

(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2005-500988****(P2005-500988A)**

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

**C 0 7 D 243/38**

C O 7 D 243/38

4 C O 4 8

**A 6 1 K 31/131**

A 6 1 K 31/131

4 C O 5 0

**A 6 1 K 31/26**

A 6 1 K 31/26

4 C O 5 7

**A 6 1 K 31/337**

A 6 1 K 31/337

4 C O 6 2

**A 6 1 K 31/351**

A 6 1 K 31/351

4 C O 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-574918 (P2002-574918)

(86) (22) 出願日 平成14年3月25日 (2002.3.25)

(85) 翻訳文提出日 平成15年9月22日 (2003.9.22)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/009389

(87) 国際公開番号 W02002/076402

(87) 国際公開日 平成14年10月3日 (2002.10.3)

(31) 優先権主張番号 60/278, 552

(32) 優先日 平成13年3月23日 (2001.3.23)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504308501

ルイトボルド・ファーマシューティカルズ  
・インコーポレーテッドアメリカ合衆国ニューヨーク州11967  
、シャーリー、ワン・ルイトボルド・ドラ  
イブ

(74) 代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72) 発明者 スウィンデル, チャールズ エス.  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19  
066、メリオン、 シラー アヴェニュー  
613

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪族アミン薬物複合体

## (57) 【要約】

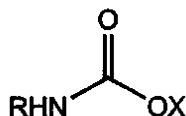
本発明は、癌、ウィルス性疾患、精神疾患の治療に有用な、脂肪族アミンと薬剤の複合体を提供する。また、脂肪族アミン - 薬剤複合体の組成物、医薬製剤および調製方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式、

## 【化 1】



式中、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $\text{XOH}$  の薬剤部分である  
で表される化合物。

## 【請求項 2】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ヒトに天然に存在する脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ヒトに天然に存在する  $\text{C}_{12} \sim \text{C}_{26}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ヒトに天然に存在する  $\text{C}_{14} \sim \text{C}_{24}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

薬剤が抗癌剤である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

薬剤が抗ウイルス剤である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

薬剤が抗精神病薬である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

薬剤がバクリタキセルである、請求項 5 に記載の化合物。

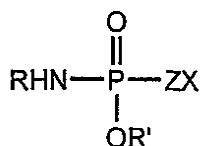
## 【請求項 10】

薬剤がフラボピリドールである、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

式

## 【化 2】



式中、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XZH}$  の薬剤部分であり、Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基であり、そして R' は H、イオンまたは保護基である  
で表される化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 12】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 11 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する  $C_{12} \sim C_{26}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 11 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する  $C_{14} \sim C_{24}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 11 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 11 に記載の化合物。

10

## 【請求項 16】

$R'$  が  $H$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Li^+$ 、および  $NH_4^+$  から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

薬剤が抗癌剤である、請求項 15 に記載の化合物。

20

## 【請求項 18】

薬剤が抗ウイルス剤である、請求項 15 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

薬剤が抗精神病薬である、請求項 15 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

薬剤がバクリタキセルである、請求項 15 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

薬剤がフラボピリドールである、請求項 15 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

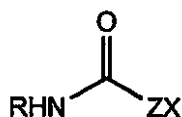
薬剤がアデフォビルである、請求項 15 に記載の化合物。

30

## 【請求項 23】

式

## 【化 3】



式中、 $R$  は脂肪族アミン  $RNH_2$  の  $C_8 \sim C_{26}$  の脂肪基であり、そして  $X$  は薬剤  $XZH$  の薬剤部分であり、 $Z$  は  $O$ 、第一級アミノ基、または第二級アミノ基である、  
で表される化合物。

40

## 【請求項 24】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する  $C_{12} \sim C_{26}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 23 に記載の化合物。

## 【請求項 25】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する  $C_{14} \sim C_{24}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 23 に記載の化合物。

## 【請求項 26】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタ

50

エン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 27】

薬剤が抗癌剤である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

薬剤が抗ウイルス剤である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 29】

薬剤が抗精神病薬である、請求項 26 に記載の化合物。

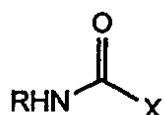
【請求項 30】

薬剤がアデフォビルである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 31】

式

【化 4】



式中、R は脂肪族アミン  $RNH_2$  の  $C_8 \sim C_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $XC(O)OH$  の薬剤部分である

で表される化合物。

【請求項 32】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する  $C_{12} \sim C_{26}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 34】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ヒトに天然に存在する  $C_{14} \sim C_{24}$  の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 35】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 36】

薬剤が抗癌剤である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

薬剤が抗ウイルス剤である、請求項 35 に記載の化合物。

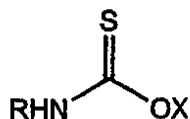
【請求項 38】

薬剤が抗精神病薬である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 39】

式

## 【化 5】



式中、Rは脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、そしてXは薬剤X O Hの薬剤部分である、  
で表される化合物。

## 【請求項 40】

10

脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>が、ヒトに天然に存在する脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 39 に記載の化合物。

## 【請求項 41】

脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>が、ヒトに天然に存在するC<sub>12</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 39 に記載の化合物。

## 【請求項 42】

脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>が、ヒトに天然に存在するC<sub>14</sub>～C<sub>24</sub>の脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 39 に記載の化合物。

## 【請求項 43】

脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 39 に記載の化合物。

20

## 【請求項 44】

薬剤が抗癌剤である、請求項 43 に記載の化合物。

## 【請求項 45】

薬剤が抗ウイルス剤である、請求項 43 に記載の化合物。

## 【請求項 46】

薬剤が抗精神病薬である、請求項 43 に記載の化合物。

30

## 【請求項 47】

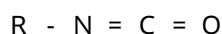
薬剤がバクリタキセルである、請求項 43 に記載の化合物。

## 【請求項 48】

薬剤がフラボピリドールである、請求項 43 に記載の化合物。

## 【請求項 49】

式



式中、Rは脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基である、  
で表される化合物。

## 【請求項 50】

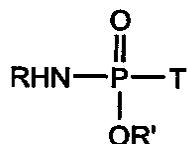
40

脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 49 に記載の化合物。

## 【請求項 51】

式

## 【化 6】



式中、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の基であり、R' は H、イオン、保護基、または薬剤であり、そして T が離脱基である、  
で表される化合物。

10

## 【請求項 5 2】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 3】

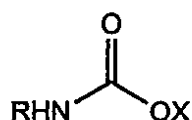
T が  $-\text{SCH}_3$  またはピラゾールである、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 4】

式

20

## 【化 7】



式中、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $\text{XOH}$  の薬剤部分である、  
で表される化合物、および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤。

## 【請求項 5 5】

30

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 5 4 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 5 6】

薬剤が抗癌剤、抗ウィルス剤、または抗精神病薬である、請求項 5 5 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 5 7】

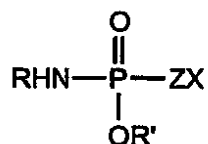
薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 5 5 に記載の医薬製剤。

40

## 【請求項 5 8】

式

## 【化 8】



式中、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XZH}$  の薬剤部分であり Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基であり、そして R' は H、イ

50

オンまたは保護基である、

で表される化合物、および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤。

【請求項 59】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 58 に記載の医薬製剤。

【請求項 60】

$R'$  が H または  $Na^+$  である、請求項 58 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 61】

薬剤が抗癌剤、抗ウイルス剤、または抗精神病薬である、請求項 59 に記載の医薬製剤。

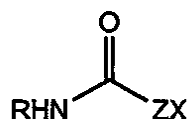
【請求項 62】

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 59 に記載の医薬製剤。

【請求項 63】

式

【化 9】



20

式中、R は脂肪族アミン  $RNH_2$  の  $C_8 \sim C_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $XZH$  の薬剤部分であり Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基である、  
で表される化合物を含む医薬製剤。

【請求項 64】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 63 に記載の医薬製剤。

30

【請求項 65】

薬剤が抗癌剤、抗ウイルス剤、または抗精神病薬である、請求項 64 に記載の医薬製剤。

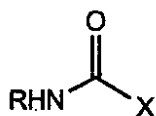
【請求項 66】

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 64 に記載の医薬製剤。

【請求項 67】

式

【化 10】



40

式中、R は脂肪族アミン  $RNH_2$  の  $C_8 \sim C_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $XC(O)OH$  の薬剤部分である、  
で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤。

【請求項 68】

脂肪族アミン  $RNH_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン

50

酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 6 7 に記載の医薬製剤。

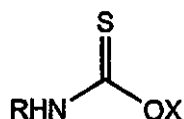
【請求項 6 9】

薬剤が抗癌剤、抗ウィルス剤、または抗精神病薬である、請求項 6 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 7 0】

式

【化 1 1】



10

式中、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $\text{XOH}$  の薬剤部分である、

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤。

【請求項 7 1】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 7 0 に記載の医薬製剤。

20

【請求項 7 2】

薬剤が抗癌剤、抗ウィルス剤、または抗精神病薬である、請求項 7 1 に記載の医薬製剤。

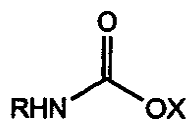
【請求項 7 3】

薬剤がバクリタキセルまたはフラボピリドールである、請求項 7 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 7 4】

式

【化 1 2】



30

で表される化合物を製造する方法であって、該化合物を形成するのに十分な時間、式  $\text{RN}=\text{C}=\text{O}$  で表される中間体を式  $\text{XOH}$  で表される薬剤と反応させることを含み、ここで、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、そして X は式  $\text{XOH}$  で表される薬剤の薬剤部分である、前記方法。

【請求項 7 5】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 7 4 に記載の方法。

40

【請求項 7 6】

薬剤が抗癌剤、抗ウィルス剤、または抗精神病薬である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 7 5 に記載の方法。

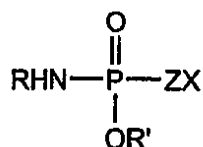
50



【請求項 78】

式

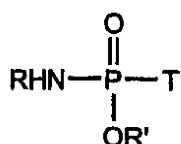
【化 13】



で表される化合物を製造する方法であって、式

10

【化 14】



で表される中間体を、前記化合物を形成するのに十分な時間、薬剤 X Z H と反応させることを含み、式中、R は脂肪族アミン R N H<sub>2</sub> の C<sub>8</sub> ~ C<sub>26</sub> の脂肪基であり、X は薬剤 X Z H の薬剤部分であり Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基であり、R' は H、イオン、保護基または第二の薬剤であり、そして T は離脱基である、前記方法。

20

【請求項 79】

脂肪族アミン R N H<sub>2</sub> が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 80】

薬剤が抗癌剤、抗ウィルス剤、または抗精神病薬である、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

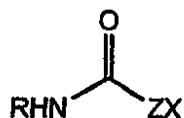
30

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 82】

式

【化 15】



40

で表される化合物を製造する方法であって、該化合物を形成するのに十分な時間、式 R N = C = O で表される中間体を式 X Z H で表される薬剤と反応させることを含み、ここで、R は脂肪族アミン R N H<sub>2</sub> の C<sub>8</sub> ~ C<sub>26</sub> の脂肪基であり、X は式 X Z H で表される薬剤の薬剤部分であり、そして Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基である、前記方法。

【請求項 83】

脂肪族アミン R N H<sub>2</sub> が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 82

50

に記載の方法。

【請求項 8 4】

薬剤が抗癌剤、抗ウイルス剤、または抗精神病薬である、請求項 8 3 に記載の方法。

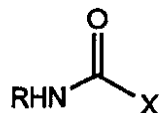
【請求項 8 5】

薬剤がアデフォビルである、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 6】

式

【化 1 6】



10

で表される化合物を製造する方法であって、

式  $\text{XC}(\text{O})\text{OH}$  で表される薬剤を離脱基により誘導体化して中間体を形成すること、  
該中間体を、前記化合物を形成するのに十分な時間、式  $\text{RNH}_2$  で表される脂肪族アミン  
と反応させること、

を含み、ここで、R は脂肪族アミンの  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、そして X は式  $\text{XC}(\text{O})\text{OH}$  で表される薬剤の薬剤部分である、前記方法。

【請求項 8 7】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 8 6 に記載の方法。

20

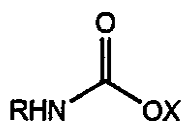
【請求項 8 8】

薬剤が抗癌剤、抗ウイルス剤、または抗精神病薬である、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

疾病の治療方法であって、かかる治療の必要な対象に対して式

【化 1 7】



30

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含み、  
ここで、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $\text{XOH}$  の薬剤部分である、前記方法。

【請求項 9 0】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 8 9 に記載の方法。

40

【請求項 9 1】

薬剤が抗癌剤、抗ウイルス剤、または抗精神病薬である、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 3】

50

疾病が哺乳類の細胞増殖性疾患である、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 4】

薬剤がバクリタキセルである、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

薬剤がフラボピリドールである、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 6】

疾病が哺乳類のウィルス性疾患である、請求項 9 0 に記載の方法。

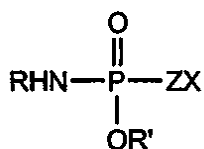
【請求項 9 7】

疾病が哺乳類の精神疾患である、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 8】

疾病の治療方法であって、かかる治療の必要な対象に対して式

【化 1 8】



で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含み、ここで、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XZH}$  の薬剤部分であり、Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基であり、そして R' は H、イオン、または保護基である、前記方法。

【請求項 9 9】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

薬剤が抗癌剤、抗ウィルス剤、または抗精神病薬である、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

疾病が哺乳類の細胞増殖性疾患である、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

薬剤がバクリタキセルである、請求項 1 0 2 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

薬剤がフラボピリドールである、請求項 1 0 2 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

疾病が哺乳類のウィルス性疾患である、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

薬剤がアデフォビルである、請求項 1 0 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

疾病が哺乳類の精神疾患である、請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

疾病の治療方法であって、かかる治療の必要な対象に対して式

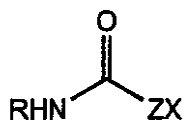
10

20

30

40

## 【化 19】



で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含み、ここで、Rは脂肪族アミン $\text{RNH}_2$ の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$ の脂肪基であり、そしてXは薬剤XZHの薬剤部分であり、Zは第一級アミノ基または第二級アミノ基である、前記方法。

## 【請求項109】

10

脂肪族アミン $\text{RNH}_2$ が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項108に記載の方法。

## 【請求項110】

薬剤が抗癌剤、抗ウイルス剤、または抗精神病薬である、請求項109に記載の方法。

## 【請求項111】

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項109に記載の方法。

20

## 【請求項112】

疾病が哺乳類の細胞増殖性疾患である、請求項109に記載の方法。

## 【請求項113】

疾病が哺乳類のウイルス性疾患である、請求項109に記載の方法。

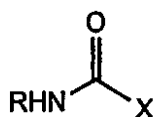
## 【請求項114】

疾病が哺乳類の精神疾患である、請求項109に記載の方法。

## 【請求項115】

疾病の治療方法であって、かかる治療の必要な対象に対して式

## 【化 20】



30

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含み、ここで、Rは脂肪族アミン $\text{RNH}_2$ の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$ の脂肪基であり、そしてXは薬剤XCO(OH)の薬剤部分である、前記方法。

## 【請求項116】

脂肪族アミン $\text{RNH}_2$ が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項115に記載の方法。

40

## 【請求項117】

薬剤が抗癌剤、抗ウイルス剤、または抗精神病薬である、請求項116に記載の方法。

## 【請求項118】

疾病が哺乳類の細胞増殖性疾患である、請求項116に記載の方法。

## 【請求項119】

疾病が哺乳類のウイルス性疾患である、請求項115に記載の方法。

## 【請求項120】

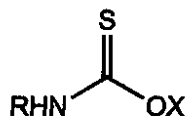
50

疾病が哺乳類の精神疾患である、請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

疾病の治療方法であって、かかる治療の必要な対象に対して式

【化 2 1】



で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含み、ここで、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、そして X は薬剤  $\text{XOH}$  の薬剤部分である、前記方法。 10

【請求項 1 2 2】

脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  が、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸から選択される脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する、請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

薬剤が抗癌剤、抗ウィルス剤、または抗精神病薬である、請求項 1 2 2 に記載の方法。 20

【請求項 1 2 4】

薬剤がバクリタキセル、フラボピリドール、またはアデフォビルである、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

疾病が哺乳類の細胞増殖性疾患である、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

薬剤がバクリタキセルである、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

薬剤がフラボピリドールである、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

疾病が哺乳類のウィルス性疾患である、請求項 1 2 5 に記載の方法。 30

【請求項 1 2 9】

疾病が哺乳類の精神疾患である、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば癌、ウィルス性疾患および精神疾患の治療に有用な、脂肪族アミンと薬剤例えば抗癌剤、抗ウィルス剤、および抗精神病薬との複合体、ならびにその組成物および配合物に関する。該複合体の生成方法および使用方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

標的組織に対する薬物選択性の改善は、医学の分野における確立された目的である。一般に、薬物をその標的に選択的に送達し、それにより投与量を減少させ、したがって副作用を低減することが望ましい。これは特に、抗癌剤などの毒性のある薬物にあてはまり、なぜならば、癌治療に有効な治療的用量の達成が、正常で健康な組織に対する抗癌剤の有毒な副作用により、しばしば制限されるからである。

標的組織への薬物選択性を改善する剤としての脂肪酸の使用については、多大な研究がなされている。脂肪酸は前もって薬物と複合され、複合体としての薬物が血液脳関門を越えるのを補助する。DHA（ドコサヘキサエン酸）は、薬物と複合した場合、血液脳関門を超えるのに非常に有効であることが示された、炭素数 22 の天然に存在する非分岐状脂肪 40

酸である。DHAは、酸性基を介して親水性の薬物に結合し、これらの薬物をより疎水性（親油性）にする。DHAが、それと複合する薬物が血液脳関門を越えるのを補助する作用機構は、まだ知られていない。

#### 【0003】

脂肪酸の薬物への複合の他の例は、ステアリン酸、パルミチン酸、エナント酸、ウンデシレン酸または2,2ジメチルパルミチン酸へのピボチアジンの結合である。ピボチアジンは、中枢神経系内で作用する薬物である。ピボチアジンを脂肪酸に複合する目的は、薬物の油性溶液を生成し、筋肉内注射された場合に該薬物を徐々に放出する液体インプラントとするためである。薬物の放出は選択された特定の脂肪酸に依存すると考えられ、薬物は、中枢神経系におけるその活性について試験された。

10

#### 【0004】

脂肪酸を含む脂質分子もまた薬物と複合して、複合していない薬物に比べ複合体の親油性を高めている。一般に、高められた親油性は、薬物のリンパ系への腸内取り込みを増進させ、それにより複合体の脳への進入を増進させ、またそれにより肝臓における複合体の初回通過代謝を回避するための機構として示唆されている。用いられる脂質分子のタイプには、リン脂質、天然に存在しない分岐状および非分岐状脂肪酸、ならびに炭素原子数が4個程度に少ないものから30を超えるものの範囲の天然に存在する分岐状および非分岐状脂肪酸が含まれる。一つの例においては、受容体結合活性の増大が観察され（アデノシン受容体作動薬について）、これは、ペンダント脂質分子がリン脂質膜と相互作用し、受容体のミクロな膜環境において受容体リガンドの遠位のアンカーとして作用したと考えられた。しかし、この作用強度（potency）の増加は、アデノシン受容体アンタゴニスト（拮抗薬）の同一の脂質誘導体を用いた場合には観察されず、したがってこれらの研究から一般化することはできなかった。

20

#### 【0005】

癌、ウィルス性疾患、および精神疾患の治療における最重要事項は、薬物の組織に対する選択性と標的性である。標的性の増大は、必要な薬剤の量を減少させ、薬剤の投与頻度を減少させる。これらの特徴は、周辺組織に対し有毒である可能性があり、副作用を及ぼす可能性のある薬剤の投与を含む治療においては、特に重要である。癌、ウィルス性疾患、および精神疾患に対する有効な治療の決定的重要性および、病気に冒された組織を選択的に標的とすることの困難さのために、現在、副作用と投与方式の難しさを減少させつつ、強力な薬物で組織を標的とする有効な方法が必要とされている。

30

脂肪酸族アミンは、末端がアミノ基の脂質分子である（末端がカルボン酸基の脂肪酸とは当然異なる）。脂肪酸とは異なり、脂肪酸族アミンは哺乳動物に一般的な組織成分ではない。脂肪酸族アミンは、典型的には脂肪酸を開始材料として合成により製造される。

#### 【0006】

##### 発明の概要

本発明は、癌、ウィルス性疾患、および精神疾患を含むがこれには限定されない種々の疾患の治療のための薬剤に、脂肪酸族アミンが複合できるとい、驚くべき発見に関する。これら薬剤-脂肪酸族アミン複合体の利点は、以下の項目の1または2以上を含む：薬物を対象組織に標的化すること；対象組織での薬物の分布容に有利な影響をおよぼすこと；薬物の毒性を減少させること；薬物の副作用を減少させること；薬物のクリアランスを減少させること；薬物の必要量および/または投与回数を減少させること、または、分布容、組織での分布、および/またはある態様においては非活性複合体からの活性薬物の放出動態、などに有利な影響を与えることにより、対象が耐容可能な薬物の量を増加させること。脂肪酸族アミン-薬剤複合体の他の驚くべき観点は、脂肪酸族アミンは、生体内で薬剤との複合から一旦分離されると、代謝され除去され得ることである。

40

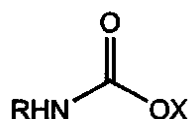
#### 【0007】

脂肪酸族アミン-薬剤複合体の前述の特徴のいずれかおよび全ては、癌、ウィルス性疾患、および精神疾患などの疾患の治療に必要な対象を利し、薬物の投与量を変更し投与回数を減らし、よりよい結果と副作用の減少をもたらすことを可能とするであろう。

50

本発明の一つの観点によって、物質の組成物を提供する。組成物または化合物は、カルバメート（カルバミン酸塩）結合を介して脂肪族アミンの脂肪基と複合した薬剤（すなわち薬物）を含み、式

【化 1】

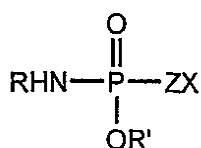


で表わされ、式中、R は脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XOH}$  の薬剤部分（pharmaceutical agent moiety）である。 10

【0008】

本発明の他の観点によって、リンアミド結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤を提供する。化合物は式

【化 2】



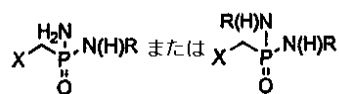
20

を有し、式中、R は、脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XZH}$  の薬剤部分であり、さらに式中、Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基であり、R' は H、イオン、または保護基である。

【0009】

本発明の他の観点によって、ホスホンアミド結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤を提供する。化合物は式

【化 3】



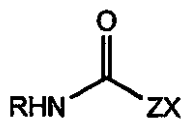
30

を有し、式中、R は、脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{XCR}'\text{PO}_3\text{H}_2$ 、または  $\text{XCR}'\text{R}''\text{H}_2\text{PO}_3\text{H}_2$  の薬剤部分であり、さらに式中、R' および R'' は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アルキル置換ヘテロ原子、アルケニル置換ヘテロ原子、アリール置換ヘテロ原子等から選択する。

【0010】

本発明の他の観点によって、ウレア（またはカルバメート）結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤を提供する。これらの化合物は式

【化 4】



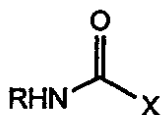
を有し、式中、R は、脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XZH}$  の薬剤部分であり、さらに式中、Z は O、第一級アミノ基、または第二級アミノ基である。

【0011】

50

本発明の他の観点によって、アミド結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤を提供する。これらの化合物は式

【化 5】



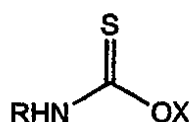
を有し、式中、R は、脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XC}(\text{O})\text{OH}$  の薬剤部分である。

10

【0012】

本発明のさらに他の観点によって、チオノカルバメート結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤を提供する。これらの化合物は式

【化 6】



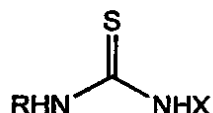
で表わされるものであり、式中、R は、脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XOH}$  の薬剤部分である。

20

【0013】

本発明のさらに他の観点によって、チオノウレア結合を介して脂肪族アミンと結合した (linked to) 薬剤を提供する。これらの化合物は式

【化 7】



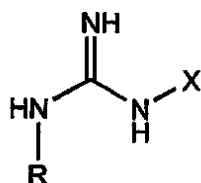
で表わされるものであり、式中、R は、脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XNH}_2$  の薬剤部分である。

30

【0014】

本発明のさらに他の観点によって、グアニジン結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤を提供する。これらの化合物は式

【化 8】



で表わされるものであり、式中、R は、脂肪族アミン  $\text{RNH}_2$  の  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$  の脂肪基であり、X は薬剤  $\text{XNH}_2$  (または  $\text{XOH}$ ) の薬剤部分である。

40

【0015】

ある態様においては、脂肪族アミン部分は、天然に存在する脂肪アルコールまたは脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する。ある態様においては、脂肪族アミン部分は、ヒトに天然に存在する脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する。好ましくは、脂肪族アミン部分はヒトに天然に存在する  $\text{C}_{12} \sim \text{C}_{26}$  の脂肪酸と同じ炭素構造を有し、より好ましく

50



は、ヒトに天然に存在する  $C_{14} \sim C_{24}$  の脂肪酸と同じ炭素構造を有する。

他の態様においては、脂肪族アミン部分は、天然に存在しない脂肪アルコールまたは脂肪酸と同じ炭素構造を有する。ある態様においては、脂肪族アミン部分は偶数個の炭素原子を有する。ある態様においては、脂肪族アミン部分は奇数個の炭素原子を有する。ある態様においては、炭素構造は飽和型であり、他の態様においては、炭素構造は非飽和型（オレフィン型）である。炭素構造は、非飽和型、すなわち少なくとも一つの二重結合を有するのが好ましい。

#### 【0016】

ある態様においては、脂肪族アミン部分は、以下の脂肪酸のいずれかと同じ炭素構造を有する：カプリル酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、エレオステアリン酸、ゴンド酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコセン酸、ドコサテトラエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびネルボン酸。これら脂肪酸は、二重結合および二重結合の位置に関する（E）および（Z）立体化学を含む、種々の可能な異性体全てを含む。例えば、本明細書中で用いるリノレン酸は、炭素鎖の二重結合の位置は異なるが同じ分子式（および分子量）を有する、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸および $\delta$ -リノレン酸を含む。

10

#### 【0017】

ある態様においては、脂肪族アミン部分は下記の群から選択した脂肪酸と同じ炭素構造を有する：オクタン（カプリル）；ノナン（ペラルゴン）；デカン（カプリン）；アンデカン（ウンデカン）；ドデカン（ラウリン）；トリデカン；テトラデカン（ミリスチン）；ペンタデカン；ヘキサデカン（パミチン）；ヘプタデカン（マルガリン）；オクタデカン（ステアリン）；12-ヒドロキシステアリン；ノナデカン；エイコサン（アラキジン）；ウンエイコサン；ドコサン（ベヘン）；トリコサン；およびテトラコサン（リグノセリン）。

