19	>20	>20
INK-20	20にて毒性	>20
INK-21	20にて毒性	>20
INK-22	20にて毒性	>20
INK-23	>20	>20
INK-24	>20	13.9, 13.8
INK-25	20にて毒性	>20
INK-26	>20	12.0
Acyclovir control	>20	14.5, 12.5, 6.67

^aEC₅₀ 値は、試験につき化合物の各々4つの連続した濃度について2組のウェルを使用した2の独立した試験から得られた平均値を表す。「>」は、試験した最も高い濃度でも細胞毒性又はEC₅₀に達しなかったことを示す。

【0194】

実施例4

リン脂質 - AZT複合体BM21-1290(図1Aを参照のこと)が経口的に生物が利用可能であること、及び特異的にリンパ系組織(リンパ腫、脾臓及び胸腺)内に取り込まれることを示す動物による試験からのデータを、図5に示す。同様に、複合体の経口投与を受けた齧歯動物(マウス)において、その化合物が血液脳関門を横切って、脳に入る能力を発揮した。図6に示されたデータは、脳内のその複合体化合物BM21-1290の濃度が、血漿中のBM21-1290の濃度と同等であることがわかったことを示す。齧歯動物実験において、血漿中に検出可能な遊離のAZTはわずかしかなかった又は全くなかった。これらのデータは、リン脂質 - AZT複合体として、AZTが肝臓のグルクロニド形成から保護されていることを示唆する。齧歯動物における複合体化合物の半減期は、AZT単独についての30分間～1時間と比べて48時間だった。

【0195】

他の実験セットにおいて、組織培養におけるヒト・リンパ球を使用して化合物BM21-1290の代謝を評価した。これらの実験の結果は、その複合体が代謝され、アルキル - 脂質に加え、AZTのリン酸化種(すなわち、AZT-MP、AZT-DP、AZT-TP及びAZT)を形成することを示した。主なAZT種は、より少ない量のAZT-DP、AZT-TP及びAZTを伴うAZT-MPである。これらのデータは、リン脂質 - AZT複合体が、細胞内でホスホリパーゼC酵素によって代謝され、脂質と様々な種類のAZTを生じることを示唆する。AZT-MPは、AZT-TPへと活性化されることができ、このHIV-1阻害薬が逆転写酵素を誘発した。

【0196】

まとめて考えると、これらの実験からのデータは、リン脂質 - AZT複合体が経口的に生物が利用可能であり、リンパ系組織によって特異的に取り込まれ、血液脳関門を横切ることができて、そして細胞内で続いて代謝されアルキル - 脂質及びAZTを生じることを示す。アルキル - 脂質とAZTの両者は、HIV-1ライフサイクルの二重ターゲティングに機能す

ることができる。

【0197】

実施例5

AZT - マロン酸の合成

1 gのAZTを、30 mlの無水のアセトニトリルに加え、そして0 にて20 mlのアセトニトリル中、632 mgの塩化マロニルの溶液に滴下により添加した。反応混合物を0 で4.5時間、その後8~10 で2時間撹拌した。薄層クロマトグラフィーを、反応が完了したことを示すために使用した。水(4 ml)を加えた。溶剤を、真空中で除去し、そしてCHCl₃:MeOHを用いて抽出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって残渣を精製した。純粋な産物を、68%の収率で得た。

10

【0198】

実施例6

INK-20の合成

INK-20に関する合成方法の最初の反応のための条件は、3-ドデカンアミド-2-オクチルオキシプロピル-2-ブロムエチルリン酸、次に3-ドデカンアミド-2-オクチルオキシプロピル・ホスホコリン(INK-3)のツーステップ合成としてKucera et al., 1998, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 157-165, p.159に記載されている。しかし、使用した脂質は、参考文献に記載されるような3-ドデカンアミド-2-オクチルオキシ-1-プロパノールよりむしろ3-ドデシルチオ-2-(8'-ベンジルオキシオクチルオキシ)-1-プロパノール(図4を参照のこと)であった。反応は同じものだった。H₂-Pd/Cによる水素添加を、以下のとおり実施した。ホスホコリン[3-ドデシルチオ-2-(8'-ベンジルオキシオクチルオキシ)プロピル・ホスホコリン]を、60 mlの無水EtOH中に溶解し、109 mgのパラジウムブラックに加えた。この反応混合物を、59 psi(約406.8 kPa)の水素ガス下、24時間振盪した。触媒をCeliteを通した過によって取り除き、溶剤を真空中で取り除き、そして残渣を溶出液としてCHCl₃:MeOH(100:0-2:1)を使ったシリカゲルによるクロマトグラフィーにかけて、228 mg(収率43%)の[3-ドデシルチオ-2-(8'-ヒドロキシオクチルオキシ)プロピル・ホスホコリン]を得た。