20

#### 【0018】

これらおよび他の態様においては、脂肪族アミン部分は下記の群から選択した脂肪酸と同じ炭素構造を有する：10-アンデセン（ウンデセン）；11-ドデセン；12-トリデセン；9-テトラデセン（ミリストレイン）；9-トランス-テトラデセン（ミリストエライジン）；10-ペンタデセン；10-トランス-ペンタデセン；9-ヘキサデセン（パルミトレイン）；8-トランス-ヘキサデセン（パルミトエライジン）；10-ヘプタデセン；10-トランス-ヘプタデセン；6-オクタデセン（ペトロセリン）；6-トランス-オクタデセン（ペトロスエライジン）；8-オクタデセン（オレイン）；9-11-オクタデセン（バクセン）；11-トランス-オクタデセン（トランスバクセン）；9-シス-12-ヒドロキシ-オクタデセン（リシノール）；9-トランス-12-ヒドロキシ-オクタデセン（リシンエライジン）；7-ノナデセン；7-トランス-ノナデセン；10-ノナデセン；10-トランス-ノナデセン；10-13-ノナデカジエン；10-13-トランス-ノナ-デカジエン；8-12-オクタデカジエン（リノール）；9-トランス-12-トランス-オクタデカジエン（リノエライジン）；オクタデカジエン（複合体）；9-12-15-オクタデカトリエン（リノレン）；6-9-12-オクタデカトリエン（ガンマリノレン）；11-トランス-エイコセン；8-エイコセン；11-エイコセン；5-エイコセン；11-14-エイコサジエン；8-11-14-エイコサトリエン（ホモガンマリノレン）；11-14-17-エイコサトリエン；5-8-11-14-エイコサテトラエン（アラキドン）；5-8-11-14-17-エイコサペンタエン；7-10-13-16-19-ドコサペンタエン；アラキドン；13-ドコセン（エルカ）；13-トランスドコセン（ブランジン）；13-16-ドコサジエン；13-16-19-ドコサトリエン；7-10-13-16-ドコサテトラエン；4-7-10-13-16-19-ドコサヘキサエン（DHA）；12-ヘンエイコセン；12-15-ヘンエイコサジエン；14-トリコセン；および15-テトラコセン（ネルボン）。

30

40

#### 【0019】

50

多くの薬剤が本発明に有用である。当業者が認識するように、脂肪族アミンがそれに（直接に、または記載した結合を介して）複合できる基を有するいかなる薬剤も、本発明に有用である。かかる薬剤は、次のような基を含む： $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SH$ 、 $-PO_3H_2$ 等の基（式中 $R'$ はアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル基等を言う）。例えばフラボピリドールなど多くの薬剤が、脂肪族アミンが複合可能な基を1個以上有する。当業者が認識するように、薬剤中の脂肪族アミンが複合する基は、例えば既知の「保護および非保護戦略（protection and deprotection strategies）」を用いることによって選択可能である。一般に、ただ1種の脂肪族アミン部分が1種の薬剤へ複合することが好ましい。ただし、当業者は、1種以上の脂肪族アミンが1種の薬剤へ複合することも可能であることを認識するであろう。

10

## 【0020】

ある態様においては、薬剤は以下から選択してよい：アドレナリン作用剤；副腎皮質ステロイド；副腎皮質抑制剤；アルコール妨害物；アルドステロンアンタゴニスト；アミノ酸；アンモニア解毒剤；同化剤；興奮剤；鎮痛薬；アンドロゲン；麻酔薬（anesthesia）；麻酔薬（anesthetic）；食欲抑制薬；アンタゴニスト；下垂体前葉抑制剤；駆虫薬；抗にきび剤；抗アドレナリン作用剤；抗アレルギー剤；抗アメーバ剤；抗アンドロゲン剤；抗貧血剤；抗狭心症剤；抗不安剤；抗関節炎剤；抗喘息剤；抗アテローム硬化剤；抗菌剤；抗胆石剤；抗コレリソゲン（anticholelithogenic）剤；抗コリン作用剤；抗凝固剤；抗コクシウム剤（anticoccidal）；抗痙攣剤；抗うつ剤；抗糖尿病剤；抗下痢剤；抗利尿剤；解毒薬；制吐剤；抗癲癇剤；抗エストロゲン剤；抗線維素溶解剤；抗真菌剤；抗緑内障剤；抗血友病剤；抗出血剤；抗ヒスタミン剤；抗高脂血症剤；抗高リポタンパク血症剤；抗高血圧症剤；抗低血圧症剤；抗感染剤；局所的抗感染剤；抗炎症剤；抗角化剤；抗マラリア剤；抗菌剤；抗片頭痛；抗有糸分裂剤；抗真菌剤；制嘔吐剤；抗腫瘍剤；抗好中球減少剤；抗強迫剤；駆虫剤；

20

## 【0021】

抗パーキンソン症剤；抗ぜん動剤；抗ニューモシスティス剤；抗増殖剤；抗前立腺肥大剤；抗原性動物剤；かゆみ止め；抗精神病薬；抗リウマチ剤；抗住血吸虫剤；抗脂漏剤；抗分泌剤；抗痙攣剤；抗血栓剤；咳止め；抗潰瘍剤；抗尿結石剤；抗ウイルス剤；食欲抑制剤；良性前立腺過形成治療剤；血中グルコース調節剤；骨再吸収阻害剤；気管支拡張薬；炭酸脱水酵素阻害剤；心臓抑制薬；心臓保護剤（cardioprotectant）；強心剤；心臓血管剤；胆汁分泌薬；コリン作用剤；コリン作用性アゴニスト；コリンエステラーゼ失活剤；コクシウム抑制薬；認識補助剤；認識増強剤；抑制剤；診断助剤；利尿薬；ドーパミン作用薬；外寄生生物撲滅薬；催吐薬；酵素阻害剤；エストロゲン；フィブリン溶解剤；蛍光剤；遊離酸素基スカベンジャー；胃腸運動性エフェクター；糖質コルチコイド；性腺刺激原理；毛髪成長刺激剤；止血剤；ヒスタミン $H_2$ 受容体アンタゴニスト；ホルモン；低コレステロール血症剤；低血糖剤；低脂血症剤；低血圧剤；イメージング剤；免疫化剤；免疫モジュレーター；免疫レギュレーター；免疫刺激剤；

30

## 【0022】

免疫抑制剤；インポテンス療法添加物；阻害剤；角質溶解剤； $LNRH$ アゴニスト；肝臓障害治療；黄体融解素；記憶補助剤；精神作業増強剤；気分調節剤；粘液溶解剤；粘膜保護剤；瞳孔拡大因子；鼻うっ血除去薬；神経筋遮断剤；神経保護剤； $NMDA$ アンタゴニスト；非ホルモステロイド誘導体；分娩促進薬；プラスミノゲン活性化剤；血小板活性化因子アンタゴニスト；血小板凝集阻害剤；発作後および頭部外傷後治療；増強剤；プロゲスチン；プロスタグランジン；前立腺成長阻害剤；プロチロトロピン；向精神薬；肺表面；放射性剤；レギュレーター；弛緩薬；再分割剤；殺疥癬虫薬；硬化剤；鎮静薬；鎮静薬-催眠薬；選択的アデノシン $A_1$ アンタゴニスト；セロトニンアンタゴニスト；セロトニン阻害剤；セロトニン受容体アンタゴニスト；ステロイド；刺激剤；抑制剤；症候性多発性硬化症治療薬；相乗剤；甲状腺ホルモン；甲状腺阻害剤；甲状腺模倣剤；トランキライザー；筋萎縮性側索硬化症の治療薬；脳虚血の治療薬；パジェット病の治療薬；不安定狭心症の治療薬；尿酸排泄剤；血管収縮薬；血管拡張薬；外傷治療薬；創傷治癒剤；お

40

50

よびキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【0023】

ある重要な態様においては、薬剤は抗癌剤である。重要な抗癌剤は以下を含む：アシピシン；アクリラルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アドリアマイシン；アルデスロイキン；アリトレチノイン；アロプリノールナトリウム、アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロンアセテート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アノナセウスアセトゲニンス；アントラマイシン；アシミシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ベキサロテン；ピカルタミド；ピサントレン塩酸塩；ピスナフィドジメシレート；ビゼレシン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナーナトリウム；プロピリミン；ブラタシン；プスルファン；カベルゴリン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；DACA(N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アクリジン-4-カルボキサミド)；ダクチノマイシン；ダウノルピシン塩酸塩；ダウノマイシン；デシタビン；デニロイキンジフチトックス；デキソーマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキソルピシン；ドキソルピシン塩酸塩；ドロロキシフェン；

10

【0024】

ドロロキシフェンシトレート；ドロモスタノロンプロピオネート；ズアゾマイシン；エダトレキサート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルピシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルピシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エチオード化油I131；エトポシド；エトポシドリン酸塩；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロキスリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；5-FdUMP；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；FK-317；FK-973；FR-66979；FR-900482；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ゲムツズマブオゾガミシン；金Au198；ゴセレリンアセテート；グアナコーン；ヒドロキシ尿素；イダルピシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；インターフェロン-2a；インターフェロン-2b；インターフェロン-n1；インターフェロン-n3；インターフェロン-Ia；インターフェロン-Ib；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチドアセテート；レトロゾール；ロイプロリドアセテート；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキサールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロールアセテート；メレンゲストロールアセテート；

20

30

【0025】

メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート；メトトレキサートナトリウム；メトキサレン；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトマイシンC；マイトスパー；ミトタン；マイトキサントロン塩酸塩；マイコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オブレルベキン；オーマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；パミドロナートジナトリウム；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；パーホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポーファイマーナトリウム；ポーフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；プロマイシン；プロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；リツキシマブ；ログレチミド；ロリニアスタチン；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；サマリウムノレキシドロナム；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；スクアモシン；スクアモタシン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；塩化ストロンチウムSr89；スロフェヌル；タリソマイシン；タキサ

40

50

ン；タキソイド；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフイン；

【0026】

テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チミタク；チアゾフリン；チラパザミン；トムデックス；TOP-53；トポテカン塩酸塩；トレミフェンクエン酸塩；トラスツズマブ；トレストロンアセテート；トリシリピンリン酸塩；トリメトレキセート；トリメトレキセートグルクロネート；トリプトレリン；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；バルルピシン；バプレオチド；バーテポルフイン；ピンブラスチン；ピンブラスチン硫酸塩；ピンクリスチン；ピンクリスチン硫酸塩；ピンデシン；ピンデシン硫酸塩；ピネピジン硫酸塩；ピングリシネート硫酸塩；ピンロイロシン硫酸塩；ピノレルピントータレート；ピンロシジン硫酸塩；ピンゾリジン硫酸塩；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾルピシン塩酸塩；2-クロロデオキシアデノシン；2'-デオキシホルマイシン；9-アミノカンプトテシン；ラルチトレキセド；N-プロパルギル-5, 8-ジデアザホル酸；2-クロロ-2'-アラビノ-フルオロ-2'-デオキシアデノシン；2-クロロ-2'-デオキシアデノシン；アニソマイシン；トリコスタチンA；hPRL-G129R；CEP-751；リノミド；硫黄マスタード；窒素マスタード（メクロレタミン）；

10

【0027】

シクロホスファミド；メルファラン；クロラムブシル；イホスファミド；ブスルファン；N-メチル-N-ニトロソウレア（MNU）；N, N'-ビス（2-クロロエチル）-N-ニトロソウレア（BCNU）；N-（2-クロロエチル）-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア（CCNU）；N-（2-クロロエチル）-N'-（トランス-4-メチルシクロヘキシル-N-ニトロソウレア（MeCCNU）；N-（2-クロロエチル）-N'-（ジエチル）エチルホスホネート-N-ニトロソウレア（ホテムスチン）；ストレプトゾトシン；ジアカルバジン（DTIC）；マイトゾロミド；テモゾロミド；チオテパ；マイトマイシンC；AZQ；アドゼレシン；シスプラチン；カルボプラチン；オーマプラチン；オキサリプラチン；C1-973；DWA2114R；JM216；JM335；ビス（白金）；トムデックス；アザシチジン；シタラピン；ゲムシタピン；6-メルカプトプリン；6-チオグアニン；ヒポキサンチン；テニボシド9-アミノカンプトテシン；トポテカン；CPT-11；ドキソルピシン；ダウノマイシン；エピルピシン；ダルピシン；マイトキサントロン；ロソキサントロン；ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）；アムサクリン；ピラゾロアクリジン；すべてトランスのレチノール；14-ヒドロキシ-レトロ-レチノール；すべてトランスのレチノイン酸；N-（4-ヒドロキシフェニル）レチンアミド；13-シスレチノイン酸；3-メチルTTNEB；9-シスレチノイン酸；フルダラビンおよび（2-F-アラ-AMP）；2-クロロデオキシアデノシン（2-Cda）。

20

30

【0028】

他の抗腫瘍化合物は、以下を含む：20-エピ-1, 25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背側化形態形成タンパク質1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；抗ネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子調節剤；アポトーシス調節剤；アプリン酸；アラ-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バックチンIII誘導体；バラノール；パチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン；ベータクラマイシンB；

40

50

ベツリン酸；b F G F 阻害剤；ピカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；ブレフレート；ブレオマイシンA<sub>2</sub>；ブレオマイシンB<sub>2</sub>；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体（例えば、10 - ヒドロキシ - カンプトテシン）；カナリボックスIL - 2；カペシタピン；

## 【0029】

カルボキサミドアミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN700；軟骨由来阻害剤；カーゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリンス；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似体；コナゲニン；克蘭ベシジン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；キュラチンA；シクロペンタントラキノン；シクロプラタム；シベマイシン；シタラピンオクホスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデムニンB；2'デオキシコホルマイシン（DCF）；デスロレリン；デキシホスファミド；デキシラゾキササン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデムニンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ - 5 - アザシチジン；ジヒドロタキソール、9 - ；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ジスコデルモリド；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エビルピシン；エボチロン（A、R = H；B、R = Me）；エピチロン；エピステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；

10

20

## 【0030】

エトボシド；エトボシド4' - リン酸塩（エトボホス）；エクセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；フルオロダウノルニシン塩酸塩；ホルフェニメックス；ホルメスタン；ホストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリックス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタピン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ホモハリングトニン（HHT）；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫賦活薬ペプチド；インシュリン様成長因子 - 1受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードキシソルピシン；イポメアノール、4 - ；イリノテカン；イロブラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；ラメラリン - Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；レンチナン硫酸塩；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロン；

30

40

## 【0031】

ロイプロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリピン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶菌ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルパロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二重鎖RNA；ミトラシン；マイトグアゾン；マイトラクトール；マイトマイシン類似体；マイトナフィド；マイトトキシン線維芽細胞成長因子 - サボリン；マイトキ

50

サントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン；モノホスホリル脂質 A + ミオバクテリウム細胞壁 s k；モピダモール；多重薬剤耐性遺伝子阻害剤；多重腫瘍サプレッサー 1 に基づく療法；マスタード抗癌剤；マイカペロキシド B；ミコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N - アセチルジナリン；N - 置換ベンズアミド；ナファレリン；

# 【 0 0 3 2 】

ナグレスチップ；ナロキソン + ベンタゾシン；ナパピン；ナフテルピン；ナートグラスチン；ネダブラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；酸化窒素調節剤；ニトロキシド酸化防止剤；ニトルリン；O 6 - ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オングダンセトロン；オングダンセトロン；オラチン；経口サイトカイン誘発剤；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パクリタキセル類似体；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルマイトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリブチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸塩ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアミン；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピン塩酸塩；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチン A；プラセチン B；プラスミノーゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；

10

# 【 0 0 3 3 】

白金 - トリアミン錯体；ポドフィロトキシシン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジン J 2；プロテアソーム阻害剤；プロテイン A に基づく免疫調節剤；プロテインキナーゼ C 阻害剤；プロテインキナーゼ C 阻害剤、微細藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体；r a f アンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；r a s ファーネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；r a s 阻害剤；r a s - G A P 阻害剤；デメチル化レチルブチン；レニウム R e 1 8 6 エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；R I I レチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビジノン B 1；ルボキシル；サフィンゴール；セントピン；S a r C N U；サルコフェトール A；サルグラモスチム；模擬 S d i 1；セムスチン；センセンス由来阻害剤 1；センスオリゴヌクレオチド；情報伝達阻害剤；情報伝達調節剤；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサシン；ナトリウムボロキアプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパーホシン酸；

20

30

# 【 0 0 3 4 】

スピカマイシン D；スピロムスチン；スプレノベンチン；スポンジスタチン 1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スウィンソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオダイド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリプラスチン；サリドマイド；チオコラリン；トロンボポイエチン；模擬トロンボポイエチン；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トボテカン；トボセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；U B C 阻害剤；ウベニメックス；泌尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バブレオチド；バリオリン B；ベクターシステム、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルピン；ビンキサルチン；ビタキシシン

40

50

；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラメル。

# 【0035】

他の抗癌剤は、抗増殖剤（例えば、イソチオン酸ピリトレキシム）、抗前立腺肥大剤（例えば、シトグルシド）、良性前立腺肥大治療剤（例えば、塩酸タムスロシン）、前立腺肥大阻害剤（例えば、ペントモン）、および以下の放射性剤を含む：フィブリノーゲン I 1 2 5；フルデオキシグルコース F 1 8；フルオロドーパ F 1 8；インシュリン I 1 2 5；インシュリン I 1 3 1；イオベンブアン I 1 2 3；ヨージパミドナトリウム I 1 3 1；ヨードアンチピリン I 1 3 1；ヨードコレステロール I 1 3 1；ヨードヒップレートナトリウム I 1 2 3；ヨードヒップレートナトリウム I 1 2 5；ヨードヒップレートナトリウム I 1 3 1；ヨードピラセツト I 1 2 5；ヨードピラセツト I 1 3 1；イオフェタミン塩酸塩 I 1 2 3；イオメチン I 1 2 5；イオメチン I 1 3 1；イオタラメートナトリウム I 1 2 5；イオタラメートナトリウム I 1 3 1；イオチロシン I 1 3 1；リオチロニン I 1 2 5；リオチロニン I 1 3 1；メリソプロールアセテート H g 1 9 7；メリソプロールアセテート H g 2 0 3；メリソプロール H g 1 9 7；セレノメチオニン S e 7 5；テクネチウム T c 9 9 m 三硫化アンチモンコロイド；テクネチウム T c 9 9 m ビシセート；テクネチウム T c 9 9 m ジソフェニン；テクネチウム T c 9 9 m エチドロネート；テクネチウム T c 9 9 m エクサメタジウム；テクネチウム T c 9 9 m フリホスミン；テクネチウム T c 9 9 m グルセブテート；テクネチウム T c 9 9 m リドフェニン；テクネチウム T c 9 9 m メプロフェニン；テクネチウム T c 9 9 m メドロネート；テクネチウム T c 9 9 m メドロネート二ナトリウム；テクネチウム T c 9 9 m メリチアチド；テクネチウム T c 9 9 m オキシドロネート；テクネチウム T c 9 9 m ペンテテート；テクネチウム T c 9 9 m ペンテテートカルシウム三ナトリウム；テクネチウム T c 9 9 m セスタミビ；テクネチウム T c 9 9 m シボロキシム；テクネチウム T c 9 9 m スッシマー；テクネチウム T c 9 9 m 硫黄コロイド；テクネチウム T c 9 9 m テボロキシム；テクネチウム T c 9 9 m テトロホスミン；テクネチウム T c 9 9 m チアチド；チロキシニン I 1 2 5；チロキシニン I 1 3 1；トルボビドン I 1 3 1；トリオレイン I 1 2 5；およびトリオレイン I 1 3 1。

10

20

# 【0036】

本発明の薬剤として有用な他のカテゴリーの抗癌剤は、抗癌剤補充性増強剤（anticancer supplementary potentiating agent）を含む。抗癌剤補充性増強剤は、以下を含む：三環系抗うつ薬（例えば、イミプラミン、デシプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、トリミプラミン、ドキシピン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピンおよびマプロチリン）；非三環系抗うつ薬（例えば、サートラリン、トラゾドンおよびシタロプラム）； $Ca^{++}$  アンタゴニスト（例えば、ベラパミル、ニフェジピン、ニトレンジピンおよびカロベリン）；カルモジュリン阻害剤（例えば、プレニルアミン、トリフルオロペラジンおよびクロミプラミン）；アンホテリシン B；トリパラノール類似体（例えば、タモキシフェン）；抗不整脈薬（例えば、キニジン）；抗高血圧薬剤（例えば、レセルピン）；チオール枯渇剤（例えば、ブチオニンおよびスルホキシミン）並びに多重薬剤耐性低減剤、例えばクレマホル E L。

30

# 【0037】

本発明で用いる抗癌剤のクラスとして特に好ましいのは、タキサンである。タキサン類のうち、パクリタキセルおよびドセタキセルが好ましい。本発明で用いる他の好ましい抗癌剤は、フラボピロドールである。他の重要な抗癌剤は、アノナセウスアセトゲニン（annoneaceous acetogenins）および S N - 3 8 である。

40

本発明に使用する他のカテゴリーの薬剤は抗精神病薬である。抗精神病薬は以下のものを含む：ロラゼパム；クロルジアゼポキシド；クロラゼパート；ジアゼパム；アルプラゾラム；ヒドロキシジン；ブスピロン；ベンラファキシン；メホバルピタール；メプロバメート；ドキシピン；ペルフェナジン；ヒドロキシジンパモエート；ベンラファキシン；ミルタザピン；ネファゾドン；ブプロピオン；フェネルジン；トラニルシプロミン；シタロプラム；バラキセフィン；サートラリン；アミトリプチリン；プロトリプチリン；ジバルブ

50

ロエックス；クロナゼパム；クロザピン；ハロペリドール；ロキサピン；モリンドン；チオチキセン；ピモジド；リスベリドン；クエフィアピン；チオチキセン；オランザピン；クエチアピン；プロクロルペラジン；メソリダジン；トリフルオペラジン；クロルプロマジン；パーフェナジン；およびフルボキサミン。

#### 【0038】

本発明に有用な他のカテゴリーの薬剤は抗ウィルス剤である。抗ウィルス剤は、ヌクレオシド類似体、ノンヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤を含み、以下のものを含む：アセマンナン；アシクロビル；アシクロビルナトリウム；アデフォビル；アロブジン；アルビルセプトストックス；アマンタジン塩酸塩；アラノチン；アリルドン；アテビルジンメシレート；アブリジン；BRL 47923；BRL 44385；シドホビル；シパンフィリン；シタラビン塩酸塩；デラビルジンメシレート；デスシクロビル；ジダノシン；ジソキサリル；エドクスジン；エンビラデン；エンピロキシム；ファムシクロビル；ファモチン塩酸塩；フィアシタビン；フィアルリジン；ホサリレート；ホスカルネットナトリウム；ホスホネットナトリウム；ガンシクロビル；ガンシクロビルナトリウム；イドクスリジン；インジナビル；ケトキサリル；ラミブジン；ロブカビル；メモチン塩酸塩；メチサゾン；ネルフィナビル；ネビラピン；ペンシクロビル；ピロダビル；リバビリン；リマンタジン塩酸塩；リトナビル；サキナビルメシレート；ソマンタジン塩酸塩；7-ヒドロキシスタウロスポリン；ソリブジン；スタトロニン；スタブジン；チロロン塩酸塩；トリフルリジン；バラシクロビル塩酸塩；ビダラビン；ビダラビンリン酸塩；ビダラビンリン酸ナトリウム；ピロキシム；ザルシタビン；ジドブジン；ジンピロキシムおよびインテグラーゼ阻害剤。アデフォビル、シドホビル、BRL 47923、およびBRL 44385は特に重要な薬剤である。

10

20

#### 【0039】

本発明に特に好ましい薬剤は、以下を含む：アノナセウスアセトゲニン；アシミシン；ロリニアスタチン；グアナコーン、スクアモシン、プラタシン；スクアモタシン；タキサン；メトトレキサート FR-900482；FK-973；3，FR-66979；FK-317；5-FU；FUDR；FdUMP；ヒロドキシウルカ；メタ-パック；イリノテカン；SN-38；10-OHカンプト；トポテカン；アドリアマイシン；シス-Pt；カルボ-Pt；プレオマイシン；マイトマイシンC；ミトラマイシン；カペシタビン；シタラビン；2-Cl-2'デオキシアデノシン；フルダラビン-PO<sub>4</sub>；マイトキサントロン；ミトゾロミド；ベントスタチン；トムデックス；TMC-125、TMC-114、バルガンシクロビル；ホミビルセン；ザナミビル；オセルタミビル；リマンチジン；アデフォビル＝ジピボキシル；テノホビル；テノホビル＝ジソプロキシル；ビラミジン；3-デアザネブラノシンA；ネブラノシンA；サクアニビル；マリバビル；N-メタノカルバチミジン；フザリン酸；シングアノール；グリシルヒジック酸；フルダリピン；エンテカビル；およびMIV-210。

30

#### 【0040】

本発明に用いる他の特に好ましい薬剤は以下を含む：ゲムシタビン、ドセタキセル、パクリタキセル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、SN-38、BRL 47923、BRL 44385、シドフィボル、アンヒドロピンブラスチン、フラボピリドール、プルバラノールA、プルバラノールB、アミノプルバラノール、ロスコピチン、エトポシド、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、ドクソルビシン、マイトマイシンC、ミトラシン、エポチロンB、エポチロンD、カンプトテシン、ジスコデルモリド、およびアデフォビル(PMEA)。

40

#### 【0041】

当業者は、これらの薬剤が脂肪族アミンとの複合に好適であることを、通常技術の範囲で容易に認識する。例えば、当業者は、フラボピリドールはカルボン酸部分を含まず、その結果アミド結合で複合体を合成するのには適していないことを認識する。表1に、好ましい薬剤を好ましい結合と共に示す。

#### 【0042】

50



表 1 : 脂肪族アミン薬剤複合体

【表 1】

	カルバメート	リンアミド	ウレア	チオウレア
バクリタキセル	X	X		
ドセタキセル	X	X		
ゲムシタビン	X	X	X	X
ビンクリスチン	X	X	X	X
ビンプラスチン	X	X	X	X
カンプトテシン	X	X		
CPT-11	X	X		
SN-38	X	X		
マイトマイシンC		X	X	X
ドキソルビシン	X	X	X	X
アデホビル		X	X	X
BRL 47923		X	X	X
BRL 44385	X	X	X	X
ロスコボチン	X	X	X	X
プルバラノールA	X	X	X	X
プルバラノールB	X	X	X	X
フラボピリドール	X	X		
シドホビル	X	X	X	X
リバビリン	X	X		