20

【0199】

次にAZT-MA(AZT-マロン酸)を以下の手順によって加えた: 1 gの脂質、192 mgのAZT-MA、144 mgのジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)及び9mgのジメチルアミノピリジン(DMAP)を、10 mlのDMFに加えた。この反応混合物を、室温で42時間撹拌し; 18時間の撹拌後に大量の固体が現われた。この固体を、ろ過し、そして溶剤を真空中で除去した。残渣を、溶出液としてEtOAc:CHCl₃:MeOH(2:2:1)、その後CHCl₃:MeOH(4:1-2:1)を使った、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけて、141 mg(収率36%)のINK-20を得た(CHCl₃:MeOH:NH₄OH 75:25:5中、R_f ~ 0.3)。

30

【0200】

実施例7

持続性感染させたH9IIIB細胞における欠陥HIV-1の抑制作用

PC脂質単独(INK-17、INK-18及びINK-24)、非PC脂質 - AZT複合体(INK-19)、並びに本発明の二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物(INK-20、INK-25及びINK-26)に対するHIV-1のAZT耐性臨床分離株の抑制作用を、持続性感染H9IIIB細胞内の欠陥HIV-1の誘導について評価した。

40

【0201】

HIV-1を持続性感染されたH9IIIB細胞を、計14日間、2回洗浄して細胞外のHIV-1を取り除き、1.0 µMの化合物あり又はなしの、新鮮な成長培地中に再懸濁した。処理期間中、細胞を1週間に付き3回、1:3の継代培養をした。加えて、3、7及び11日目に、細胞を、化合物のあり又はなしの、新鮮な成長培地による継代培養の前に、細胞外のHIV-1を取り除くために沈殿させた。処理の14又は11日後に、遊離の化合物を除去するためにウイルスを覆っている培地から沈殿させ(100,000 × g、1時間、4 °C)、化合物を含まない新鮮な培地中に再懸濁し、RT活性についてのアッセイした。ウイルス懸濁液を、500,000 RT DPMに標準

50

化し、新鮮なCEM-SS細胞を感染させるために使用した。感染させたCEM-SS細胞を、計7又は9日間インキュベートし、そして覆っている培地を採集しRT活性の誘導についてアッセイした。そのRT活性の抑制率を、処理期間中の欠損ウイルス形成の尺度として使用した。これらの結果を表5に示す。

【 0 2 0 2 】

【表 5】

表 5

化合物	DPM-Bkg	阻害 (%)
INK-17	2847	58
INK-18	4195	38
INK-19	2508	63
INK-20	2455	64
INK-24	3087	33
INK-25	2140	54
INK-26	1793	61
CP-51	1841	73
AZT	5416	20
AZT	6573	0
対照	6750	0
対照	4630	0

【 0 2 0 3 】

本明細書中に引用された特許、特許出願及び刊行物のいずれか又はその全ての開示を、これによってその全体について本明細書中に援用する。

【 0 2 0 4 】

本願発明は、特定の実施例に対する言及により開示されたが、本願発明の他の実施例及び変更が本発明の本当の本質及び請求から逸脱することなく当業者によって考案されうることは明らかである。添付の請求項は、そのような実施例と同等の変更の全てを含む。

【 0 2 0 5 】

先の概要、並びに以下の本発明の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むときにさらに理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 2 0 6 】

【図 1】 1A、1B、1C及び1Dを含んでおり、いくつかの抗癌剤の化学構造を表す一連の式である。図1Aは、BM21.1290の化学構造を表す。図1Bは、ゲムシタピンの化学構造を表す。図1Cは、ara-Cの化学構造を表す。図1Dは、5-アザシチジンの化学構造を表す。

【図 2】 本発明の化合物のための脂質骨格(すなわち、アルキル脂質)の合成方法を表す反応図である。

【図 3】 本発明の二重ターゲッティングPC脂質 - AZT複合体化合物の合成における中間化合物であるAZT-マロン酸(AZT-MA)を調整する合成方法を表す反応図である。

【図 4】 本発明の二重ターゲッティングPC脂質 - AZT複合体化合物(INK-20)の合成方法を表す反応図である。

【図 5】 2週間の雌C57Bl/6マウスへの放射能標識BM21.1290の投与後の、血漿及び様々なリンパ系組織中の放射能標識BM21.1290の濃度を表すグラフである。データは、マウスのリンパ系組織サンプル中へのBM21.1290の特異的な摂取を示す。

【図 6】2週間の雌C57Bl/6マウスへの様々な濃度の放射能標識BM21.1290の投与後の、血漿及び脳組織サンプル中の放射能標識BM21.1290の濃度を表すグラフである。データは、脳組織サンプル中のBM21.1290の濃度が血漿中の化合物の濃度と同等であることを示し、化合物が効果的にマウスの血液脳関門を横切ることを示している。

【図 7】図7A及び7Bを含んでおり、式(III)によって表される代表的な化合物の化学構造を表す1組の式である。

【図 8】図8A及び8Bを含んでおり、式(IV)によって表される代表的な化合物の化学構造を表す1組の式である。

【図 9】式(V)によって表される代表的な化合物の化学構造を表す式である。

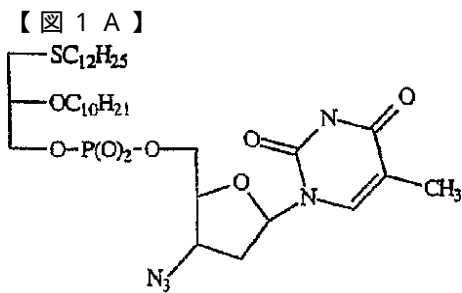


FIGURE 1A

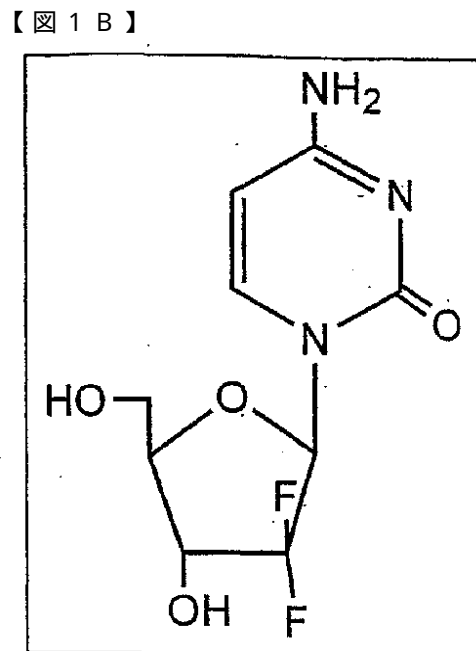


FIGURE 1B

【図 1 C】

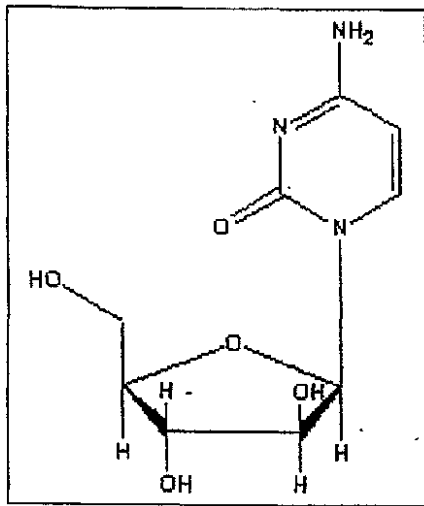


FIGURE 1C

【図 1 D】

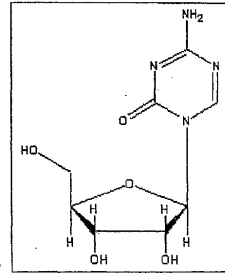


FIGURE 1D

【図 2】

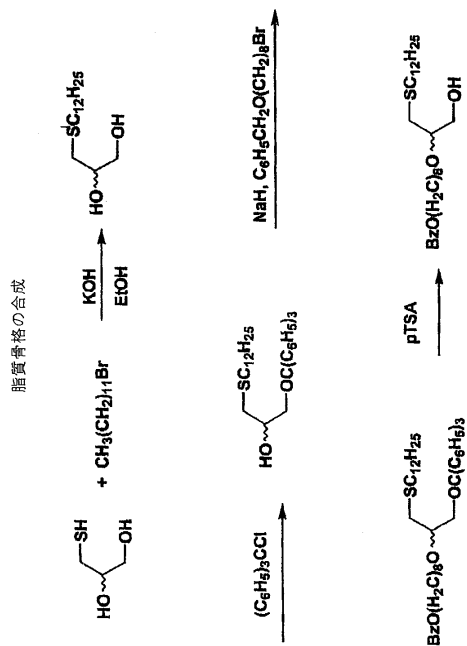
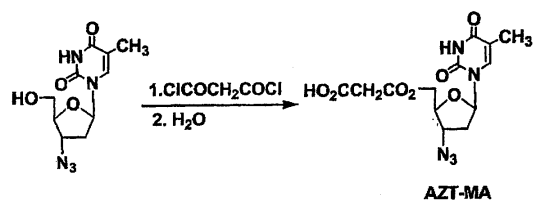


FIGURE 2

【図 3】

AZT-マロン酸(AZT-MA)の合成



置換されたマロン酸塩化物(ClCOCH(R)COCl)は、
上記反応に使用されることもできる；
 $\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