10

20

【0043】

表 1、続き

【表 2】

	アミド	チオノカルバナート	ホスホンアシド
バクリタキセル		X	
ドセタキセル		X	
ゲムシタビン		X	
ビンクリスチン	X	X	
ビンプラスチン	X	X	
カンプトテシン		X	
CPT-11		X	
SN-38		X	
マイトマイシンC			
ドキソルビシン		X	
アデホビル			X
BRL 47923			X
BRL 44385		X	
ロスコボチン		X	
プルバラノールA		X	
プルバラノールB	X	X	
フラボピリドール		X	
シドホビル		X	X
リバビリン		X	

30

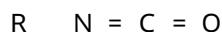
40

【0044】

50

上記の例が好ましいが、これに限定するものではない。本発明の記載により他の複合体を合成してもよい。

本発明の他の観点によって、物質の組成物を提供する。組成物は、脂肪族アミン薬剤複合体の中間体として有用であり、次式のイソシアン酸塩である。

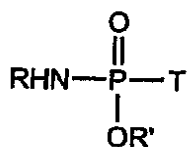


式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基である。

【0045】

本発明の他の観点によって、薬剤脂肪族アミン複合体の中間体として有用な、式

【化9】



10

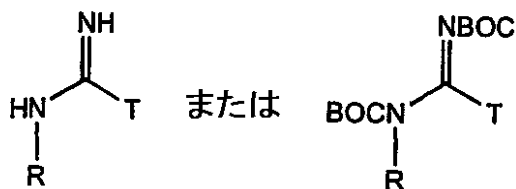
式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の基であり、R'はH、イオン、または保護基であり、Tは離脱基である、

で表される化合物が提供される。

【0046】

本発明のさらに他の観点によって、薬剤脂肪族アミン複合体の合成における中間体として 20  
有用な化合物を提供する。これらの化合物は、式

【化10】

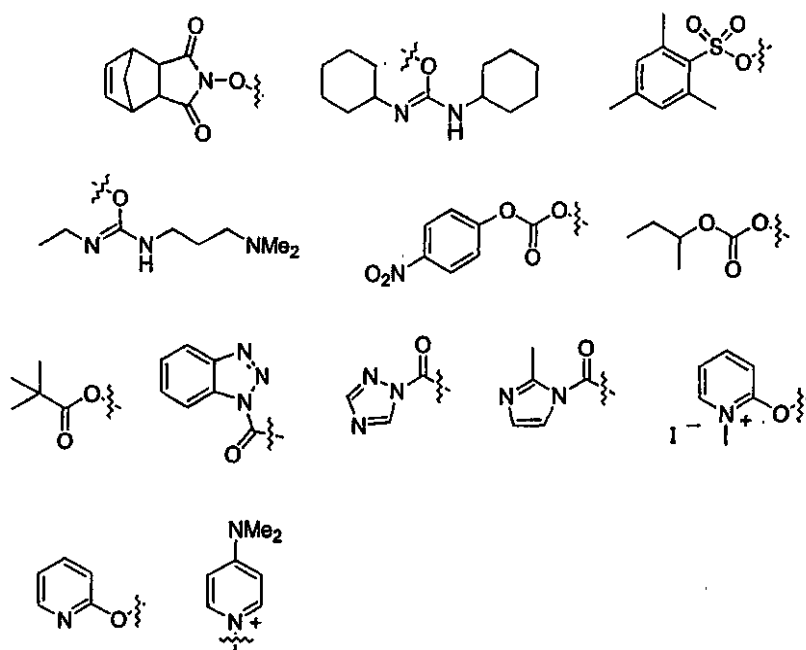


で表され、式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の基であり、Tは離脱基であ 30  
り、BOCはtert-ブトキシ基である。

【0047】

ある態様においては、離脱基TはOH、ハロゲン、または他の離脱基である。特に重要な離脱基は下記を含む：N-ヒドロキシスクシンイミジル、N-ヒドロキシフタルイミジル、イミダゾイル、パラ-ニトロフェニル、オルト-ニトロフェニル、アジド、ヒドロキシベンゾトリアゾリル、クロロ、フルオロ、N-ヒドロキシマレイミジル、ペンタフルオロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、1-ヒドロキシピリジニル、ペンタクロロフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、ヒドロキシピリジニル、4-ジメチルアミノピリジニル、1-トリアゾロピリジニル、ピラゾリル、3,5-ジメチルピラゾリル、および1H-1,2,3-トリアザオロ-[4, 40  
5-b]ピリジニル。これらの離脱基は、随意に、電子吸引基または電子供与基に置換されてもよい。他の離脱基は以下を含むが、これには限定されない：

【化11】



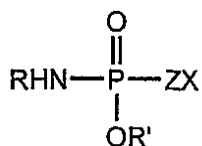
10

## 【 0 0 4 8 】

20

重要かつ好ましい態様における脂肪族アミンおよび脂肪族アミン部分が上に記載されているが、本明細書に特定のに再度記述する。

## 【 化 1 2 】

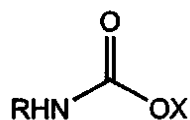


## 【 0 0 4 9 】

30

当業者は、記述された合成方法に対する種々の改変が可能であり、本発明に含まれることを理解する。かかる改変は、例えば、ポリマー支持または固相の化学を含む。本発明の他の観点によって、本明細書に記載された全ての組成物の医薬製剤を提供する。ある態様においては、医薬製剤は、式

## 【 化 1 3 】



40

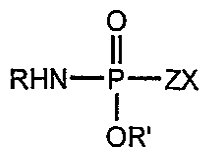
式中、Rは脂肪族アミンR N H<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤X O Hの薬剤部分である、

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む。

## 【 0 0 5 0 】

本発明の他の観点によって、式

## 【 化 1 4 】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XZHの薬剤部分であり、式中ZはO、第一級アミノ基または第二級アミノ基であり、R'はH、イオンまたは保護基である、

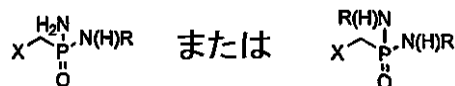
で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤を提供する。

10

【0051】

本発明の他の観点によって、式

【化15】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XCH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、XCHR'PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、またはXCR'R''PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>の薬剤部分であり、式中R'およびR''は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アルキル-置換ヘテロ原子、アルケニル-置換ヘテロ原子、アリール-置換ヘテロ原子等から選択される、

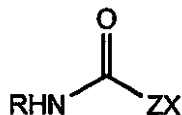
20

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤を提供する。

【0052】

本発明のさらに他の観点によって、式

【化16】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XZHの薬剤部分であって式中ZはO、第一級アミノ基または第二級アミノ基である、

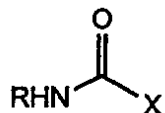
30

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤を提供する。

【0053】

本発明のさらに他の観点によって、式

【化17】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XC(O)OHの薬剤部分である、

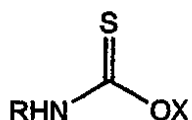
40

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤を提供する。

【0054】

本発明のさらに他の観点によって、式

【化18】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XOHの薬剤部分である、

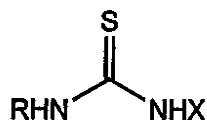
で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤を提供する。

【0055】

本発明の他の観点によって、式

10

【化19】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XNH<sub>2</sub>の薬剤部分である、

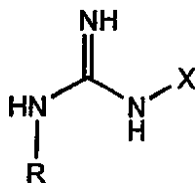
で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤を提供する。

【0056】

20

本発明の他の観点によって、式

【化20】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XNH<sub>2</sub>の薬剤部分である、

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む、医薬製剤を提供する。

30

【0057】

重要かつ好ましい態様における脂肪族アミンおよび脂肪族アミン部分が上に記載されているが、本明細書に特定の再度記述する。

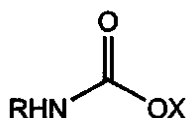
薬剤カテゴリーのある態様は上に挙げられており、特に重要なカテゴリーは抗癌剤、抗精神病薬および抗ウイルス剤である。かかる重要な剤および好ましい態様は上述の通りであり、本明細書に特定の再度記述する。

【0058】

本発明の他の観点によって、疾病の治療方法を提供する。一つの観点においては、かかる治療が必要な対象に式

40

【化21】

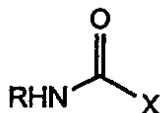


式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XOHの薬剤部分である、

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含む、疾病の治療方法を提供する。

50

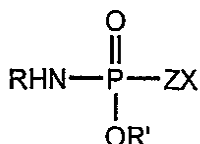
【化 2 2】



【0059】

本発明の他の観点によって、治療が必要な対象に式

【化 2 3】



10

式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XZHの薬剤部分であって式中ZはO、第一級アミノ基、または第二級アミノ基であり、R'はH、イオン、または保護基である、

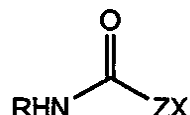
で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含む、疾病の治療方法を提供する。

20

【0060】

本発明の他の観点によって、治療が必要な対象に式

【化 2 4】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XZHの薬剤部分であって式中ZはO、第一級アミノ基、または第二級アミノ基である、

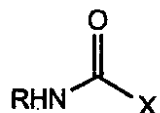
で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含む、疾病の治療方法を提供する。

30

【0061】

本発明の他の観点によって、治療が必要な対象に式

【化 2 5】



式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは薬剤XC(O)OHの薬剤部分である、

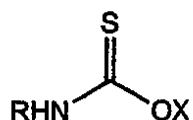
で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含む、疾病の治療方法を提供する。

40

【0062】

本発明の他の観点によって、治療が必要な対象に式

【化 2 6】



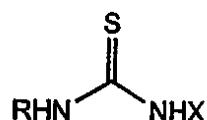
式中、Rは脂肪族アミン $\text{RNH}_2$ の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$ の脂肪基であり、Xは薬剤 $\text{XOH}$ の薬剤部分である、

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含む、疾病の治療方法を提供する。

【0063】

本発明の他の観点によって、治療が必要な対象に式

【化27】



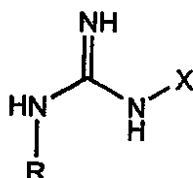
式中、Rは脂肪族アミン $\text{RNH}_2$ の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$ の脂肪基であり、Xは薬剤 $\text{XNH}_2$ の薬剤部分である、

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含む、疾病の治療方法を提供する。

【0064】

本発明のさらに他の観点によって、治療が必要な対象に式

【化28】



式中、Rは脂肪族アミン $\text{RNH}_2$ の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{26}$ の脂肪基であり、Xは薬剤 $\text{XNH}_2$ の薬剤部分である、

で表される化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬製剤を投与することを含む、疾病の治療方法を提供する。

【0065】

重要かつ好ましい態様における脂肪族アミンおよび脂肪族アミン部分が上に記載されているが、本明細書に特定的に再度記述する。

薬剤カテゴリーのある態様は上に挙げられており、特に重要なカテゴリーは抗癌剤、抗精神病薬および抗ウイルス剤である。かかる重要な剤および好ましい態様は上述の通りであり、本明細書に特定的に再度記述する。

ある態様においては、疾病は哺乳類の細胞増殖性疾患、哺乳類のウイルス性疾患、または哺乳類の精神疾患である。

【0066】

本発明の他の態様によれば、脂肪族アミン薬剤複合体化合物の合成方法が提供される。一般に、該方法は、脂肪族アミンを適切な結合および離脱基で誘導体化して中間体を形成し、該中間体を薬剤と反応させて複合体化合物を形成することを含む。代替的に、薬剤を適切な結合および離脱基で誘導体化し、脂肪族アミンと反応させて複合体化合物を形成してもよい。

一般に、脂肪族アミンを結合および離脱基に連結した後、薬剤と複合することが好ましい。当業者には明確なように、薬剤の複合する位置の近傍の他の反応基を保護する必要があ

10

20

30

40

50

る場合もあり、これは、当分野で知られている通常の方法で達成でき、例えば、文献Greene, T.W., et al., In "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY; 1999に記述されており、参照によって本明細書に組み込まれる。さらに、幾つかの代表的な合成方法およびスキームを例に示す。

#### 【0067】

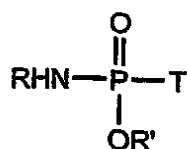
ある態様においては、カルバメート結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤の合成方法を提供する。該方法は、式  $R-N=C=O$  の中間体化合物を、複合体を形成するのに十分な時間、式  $XOH$  の薬剤と反応させることを含み、ここで、 $R$  は脂肪族アミン  $RNH_2$  の  $C_8 \sim C_{26}$  の脂肪基であり、 $X$  は式  $XOH$  の薬剤の薬剤部分である。イソシアネート中間体化合物を合成する代表的な方法を例に示す。

10

#### 【0068】

他の態様においては、リンアミド結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤の合成方法を提供する。該方法は、式

#### 【化29】



20

で表される中間体化合物を、化合物を形成するのに十分な時間、薬剤  $XZH$  と反応させることを含み、式中、 $R$  は脂肪族アミン  $RNH_2$  の  $C_8 \sim C_{26}$  の脂肪基であり、 $X$  は薬剤  $XZH$  の薬剤部分であり、式中  $Z$  は  $O$ 、第一級アミノ基、または第二級アミノ基であり、 $R'$  は  $H$ 、イオン、保護基、または第二の薬剤である。

#### 【0069】

代替的に、薬剤脂肪族アミン複合体は、薬剤をまずカルボキシル酸基においてリン酸塩保護基部分に誘導体化し、次に、脂肪族アミンと結合することによって合成してもよい。両方法ともに当業者に既知の技術を用いて達成できるが、合成方法例を例に示す。

ある態様においては、ホスホンアミド結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤の合成方法を提供する。該方法は、脂肪族アミン  $RNH_2$  を薬剤  $XCH_2PO_3H_2$ 、 $XCHR'$   $PO_3H_2$ 、または  $XCR'R''PO_3H_2$  と反応させることを含み、式中、 $R'$  および  $R''$  は独立して、アルキル、アルケニル、アリール、アルキル-置換ヘテロ原子、アルケニル-置換ヘテロ原子、アリール-置換ヘテロ原子等から選択される。当業者が認識するように、例に示すように最初に薬剤を操作してもよい。

30

#### 【0070】

本発明の他の態様においては、ウレア結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤の生成方法を提供する。該方法は、式  $R-N=C=O$  の中間体化合物を、化合物を形成するのに十分な時間、式  $XZH$  の薬剤と反応させることを含み、式中、 $R$  は脂肪族アミン  $RNH_2$  の  $C_8 \sim C_{26}$  の脂肪基であり、 $X$  は薬剤の薬剤部分であり、 $Z$  は  $O$ 、第一級アミノ基、または第二級アミノ基である。

40

#### 【0071】

本発明のさらに他の態様においては、アミド結合を介して脂肪族アミンと複合した薬剤の生成方法を提供する。したがって、カルボキシル酸部分を含む薬剤を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-塩酸エチルカルボジイミドおよび塩基(4-ジメチルアミノピリジン)などの活性化剤で処理し、対応する活性アシル中間体を得る。該活性アシル中間体に脂肪族アミンを添加すると、脂肪族アミン由来アミドに複合した薬剤が得られる。

#### 【0072】

本発明のさらに他の観点によって、チオカルバメート結合を介して薬剤に複合した脂肪族アミンの生成方法を提供する。したがって、脂肪族アミンを、ヒドロキシル基を含む薬剤と反応させる前に、チオホスゲン(またはジ-2-ピリジルチオノ炭酸塩もしくはジ-

50



N - ヒドロキシサクシンイミジルチオノ炭酸塩などの類似の試薬)で処理する。同様であるが逆のやり方で、ヒドロキシル基を含む薬剤を、脂肪族アミンと反応させる前に、チオホスゲン(またはジ - 2 - ピリジルチオノ炭酸塩もしくはジ - N - ヒドロキシサクシンイミジルチオノ炭酸塩などの類似の試薬)で処理する。両方法とも、同等のチオノカルバメート複合体を提供する。

#### 【0073】

本発明のさらに他の観点によって、チオ尿素結合を介して薬剤に複合した脂肪族アミンの生成方法を提供する。したがって、まず脂肪族アミンを1, 1' - チオノカルボニルジイミダゾールで処理し、続いてアミノ基を有する薬剤で処理する。

本発明のさらに他の観点によって、グアニジン結合を介して薬剤に複合した脂肪族アミンの生成方法を提供する。したがって、ヒドロキシル基を有する薬剤をミツノブ条件下(PPh<sub>3</sub>、ジエチルアゾジカルボキシレート、THF)において、1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジンまたは1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 2 - チオシュードウレアのどちらかで処理し、続いて脂肪族アミンを添加して、それぞれ対応するBOC保護グアニジンを得る。さらに続いてトリフルオロ酢酸を用いて脱保護(deprotection)することにより、薬剤および脂肪族アミンを結合した所望のグアニジンを得る。

#### 【0074】

前記方法は、脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>を、グアニル化剤、例えば1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 2 - チオシュードウレアまたは1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシアミジンなど、と反応させ、得られた生成物を化合物を形成するのに十分な時間、式XOHの薬剤と反応させることを含み、式中、Rは脂肪族アミンRNH<sub>2</sub>のC<sub>8</sub> ~ C<sub>26</sub>の脂肪基であり、Xは式XOHの薬剤の薬剤部分である。

#### 【0075】

本発明の他の観点によれば、ある態様における脂肪族アミン - 抗癌剤化合物複合体が、かかる治療を受けた対象の血漿スペースに予想外に封入されたと考えられ、該複合体は、驚くべきことに、次の特徴を有している：(i)複合していない抗癌剤化合物のみの場合と比べて小さな分布容(多くの場合、~100倍低い)、(ii)複合していない抗癌剤化合物のみの場合と比べて小さいクリアランス(多くの場合、~100倍低い)。さらに、該脂肪族アミン - 抗癌剤化合物複合体は、複合していない抗癌剤化合物と比べて腫瘍細胞内により高い濃度で存在する可能性があると考えられる。

#### 【0076】

そこで、対象に投与する脂肪族アミン - 抗癌剤化合物複合体組成物を提供する。組成物は、対象に投与するための、容器に入った少なくとも1種の脂肪族アミン - 抗癌剤化合物複合体を含む。容器中の脂肪族アミン - 抗癌剤化合物の量は、複合していない少なくとも1種の抗癌剤化合物に対する最大許容用量(MTD)より少なくとも約10%高い量である(複合体中の抗癌剤化合物の重量対抗癌剤化合物そのものの重量に基づくか、または、複合体対複合していない抗癌剤化合物をモルベース(molar basis)で計算する)。好ましくは、容器中の脂肪族アミン - 抗癌剤化合物の量は、複合していない少なくとも1種の抗癌剤化合物に対するMTDより、少なくとも約20%高い、該MTDより30%高い、該MTDより40%高い、該MTDより50%高い、該MTDより75%高い、該MTDより100%高い、該MTDより200%高い、該MTDより300%高い、または該MTDより400%高い量である。ある好ましい態様においては、容器は静脈内投与用の容器である。他の態様においては、抗癌剤化合物はタキサンであり、より好ましくはパクリタキセルまたはドセタキセルである。重要な態様においては、複合体はリポソーム内にカプセル封入しない。

#### 【0077】

本発明のさらに他の観点によって、哺乳類の異常増殖性疾患を有する対象に対する治療法を提供する。該方法は、脂肪族アミン - タキサン複合体を、対象に対し単位体表面積(B

10

20

30

40

50

S A) 当たりの複合体の量にして少なくとも以下の用量を投与することを含む：250、275、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350または1400 mg/m<sup>2</sup>。ある態様においては、前記の量を対象に対し、24時間以内、6時間以内、3時間以内、または2時間以内にわたって投与する。ある態様においては、脂肪族アミンは、C<sub>8</sub>～C<sub>26</sub>の脂肪族アミンの炭素構造を有する。ある重要な態様においては、脂肪族アミンはC<sub>8</sub>～C<sub>16</sub>の非分岐で天然に存在する脂肪酸の炭素構造を有する。ある特定の好ましい態様においては、脂肪族アミンは、リノール酸、パルミチン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、2-オクタノン酸、2-ヘキサノン酸、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-ヘキサノン酸、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-ブタノン酸、またはオレイン酸と同じ炭素構造を有する。好ましい態様においては、前記タキサンはパクリタキセルである。重要な態様においては、前記タキサンがパクリタキセルの場合、脂肪族アミンはパクリタキセルの2'-OHの位置において複合する。

10

#### 【0078】

前述の態様のいずれにおいても、最大許容用量は当業者に既知の方法により決定できる。多くの化合物の最大許容用量は既に知られている。既知の抗癌剤についてのそれらを幾つか下に記す。

本発明の他の観点によって、物質の組成物を提供する。組成物は、ポリ不飽和脂肪族アミンと薬物の複合体の結晶を含む。好ましい態様においては、脂肪族アミンは、C<sub>12</sub>～C<sub>22</sub>またはC<sub>16</sub>～C<sub>22</sub>の脂肪酸の炭素構造を有する。ある態様においては、脂肪族アミンは、天然に存在する非分岐脂肪酸の炭素構造を有する。ある態様においては、脂肪族アミンは、リノール酸、パルミチン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、2-オクタノン酸、2-ヘキサノン酸、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-ヘキサノン酸、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-ブタノン酸、またはオレイン酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する。

20

#### 【0079】

前述の態様のいずれにおいても、薬剤は下にリストしたものであってよい。薬剤は、本明細書に記載されているように、脂肪族アミンまたは脂肪族アミン誘導体との複合のために修正可能な部位(反応基)を含んでいなければならない。当分野の通常の化学者はかかる決定を行うことができる。抗癌剤化合物はタキサンであってよい。ある態様においては、タキサンはパクリタキセルである。重要な態様においては、タキサンがパクリタキセルの場合、脂肪族アミンはパクリタキセルの2'-OHの位置において複合する。

30

他の観点における本発明は、対象、好ましくはヒト対象、に投与するための組成物および製剤であって、複合していない抗癌剤化合物の最大許容用量を超える用量の、脂肪族アミン-抗癌剤化合物複合体を含んでいる、前記組成物および製剤を提供する。脂肪族アミン-抗癌剤化合物複合体は、好ましくは対象への投与のための容器に入れる。該容器は、IVバッグなどの、静脈内投与用の容器が好ましい。

#### 【0080】

容器中の脂肪族アミン-抗癌剤化合物の量は、複合していない化合物のMTDより少なくとも約10%多い量とする。好ましくは、容器中の脂肪族アミン-抗癌剤化合物の量は、少なくとも1種の複合していない抗癌剤化合物のMTDより少なくとも約20%、30%、40%、50%、75%、100%、200%、300%、または400%、多い量とする。抗癌剤化合物は、タキサン、特にパクリタキセルまたはドセタキセルが好ましい。

40

#### 【0081】

複合体はリポソームにカプセル封入してもよいが、ある態様においては、複合体をリポソームにカプセル封入しないのが好ましい。前記方法の好ましい対象は、ヒトである。

本明細書に記載された複合した抗癌剤化合物は、対応する複合していない抗癌剤化合物に比べて、毒性が少なく、効果が高い。したがって、脂肪族アミン-抗癌剤化合物複合体は、対応する複合していない抗癌剤化合物に比べて、同等の毒性だがより有効な量、または、同等の効果だがより毒性の少ない用量にて投与が可能である。一般に、脂肪族アミンと抗癌剤化合物の複合は、複合していない抗癌剤化合物に比べて最大許容用量が増加する。

50

## 【 0 0 8 2 】

## 発明の詳細な説明

本明細書に記載の本発明は、脂肪族アミン - 薬剤複合体の調製と、疾患の治療における該複合体の使用方法に関する。複合体は、脂肪族アミンと薬剤の直接複合体、例えばエステル結合によるもの、または炭酸塩、リン酸塩、カルバメート、クアニジン、チオノカルバメート、イソウレア、もしくはウレア結合などの結合を介したものであってよい。ある態様においては複合体は、生体内で分解し、天然に存在する成分となるか、または、すぐに代謝されて天然に存在する分子になる成分となる。これは、本発明の特に望ましい観点である。

## 【 0 0 8 3 】

本発明は物質の組成物を提供する。本発明はまた、物質の組成物を生成するプロセスにおいて形成される中間体を提供する。本発明はまた、脂肪族アミンと薬剤の複合体の特に純度の高い結晶を提供する。本発明はまた、脂肪族アミンと薬剤を複合し調製する方法を含む。物質の組成物を生成するプロセスおよび該プロセスにおける中間体の例としては、限定を意図するものではないが、例えば、エトポフォス脂肪族アミンリン酸エステルの合成がある（例に示す）。本明細書に幾つかの合成プロセスを記述するが、当業者は、他にも可能な合成方法があることを認識する。

## 【 0 0 8 4 】

組成物の調製においては、脂肪族アミンは薬剤と反応して複合体を生成することができる。本明細書中で用いるように、脂肪族アミン（または脂肪族アミン中間体）が薬剤と“反応する”とは、該脂肪族アミンと薬剤が適切な条件のもとで、薬剤と脂肪族アミン（または脂肪族アミン中間体）の共有結合による複合体を生じるのに十分な時間、接触することを意味する。かかる条件は標準化学方法を含み、当業者により決定することができる。

## 【 0 0 8 5 】

組成物の調製においては、ある反応物は離脱基を有してもよい。本明細書中で用いる用語「離脱基」は、反応の過程で取り除かれて、複合体の一部を形成することのない化学物質部分を意味する。離脱基は当業者によく知られている。したがって、当業者は通常技術の範囲で適切な離脱基を選択することができる。

脂肪族アミンは、典型的には天然または合成の脂肪酸から合成可能である。当業者が認識するように、脂肪族アミンは、対応する脂肪酸から所定の方法で以下のように調製する：該脂肪酸をアンモニアで処理し、加熱して脂肪族アミドを形成し、該アミドを脂肪族ニトリルに変換し、該脂肪族ニトリルを脂肪族アミドに還元する。

## 【 0 0 8 6 】

したがって、脂肪族アミンは天然に存在するポリ不飽和脂肪酸と同じ炭素構造を有することができるが、脂肪酸の末端酸性基（すなわちポリ不飽和脂肪酸のアミノ型）の代わりに末端アミノ基を有する。ある態様においては、脂肪族アミンは好ましくは、 $C_{12} \sim C_{26}$  の非分岐の天然に存在する脂肪酸と同じ炭素構造を有する。他の態様においては、脂肪族アミンは好ましくは、 $C_{12} \sim C_{24}$  の非分岐の天然に存在する脂肪酸の炭素構造と同じ炭素構造を有する。すなわち、脂肪族アミンは 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、または 26 個の炭素原子を有してもよい。

## 【 0 0 8 7 】

代替的に、脂肪族アミンは、天然に存在しない脂肪酸のものと同じ炭素構造を有してもよい。該炭素構造は、偶数個または奇数個の炭素原子および、各二重結合について（E）または（Z）の立体化学を有してもよく、また天然に存在する脂肪酸の天然に存在する脂肪部分の異性体を含み、該異性体は、例えば、炭素鎖全体の二重結合の位置を変えることによって形成される。当業者には、記載の脂肪族アミンおよび脂肪酸の種々の異性体が含まれることは明白である。例えば、リノール酸には、二重結合の位置が異なる数種類の異性体が存在する。

## 【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

本発明に有用な脂肪族アミンの炭素構造は、次の脂肪酸の炭素構造を含む：オクタン（カプリル）；ノナン（ベラルゴン）；デカン（カプリン）；アンデカン（ウンデカン）；ドデカン（ラウリン）；トリデカン；テトラデカン（ミリスチン）；ペンタデカン；ヘキサデカン（パミチン）；ヘプタデカン（マルガリン）；オクタデカン（ステアリン）；12 - ヒドロキシステアリン；ノナデカン；エイコサン（アラキジン）；ウンエイコサン；ドコサン（ベヘン）；トリコサン；テトラコサン（リグノセリン）。

#### 【0089】

本発明に有用な脂肪族アミンの他の炭素構造は、次の脂肪酸の炭素構造を含む：10 - アンデセン（ウンデセン）；11 - ドデセン；12 - トリデセン；9 - テトラデセン（ミリストレイン）；9 - トランス - テトラデセン（ミリストエライジン）；10 - ペンタデセン；10 - トランス - ペンタデセン；9 - ヘキサデセン（パルミトレイン）；8 - トランス - ヘキサデセン（パルミトエライジン）；10 - ヘプタデセン；10 - トランス - ヘプタデセン；6 - オクタデセン（ペトロセリン）；6 - トランス - オクタデセン（ペトロスエライジン）；8 - オクタデセン（オレイン）；9 - 11 - オクタデセン（バクセン）；11 - トランス - オクタデセン（トランスバクセン）；9 - シス - 12 - ヒドロキシ - オクタデセン（リシノール）；9 - トランス - 12 - ヒドロキシ - オクタデセン（リシンエライジン）；7 - ノナデセン；7 - トランス - ノナデセン；10 - ノナデセン；10 - トランス - ノナデセン；10 - 13 - ノナデカジエン；10 - 13 - トランス - ノナ - デカジエン；8 - 12 - オクタデカジエン（リノール）；9 - トランス - 12 - トランス オクタデカジエン（リノエライジン）；オクタデカジエン（複合体）；9 - 12 - 15 - オクタデカトリエン（リノレン）；6 - 9 - 12 - オクタデカトリエン（ガンマリノレン）；11 - トランス - エイコセン；8 - エイコセン；11 - エイコセン；5 - エイコセン；11 - 14 - エイコサジエン；8 - 11 - 14 - エイコサトリエン（ホモガンマリノレン）；11 - 14 - 17 - エイコサトリエン；5 - 8 - 11 - 14 - エイコサテトラエン（アラキドン）；5 - 8 - 11 - 14 - 17 - エイコサペンタエン；7 - 10 - 13 - 16 - 19 - ドコサペンタエン；アラキドン；13 - ドコセン（エルカ）；13 - トランスドコセン（ブランジン）；13 - 16 - ドコサジエン；13 - 16 - 19 - ドコサトリエン；7 - 10 - 13 - 16 - ドコサテトラエン；4 - 7 - 10 - 13 - 16 - 19 - ドコサヘキサエン（DHA）；12 - ヘンエイコセン；12 - 15 - ヘンエイコサジエン；14 - トリコセン；15 - テトラコセン（ネルボン）。

#### 【0090】

重要な態様においては、脂肪族アミンの炭素構造は以下の物質の炭素構造と同じであってよい：リノール酸、パルミチン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、2 - オクタン酸、2 - ヘキサン酸、 $\text{CH}_3$  - ヘキサン酸、 $\text{CH}_3$  - ブタン酸、またはオレイン酸。特に好ましい態様においては、脂肪族アミンは以下の物質と同じ炭素構造を有する：リノール酸、パルミチン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、またはドコサヘキサエン酸。

#### 【0091】

本発明の方法および／または生成物は、種々の医学的症状の治療に有用である。該症状は下の薬物のリストから明白である。該症状は、異常な哺乳類細胞増殖性疾患、精神疾患、感染症、心臓血管疾患、卒中、アルツハイマー病、および痴呆を含む。一つの重要な態様は、異常な哺乳類細胞増殖を含む症状である。本発明の方法および／または生成物は以下の癌の治療に有用であるが、これには限定されない：胆道癌；膀胱癌；神経膠芽腫および髄芽腫を含む脳の腫瘍；乳癌；子宮頸癌；絨毛癌；大腸癌；子宮内膜癌；食道癌；胃癌；急性リンパ性白血病および骨髄性白血病を含む血液腫瘍；多発性骨髄腫；AIDS付随白血病および成人T細胞白血病リンパ腫；ボーエン病およびパジェット病を含む上皮内腫瘍；肝臓癌；肺癌；ホジキン病およびリンパ球性リンパ腫を含むリンパ腫；神経芽細胞腫；扁平上皮癌を含む口腔癌；上皮細胞、間質細胞、生殖細胞、および間葉細胞由来のものを含む卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；直腸癌；平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および骨肉種を含む肉腫；メラノーマ、カボジ肉腫、好塩基細胞癌（basocellular can

cer) および扁平上皮癌を含む皮膚癌; セミノーマ、非セミノーマ(テラトーマ、絨毛癌)などの胚腫瘍、間質腫瘍、および生殖細胞腫瘍を含む精巣癌; 甲状腺腺癌および髄様癌を含む甲状腺癌; ならびに、腺癌およびウィルムス腫瘍を含む腎臓癌。

#### 【0092】

本発明の生成物および/または方法は、一般に、癌以外の哺乳類細胞増殖性疾患であって乾癬症、紫外線角化症等を含む疾患の治療に有用である。それらはさらに、糖尿病およびその合併症、酸過剰分泌症、コレステロールに関連する心血管症状(例えば、高脂血症および高コレステロール血症)、下痢、卵巣疾患(例えば、子宮内膜症、卵巣嚢腫等)の治療、および避妊薬として有用である。本発明記載の他の治療可能な症状は、本開示および提供された化合物のリストに基づき当業者には明白である。

10

#### 【0093】

本発明の方法および/または生成物はまた、中枢神経系組織および非中枢神経系組織に特有の症状の治療に有用である。かかる症状は、胸部組織、胃腸の組織および卵巣組織に特有のものであってもよい。組織はまた、その他の非中枢神経系組織であってもよい。非中枢神経系組織は以下の組織を含む: 血小板、血管壁、および骨髄を含む血液および血液生成系; 心臓および血管系を含む心血管系; 消化管、胆管、腎臓、肝臓、膵臓および尿管を含む消化および排泄系; 副腎、腎臓、卵巣、脳下垂体、腎臓の腺(renal gland)、唾液腺、皮脂腺、精巣、胸腺および甲状腺を含む内分泌系; 身体を動かす筋肉を含む筋肉系; 乳房、卵巣、ペニス、および子宮を含む生殖系; 気管支、肺および気管を含む呼吸器系; 骨および関節を含む骨格系; 脂肪組織、軟骨、結合組織、クチクラ(毛小皮)、真皮、上皮細胞、筋膜、毛嚢(胞)、靱帯、骨髄、メラニン、メラニン形成細胞、粘膜、皮膚、軟組織、滑液胞および腱を含む組織、線維および表皮系。

20

#### 【0094】

本発明のこの観点に記載の薬剤は、本発明記載の脂肪族アミンまたは脂肪族アミン中間体と複合体を形成することができるいかなる薬物でもよい。好ましくは薬物は、脂肪族アミンの遊離アミンまたは本発明の一つの中間体の反応基と反応する、遊離基を有する。より好ましくは、薬物は、遊離の-OH(ヒドロキシル基)、-NH<sub>2</sub>(第一級アミノ基)、-NHR'(第二級アミノ基で、R'はアルキル、アリール等)、-SH(チオ基)または-CO<sub>2</sub>H(カルボキシル酸)を有する。

本発明記載の薬剤部分は、例えば-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-CO<sub>2</sub>H基の場合において、水素を失った薬剤である。

30

#### 【0095】

本明細書中で用いる薬剤は以下の剤から選択してよいが、これには限定しない: アドレナリン作用剤; 副腎皮質ステロイド; 副腎皮質抑制剤; アルコール妨害物; アルドステロンアンタゴニスト; アミノ酸; アンモニア解毒剤; 同化剤; 興奮剤; 鎮痛薬; アンドロゲン; 麻酔薬(anesthesia); 麻酔薬(anesthetic); 食欲抑制薬; アンタゴニスト; 下垂体前葉抑制剤; 駆虫薬; 抗にきび剤; 抗アドレナリン作用剤; 抗アレルギー剤; 抗アメーバ剤; 抗アンドロゲン剤; 抗貧血剤; 抗狭心症剤; 抗不安剤; 抗関節炎剤; 抗喘息剤; 抗アテローム硬化剤; 抗菌剤; 抗胆石剤; 抗コレリソゲン(anticholelithogenic)剤; 抗コリン作用剤; 抗凝固剤; 抗コクシジウム剤(anticoccidal); 抗痙攣剤; 抗うつ剤; 抗糖尿病剤; 抗下痢剤; 抗利尿剤; 解毒薬; 制吐剤; 抗癲癇剤; 抗エストロゲン剤; 抗線維素溶解剤; 抗真菌剤; 抗緑内障剤; 抗血友病剤; 抗出血剤; 抗ヒスタミン剤; 抗高脂血症剤; 抗高リボタンパク血症剤; 抗高血圧症剤; 抗低血圧症剤; 抗感染剤; 局所的抗感染剤; 炎症剤; 抗角化剤; 抗マラリア剤; 抗菌剤; 抗片頭痛; 抗有糸分裂剤; 抗真菌剤; 制嘔吐剤; 抗腫瘍剤; 抗好中球減少剤; 抗強迫剤; 駆虫剤;

40

#### 【0096】

抗パーキンソン症剤; 抗ぜん動剤; 抗ニューモシスティス剤; 抗増殖剤; 抗前立腺肥大剤; 抗原性動物剤; かゆみ止め; 抗精神病薬; 抗リウマチ剤; 抗住血吸虫剤; 抗脂漏剤; 抗分泌剤; 抗痙攣剤; 抗血栓剤; 咳止め; 抗潰瘍剤; 抗尿結石剤; 抗ウイルス剤; 食欲抑制剤; 良性前立腺過形成治療剤; 血中グルコース調節剤; 骨再吸収阻害剤; 気管支拡張薬;

50

炭酸脱水酵素阻害剤；心臓抑制薬；心臓保護剤(cardioprotectant)；強心剤；心臓血管剤；胆汁分泌薬；コリン作用剤；コリン作用性アゴニスト；コリンエステラーゼ失活剤；コクシジウム抑制薬；認識補助剤；認識増強剤；抑制剤；診断助剤；利尿薬；ドーパミン作用薬；外寄生生物撲滅薬；催吐薬；酵素阻害剤；エストロゲン；フィブリン溶解剤；蛍光剤；遊離酸素基スカベンジャー；胃腸運動性エフェクター；糖質コルチコイド；性腺刺激原理；毛髪成長刺激剤；止血剤；ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト；ホルモン；低コレステロール血症剤；低血糖剤；低脂血症剤；低血圧剤；イメージング剤；免疫化剤；免疫モジュレーター；免疫レギュレーター；免疫刺激剤；

#### 【0097】

免疫抑制剤；インポテンス療法添加物；阻害剤；角質溶解剤；LNRHアゴニスト；肝臓障害治療；黄体融解素；記憶補助剤；精神作業増強剤；気分調節剤；粘液溶解剤；粘膜保護剤；瞳孔拡大因子；鼻うっ血除去薬；神経筋遮断剤；神経保護剤；NMDAアンタゴニスト；非ホルモステロイド誘導体；分娩促進薬；プラスミノゲン活性化剤；血小板活性化因子アンタゴニスト；血小板凝集阻害剤；発作後および頭部外傷後治療；増強剤；プロゲスチン；プロスタグランジン；前立腺成長阻害剤；プロチロトロピン；向精神薬；肺表面；放射性剤；レギュレーター；弛緩薬；再分割剤；殺疥癬虫薬；硬化剤；鎮静薬；鎮静薬-催眠薬；選択的アデノシンA<sub>1</sub>アンタゴニスト；セロトニンアンタゴニスト；セロトニン阻害剤；セロトニン受容体アンタゴニスト；ステロイド；刺激剤；抑制剤；症候性多発性硬化症治療薬；相乗剤；甲状腺ホルモン；甲状腺阻害剤；甲状腺模倣剤；トランキライザー；筋萎縮性側索硬化症の治療薬；脳虚血の治療薬；パジェット病の治療薬；不安定狭心症の治療薬；尿酸排泄剤；血管収縮薬；血管拡張薬；外傷治療薬；創傷治癒剤；およびキサンチンオキシダーゼ阻害剤。

#### 【0098】

これらのカテゴリーの各々における化合物の列挙は、米国特許第5,795,909号中に見い出すことができ、この開示を参照により本明細書中に組み込む。薬剤の好ましい群には、抗癌剤、抗菌剤もしくは抗ウイルス剤を含む抗感染剤、および抗精神病薬を含む神経薬がある。抗癌剤、抗ウイルス剤、抗精神病薬；および好ましい抗癌剤、好ましい抗ウイルス剤、および好ましい抗精神病薬を以下に記す。

#### 【0099】

抗感染剤は以下を含むが、これには限定されない：ジフロキサチン塩酸塩；ラウリルイソキノリニウムブロミド；モキサラクタムニナトリウム；オルニダゾール；ペントイソミシン；サラフロキサチン塩酸塩；HIVおよび他のレトロウイルスのプロテアーゼ阻害剤；HIVおよび他のレトロウイルスのインテグラーゼ阻害剤；セファクロール（セクロール）；アシクロビル（ゾピラックス）；ノルフロキサチン（ノロキシ）；セホキシチン（メホキシ）；セフロキシムアクセチル（セフチン）；シプロフロキサチン（シプロ）；アミナクリン塩酸塩；ベンゼトニウムクロリド；ピチオノレートナトリウム；ブロムクロレノン；カルバミドペルオキシド；セタルコニウムクロリド；セチルピリジニウムクロリド；クロルヘキシジン塩酸塩；クリオキノール；ドミフェンブロミド；フェンチクロール；フルダゾニウムクロリド；フクシン、塩基性；フラゾリドン；ゲンチアンバイオレット；ハルキノール；ヘキサクロロフェン；過酸化水素；イクタムモール；イミデシルヨウ素；ヨウ素；イソプロピルアミン；マフェニドアセテート；メラレインナトリウム；マーキユフェノールクロリド；水銀、アンモニア化；メチルベンゼトニウムクロリド；ニトロフラゾン；ニトロメルゾール；オクテジン塩酸塩；オキシクロロセン；オキシクロロセンナトリウム；パラクロロフェノール、樟脳化；過マンガン酸カリウム；ポビドン-ヨウ素；セバゾニウムクロリド；硝酸銀；スルファジアジン；銀；シンクロセン；チメルホネートナトリウム；チメロザル；トロクロセンカリウム。

#### 【0100】

抗菌剤は以下を含むが、これには限定されない：アセダプソン；アセトスルホンナトリウム；アラメチン；アレキシジン；アムジノシリン；アムジノシリンピボキシル；アミシクリン；アミフロキサチン；アミフロキサチンメシレート；アミカシン；アミカシン硫酸塩

；アミノサリチル酸；アミノサリチル酸ナトリウム；アモキシシリン；アンホマイシン；アンピシリン；アンピシリンナトリウム；アパルシリンナトリウム；アブラマイシン；アスパートシン；アストロマイシン硫酸塩；アピラマイシン；アボパルシン；アジスロマイシン；アズロシリン；アズロシリンナトリウム；バカンピシリン塩酸塩；バシトラシン；バシトラシンメチレンジサリチレート；バシトラシン亜鉛；バンパーマイシン；ベンゾイルパスカルシウム；ベリスロマイシン；ベタマイシン硫酸塩；ピアペネム；ピニラマイシン；ピフェナミン塩酸塩；ビスピリチオンマグスルフェックス；ブチカシン；ブチロシン硫酸塩；カブレオマイシン硫酸塩；カルバドックス；カルベニシリン二ナトリウム；カルベニシリンインドニルナトリウム；カルベニシリンフェニルナトリウム；カルベニシリンカリウム；カルモナムナトリウム；セファクロール；セファドロキシル；セファマンドール；

10

## 【0101】

セファマンドールナフェート；セファマンドールナトリウム；セファパロール；セファトリジン；セファザフルアナトリウム；セファゾリン；セファゾリンナトリウム；セフペラゾン；セフジニル；セフェピム；セフェピム塩酸塩；セフェテコール；セフィキシム；セフメノキシム塩酸塩；セフメタゾール；セフメタゾールナトリウム；セホニシドナトリウム；セホニシドナトリウム；セホペラゾンナトリウム；セホラニド；セホタキシムナトリウム；セホタン；セホタン二ナトリウム；セホチアム塩酸塩；セホキシチン；セホキシチンナトリウム；セフピミゾール；セフピミゾールナトリウム；セフピラミド；セフピラミドナトリウム；セフピローム硫酸塩；セフポドキシムプロキセチル；セフプロジ  
 ル；セフロキサジン；セフスロジンナトリウム；セフタジジム；セフチブテン；セフチゾ  
 キシムナトリウム；セフトリアキソンナトリウム；セフロキシム；セフロキシムアキセチ  
 ル；セフロキシムピボキセチル；セフロキシムナトリウム；セファセトリルナトリウム；  
 セファレキシム；セファレキシム塩酸塩；セファログリシン；セファロリジン；セファロ  
 チンナトリウム；セファピリンナトリウム；セフラジン；セトシクリン塩酸塩；セトフェ  
 ニコール；クロラムフェニコール；クロラムフェニコールパルミテート；クロラムフェニ  
 コールパントテネート複合体；クロラムフェニコールナトリウムスクシネート；クロルヘ  
 キシジンホスファニレート；クロロキシレノール；クロルテトラサイクリンピサルフェー  
 ト；クロルテトラサイクリン塩酸塩；シノキサチン；シプロフロキサチン；シプロフロキ  
 サチン塩酸塩；シロマイシン；クラリスロマイシン；クリナフロキサチン塩酸塩；クリ  
 ンダマイシン；クリンダマイシン塩酸塩；クリンダマイシンパルミテート塩酸塩；クリン  
 ダマイシンリン酸塩；クロファジミン；クロキサシリンベンザチン；クロキサシリンナト  
 リウム；クロキシキン；コリスチメセートナトリウム；コリスチン硫酸塩；クメルマイシ  
 ン；クメルマイシンナトリウム；シクラシリン；シクロセリン；ダルホプリスチン；ダブ  
 ソン；ダブトマイシン；デメクロシクリン；デメクロシクリン塩酸塩；デメシクリン；デ  
 ノフンギン；

20

30

## 【0102】

ジアベリジン；ジクロキサシリン；ジクロキサシリンナトリウム；ジヒドロストレプトマ  
 イシン硫酸塩；ジピリチオン；ジリスロマイシン；ドキシシクリン；ドキシシクリンカル  
 シウム；ドキシシクリンホスファテックス；ドキシシクリンヒクレート；ドロキサチンナ  
 トリウム；エノキサチン；エピシリン；エピテトラサイクリン塩酸塩；エリスロマイシン  
 ；エリスロマイシンアシストレート；エリスロマイシンエストレート；エリスロマイシン  
 エチルスクシネート；エリスロマイシングルセブテート；エリスロマイシンラクトピオネ  
 ート；エリスロマイシンプロピオネート；エリスロマイシンステアレート；エタムブトール  
 塩酸塩；エチオナミド；フレロキサチン；フロキサシリン；フルダラニン；フルメキン  
 ；ホスホマイシン；ホスホマイシントロメタミン；フモキシシリン；フラゾリウムクロリ  
 ド；フラゾリウムタータレート；フシデートナトリウム；フシジン酸；ゲンタマイシン硫  
 酸塩；グロキシモナム；グラミシジン；ハロプロギン；ヘタシリン；ヘタシリンカリウム  
 ；ヘキセジン；イバフロキサチン；イミペネム；イソコナゾール；イセパミシン；イソニ  
 アジド；ジョサマイシン；カナマイシン硫酸塩；キタサマイシン；レボフラルタドン；レ

40

50

ボプロピルシリンカリウム；レキシスロマイシン；リンコマイシン；

【0103】

リンコマイシン塩酸塩；ロメフロキサチン；ロメフロキサチン塩酸塩；ロメフロキサチンメシレート；ロラカルベフ；マフェニド；メクロシクリン；メクロシクリンスルホサリチレート；メガロマイシンリン酸カリウム；メキドックス；メロペネム；メタサイクリン；メタサイクリン塩酸塩；メタナミン；メタナミンヒップレート；メタナミンマンデレート；メチシリンナトリウム；メチオプリム；メトロニダゾール塩酸塩；メトロニダゾールリン酸塩；メズロシリン；メズロシリンナトリウム；ミノサイクリン；ミノサイクリン塩酸塩；ミリンカマイシン塩酸塩；モネンシン；モネンシンナトリウム；ナフシリンナトリウム；ナリジキセートナトリウム；ナリジキシ酸；ナタマイシン；ネブラマイシン；ネオマイシンパルミテート；ネオマイシン硫酸塩；ネオマイシンウンデシレネート；ネチルマイシン硫酸塩；ニュートラマイシン；ニフラデン；ニフラルデゾン；ニフラテル；ニフラトロン；ニフルダジル；ニフリミド；ニフルピリノール；ニフルキナゾール；ニフルチアゾール；ニトロサイクリン；

10

【0104】

ニトロフランチン；ニトロミド；ノルフロキサチン；ノボピオシンナトリウム；オフロキサチン；オルメトプリム；オキサシリンナトリウム；オキシモナム；オキシモナムナトリウム；オキシソニン酸；オキシテトラサイクリン；オキシテトラサイクリンカルシウム；オキシテトラサイクリン塩酸塩；パルジマイシン；パラクロロフェノール；パウロマイシン；ペフロキサチン；ペフロキサチンメシレート；ペナメシリン；ペニシリンGベンザチン；ペニシリンGカリウム；ペニシリンGプロカイン；ペニシリンGナトリウム；ペニシリンV；ペニシリンVベンザチン；ペニシリンVヒドラバミン；ペニシリンVカリウム；ペンチジドンナトリウム；フェニルアミノサリチレート；ピペラシリンナトリウム；ピルベニシリンナトリウム；ピリジシリンナトリウム；ピルリマイシン塩酸塩；ピバンピシリン塩酸塩；ピバンピシリンパモエート；ピバンピシリンプロベネート；ポリマイキシンスル酸塩；ポルフィロマイシン；プロピカシン；ピラジンアミド；ピリチオン亜鉛；キンデカミンアセテート；キヌプリスチン；ラセフェニコール；ラモブラニン；ラニマイシン；レロマイシン；

20

【0105】

レプロマイシン；リファブチン；リファメタン；リファメキシル；リファミド；リファンピン；リファペンチン；リファキシミン；ロリテトラサイクリン；ロリテトラサイクリンニトレート；ロサラマイシン；ロサラマイシンブチレート；ロサラマイシンプロピオネート；ロサラマイシンナトリウムホスフェート；ロサラマイシンステアレート；ロソキサチン；ロキサルソン；ロキシスロマイシン；サンサイクリン；サンフェトリネムナトリウム；サルモキシシリン；サルピシリン；スコパフンギン；シソマイシン；シソマイシン硫酸塩；スパーフロキサチン；スベクチノマイシン塩酸塩；スピラマイシン；スタリマイシン塩酸塩；ステッフィマイシン；ストレプトマイシン硫酸塩；ストレプトニコツイド；スルファベンズ；スルファベンズアミド；スルファセトアミド；スルファセトアミドナトリウム；スルファシチン；スルファジアジン；スルファジアジンナトリウム；スルファドキシリン；スルファレン；スルファメラジン；スルファメーター；スルファメタジン；スルファメチゾール；スルファメトキサゾール；スルファモノメトキシリン；スルファモキソール；スルファニレート亜鉛；スルファニトラン；スルファサラジン；スルファソミゾール；スルファチアゾール；スルファザメト；スルフィソキサゾール；

30

40

【0106】

スルフィソキサゾールアセチル；スルフィソキサゾールジオラミン；スルホミキシリン；スロペネム；スルタミシリン；サンシリンナトリウム；タランピシリン塩酸塩；テイコブラニン；テマフロキサチン塩酸塩；テモシリン；テトラサイクリン；テトラサイクリン塩酸塩；テトラサイクリンリン酸塩複合体；テトロキソプリム；チアンフェニコール；チペンシリンカリウム；チカルシリクレシルナトリウム；チカルシリンナトリウム；チカルシリナーナトリウム；チクラトン；チオドニウムクロリド；トブラマイシン；トブラマイ

50



シン硫酸塩；トスフロキサチン；トリメトプリム；トリメトプリム硫酸塩；トリスルファ  
ピリミジン；トロレアンドマイシン；トロスペクトマイシン硫酸塩；チロスリシン；バン  
コマイシン；バンコマイシン塩酸塩；ビルジニアマイシン；およびゾルバマイシン。

# 【0107】

本発明は、脂肪族アミン - 抗癌薬剤の調製および使用を含む。本発明において有用な化合物は、抗癌カクテルの形態で送達されてもよい。抗癌カクテルは、本発明において有用な任意の一つの化合物と他の抗癌剤、例えば抗癌薬、サイトカイン、および/または補充性増強剤との混合物である。癌の治療におけるカクテルの使用は通常のものである。この態様においては、一般的な投与媒体（例えば、ピル、錠剤、インプラント、注射可能溶液等）が、本発明において有用な脂肪族アミン - 抗癌薬剤複合体および/または補充性増強剤の両方を含む。

10

# 【0108】

抗癌剤は以下の抗悪性腫瘍剤を含むが、これには限定されない：アシピシン；アクリルピ  
シン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アドリアマイシン；アルデスロ  
イキン；アリトレチノイン；アロプリノールナトリウム、アルトレタミン；アンボマイシ  
ン；アメタントロンアセテート；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール  
；アノナセウスアセトゲニンス；アントラマイシン；アシミシン；アスパラギナーゼ；ア  
スペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；  
ベキサロテン；ビカルタミド；ビスアントレン塩酸塩；ビスナフィドジメシレート；ビゼレ  
シン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナーナトリウム；プロピリミン；プラタシン；ブス  
ルファン；カベルゴリン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー  
；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール  
；セレコキシブ；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；クリ  
スナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；DACA（N  
- [2 - (ジメチルアミノ)エチル]アクリジン - 4 - カルボキサミド）；ダクチノマイ  
シン；