FIGURE 3

【図 4】

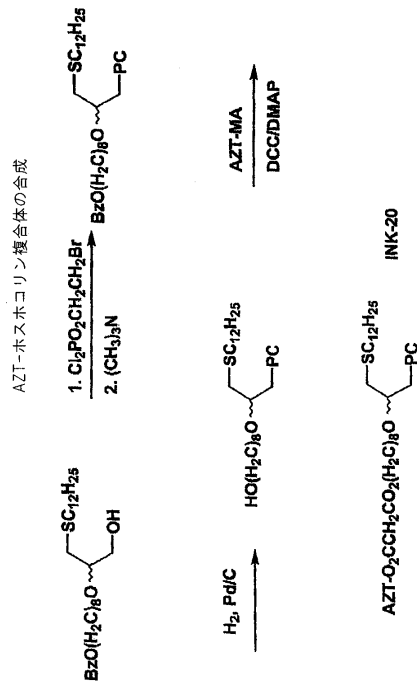


FIGURE 4

【図 5】

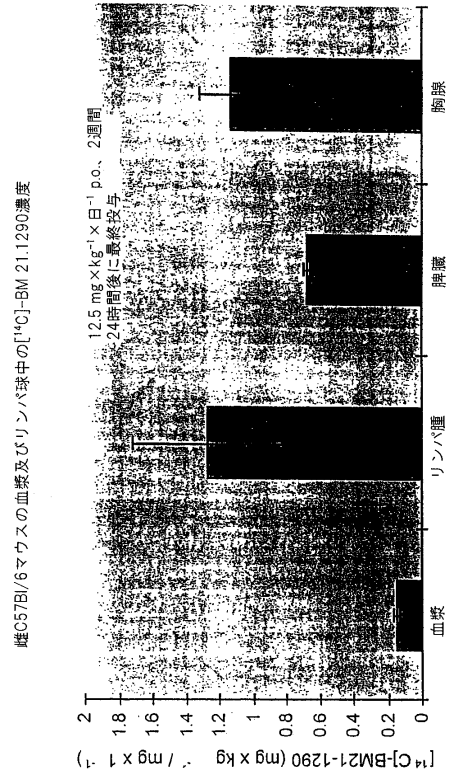


FIGURE 5

【図 6】

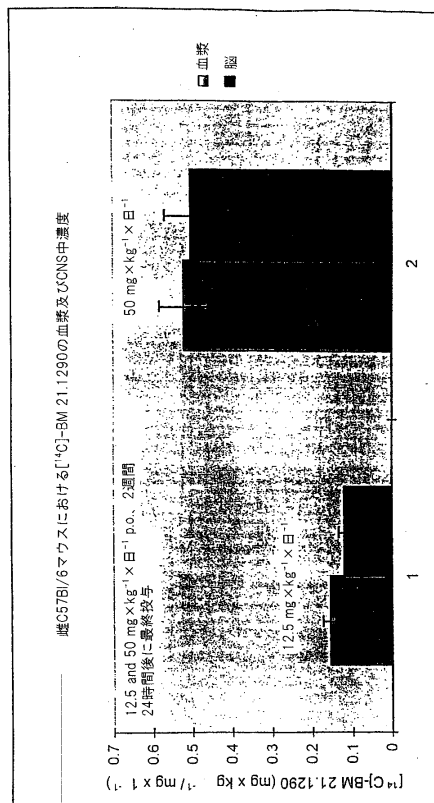


FIGURE 6

【図 7】

リン酸エステルを介して結合した脂質とara-C

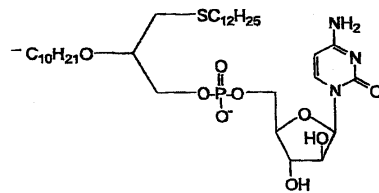


FIGURE 7A

リン酸エステルを介して結合した脂質とゲムシタビン

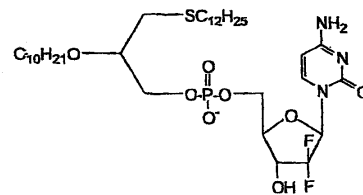


FIGURE 7B

【図 8】

ホスホン酸エステルを介して結合した脂質とara-C

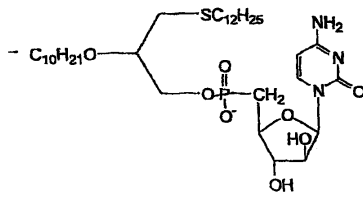


FIGURE 8A

ホスホン酸エステルを介して結合した脂質とゲムシタピン

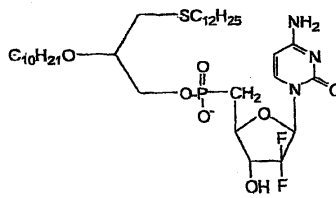


FIGURE 8B

【図 9】

エステルを介してメトトレキサートに結合した脂質

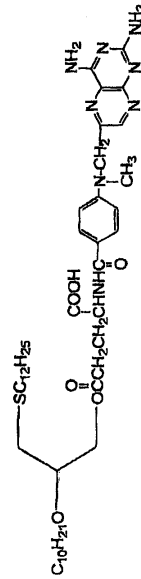


FIGURE 9

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(73)特許権者 503394774

ザ ユニバーシティ オブ ノース カロライナ アット チャペル ヒル
 アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27599-4105, チャペル ヒル, バイナム ホール
 308, キャンパス ボックス 4105, オフィス オブ ザ テクノロジー ディベロップ
 メント

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 クセラ, ルイス エス.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27040, ファフタウン, エレン アベニュー 4860

(72)発明者 フレミング, ロナルド エー.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27513, キャリー, スミスズ ノール コート 107

(72)発明者 イシャク, カリッド エス.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27514, チャペル ヒル, ハンター ヒル プレイス
105

(72)発明者 クセラ, グレゴリー エル.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27101, ウィンストン - セーラム, マンリー ストリー
ト 705

(72)発明者 モリス - ナトシュク, スーザン エル.

アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27502, エイペックス, マーサズ チャペル ロード
1225

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表2003-520783(JP, A)

特表平10-506619(JP, A)

特表平06-500543(JP, A)

米国特許第05512671(US, A)

国際公開第01/019320(WO, A1)

PIANTADOSI, C., et al., J. Med. Chem., 34, pp.1408-1414 (1991)

GIRALD, P.-M., et al., JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 23(3), pp.227-235 (2000)

MEYER, K.L., et al., J. Med. Chem., 34(4), pp.1377-1383 (1991)

HONG, C.I., et al., J. Med. Chem., 33(5), pp.1380-1386 (1990)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07H 19/10

A61K 31/00-31/80

A61K 45/00-45/08

A61P 1/00-43/00

C07H 1/00-99/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS(JDREAMII)

WPI