20

# 【0109】

ダウノルピシン塩酸塩；ダウノマイシン；デシタピン；デニロイキンジフチトックス；デ  
キソーマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジクオン；ドセタキセ  
ル；ドキソルピシン；ドキソルピシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンシト  
レート；ドロモスタノロンプロピオネート；ズアゾマイシン；エダトレキサート；エフロ  
ルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン  
；エビルピシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルピシン塩酸塩；エストラムスチン；エス  
トラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エチオード化油 I 131；エトボシド  
；エトボシドリリン酸塩；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチ  
ニド；フロキサリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；5 - FdUMP；フ  
ルロシタピン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；FK - 317；FK - 973；  
FR - 66979；FR - 900482；ゲムシタピン；ゲムシタピン塩酸塩；ゲムツズ  
マブオゾガミシン；金Au198；ゴセレリンアセテート；グアナコーン；ヒドロキシ尿  
素；イダルピシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；インターフェロン - 2a；

30

40

# 【0110】

インターフェロン - 2b；インターフェロン - n1；インターフェロン - n3；イ  
ンターフェロン - Ia；インターフェロン - Ib；イプロプラチン；イリノテカン塩  
酸塩；ランレオチドアセテート；レトロゾール；ロイプロリドアセテート；リアロゾール  
塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロ  
コール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；メゲストロールアセテート；メレンゲス  
トロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート  
；メトトレキサートナトリウム；メトキサレン；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド  
；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；  
マイトマイシンC；マイトスパー；ミトタン；マイトキサントロン塩酸塩；マイコフェノ

50

ール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オブレルベキン；オーマプラチン；オキシスラン；バクリタキセル；パミドロナートジナトリウム；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；パーホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポーファイマーナトリウム；ポーフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；プロマイシン；プロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；リツキシマブ；ログレチミド；ロリニアスタチン；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；

【0111】

サマリウムノレキシドロナム；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；スクアモシン；スクアモタシン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；塩化ストロンチウム  $Str 89$ ；スロフェヌル；タリソマイシン；タキサン；タキソイド；テコガラナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チミタク；チアゾフリン；チラバザミン；トムデックス；TOP-53；トポテカン塩酸塩；トレミフェンクエン酸塩；トラスツズマブ；トレストロンアセテート；トリシリピンリン酸塩；トリメトレキセート；トリメトレキセートグルクロネート；トリプトレリン；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデパ；バルルピシン；バプレオチド；バーテポルフィン；ピンブラスチン；ピンブラスチン硫酸塩；ピンクリスチン；ピンクリスチン硫酸塩；ピンデシン；ピンデシン硫酸塩；ピネピジン硫酸塩；ピングリシネート硫酸塩；ピンロイロシン硫酸塩；ピノレルピンタータレート；ピンロシジン硫酸塩；ピンゾリジン硫酸塩；ボロゾール；ゼニプラチン；

10

20

【0112】

ジノスタチン；ゾルピシン塩酸塩；2-クロロデオキシアデノシン；2'-デオキシホルマイシン；9-アミノカンプトテシン；ラルチトレキセド；N-プロパルギル-5,8-ジデアザホル酸；2-クロロ-2'-アラビノ-フルオロ-2'-デオキシアデノシン；2-クロロ-2'-デオキシアデノシン；アニソマイシン；トリコスタチンA；hPRL-G129R；CEP-751；リノミド；硫黄マスタード；窒素マスタード（メクロレタミン）；シクロホスファミド；メルファラン；クロラムブシル；イホスファミド；ブスルファン；N-メチル-N-ニトロソウレア（MNU）；N,N'-ビス（2-クロロエチル）-N-ニトロソウレア（BCNU）；N-（2-クロロエチル）-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソウレア（CCNU）；N-（2-クロロエチル）-N'-（トランス-4-メチルシクロヘキシル-N-ニトロソウレア（MeCCNU）；N-（2-クロロエチル）-N'-（ジエチル）エチルホスホネート-N-ニトロソウレア（ホテムスチン）；ストレプトゾトシン；ジアカルバジン（DTIC）；マイトゾロミド；テモゾロミド；チオテパ；マイトマイシンC；AZQ；アドゼレシン；シスプラチン；カルボプラチン；オーマプラチン；オキサリプラチン；C1-973；DWA2114R；JM216；JM335；ビス（白金）；トムデックス；アザシチジン；シタラピン；ゲムシタピン；6-メルカプトプリン；6-チオグアニン；ヒポキサンチン；テニポシド9-アミノカンプトテシン；トポテカン；CPT-11；ドキソルピシン；ダウノマイシン；エピルピシン；ダルピシン；マイトキサントロン；ロソキサントロン；ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）；アムサクリン；ピラゾロアクリジン；すべてトランスのレチノール；14-ヒドロキシ-レトロ-レチノール；すべてトランスのレチノイン酸；N-（4-ヒドロキシフェニル）レチンアミド；13-シスレチノイン酸；3-メチルTTNEB；9-シスレチノイン酸；フルダラビン（2-F-アラ-AMP）；および2-クロロデオキシアデノシン（2-Cda）。

30

40

【0113】

その他の抗悪性腫瘍化合物は以下を含むが、これには限らない：20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクリラルピシン；アシルフルベン；アデシベノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴ

50

ニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリ  
ン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホ  
リド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背  
側化形態形成タンパク質1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；抗ネオプラス  
トン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺  
伝子調節剤；アポトーシス調節剤；アプリン酸；アラ - C D P - D L - P T B A；アルギ  
ニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1  
；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；  
バックチンIII誘導体；パラノール；パチマスタット；B C R / A B L アンタゴニスト  
；

10

## 【0114】

ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレチン  
；ベータクラマイシンB；ベツリン酸；b F G F 阻害剤；ピカルタミド；ビスアントレン  
；ビスアジリジニルスベルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；プレフレ  
ート；プレオマイシンA<sub>2</sub>；プレオマイシンB<sub>2</sub>；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニ  
ンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体（例え  
ば、10 - ヒドロキシカンプトテシン）；カナリボックスIL - 2；カペシタビン；カ  
ルボキサミドアミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；C a R e s t M3  
；C A R N 7 0 0；軟骨由来阻害剤；カーゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（I C O S  
）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリンス；クロロキノキサ  
リンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類  
似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA  
4；コンプレタスタチン類似体；

20

## 【0115】

コナゲニン；クランベシジン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフ  
ィシンA誘導体；キュラチンA；シクロペンタントラキノン；シクロプラタム；シペマイ  
シン；シタラビンオクホスフェート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；  
デシタビン；デヒドロジデムニンB；2'デオキシコホルマイシン（D C F）；デスロレ  
リン；デキシホスファミド；デキシラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデム  
ニンB；ジドックス；ジエチルノルスベルミン；ジヒドロ - 5 - アザシチジン；ジヒドロ  
タキソール、9 - ；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ジスコデルモリド；  
ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；  
デュオカルマイシンS A；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；  
エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エポチロン（A、R = H；B、  
R = M e）；エピチロン；エピステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニ  
スト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；エトボシド；エトボシド4' - リ  
ン酸塩（エトボホス）；エクセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニ  
ド；フィルグラスチム；

30

## 【0116】

フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；  
フルオロダウノルニシン塩酸塩；ホルフェニメックス；ホルメスタン；ホストリエシン；  
ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリッ  
クス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレ  
グリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ホモハリングトニン（H H T）；ヒペリシン  
；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモホシン；イ  
ロマスタット；イミダゾアクリドン；イミキモド；免疫賦活薬ペプチド；インシュリン様  
成長因子 - 1 受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インター  
ロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルピシン；イボメアノール、4 - ；イリノテカ  
ン；イロブラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリリンB；イ  
タセトロン；ジャスブラキノリド；カハラリドF；ラメラリン - N トリアセテート；

40

50

## 【0117】

ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；レンチナン硫酸塩；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；ロイプロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリピン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；溶菌ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテインナーゼ阻害剤；メノガリル；メルパロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二重鎖RNA；マイトラシン；マイトグアゾン；マイトラクトール；マイトマイシン類似体；マイトナフィド；マイトトキシン線維芽細胞成長因子-サポリン；マイトキサントロン；モファロテン；

10

## 【0118】

モルグラモスチム；モノクローナル抗体ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン；モノホスホリル脂質A+ミオバクテリウム細胞壁sk；モピダモール；多重薬剤耐性遺伝子阻害剤；多重腫瘍サプレッサー1に基づく療法；マスタート抗癌剤；マイカペロキシドB；ミコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N-アセチルジナリン；N-置換ペンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロキソン+ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナートグラスチン；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；酸化窒素調節剤；ニトロキシド酸化防止剤；ニトルリン；O6-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オndanセトロン；オndanセトロン；オラチン；経口サイトカイン誘発剤；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサノマイシン；パクリタキセル類似体；パクリタキセル誘導體；パラウアミン；パルマイトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；

20

## 【0119】

バゼリブチン；ベガスパルガーゼ；ベルデシン；ペントサンポリ硫酸塩ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアミン；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピン塩酸塩；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金-トリアミン錯体；ポドフィロトキシシン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プロピルピスアクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAに基づく免疫調節剤；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン複合体；rafアンタゴニスト；

30

## 【0120】

ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファーマネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；デメチル化レチリブチン；レニウムRe186エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビジノンB1；ルボキシル；サフィンゴール；セントピン；SarCNU；サルコフェトールA；サルグラモスチム；模擬Sdi1；セムスチン；センセンス由来阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；情報伝達阻害剤；情報伝達調節剤；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ナトリウムボロキアプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパーホシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト

40

50

；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオダイド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；

# 【0121】

テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラスチン；サリドマイド；チオコラリン；トロンボポイエチン；模擬トロンボポイエチン；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオブルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トポテカン；トポセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメックス；泌尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バブレオチド；バリオリンB；ベクターシステム、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ピノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシン；ポロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンスチマラメル。

10

# 【0122】

他の抗癌剤は、これに限定するものではないが、抗増殖剤（例えば、イソチオン酸ピリトレキシム）、抗前立腺肥大剤（例えば、シトグルシド）、良性前立腺肥大治療剤（例えば、塩酸タムスロシン）、前立腺肥大阻害剤（例えば、ペントモン）、および以下の放射性剤を含む：フィブリノーゲンI125；フルデオキシグルコースF18；フルオロドーパF18；インシュリンI125；インシュリンI131；イオベングアンI123；ヨージパミドナトリウムI131；ヨードアンチピリンI131；ヨードコレステロールI131；ヨードヒップレートナトリウムI123；ヨードヒップレートナトリウムI125；ヨードヒップレートナトリウムI131；ヨードピラセツトI125；ヨードピラセツトI131；イオフェタミン塩酸塩I123；イオメチンI125；イオメチンI131；イオタラメートナトリウムI125；イオタラメートナトリウムI131；イオチロシンI131；リオチロニンI125；リオチロニンI131；メリソプロールアセテートHg197；メリソプロールアセテートHg203；メリソプロールHg197；セレノメチオニンSe75；

20

# 【0123】

テクネチウムTc99m三硫化アンチモンコロイド；テクネチウムTc99mピシセート；テクネチウムTc99mジソフェニン；テクネチウムTc99mエチドロネート；テクネチウムTc99mエクサメタジウム；テクネチウムTc99mフリホスミン；テクネチウムTc99mグルセブテート；テクネチウムTc99mリドフェニン；テクネチウムTc99mメブロフェニン；テクネチウムTc99mメドロネート；テクネチウムTc99mメドロネート二ナトリウム；テクネチウムTc99mメリチアチド；テクネチウムTc99mオキシドロネート；テクネチウムTc99mペンテテート；テクネチウムTc99mペンテテートカルシウム三ナトリウム；テクネチウムTc99mセスタミビ；テクネチウムTc99mシボロキシム；テクネチウムTc99mスッシマー；テクネチウムTc99m硫黄コロイド；テクネチウムTc99mテボロキシム；テクネチウムTc99mテトロホスミン；テクネチウムTc99mチアチド；チロキシニンI125；チロキシニンI131；トルボピドンI131；トリオレインI125；およびトリオレインI131。

30

40

# 【0124】

抗癌剤補充性増強剤も脂肪族アミン部分と複合してよい。かかる剤は以下を含むが、これには限定しない：三環系抗うつ薬（例えば、イミプラミン、デシプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、トリミプラミン、ドキセピン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピンおよびマプロチリン）；非三環系抗うつ薬（例えば、サートラリン、トラゾドンおよびシタロプラム）；Ca<sup>++</sup>アンタゴニスト（例えば、ベラパミル、ニフェジピン、ニトレンジピンおよびカロベリン）；カルモジユリン阻害剤（例えば、プレニルアミン、トリフルオロベラジンおよびクロミプラミン）；アンホテリシンB；トリパラ

50

ノール類似体（例えば、タモキシフェン）；抗不整脈薬（例えば、キニジン）；抗高血圧薬（例えば、レセルピン）；チオール枯渇剤（例えば、ブチオニンおよびスルホキシミン）並びに多重薬剤耐性低減剤、例えばクレマホルＥＬ。本発明の化合物はまた、顆粒球コロニー刺激因子などのサイトカインと共に投与することができる。

#### 【 0 1 2 5 】

好ましい抗癌剤（幾つかはカッコ内にＭＴＤの値と共に示す）は以下を含むが、これには限定しない：アノナセウスアセトゲニン；アシミシン；ロリニアスタチン；グアナコン、スクアモシン、プラタシン；スクアモタシン；タキサン；パクリタキセル（ $225 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；ゲムシタピン（ $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；メトトレキサート（ $15 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ i.v.} + \text{leuco.} < 500 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ i.v. w/o leuco.}$ ）；FR - 900482；FK - 973；3，FR - 66979；FK - 317；5 - FU（ $500 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \times 5 \text{ 日間}$ ）；FUDR（マウスにおいて $100 \text{ mg} / \text{kg} \times 5$ 、ヒトにおいて $0.6 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日 i.a.}$ ）；FdUMP；ヒドロキシウルカ（男性において $35 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ ）；ドセタキセル（ $60 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；ジスコデルモリド；エポチロン類；ピンクリスチン（ $1.4 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；ピンブラスチン（段階的に増加： $3.3 \sim 11.1 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、または、稀に $18.5 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；ピノレルピン（ $30 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{週}$ ）；メタバク；イリノテカン（対象の反応に応じて $50 \sim 150 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $1 \times / \text{週}$ ）；SN - 38（イリノテカンより $\sim 100$ 倍以上効き目が強い）；10 - OHカンプト；トポテカン（ヒトにおいて $1.5 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、 $1 \times \text{ i.v. LD}_{10}$ マウス =  $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；エトポシド（男性において $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；アドリアマイシン；フラボピリドール；シス - Pt（男性において $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；カルボ - Pt（男性において $360 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；プレオマイシン（ $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；マイトマイシンC（ $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；ミトラマイシン（ $30 \mu\text{g} / \text{kg}$ ）；カペシタピン（経口にて $2.5 \text{ g} / \text{m}^2$ ）；シタラビン（ $100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ ）；2 - Cl - 2' デオキシアデノシン；フルダラビン -  $\text{PO}_4$ （ $25 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、 $\times 5 \text{ 日間}$ ）；マイトキサントロン（ $12 \sim 14 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；ミトゾロミド（ $> 400 \text{ mg} / \text{m}^2$ ）；ペントスタチン；およびトムデックス。

10

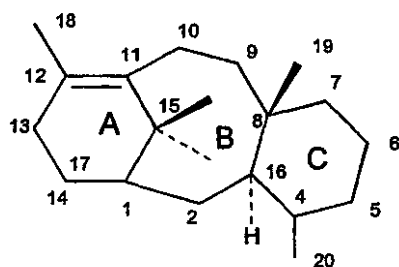
20

#### 【 0 1 2 6 】

特に好ましい薬剤はタキサンを含む。本明細書中で用いるタキサンは、随意のメチル基とともに示された次の三環（A、B、およびC）炭素原子結合性ネットワーク：

#### 【 化 3 0 】

30



を有する分子であり、炭素 - 炭素多重結合、置換基、官能基、および追加の環、を含んでもよい。タキサンは従来、上の式に示すように番号付けされている。

40

#### 【 0 1 2 7 】

タキソイドは、構造的にタキサンと関連する分子であって、上記のタキサン炭素原子結合性ネットワークが次のような特徴、例えば、1または2以上の炭素環式環の開裂、炭素置換基の欠失または添加、通常は互いに結合していない炭素原子の結合、通常互いに結合している炭素原子の分離、または、タキサン炭素原子結合性ネットワークに対するその他の再構成または調節、により変更されているが、しかし、タキサン炭素原子結合性ネットワークに特有の1または2以上の構造的特徴が保存されている、前記分子である。

#### 【 0 1 2 8 】

パクリタキセルおよびドセタキセルは両者ともタキサンであり、本発明の好ましい抗癌薬剤である。本発明に有用で好ましい薬剤はフラボピリドールであり、これはタキサンでは

50

ない抗癌薬剤である。

本明細書中で用いる「アノナセウスアセトゲニン」は、以下のNADH：ユビキノン酸化還元酵素の阻害剤を含むが、これには限定されない：アシミシン(CAS Reg. No. 102989-24-2)、ロリニアスタチン＝アシミシン(CAS Reg. No. 157966-79-5)、グアナコン(CAS Reg. No. 212616-61-0)、スクアモシン＝アシミシン(CAS Reg. No. 120298-30-8)、プラタシン＝アシミシン(CAS Reg. No. 123123-32-0)、およびスクアモタシン＝アシミシン(CAS Reg. No. 174158-66-8)。

本明細書中で用いるマイトマイシンは非常に有効なDNA架橋剤化合物の族であり、マイトマイシンC、FR-66979、FR-900482、FK-973、およびFK-317を含むが、これには限定されない。

10

#### 【0129】

有効量の本発明の複合体を、薬剤による治療が必要な対象に投与する。かかる対象およびかかる量は、当業者が決定することができる。例えば、抗増殖治療が必要な対象は、哺乳類の増殖性疾患(例えば、癌)と診断された、またはそれに罹患している疑いのある、罹患しつつある、または罹患しつつある疑いのある対象を含む。増殖性疾患に罹患している疑いのある対象の同定方法は、物理的検査、生検、対象の家族の病歴、対象の病歴、または幾つかの画像検査例えばマンモグラフィ、磁気共鳴映像法、磁気共鳴分光法、またはポジトロン放射断層撮影法などを含んでよい。増殖性疾患の診断方法および臨床的描写(clinical delineation)は医学分野の当業者によく知られている。

20

#### 【0130】

有効量とは、治療を施される特定の症状の発症を遅延させる、進行を抑制する、または発症と進行を完全に止める、またはその診断をするのに必要な量を意味する。例えば、癌の治療に有効な量とは、生体内での哺乳類の癌細胞の増殖を阻害する、遅延させる、または増殖のスピードを下げるのに必要な量である。

対象に投与された場合、有効量は当然以下の項目に依存する：治療を施す特定の症状；症状の重篤度；年齢、身体の状態、サイズおよび体重を含む個々の対象のパラメータ；併用療法；治療頻度；および投与様式。これらのファクターは当業者に既知であり、通常の実験の範囲で対応可能である。一般に、最大用量、すなわち適切な医学的判断による最大安全用量、を用いるのが好ましい。

30

#### 【0131】

任意の治療化合物についての最大許容用量(MTD)は、この臨床的評価の一部として同定される。例えば、第I相試験は、試験化合物の最大許容用量、用量制限毒性(DLT)および薬物動態の決定を含むことができる。本明細書中で用いる「最大許容用量」は、成人の患者が、特定の疾患または症状を治療するために安全に摂取することができる、薬剤の最大の用量のことである。従って、食品医薬品局(FDA)により承認された任意の治療化合物についてのMTDは、公的な記録の問題として当業者に知られている。すべての特定の治療化合物についてのMTDは、その配合(例えば、注射可能な配合物、移植可能な生体内破壊性ポリマー配合物、経口配合物)、送達の経路(例えば、静脈内、経口、腫瘍内)、送達の様式(例えば、注入、ボラス注射)、投与スケジュール(例えば、毎時、毎日、毎週)等に従って変化し得る。MTDは、しばしば、薬物を投与された対象の50%が用量制限毒性を発生する最高の用量レベルとして定義される。医師用卓上参考書(PDR)において見いだされる抗腫瘍薬剤についての用量は、これらの剤についてのMTDとして定義される。MTDは、さらに、単一の剤として用いられ、MTDを変化させるために加えられる追加の細胞的、遺伝子的、薬学的またはその他の剤を含まない薬剤(抗腫瘍剤を含む)についての用量のみを含む。臨床的に関連する、および一般的に受け入れられている他の定義は、当業者に知られている。

40

#### 【0132】

最大許容用量の測定は、対象の重量あたりの薬剤の重量、体表面積あたりの薬剤の重量等として表現することができる。抗癌剤化合物のMTDは、しばしば体表面積の平方メートル

50

ルあたりの重量 ( $\text{mg} / \text{m}^2$ ) として表現される。例えば、ヒトにおけるパクリタキセル注入についての MTD は、 $225 \text{ mg} / \text{m}^2$  である。最もしばしば用いられる臨床的許容用量は、 $175 \text{ mg} / \text{m}^2$  である。MTD はまた、時間成分に対する用量、例えば 1 日あたり体表面積あたり薬剤の重量として表現することができる。

#### 【0133】

ヒト臨床試験を受けていないかまたはヒトにおける MTD の決定を何も受けていない治療 (例えば、実験的または高い毒性の化合物) について、当業者は、動物モデルを用いることにより MTD を推定することができる。動物における MTD の計算は、多くの生理学的なパラメーター、例えば死、特定の毒性、薬剤誘発重量損失等に基づくことができる。死をエンドポイントとして用いると、MTD は、ある試験動物について試験群の各々の成員が生存した用量である。毒性をエンドポイントとして用いると、MTD は、中程度であるが重篤ではない毒性が観察された用量である。重量損失をエンドポイントとして用いると、MTD は、それ以上では体重に一定の百分率変化が誘発される用量である。動物モデルおよび種々のエンドポイントを用いて MTD を決定する他の方法は、当業者に知られている。治療化合物についての動物の MTD とヒトの MTD の間の相関は、薬学の業界における慣例である。

10

#### 【0134】

例えば、DHA とパクリタキセル (タキソプレキシン (登録商標)) との複合体の動物 (マウス、ラットおよびイヌ) における最大許容用量は、パクリタキセル単独よりも約 4 ~ 5 倍大きい (重量比)、またはパクリタキセル単独よりも約 3 ~ 4 倍大きい (モル比) 値を有することが決定された。

20

#### 【0135】

本発明の一つの観点においては、対象は抗ウィルス剤による治療の必要を有する。当業者は、医学業界においてウィルス感染症の治療に用いられる種々の抗ウィルス剤をよく理解している。かかる剤はヌクレオシド類似体、ノンヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤を含むが、これに限定はせず、例えば以下を含む：アセマンナン；アシクロビル；アシクロビルナトリウム；アデフォビル；アロブジン；アルビルセプトスドトックス；アマンタジン塩酸塩；アラノチン；アリルドン；アテビルジンメシレート；アブリジン；シドホビル；シパンフィリン；シタラビン塩酸塩；デラビルジンメシレート；デスシクロビル；ジダノシン；ジソキサリル；エドクスジン；エンビラデン；エンビロキシム；ファムシクロビル；ファモチン塩酸塩；フィアシタピン；フィアルリジン；ホサリレート；ホスカルネットナトリウム；ホスホネットナトリウム；ガンシクロビル；ガンシクロビルナトリウム；イドクスリジン；インジナビル；ケトキサリル；ラミブジン；ロブカビル；メモチン塩酸塩；メチサゾン；ネルフィナビル；ネビラピン；ペンシクロビル；ピロダビル；リバピリン；リマンタジン塩酸塩；リトナビル；サキナビルメシレート；ソマンタジン塩酸塩；ソリブジン；スタトロニン；スタブジン；チロロン塩酸塩；トリフルリジン；バラシクロビル塩酸塩；ビダラビン；ビダラビンリン酸塩；ビダラビンリン酸ナトリウム；ピロキシム；ザルシタピン；ジドブジン；ジンピロキシムおよびインテグラーゼ阻害剤。

30

#### 【0136】

したがって本発明は、ウィルス感染症に罹患している、罹患している疑いのある、罹患しつつある、または罹患しつつある疑いのある対象、の治療に関連して用いられ、ウィルス感染症は例えば HIV などのレトロウィルス感染症を含む。本発明の好ましい抗ウィルス剤はアデフォビルである。アデフォビル、[9 - (2 - ホスホノメチオキシエチル) アデニン (PMEA)] は、他の使用の中で逆転写酵素阻害剤として有用なことが示された、ヌクレオチド類似体である。

40

#### 【0137】

ウィルスの場合の有効量とは、ウィルス感染症の発症を遅延させる、進行を抑制する、または発症と進行を完全に止めるのに必要な量を意味する。特定の態様においては感染症はレトロウィルス感染症であり、さらに特定の態様においては HIV である。一般に、有効

50



量とは、ウイルス感染症の症状または生理学的（例えば、免疫学的またはウイルス学的）特徴であって、本発明の治療を行わなければウイルス感染症に罹った対象に生じたであろう前記症状および特徴を抑制するのに必要な量を言う。ウイルス感染症の緩和を評価するのに幾つかのパラメータを用いてもよく、パラメータは以下を含む：例えば、治療前の対象のパラメータと比較して、治療しない対象と比較して、または、カクテルによる治療の場合は、抗ウイルス剤のみによって治療されたウイルス感染症対象（すなわち、本発明の複合体を用いた治療を行わない対象）と比較して、抑制されたウイルスの複製、CD4 + T細胞数の減少の抑制、CD4 + T細胞数の安定化またはその増加、および/またはウイルス負荷の増加の抑制またはその減少。これらのパラメータは、ELISA、ポリメラーゼ連鎖反応（PCRおよびRT-PCR）、およびフローサイトメトリーを含む標準の診断方法を用いて監視可能である。

10

#### 【0138】

本発明の一つの観点によれば、精神疾患の対象を治療する。当業者は、医学業界において統合性失調症などの精神疾患の治療に用いられる種々の抗精神病薬をよく理解している。抗精神病薬は以下を含むが、これには限定されない：アセトフェナジンマレエート；アレन्テモール臭化水素酸塩；アルベルチン；アザペロン；パテラピンマレエート；ベンペリドール；ペンジンドピリン塩酸塩；プロホキシシン；ブロンペリドール；ブロンペリドールデカノエート；ブタクラモール塩酸塩；ブタペラジン；ブタペラジンマレエート；カーフェナジンマレエート；カーボトロリン塩酸塩；クロルプロマジン；クロルプロマジン塩酸塩；クロルプロチキセン；シンペレン；シントリアミド；クロマ克蘭リン酸塩；クロペンチキソール；クロピモジド；クロピパザンメシレート；クロロペロン塩酸塩；クロチアピン；クロチキアミドマレエート；クロザピン；シクロフェナジン塩酸塩；ドロペリドール；エタゾレート塩酸塩；フェニミド；フルシンドール；フルメザピン；フルフェナジンデカノエート；フルフェナジンエナンテート；フルフェナジン塩酸塩；フルスピペロン；フルスピリレン；フルトロリン；ゲボトロリン塩酸塩；ハロペミド；ハロペリドール；ハロペリドールデカノエート；イロペリドン；イミドリン塩酸塩；レンペロン；マザパーチンスクシネート；メソリダジン；メソリダジンベシレート；

20

#### 【0139】

メチアピン；ミレンペロン；ミリパーチン；モリンドン塩酸塩；ナラノール塩酸塩；ネフルモジド塩酸塩；オカペリドン；オランザピン；オキシペロミド；ペンフルリドール；ペンチアピンマレエート；ベルフェナジン；ピモジド；ピノキセピン塩酸塩；ピパンペロン；ピペラセタジン；ピボチアジンパルミテート；ピキンドン塩酸塩；プロクロルペラジンエジシレート；プロクロルペラジンマレエート；プロマジン塩酸塩；クエチアピン；レモキシブリド；レモキシブリド塩酸塩；リスペリドン；リムカゾール塩酸塩；セペリドール塩酸塩；サーチンドール；セトペロン；スピペロン；チオリダジン；チオリダジン塩酸塩；チオチキセン；チオチキセン塩酸塩；チオペリドン塩酸塩；チオスピロン塩酸塩；トリフルオペラジン塩酸塩；トリフルペリドール；トリフルプロマジン；トリフルプロマジン塩酸塩；およびジブラシドン塩酸塩。

30

#### 【0140】

好ましい抗精神病薬は以下を含むが、これには限定しない：ロラゼパム；クロルジアゼボキシド；クロラゼパート；ジアゼパム；アルプラゾラム；ヒドロキシジン；ブスピロン；ベンラファキシン；メホバルピタール；メプロバメート；ドキシピン；ベルフェナジン；ヒドロキシジンパモエート；ベンラファキシン；ミルタザピン；ネファゾドン；ブプロピオン；フェネルジン；トラニルシプロミン；シタロプラム；パラキセフィン；サートラリン；アミトルプチリン；プロトリプチリン；ジバルプロエックス；クロナゼパム；クロザピン；ハロペリドール；ロキサピン；モリンドン；チオチキセン；ピモジド；リスペリドン；クエフィアピン；チオチキセン；オランザピン；クエチアピン；プロクロルペラジン；メソリダジン；トリフルオペラジン；クロルプロマジン；パーフェナジン；およびフルボキサミン。最も好ましい抗精神病薬は、クロザピン；ベンラファキシン；リスペリドン；クエフィアピン；チオチキセン；およびオランザピンを含む。

40

50

## 【0141】

精神疾患の場合の有効量とは、統合性失調症などの精神疾患症状の発症を遅延させる、進行を完全に阻害するまたは進行を抑制する、あるいは発症と進行を完全に止めるのに必要な、単独の用量または複合用量を意味する。一般に、有効量とは、精神疾患症状の陰性症状または陽性症状のどちらかを抑制するのに必要な量であり、好ましくは統合性失調症などの精神疾患症状の陰性症状および陽性症状の両方を抑制するのに必要な量である。統合性失調症の陰性症状および/または陽性症状の抑制は、対象の経時的な標準精神鑑定法により監視することができる。さらに、統合性失調症の症状に付随する脳機能の変化を監視するその他の生理学的方法もまた、症状抑制の監視に用いることができる。例えば、統合性失調症の進行状況は、磁気共鳴映像法(MRI)(例えば、DeLisi et al., (Psychiatry Res. 74(3): 129-140, 1997参照)またはポジトロン放射トモグラフィ(PET)(例えば、Sabri et al., Lancet 349: 1735-1739, 1997; Andreasen et al., Lancet 349: 1730-1734参照)を用いて評価することができる。対象に投与する場合、有効量は当然以下の項目に依存する: 治療を施す特定の症状; 症状の重篤度; 年齢、身体の状態、サイズおよび体重を含む個々の対象のパラメータ; 併用療法; 治療頻度; および投与様式。これらのファクターは当業者に既知であり、通常の実験の範囲で対応可能である。一般に、最大用量、すなわち適切な医学的判断による最大安全用量を用いるのが好ましい。

## 【0142】

一般に用量は、局部的または全身的に所望の薬物レベルを達成するため、適切に調節してもよい。一般に、複合体の1日の経口用量は1日当たり約0.001mg/kgから1000mg/kgであり、好ましくは0.01mg/kgから10mg/kgである。同じ範囲のIV用量も有効であることが期待される。適切な用量範囲の決定は当業者には通常の作業であり、通常の実験のみで決定可能である。かかる用量では対象の反応が不十分である場合は、より高い用量(または有効なより高い用量を、別のより局所的な送達経路にて)を、対象の許容限界の範囲において使用してもよい。例えば24時間の連続的IV用量、または1日に複数の用量もまた、化合物の適切な全身的なレベルを達成すると予想される。

## 【0143】

本明細書中の、抗癌剤、抗ウイルス剤または抗精神病薬化合物を含む医薬製剤および組成物は、随意に他の抗癌剤、抗ウイルス剤または抗精神病薬化合物をそれぞれ含むことができる(カクテル)。以下の配合物、製剤、および組成物は、リポソームの配合の標準方法に従ってリポソームにカプセル封入されてもよいが、そうでない方が好ましい。組成物はまた、ヒトに投与するための医薬製剤の配合に有用な他の成分を含むことができ、それらは、界面活性剤、溶媒、保存剤、希釈剤等を含み、すべて薬学業界においては標準である。

## 【0144】

本発明に使用するのに好適な界面活性剤は、長鎖脂肪酸およびその非水溶性誘導体などの非イオン剤を含む。これらは以下を含む: ラウリルセチルおよびステアリルアミンなどの脂肪族アミン、天然に存在するモノ-、ジ-、およびトリグリセリドなどのグルセリルエステル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビタン、サッカロースおよびコレステロールなどの脂肪族アミンの脂肪酸エステル。エーテル結合を介してアミン基に付加されたポリオキシエチレン基を有する化合物もまた有用である。本発明に特に有用な化合物は、ポリオキシエチレン=ソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレン=グリセロールおよびステロイド性エステルである。特に好ましい界面活性剤は、クレモホルEL(登録商標)およびクレモホルEL-P(登録商標)であり、これらはポリオキシエチル化ひまし油(castor oil)界面活性剤である。

## 【0145】

本明細書に記載の組成物を可溶化するために他の界面活性剤を使用することも考慮する。例えば、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ラウリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、およびモノオレイン酸ソルビタンは、本発明のある態様において有用である

ことが予想される。非イオン界面活性剤はまた、本発明の実用において有用である可能性がある。これらの例としては以下を含むが、これには限定しない：コール酸ナトリウム、ラウリン硫酸ナトリウム、二酸化コール酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、およびラウリン酸カリウム。

#### 【0146】

ある態様においては、無水エタノールを本明細書に記載の組成物における溶媒として用いる。他の態様においては、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は本発明の範囲内である。単純な複合ポリオールもまた好適な溶媒としてよい。さらに、非無水アミンの使用もまた、本発明の範囲において好適としてよい。脂肪族アミン - 抗癌剤、脂肪族アミン - 抗ウィルス剤、脂肪族アミン - 抗精神病薬組成物などの複合体を完全に可溶化するのに適切な溶媒およびその適切な濃度の決定は、当業者の範囲内であり、余分な実験を必要としないことが認識される。

10

#### 【0147】

投与する場合、本発明の配合物は薬学的に許容し得る組成にて適用する。かかる調製物は、通常、塩、緩衝剤、保存剤、相溶性担体、および随意に他の治療用成分を含んでよい。医薬品として用いる場合、塩は薬学的に許容し得るものとするが、しかし薬学的に許容し得えない塩も、それらから薬学的に許容し得る塩を調製するために有利に用いてもよく、これは本発明の範囲から除外しない。かかる薬理学的および薬学的に許容し得る塩は以下の酸から調製した塩を含むが、これには限定されない：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p - トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。また、薬学的に許容し得る塩はアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩として調製することができる。

20

#### 【0148】

好適な緩衝剤は、酢酸および塩（1 ~ 2 % W / V）；クエン酸および塩（1 ~ 3 % W / V）；ならびにリン酸および塩（0 . 8 ~ 2 % W / V）を含む。

好適な保存剤は、塩化ベンザルコニウム（0 . 003 ~ 0 . 03 % W / V）；クロロブタノール（0 . 3 ~ 0 . 9 % W / V）；パラベン（0 . 01 ~ 0 . 25 % W / V）；およびチメロサル（0 . 004 ~ 0 . 02 % W / V）を含む。

#### 【0149】

本発明の活性化合物は、随意に薬学的に許容し得る担体に含まれる本発明の複合体を、治療に有効な量有する薬学的組成物であってよい。本明細書中で用いる用語「薬学的に許容し得る担体」は、1または2以上の適合性固体または液体の充填剤、希釈剤またはカプセル封入物質で、ヒトまたは他の動物に投与するのに好適なものを意味する。用語「担体」は、天然または合成の有機または無機の成分であって、それに活性成分が組み合わされて適用を促進するものを指す。薬学的組成物の成分は、所望の薬学的効果を重大に損ねる相互作用をおこすことなく、本発明の分子およびお互い同士を混合することができる。

30

#### 【0150】

非経口投与に好適な組成物は、有利には、本発明の複合体の無菌調製物を含む。この調製物は既知の方法により処方することができる。タキサンの処方については Taxol: Science and Application, CRC Press, Inc., 2000 Corporate Boulevard, N.W., Boca Raton, FL 33431の第9章に見出すことができる。一般に、タキソールは、6 mg / mlのクレモホルE L（ポリオキシエチル化ひまし油）/エタノールの混合物として処方されており、これを、通常の生理的食塩水または5 %デキストロースで最終体積に希釈する。タクソテアの15 mg / ml溶液はポリソルベート80（ポリオキシエチレン = ソルビタンモノオレエート）/エタノールの混合物中に処方されており、5 %デキストロースで希釈する。

40

#### 【0151】

無菌の調製物はしたがって、無毒性で非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の、無菌溶液または懸濁液であってよい。さらに、無菌の不揮発性油は従来、溶媒または懸濁媒体として用いられている。この目的には、合成のモノまたはジグリセリドを含む任意の無刺

50

激不揮発性油を使用してよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注入剤の調製に用途が見出されている。経口、皮下、静脈内、筋肉内投与等に好適な担体配合物は、文献 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出すことができる。

本明細書中で用いる「対象」は、ヒト、霊長類、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコおよびげっ歯類を意味する。

#### 【0152】

種々の投与経路が利用可能である。選択した特定の様式は、当然、選択した特定の薬剤、治療する病態の重篤度、および治療の有効性に必要な投与量に依存する。本発明の方法は、一般に、医学的に許容できる任意の投与様式、すなわち、臨床的に許容できない副作用を生じることなく活性化合物の有効な濃度を生成する任意の様式を用いて実施することができる。かかる投与様式は、経口、直腸、舌下、局所、鼻内、経皮、または非経口の経路を含む。用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、または注入を含む。静脈内または経口経路が好ましい。

10

#### 【0153】

組成物は、有利には、単位投与量の形態で提供してもよく、製薬業界においてよく知られている任意の方法で調製してよい。全ての方法は、本発明の複合体を、1種または2種以上の補助的な成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に組成物は、液体担体、細かく分割した固体担体、またはその両者に化合物を均一かつ十分に会合させ、次に必要な場合は形を整えて調製する。

20

経口投与に好適な組成物は、カプセル、カシェ剤、錠剤、または薬用ドロップなどの分離した単位で提供することもでき、各々が所定の量の活性化合物を含む。他の組成物としては、水溶液内または、非水溶液、例えばシロップ、エリキシル剤、もしくは乳濁液中の懸濁物を含む。

#### 【0154】

他の送達システムは、時間放出、遅延放出、または持続放出の送達システムを含む。かかるシステムは、本発明の活性化合物の繰り返し投与を回避することができ、対象および医師の便宜を増大させる。多くのタイプの放出送達システムが利用可能であり、当業者に知られている。それらは次のシステムを含む：ポリ乳酸およびポリグリコール酸、ポリ無水物およびポリカプロラクトンなどの重合体に基づくシステム；コレステロール、コレステロールエステルなどのステロールならびに、モノ-、ジ-およびトリグルセリドなどの脂肪酸または中性脂肪を含む脂質である、非重合体システム；ヒドロゲル放出システム；シラスティックシステム；ペプチドに基づくシステム；ワックス被覆、従来のバインダーおよび賦形剤を用いた圧縮錠剤、部分溶解インプラント剤等。さらに、ポンプに基づくハードウェア送達システムも使用可能で、それらの幾つかは移植 (implantation) に適応されている。

30

#### 【0155】

長期持続放出インプラントもまた用いてよい。本明細書中で用いる「長期」放出は、インプラントが、治療レベルの活性成分を少なくとも30日、好ましくは60日間送達するよう構成および調節されていることを意味する。長期持続放出インプラントは当業者によく知られており、上述の放出システムのいくつかを含む。

40

当業者は、通常の実験の範囲において、上記記載の特定の生成物およびプロセスについての非常に多数の均等物を認識することができる。特許請求の範囲には、かかる均等物も含めることを意図している。

#### 【0156】

以下の例は、当業者への指針として提供する。当業者に明らかなように、種々の変更や改変を実施してもよく、それらも本発明の範囲内である。脂肪酸およびアルコールは、Nuc Check Prep, Inc. (エリシアン、MN) から入手した。用いた試薬および溶媒は、例えば、アルドリッチケミカル (ミルウォーキー、WI)、EMサイエンス (シンシナチ、OH) およびVWRサイエンティフィック (ブリッジポート、NJ) などから

50

直ちに入手可能である。

【 0 1 5 7 】

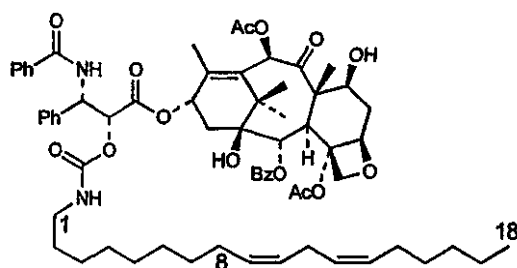
例

例 1 : パクリタキセル複合体の例

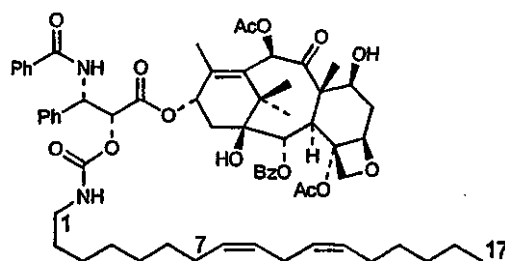
脂肪部分の鎖の長さは、合成方法により決まる。例えば、対応する脂肪酸（および偶数個の炭素分子）から脂肪族アミンを調製すると、一般に奇数個の炭素分子を有する炭素鎖が生成される。代替的に、対応する脂肪アルコール（および偶数個の炭素分子）から脂肪族アミンを調製すると、一般に偶数個の炭素分子を有する炭素鎖が生成される。以下の偶数個および奇数個の炭素原子を脂肪部分に有するパクリタキセル - 脂肪族アミン複合体は、それぞれ本発明の方法に従って調製する：

10

【 化 3 1 】



パクリタキセル、2'-リノレイルカルバメート (C<sub>18</sub>)



パクリタキセル、2'-リノレイルカルバメート (C<sub>17</sub>)

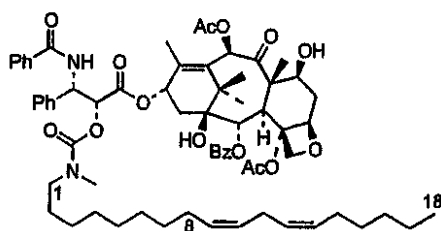
20

【 0 1 5 8 】

例 2 : N - メチル脂肪族アミン複合体の調製

下に示すように、複合体は、脂肪族アミンのアミノ部分の N - メチル基により調製することができ、

【 化 3 2 】



30

これにより内部の自壊型の破壊を防ぐ。N - メチル化脂肪族アミンは、脂肪酸から、本明細書の例および一般の文献 (Yamada F., et al. Heterocycles 1986, 24, 1223および Somei, M., et al. Heterocycles 1987, 26, 895、両者とも参照により本明細書に組み込まれる) に記載の手順を用いて調製することができる。

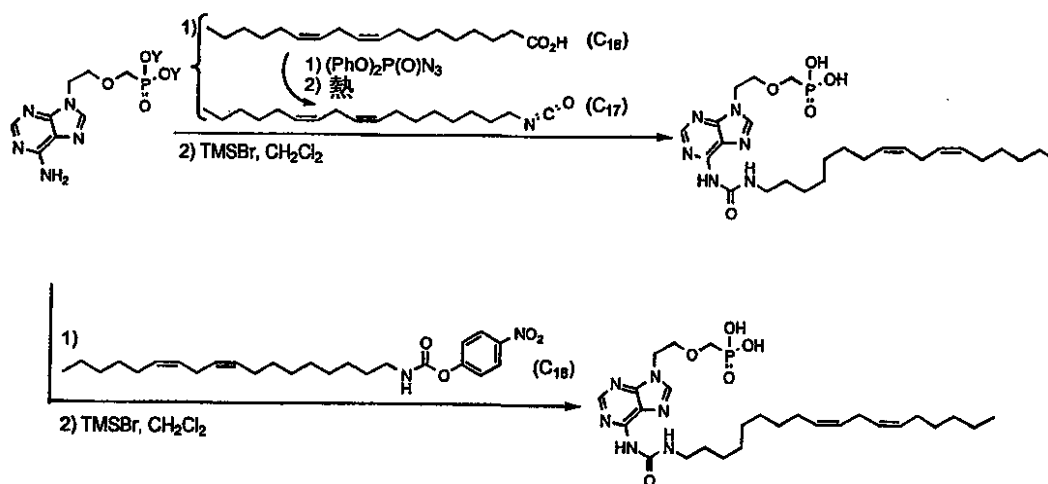
【 0 1 5 9 】

例 3 : ウレア結合を介した脂肪族アミン - アデフォビル複合体の合成

40

以下の手順により、アデフォビル (PME A) を脂肪族アミンに複合した：

【 化 3 3 】



10

式中、Yは、メチルまたはエチルであり、 $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ はジフェニルホスホリルアジドであり、TMSBrはプロトトリメチルシランである。当業者は、複合体の脂肪族アミン部分の炭素原子の数は、選択した出発材料および合成方法の両方により決まることを理解する。

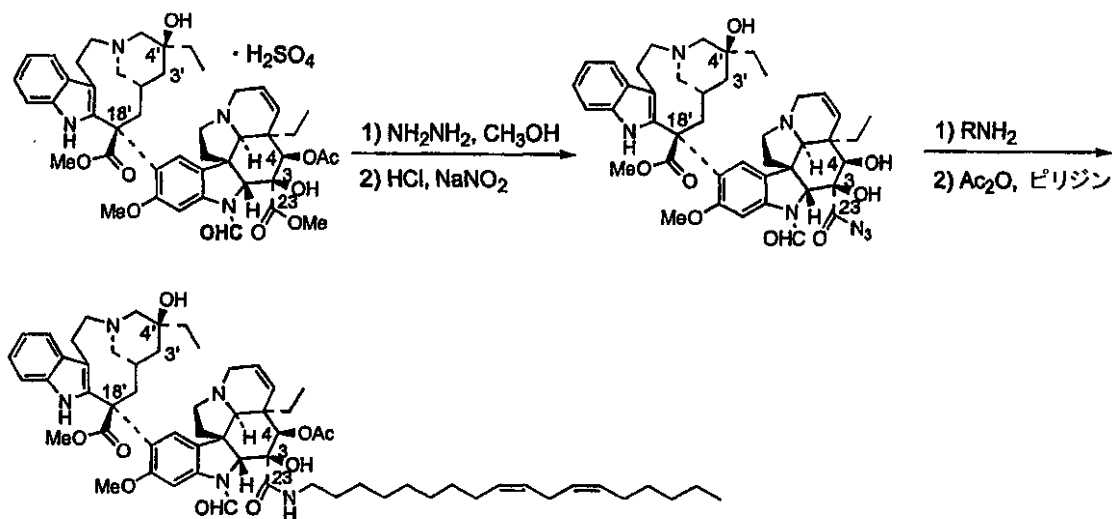
20

【0160】

例4：アミド結合を介した脂肪族アミン - ピンクリスチン複合体の合成

以下の手順により、ピンクリスチンをメチルエステルの23位において脂肪族アミンに複合する：

【化34】



30

当業者は、ピンブラスチンも同じ手順により脂肪族アミンに複合することを理解する。

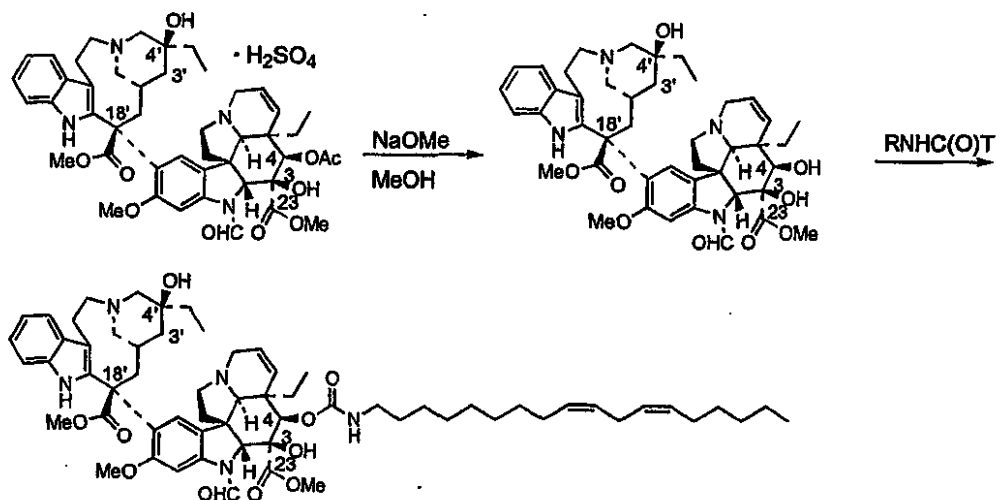
40

【0161】

例5：カルバメート結合を介した脂肪族アミン - ピンクリスチン複合体の合成

以下の手順により、ピンクリスチンを脂肪族アミンの4位において複合する：

【化35】

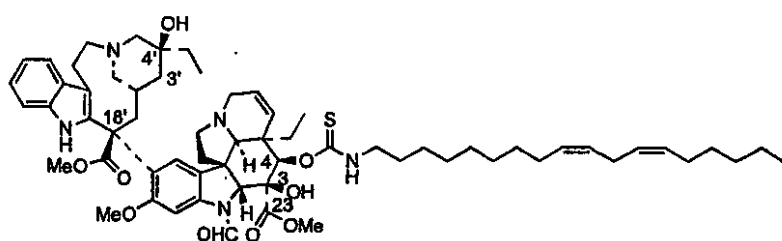


10

式中、 $RNHC(O)T$ は離脱基により活性化された脂肪族アミンである。チオノカルバメートリンカーを有する次の脂肪族アミン・ピンクリスチン複合体を、同様の手順により調製する：

20

【化36】



当業者は、ピンプラスチンも同じ手順により脂肪族アミンに複合することを理解する。

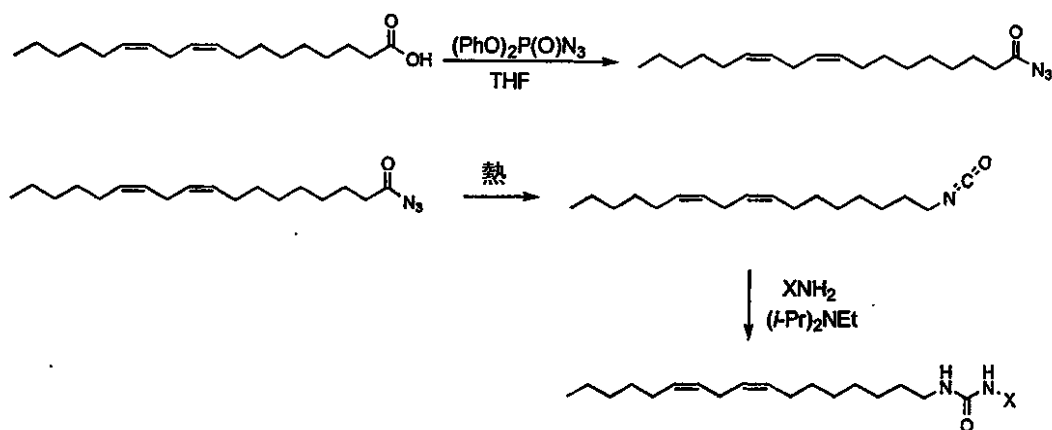
30

【0162】

例6：ウレア結合を介した脂肪族アミン薬剤複合体の合成

イソシアネートを脂肪族アミン（活性化脂肪族アミンと同等）から調製し、次に以下の手順により薬剤（ $XNH_2$ ）に複合した：

【化37】



40

式中、 $(PhO)_2P(O)N_3$ はジフェニルホスホリルアジドである。このプロセスは

50

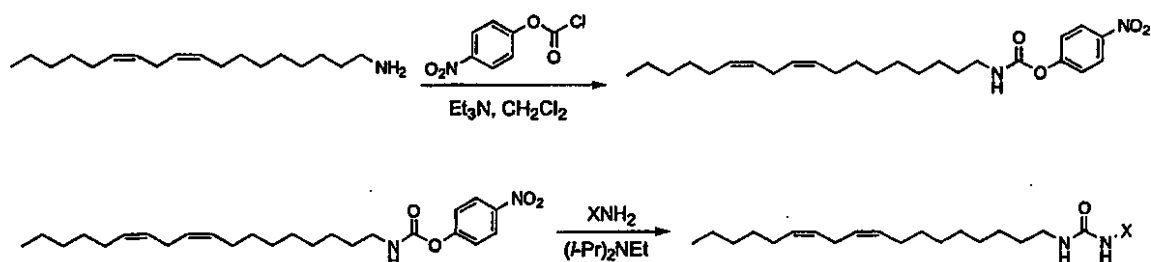
一般に、脂肪族アミン部分に奇数個の炭素原子を有する複合体を生成するのに用いられる。

【0163】

例7：ウレア結合を介した脂肪族アミン薬剤複合体の合成

以下の手順により、脂肪族アミンを薬剤 ( $XNH_2$ ) に複合した：

【化38】



10

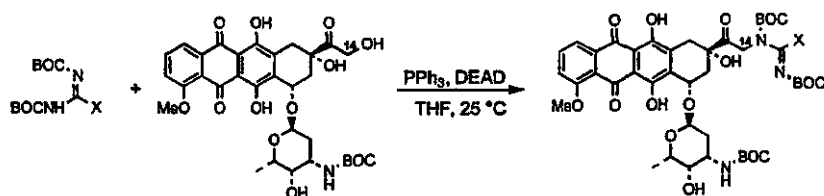
このプロセスは一般に、脂肪族アミン部分に偶数個の炭素原子を有する複合体を生成するのに用いられる。

【0164】

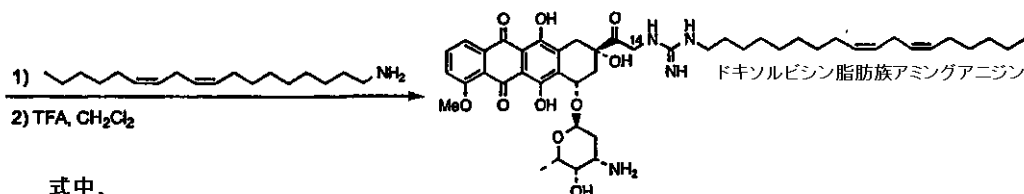
例8：グアニジン結合を介した脂肪族アミン薬剤複合体の合成

以下の手順により、脂肪族アミンをドキシソルピシンに複合した：

【化39】



30



式中、

$X = \text{SMe}$  (1,3-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオシュードウレア)または

$X = \text{N,N'}$ -ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-1*H*-ピラゾール-カルボキサミジン)

【0165】

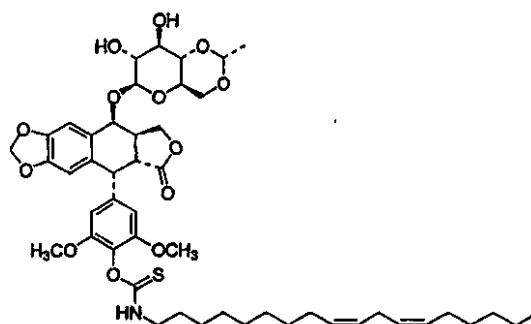
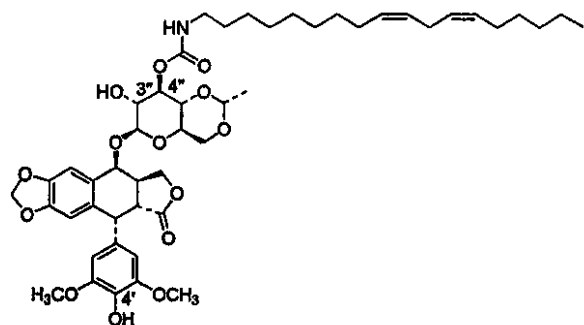
例9：エトポシド複合体の例

以下のエトポシド-脂肪族アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

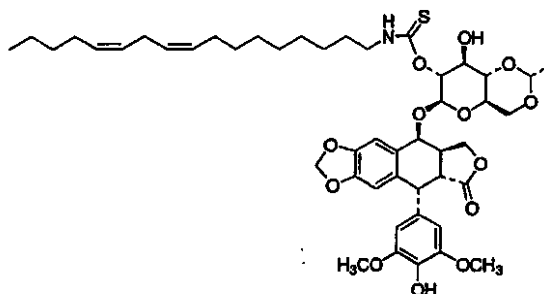
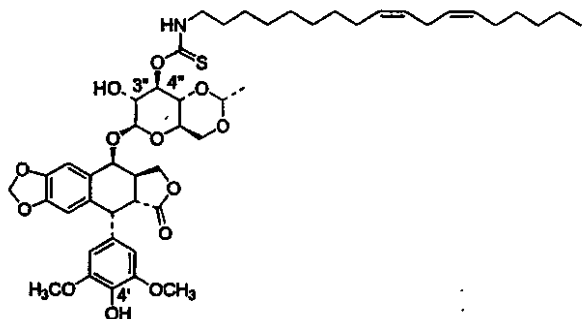
【化40】

40





10



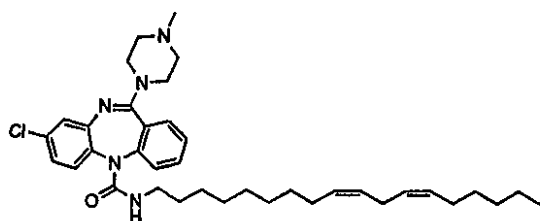
20

【 0 1 6 6 】

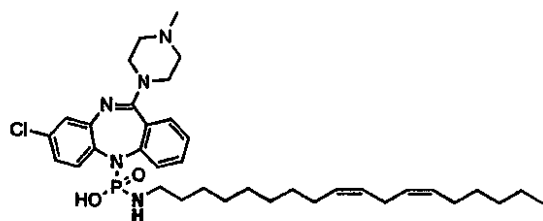
例 1 0 : クロザピン複合体の例

以下のクロザピン - 脂肪族アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

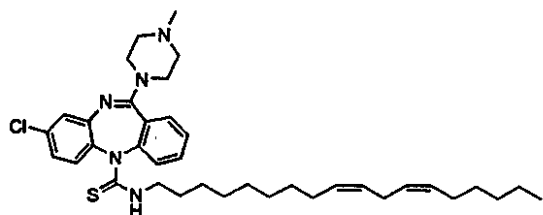
【 化 4 1 】



30



40

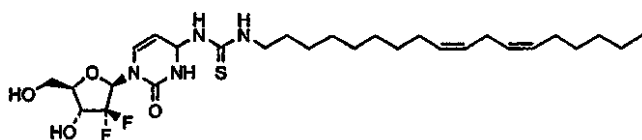
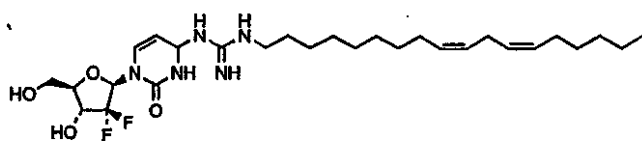
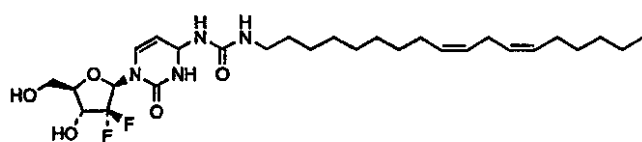
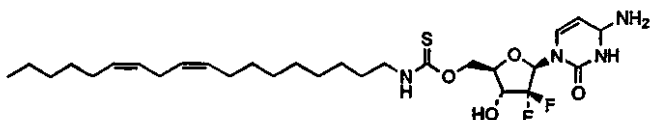
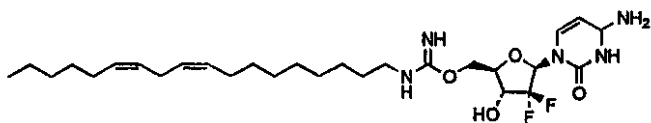
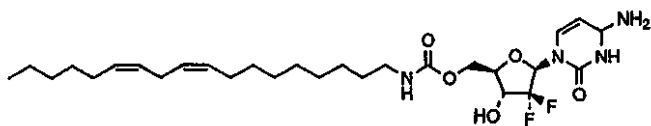


【 0 1 6 7 】

例 1 1 : ゲムシタピン複合体の例

以下のゲムシタピン - 脂肪族アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

【 化 4 2 】



10

20

30

40

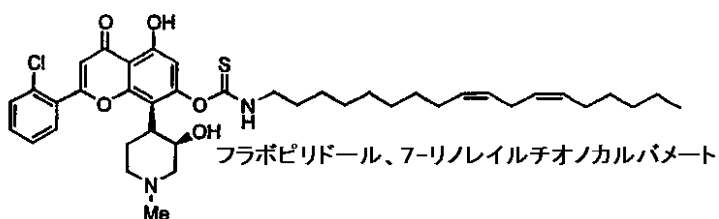
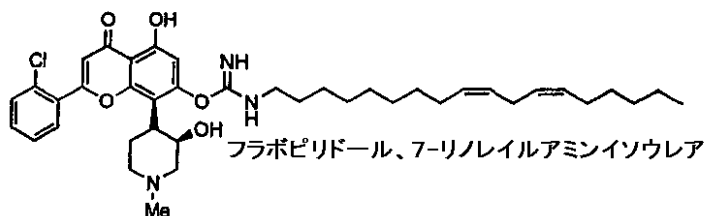
50

【 0 1 6 8 】

例 1 2 : フラボピリドール複合体の例

以下のフラボピリドール - 脂肪族アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

【 化 4 3 】



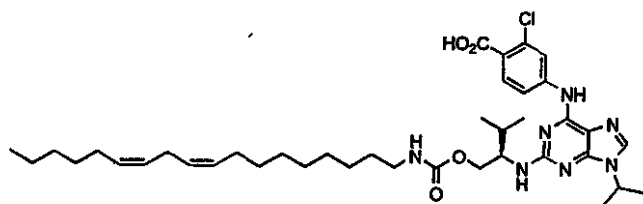
同様に、フラボピリドールの 5 位および 3 位において複合した脂肪族アミンを用いて、複合体を調製する。

## 【 0 1 6 9 】

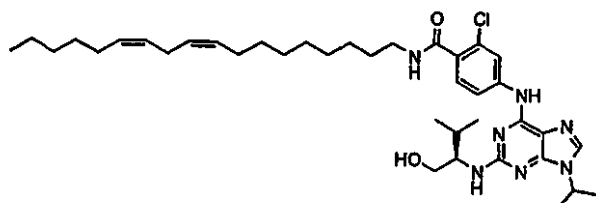
## 例 1 3 : プルバラノール複合体の例

以下のプルバラノール B - 脂肪族アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

## 【 化 4 4 】



プルバラノール B、リノレイルカルバメート



プルバラノール B、リノレイルアミド

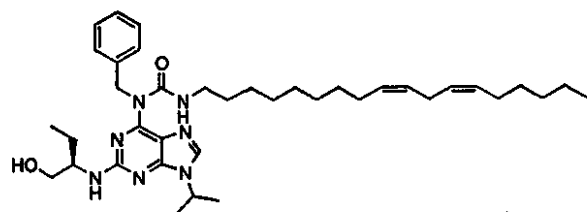
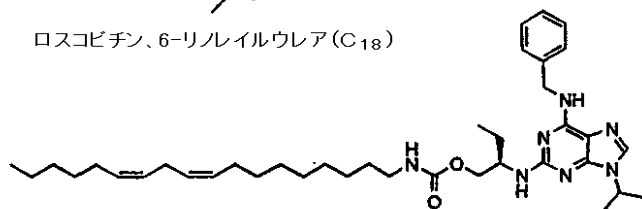
プルバラノール A のカルボン酸部分での複合は、遊離ヒドロキシ基の保護が必要であり、当業者により通常に実施可能である。当業者はさらに、脂肪族アミンはまたプルバラノール A のアミノ基に複合できること、およびプルバラノール B を用いて類似タイプのアミン複合体が形成できることを理解する。

## 【 0 1 7 0 】

## 例 1 4 : ロスコビチン複合体の例

以下のロスコビチン - 脂肪族アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

## 【 化 4 5 】

ロスコビチン、6-リノレイルウレア (C<sub>18</sub>)ロスコビチン、3'-リノレイルカルバメート (C<sub>18</sub>)

同様に、ロスコビチンの第一級ヒドロキシ基を保護した後、1'-グアニジニウムアミン窒素または C 6 ベンジルアミン窒素のいずれかにおいて複合した脂肪族アミンを用いて、複合体を調製する。

## 【 0 1 7 1 】

## 例 1 5 : 偶数炭素鎖を有する脂肪族アミンの合成

10

20

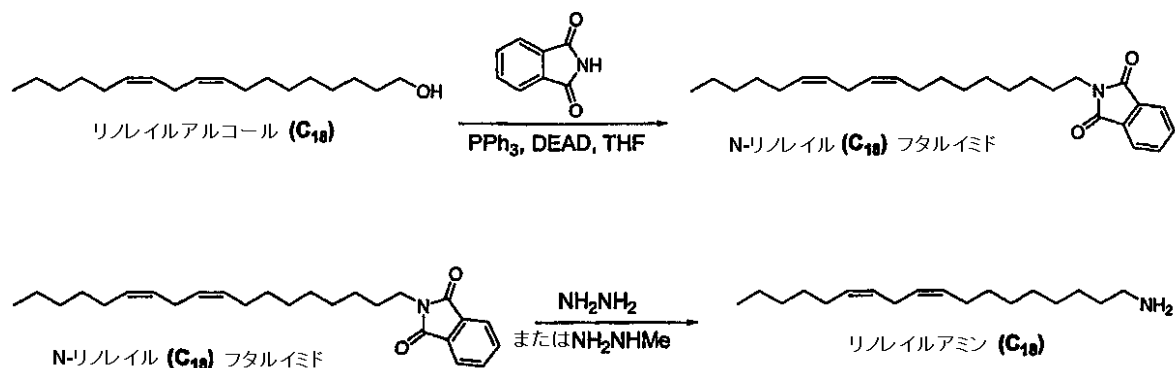
30

40

50

偶数炭素鎖を有する脂肪アルコールは、通常は天然に存在する脂肪酸を還元して得ることができ、偶数炭素鎖を有する脂肪族アミンの優れた給源である。したがって、偶数炭素鎖を有する脂肪アルコールとフタルイミドをミツノブ条件（ $\text{PPh}_3$ 、 $\text{DEAD}$ 、 $\text{THF}$ ）のもとで処理すると、対応する $N$ -脂肪族アルキルフタルイミドを提供する。ヒドラジンまたはメチルヒドラジンに媒介された $N$ -脂肪族アルキルフタルイミドのヒドラジン分解は、所望の偶数炭素鎖を有する脂肪族アミンを次のように提供する：

## 【化 4 6】



10

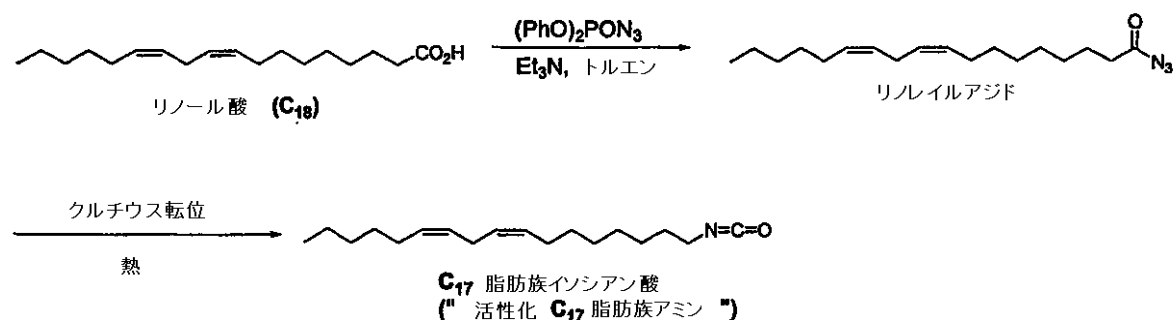
## 【0172】

20

## 例 1 6：奇数炭素鎖を有する脂肪族アミンの合成

偶数炭素鎖を有する脂肪酸は、 $\text{THF}$  にて室温でジフェニルホスホリルアジドで処理すると、対応する脂肪族アシルアジドに転換される。対応する脂肪族イソシアン酸により媒介された脂肪族アシルアジドのクルチウス転位は注意深く加熱することによって達成できる。該脂肪族イソシアン酸中間体（活性化された奇数炭素鎖脂肪族アミンと同等）は、分離および精製をすることなく、以下に示すように、ヒドロキシル基またはアミノ基を有する薬剤と直接結合する：

## 【化 4 7】



30

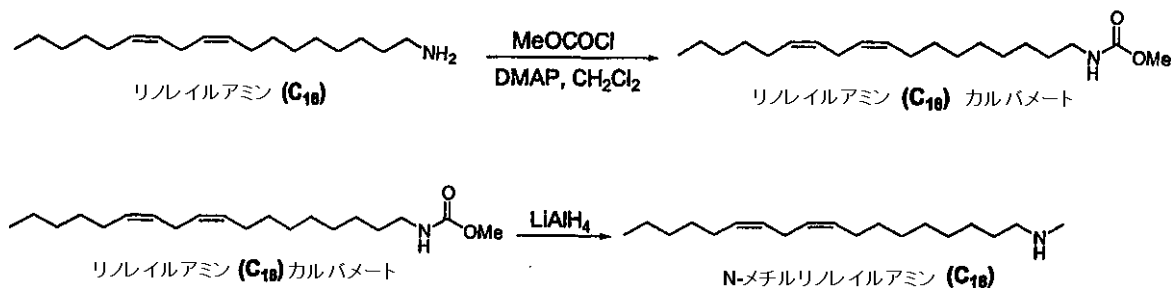
## 【0173】

40

例 1 7：偶数炭素鎖脂肪族アミンの $N$ -メチル化

偶数炭素鎖脂肪族アミン（上記記載のように合成）を、クロロギ酸メチルで処理して、対応するカルバミン酸メチルを提供する。リチウムアルミニウム水素化物を用いたカルバミン酸メチルの還元は、以下に示すように、偶数炭素鎖を有する所望の $N$ -メチル化脂肪族アミンを提供する。

## 【化 4 8】



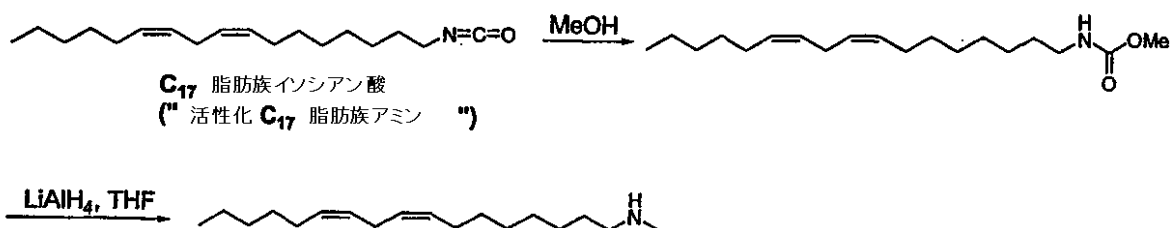
【 0 1 7 4 】

10

### 例 1 8 : 奇数炭素鎖脂肪酸の N - メチル化

脂肪酸イソシアン酸（上記記載のように合成）をメタノールで処理し、対応するカルバミン酸メチルを提供する。カルバミン酸メチルをリチウムアルミニウム水素化物を用いて還元し、以下に示すように、奇数炭素鎖を有する所望の N - メチル化脂肪酸アミンを得る。

【 化 4 9 】



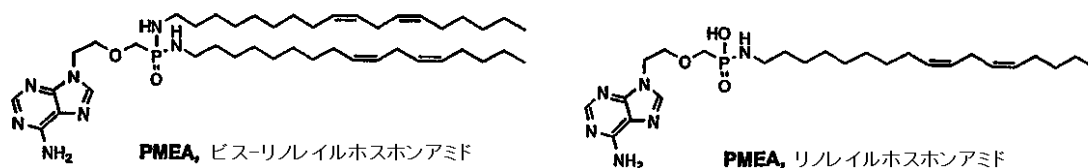
20

【 0 1 7 5 】

### 例 1 9 : アデフォビル複合体の例

以下のアデフォビル - 脂肪酸アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

【 化 5 0 】



30

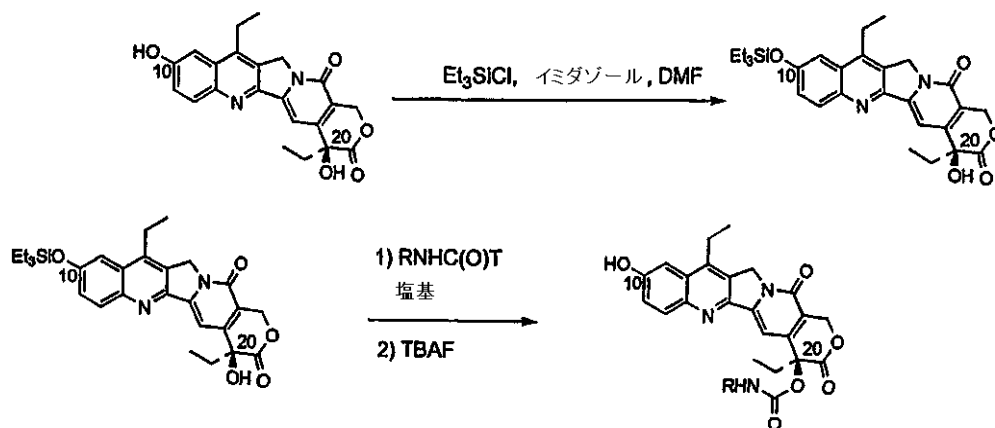
【 0 1 7 6 】

### 例 2 0 : カルバメート結合を介した脂肪酸アミン - S N - 3 8 複合体の合成

以下の手順により、S N - 3 8 を脂肪酸アミンの 2 0 位において複合する：

【 化 5 1 】

40



10

式中、 $\text{Et}_3\text{SiCl}$ はクロロトリエチルシランであり、DMFはジメチルホルムアミドであり、塩基はN,N-ジイソプロピルエチルアミンまたは4-ジメチルアミノピリジンであり、TBAFはテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライドである。

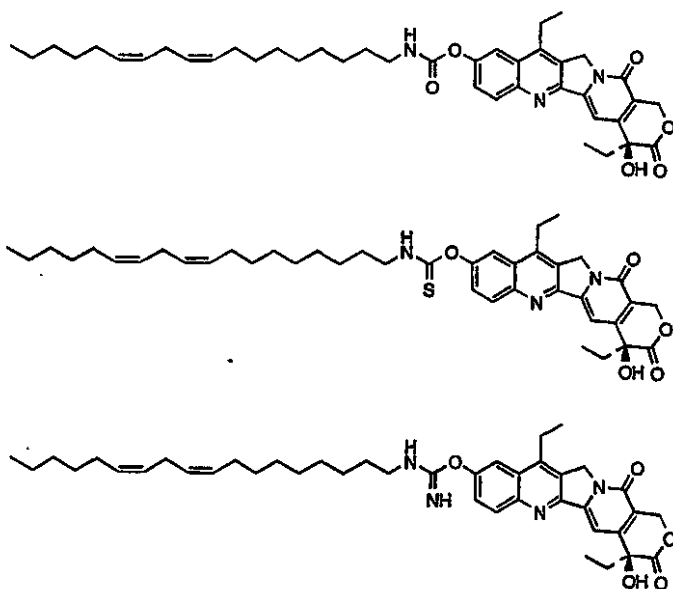
【0177】

#### 例21：SN-38複合体の例

以下のSN-38-脂肪族アミン複合体を、上記および本明細書中に記載されたのと同様の方法を用いて調製する：

20

【化52】



30

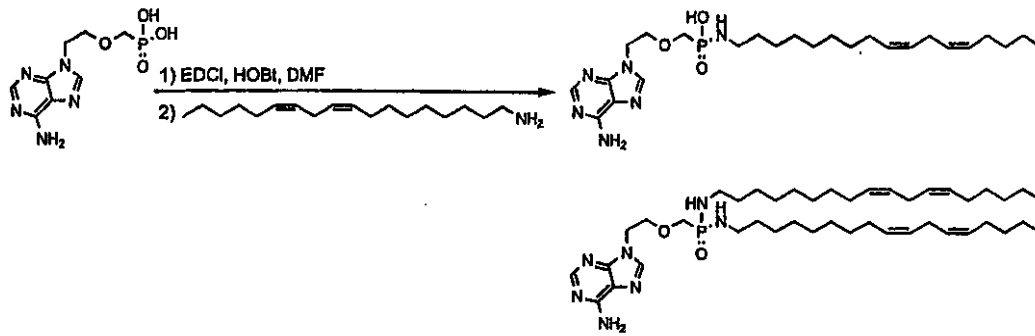
【0178】

#### 例22：ホスホンアミド結合を介した脂肪族アミン-アデフォビル複合体の合成

以下の手順により、アデフォビルを脂肪族アミンに複合する：

40

【化53】



当業者が認識するように、1当量リノレイルアミンは、一般に1個の脂肪族アミン部分と複合体を形成し、2当量のリノレイルアミンは、一般に2個の脂肪族アミン部分と複合体を形成する。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 October 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/076402 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (81) Designated States (national): AF, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/09389 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 25 March 2002 (25.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/278,552 23 March 2001 (23.03.2001) US
- (71) Applicant: PROTARGA, INC. [US/US]; Suite 450, 2200 Renaissance Blvd., King of Prussia, PA 19406 (US).
- (72) Inventors: SWINDELL, Charles, S.; 613 Schiller Avenue, Merion, PA 19066 (US); FEGLEY, Glenn; 48 Chadwick Circle, Lagleville, PA 19403 (US).
- (74) Agent: D'APUZZO, Chantal; Wolf, Greenfield & Sacks, P.C., 600 Atlantic Avenue, Boston, MA 02210 (US).
- Published:**  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/076402 A2

(54) Title: FATTY AMINE DRUG CONJUGATES

(57) Abstract: The invention provides conjugates of fatty amines and pharmaceutical agents useful in treating cancers, viruses, psychiatric disorders. Compositions, pharmaceutical preparations, and methods of preparations of the fatty amine-pharmaceutical agent conjugates are provided.



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 1 -

**FATTY AMINE DRUG CONJUGATES****Field of the Invention**

The invention relates to conjugates of fatty amines and pharmaceutical agents such as anticancer, antiviral, and antipsychotic agents useful, for example, in treating cancer, viruses, and psychiatric disorders, and compositions and formulations thereof. Methods for making and using the conjugates also are provided.

**Background of the Invention**

Improving drug selectivity for target tissue is an established goal in the medical arts. In general, it is desirable to deliver a drug selectively to its target, so that dosage and, consequently, side effects can be reduced. This is particularly the case for toxic agents such as anticancer agents because achieving therapeutic doses effective for treating the cancer is often limited by the toxic side effects of the anticancer agent on normal, healthy tissue.

Extensive research has been done on the use of fatty acids as agents that improve selectivity of drugs for their target tissues. Fatty acids previously have been conjugated with drugs to help the drugs as conjugates cross the blood brain barrier. DHA (docosahexaenoic acid) is a 22 carbon naturally-occurring, unbranched fatty acid that previously has been shown to be unusually effective, when conjugated to a drug, in crossing the blood brain barrier. DHA is attached via the acid group to hydrophilic drugs and renders these drugs more hydrophobic (lipophilic). The mechanism of action by which DHA helps drugs conjugated to it cross the blood brain barrier is unknown.

Another example of the conjugation of fatty acids to a drug is the attachment of pipotiazine to stearic acid, palmitic acid, enanthic acid, undecylenic acid or 2,2-dimethyl-palmitic acid. Pipotiazine is a drug that acts within the central nervous system. The purpose of conjugating pipotiazine to the fatty acids was to create an oily solution of the drug as a liquid implant for slow release of the drug when injected intramuscularly. The release of the drug appeared to depend on the particular fatty acid selected, and the drug was tested for its activity in the central nervous system.

Lipidic molecules, including fatty acids, also have been conjugated with drugs to render the conjugates more lipophilic than the unconjugated drugs. In general, increased lipophilicity has been suggested as a mechanism for enhancing intestinal uptake of drugs into the lymphatic system, thereby enhancing the entry of the conjugate into the brain and also

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 2 -

thereby avoiding first-pass metabolism of the conjugate in the liver. The type of lipidic molecules employed have included phospholipids, non-naturally occurring branched and unbranched fatty acids, and naturally occurring branched and unbranched fatty acids ranging from as few as 4 carbon atoms to more than 30 carbon atoms. In one instance, enhanced receptor binding activity was observed (for an adenosine receptor *agonist*), and it was postulated that the pendant lipid molecule interacted with the phospholipid membrane to act as a distal anchor for the receptor ligand in the membrane micro environment of the receptor. This increase in potency, however, was not observed when the same lipid derivatives of adenosine receptor *antagonists* were used, and generalizations thus were not made possible by those studies.

Of key importance in the treatment of cancer, viruses, and psychiatric illness is the selectivity and targeting of drugs to tissues. The increased targeting reduces the amount of pharmaceutical agents needed, and the frequency of administration of the pharmaceutical agents, both features especially important in treatments that involve administration of pharmaceutical agents that may be toxic to surrounding tissues and may cause side effects. Because of the critical importance of effective treatments for cancer, viral diseases and psychiatric disorders and the difficulty in selectively targeting the affected tissues, there is presently a need for effective methods to target tissues with powerful drugs, while also reducing the side effects and difficult administration regimens.

Fatty amines are lipidic molecules terminating in an amino group (unlike fatty acids, which, of course, terminate in a carboxylic acid group). Unlike fatty acids, fatty amines are not a prevalent tissue component of mammals. They typically are prepared synthetically using fatty acids as a starting material.

#### Summary of the Invention

The invention relates to the surprising discovery that fatty amines can be conjugated to pharmaceutical agents for treatment of a variety of disorders, including but not limited to cancer, viral infections, and psychiatric diseases. The benefits of these pharmaceutical-fatty amine conjugates include one or more of the following: targeting of the drug to the tissue of interest; favorably affecting the volume of distribution of the drug in the tissue of interest; reducing toxicity of the drug; reducing side effects of the drug; reducing clearance of the drug; reducing the necessary volume and/or frequency of administration of the drug, or

WO 02/076402

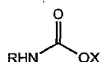
PCT/US02/09389

- 3 -

increasing the amount of drug that a subject can tolerate by favorably affecting volume of distribution, tissue distribution, and/or release kinetics of active drug from an inactive conjugate in certain embodiments. Another surprising aspect of the fatty amine-pharmaceutical agent conjugates is that once the fatty amines are separated from conjugation to the pharmaceutical agents *in vivo*, the fatty amines may be metabolized and eliminated.

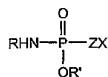
Any and all of these aforementioned characteristics of the fatty amine-pharmaceutical agent conjugates may benefit subjects in need of treatment for diseases such as cancer, psychiatric disorders, and viral diseases and may allow altered dosages of drugs to be administered less frequently, with better results and fewer side effects.

According to one aspect of the invention, compositions of matter are provided. The compositions, or compounds, comprise pharmaceutical agents (i.e., drugs) conjugated to fatty groups of fatty amines via a carbamate linkage and have the following formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XOH.

According to another aspect of the invention, pharmaceutical agents conjugated to fatty amines via phosphoramidate linkages are provided. The compounds have the formula:



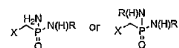
wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, and R' is H, an ion, or a protecting group.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 4 -

According to another aspect of the invention, pharmaceutical agents conjugated to fatty amines via phosphonamide linkages are provided. The compounds have the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XCH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, XCHR'PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, or XCR'R''PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, wherein R' and R'' are independently selected from alkyl, alkenyl, aryl, alkyl-substituted heteroatom, alkenyl-substituted heteroatom, an aryl-substituted heteroatom, and the like.

According to another aspect of the invention, pharmaceutical agents conjugated to fatty amines via urea (or carbamate) linkages are provided. These compounds have the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group.

According to another aspect of the invention, pharmaceutical agents conjugated to fatty amines via amide linkages are provided. These compounds have the following formula:



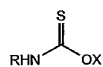
wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XC(O)OH.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 5 -

According to yet another aspect of the invention, pharmaceutical agents conjugated to fatty amines via thionocarbamate linkages are provided. These compounds are of the formula:

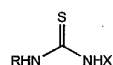


5

wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XOH.

According to still another aspect of the invention, pharmaceutical agents linked to fatty amines via thiourea linkages are provided. These compounds are of the formula:

10

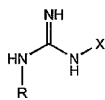


15

wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XNH<sub>2</sub>.

According to yet another aspect of the invention, pharmaceutical agents conjugated to fatty amines via guanidine linkages are provided. These compounds are of the formula:

20



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 6 -

wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XNH<sub>2</sub> (or XOH).

In certain embodiments, the fatty amine moiety has a carbon structure that is the same as the carbon structure of a naturally occurring fatty alcohol or acid. In some embodiments, the fatty amine moiety has a carbon structure which is the same as the carbon structure of fatty acids which occur naturally in humans. Preferably, the fatty amine moiety has a carbon structure which is the same as a C<sub>12</sub>-C<sub>26</sub>, and even more preferably a C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>, fatty acid occurring naturally in humans.

In other embodiments, the fatty amine moiety has a carbon structure that is the same as an unnatural fatty alcohol or acid. In some embodiments, the fatty amine moiety has an even number of carbon atoms. In other embodiments, the fatty amine moiety has an odd number of carbon atoms. In some embodiments, the carbon structure is saturated and in other embodiments, the carbon structure is unsaturated (olefinic). Preferably, the carbon structure is unsaturated, that is, has at least one double bond.

In some embodiments, the fatty amine moiety has a carbon structure that is the same as any of the following fatty acids: caprylic acid, capric acid, undecylenic acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, eleostearic acid, gondoic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid. These fatty acids encompass all of the various possible isomers, including (E) and (Z) stereochemistry about the double bonds as well as placement of the double bonds. For example, as used herein, linolenic acid encompasses  $\gamma$ -linolenic acid, dihomogamma-linolenic acid, as well as  $\alpha$ -linolenic acid which differ by the placement of the double bonds in the carbon chain but have the same molecular formula (and molecular weight).

In some embodiments, the fatty amine moiety has a carbon structure the same as a fatty acid selected from the group consisting of: octanoic (caprylic); nonanoic (pelargonic); decanoic (capric); undecanoic (hendecanoic); dodecanoic (lauric); tridecanoic; tetradecanoic (myristic); pentadecanoic; hexadecanoic (pamitic); heptadecanoic (margaric); octadecanoic (stearic); 12-hydroxy stearic; nonadecanoic; eicosanoic (arachidic); heneicosanoic; docosanoic (behenic); tricosanoic; and tetracosanoic (lignoceric).

In these and other embodiments, the fatty amine moiety has a carbon structure the same as a fatty acid selected from the group consisting of: 10-undecenoic (hendecenoic); 11-

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 7 -

dodecenoic; 12-tridecenoic; 9-tetradecenoic (myristoleic); 9-trans-tetradecenoic (myristelaidic); 10-pentadecenoic; 10-trans-pentadecenoic; 9-hexadecenoic (palmitoleic); 8-trans-hexadecenoic (palmitelaidic); 10-heptadecenoic; 10-trans-heptadecenoic; 6-octadecenoic (petroselinic); 6-trans-octadecenoic (petroselaidic); 8-octadecenoic (oleic); 9-  
 5 11-octadecenoic (vaccenic); 11-trans-octadecenoic (transvaccenic); 9-cis-12 hydroxy-octadecenoic (ricinoleic); 9-trans-12-hydroxy-octadecenoic (ricinelaidic); 7-nonadecenoic; 7-trans-nonadecenoic; 10-nonadecenoic; 10-trans-nonadecenoic; 10-13-nonadecadienoic; 10-13-trans-nona-decadienoic; 8-12-octadecadienoic (linoleic); 9-trans-12-trans octadecadienoic (linolelaidic); octadecadienoic (conjugated); 9-12-15-octadecatrienoic (linolenic); 6-9-12-  
 10 octadecatrienoic (gamma linolenic); 11-trans-eicosenoic; 8-eicosenoic; 11-eicosenoic; 5-eicosenoic; 11-14-eicosadienoic; 8-11-14-eicosatrienoic (homogamma linolenic); 11-14-17-eicosatrienoic; 5-8-11-14-eicosatetraenoic (arachidonic); 5-8-11-14-17-eicosapentaenoic; 7-10-13-16-19-docosapentaenoic; arachidonic; 13-docosenoic (erucic); 13-transdocosenoic (brassidic); 13-16-docosadienoic; 13-16-19-docosatrienoic; 7-10-13-16-docosatetraenoic; 4-  
 15 7-10-13-16-19-docosahexaenoic (DHA); 12-heneicosenoic; 12-15-heneicosadienoic; 14-tricosenoic; and 15-tetracosenoic (nervonic).

Many pharmaceutical agents are useful in the present invention. As those skilled in the art will recognize, any pharmaceutical agent having a group to which a fatty amine may be conjugated (either directly or via a linkage as described) is useful in the present invention.  
 20 Such pharmaceutical agents contain groups such as -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -CO<sub>2</sub>H, -SH, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, and the like (wherein R' denotes a group such as alkyl, aryl, alkenyl, alkynyl, etc.). Many pharmaceutical agents, such as flavopiridol, contain more than one group to which fatty amines may be conjugated. As those skilled in the art will recognize, it is possible to choose which group of the pharmaceutical agent the fatty amine will be conjugated to by using, for  
 25 example, well know protection and deprotection strategies. Generally, conjugation of just one fatty amine moiety to one pharmaceutical agent is preferable, although one skilled in the art will recognize that conjugation of more than one fatty amine to one pharmaceutical agent is possible.

In certain embodiments, the pharmaceutical agent may be selected from an adrenergic  
 30 agent; adrenocortical steroid; adrenocortical suppressant; amine deterrent; aldosterone antagonist; amino acid; ammonia detoxicant; anabolic; analeptic; analgesic; androgen; anesthesia; anesthetic; anorectic; antagonist; anterior pituitary suppressant; anthelmintic;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 8 -

anti-acne agent; anti-adrenergic; anti-allergic; anti-amebic; anti-androgen; anti-anemic;  
 anti-anginal; anti-anxiety; anti-arthritic; anti-asthmatic; anti-atherosclerotic; antibacterial;  
 anticholelithic; anticholelithogenic; anticholinergic; anticoagulant; anticoccidal;  
 anticonvulsant; antidepressant; antidiabetic; antidiarrheal; antidiuretic; antidote; anti-emetic;  
 5 anti-epileptic; anti-estrogen; antifibrinolytic; antifungal; antiglaucoma agent; antihemophilic;  
 antihemorrhagic; antihistamine; antihyperlipidemic; antihyperlipoproteinemic;  
 antihypertensive; antihypotensive; anti-infective; anti-infective, topical; anti-inflammatory;  
 antikeratinizing agent; antimalarial; antimicrobial; antimigraine; antimitotic; antimycotic;  
 antinauseant; antineoplastic; antineutropenic; antiobessional agent; antiparasitic;  
 10 antiparkinsonian; antiperistaltic; antipneumocystic; antiproliferative; antiprostatic  
 hypertrophy; antiprotazoal; antipruritic; antipsychotic; antirheumatic; antischistosomal;  
 antiseborrheic; antisecretory; antispasmodic; antithrombotic; antitussive; anti-ulcerative;  
 anti-urolithic; antiviral; appetite suppressant; benign prostatic hyperplasia therapy agent;  
 blood glucose regulator; bone resorption inhibitor; bronchodilator; carbonic anhydrase  
 15 inhibitor; cardiac depressant; cardioprotectant; cardiotonic; cardiovascular agent; choleretic;  
 cholinergic; cholinergic agonist; cholinesterase deactivator; coccidiostat; cognition adjuvant;  
 cognition enhancer; depressant; diagnostic aid; diuretic; dopaminergic agent; ectoparasiticide;  
 emetic; enzyme inhibitor; estrogen; fibrinolytic; fluorescent agent; free oxygen radical  
 scavenger; gastrointestinal motility effector; glucocorticoid; gonad-stimulating principle; hair  
 20 growth stimulant; hemostatic; histamine H2 receptor antagonists; hormone;  
 hypocholesterolemic; hypoglycemic; hypolipidemic; hypotensive; imaging agent;  
 immunizing agent; immunomodulator; immunoregulator; immunostimulant;  
 immunosuppressant; impotence therapy adjunct; inhibitor; keratolytic; LNRH agonist; liver  
 disorder treatment; luteolysin; memory adjuvant; mental performance enhancer; mood  
 25 regulator; mucolytic; mucosal protective agent; mydriatic; nasal decongestant; neuromuscular  
 blocking agent; neuroprotective; NMDA antagonist; non-hormonal sterol derivative;  
 oxytocic; plasminogen activator; platelet activating factor antagonist; platelet aggregation  
 inhibitor; post-stroke and post-head trauma treatment; potentiator; progestin; prostaglandin;  
 prostate growth inhibitor; prothyrotropin; psychotropic; pulmonary surface; radioactive  
 30 agent; regulator; relaxant; repartitioning agent; scabicide; sclerosing agent; sedative;  
 sedative-hypnotic; selective adenosine A1 antagonist; serotonin antagonist; serotonin  
 inhibitor; serotonin receptor antagonist; steroid; stimulant; suppressant; symptomatic multiple



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 9 -

sclerosis; synergist; thyroid hormone; thyroid inhibitor; thyromimetic; tranquilizer; agent for treatment of amyotrophic lateral sclerosis; agent for treatment of cerebral ischemia; agent for treatment of Paget's disease; agent for treatment of unstable angina; uricosuric; vasoconstrictor; vasodilator; vulnerary; wound healing agent; and xanthine oxidase inhibitor.

- 5 In certain important embodiments, the pharmaceutical agent is an anticancer agent.
- Important anticancer agents include: Acivicin; Aclarubicin; Acodazole Hydrochloride; Acronine; Adozelesin; Adriamycin; Aldesleukin; Alitretinoin; Allopurinol Sodium; Altretamine; Ambomycin; Ametantrone Acetate; Aminoglutethimide; Amsacrine; Anastrozole; Annonaceous Acetogenins; Anthramycin; Asimicin; Asparaginase; Asperlin; Azacitidine; Azetepa; Azotomycin; Batimastat; Benzodepa; Bexarotene; Bicalutamide; Bisantrone Hydrochloride; Bisnafide Dimesylate; Bizelesin; Bleomycin Sulfate; Brequinar Sodium; Bropirimine; Bullatacin; Busulfan; Cabergoline; Cactinomycin; Calusterone; Caracemide; Carbetimer; Carboplatin; Carmustine; Carubicin Hydrochloride; Carzelesin; Cedefingol; Celecoxib; Chlorambucil; Cirolemycin; Cisplatin; Cladribine; Crisnatol
- 15 Mesylate; Cyclophosphamide; Cytarabine; Dacarbazine; DACA (N-[2-(Dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide); Dactinomycin; Daunorubicin Hydrochloride; Daunomycin; Decitabine; Denileukin Diftitox; Dexormaplatin; Dezaguanine; Dezaguanine Mesylate; Diaziquone; Docetaxel; Doxorubicin; Doxorubicin Hydrochloride; Droloxifene; Droloxifene Citrate; Dromostanolone Propionate; Duazomycin; Edatrexate; Eflornithine
- 20 Hydrochloride; Elsamitucin; Enloplatin; Enpromate; Epiropidine; Epirubicin Hydrochloride; Erbulozole; Erorubicin Hydrochloride; Estramustine; Estramustine Phosphate Sodium; Etanidazole; Ethiodized Oil I 131; Etoposide; Etoposide Phosphate; Etoprine; Fadrozole Hydrochloride; Fazarabine; Fenretinide; Floxuridine; Fludarabine Phosphate; Fluorouracil; 5-FdUMP; Flurocitabine; Fosquidone; Fostriecin Sodium; FK-317; FK-973;
- 25 FR-66979; FR-900482; Gemcitabine; Gemcitabine Hydrochloride; Gemtuzumab Ozogamicin; Gold Au 198; Goserelin Acetate; Guanacine; Hydroxyurea; Idarubicin Hydrochloride; Ifosfamide; Ilmofofosine; Interferon Alfa-2a; Interferon Alfa-2b; Interferon Alfa-n1; Interferon Alfa-n3; Interferon Beta-1a; Interferon Gamma-1b; Iproplatin; Irinotecan Hydrochloride; Lanreotide Acetate; Letrozole; Leuprolide Acetate; Liarozole
- 30 Hydrochloride; Lometrexol Sodium; Lomustine; Losoxantrone Hydrochloride; Masoprocol; Maytansine; Mechlorethamine Hydrochloride; Megestrol Acetate; Melengestrol Acetate; Melphalan; Menogaril; Mercaptopurine; Methotrexate; Methotrexate Sodium; Methoxsalen;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 10 -

Metoprine; Meturedapa; Mitindomide; Mitocarcin; Mitocromin; Mitogillin; Mitomalcin; Mitomycin; Mytomycin C; Mitosper; Mitotane; Mitoxantrone Hydrochloride; Mycophenolic Acid; Nocodazole; Nogalamycin; Oprelvekin; Ormaplatin; Oxisuran; Paclitaxel; Pamidronate Disodium; Pegaspargase; Peliomycin; Pentamustine; Peplomycin Sulfate; Perfosfamide; 5 Pipobroman; Pisosulfan; Piroxantrone Hydrochloride; Plicamycin; Plomestane; Porfimer Sodium; Porfomycin; Prednimustine; Procarbazine Hydrochloride; Puromycin; Puromycin Hydrochloride; Pyrazofurin; Riboprine; Rituximab; Rogletimide; Rolliniastatin; Safingol; Safingol Hydrochloride; Samarium/Lexidronam; Semustine; Simtrazene; Sparfosate Sodium; Sparsomycin; Spirogermanium Hydrochloride; Spiromustine; Spiroplatin; Squamocin; 10 Squamotacin; Streptonigrin; Streptozocin; Strontium Chloride Sr 89; Sulofenur; Talisomycin; Taxane; Taxoid; Tecogalan Sodium; Tegafur; Teloxantrone Hydrochloride; Temoporfin; Teniposide; Teroxirone; Testolactone; Thiamiprine; Thioguanine; Thiotepe; Thymitaq; Tiazofurin; Tirapazamine; Tomudex; TOP-53; Topotecan Hydrochloride; Toremifene Citrate; Trastuzumab; Trestolone Acetate; Triciribine Phosphate; Trimetrexate; Trimetrexate Glucuronate; Triptorelin; Tubulozole Hydrochloride; Uracil Mustard; Uredapa; Valrubicin; 15 Vapreotide; Verteporfin; Vinblastine; Vinblastine Sulfate; Vincristine; Vincristine Sulfate; Vindesine; Vindesine Sulfate; Vinepidine Sulfate; Vinglycinate Sulfate; Vinleurosine Sulfate; Vinorelbine Tartrate; Vinrosidine Sulfate; Vinzolidine Sulfate; Vorozole; Zaniplatin; Zinostatin; Zorubicin Hydrochloride; 2-Chlorodeoxyadenosine; 2'-Deoxyformycin; 9-aminocamptothecin; raltitrexed; N-propargyl-5,8-dideazafofolic acid; 2-chloro-2'-arabino- 20 fluoro-2'-deoxyadenosine; 2-chloro-2'-deoxyadenosine; anisomycin; trichostatin A; hPRL-G129R; CEP-751; linomide; sulfur mustard; nitrogen mustard (mechlorethamine); cyclophosphamide; melphalan; chlorambucil; ifosfamide; busulfan; N-methyl-N-nitrosourea (MNU); N, N'-Bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea (BCNU); N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitrosourea (CCNU); N-(2-chloroethyl)-N'-(trans-4-methylcyclohexyl)-N-nitrosourea 25 (MeCCNU); N-(2-chloroethyl)-N'-(diethyl)ethylphosphonate-N-nitrosourea (fotemustine); streptozotocin; diacarbazine (DTIC); mitozolomide; temozolomide; thiotepe; mitomycin C; AZQ; adozelesin; Cisplatin; Carboplatin; Ormaplatin; Oxaliplatin; C1-973; DWA 2114R; JM216; JM335; Bis (platinum); tomudex; azacitidine; cytarabine; gemcitabine; 6-Mercaptopurine; 6-Thioguanine; Hypoxanthine; teniposide; 9-amino camptothecin; 30 Topotecan; CPT-11; Doxorubicin; Daunomycin; Epirubicin; darubicin; mitoxantrone; losoxantrone; Dactinomycin (Actinomycin D); amsacrine; pyrazoloacridine; all-trans retinol;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 11 -

14-hydroxy-retro-retinol; all-trans retinoic acid; N-(4-Hydroxyphenyl) retinamide; 13-cis retinoic acid; 3-Methyl TTNEB; 9-cis retinoic acid; fludarabine and (2-F-ara-AMP); 2-chlorodeoxyadenosine (2-Cda).

Other anti-neoplastic compounds include 20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D3;

- 5 5-ethynyluracil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; ALL-TK antagonists; altretamine; ambamustine; amidox; amifostine; aminolevulinic acid; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole; andrographolide; angiogenesis inhibitors; antagonist D; antagonist G; antarelix; anti-dorsalizing morphogenetic protein-1; antiandrogen, prostatic carcinoma; antiestrogen; antineoplaston; antisense oligonucleotides;
- 10 aphidicolin glycinates; apoptosis gene modulators; apoptosis regulators; apurinic acid; ara-CDP-DL-PTBA; arginine deaminase; asulacrine; atamestane; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosine; baccatin III derivatives; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonists; benzochlorins; benzoystaurosporine; beta lactam derivatives; beta-alethine; betacarmycin B; betulinic acid; bFGF inhibitor; bicalutamide;
- 15 bisantrene; bisaziridinylspermine; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflata; bleomycin A<sub>2</sub>; bleomycin B<sub>2</sub>; bropirimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; camptothecin derivatives (e.g., 10-hydroxy- camptothecin); canarypox IL-2; capecitabine; carboxamide-amino-triazole; carboxyamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; cartilage derived inhibitor; carzelesin; casein kinase inhibitors (ICOS); castanospermine; cecropin B;
- 20 cetorelix; chlorins; chloroquinoxaline sulfonamide; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; clomifene analogues; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; combretastatin analogue; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; cryptophycin A derivatives; curacin A; cyclopentantraquinones; cycloplatan; cypemycin; cytarabine ocfosfate; cytolytic factor; cytotastin; dacliximab; decitabine; dehydrididemnin B;
- 25 2'-deoxycoformycin (DCF); deslorelin; dexifosfamide; dexrazoxane; dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; diethylnorspermine; dihydro-5-azacytidine; dihydrotaxol, 9-; dioxamycin; diphenyl spiromustine; discodermolide; docosanol; dolasetron; doxifluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornithine; elemene; emitefur; epirubicin; epothilones (A, R = H; B, R = Me); epithilones;
- 30 epristeride; estramustine analogue; estrogen agonists; estrogen antagonists; etanidazole; etoposide; etoposide 4'-phosphate (etopofos); exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine; fluorodaunorubicin

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 12 -

hydrochloride; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolinium texaphyrin;  
gallium nitrate; galocitabine; gamirelix; gelatinase inhibitors; gemcitabine; glutathione  
inhibitors; hepsulfam; heregulin; hexamethylene bisacetamide; homoharringtonine (HHT);  
hypericin; ibandronic acid; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofofine; ilomastat;  
5 imidazoacridones; imiquimod; immunostimulant peptides; insulin-like growth factor-1  
receptor inhibitor; interferon agonists; interferons; interleukins; iobenguane;  
iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; irinotecan; iroplact; irsogladine; isobengazole;  
isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetate;  
lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfate; leptolstatin; letrozole; leukemia  
10 inhibiting factor; leukocyte alpha interferon; leuprolide + estrogen + progesterone;  
leuporelin; levamisole; liarazole; linear polyamine analogue; lipophilic disaccharide peptide;  
lipophilic platinum compounds; lissoclinamide 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol;  
lonidamine; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; lutetium texaphyrin; lysofylline;  
lytic peptides; maitansine; mannostatin A; marinastat; masoprocol; maspin; matrilysin  
15 inhibitors; matrix metalloproteinase inhibitors; menogaril; merbarone; meterelin;  
methioninase; metoclopramide; MIF inhibitor; mifepristone; miltefosine; mirimostim;  
mismatched double stranded RNA; mithracin; mitoguazone; mitolactol; mitomycin  
analogues; mitonafide; mitotoxin fibroblast growth factor-saporin; mitoxantrone; mofarotene;  
molgramostim; monoclonal antibody, human chorionic gonadotrophin; monophosphoryl lipid  
20 A + myobacterium cell wall sk; mopidamol; multiple drug resistance gene inhibitor; multiple  
tumor suppressor 1-based therapy; mustard anticancer agent; mycaperoxide B; mycobacterial  
cell wall extract; myriaporone; N-acetyldinaline; N-substituted benzamides; nafarelin;  
nagrestip; naloxone + pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin;  
nemorubicin; neridronic acid; neutral endopeptidase; nilutamide; nisamycin; nitric oxide  
25 modulators; nitroxide antioxidant; nitrullyn; O6-benzylguanine; octreotide; okicenone;  
oligonucleotides; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracin; oral cytokine inducer;  
ormaplatin; osaterone; oxaliplatin; oxaunomycin; paclitaxel analogues; paclitaxel derivatives;  
palauamine; palmitoylthioxin; pamidronic acid; panaxytriol; panomifene; parabactin;  
pazelliptine; pegaspargase; peldesine; pentosan polysulfate sodium; pentostatin; pentozole;  
30 perflubron; perfosfamide; perillyl amine; phenazinomycin; phenylacetate; phosphatase  
inhibitors; picibanil; pilocarpine hydrochloride; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin  
B; plasminogen activator inhibitor; platinum complex; platinum compounds;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 13 -

platinum-triamine complex; podophyllotoxin; porfimer sodium; porfiromycin; propyl bis-acridone; prostaglandin J2; proteasome inhibitors; protein A-based immune modulator; protein kinase C inhibitor; protein kinase C inhibitors, microalgal; protein tyrosine phosphatase inhibitors; purine nucleoside phosphorylase inhibitors; purpurins;

5 pyrazoloacridine; pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate; raf antagonists; raltitrexed; ramosetron; ras farnesyl protein transferase inhibitors; ras inhibitors; ras-GAP inhibitor; retelliptine demethylated; rhenium Re 186 etidronate; rhizoxin; ribozymes, RII retinamide; rogletimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; Sdi 1 mimetics; semustine; senescence

10 derived inhibitor 1; sense oligonucleotides; signal transduction inhibitors; signal transduction modulators; single chain antigen binding protein; sizofiran; sobuzoxane; sodium borocaptate; sodium phenylacetate; solverol; somatomedin binding protein; sonermin; sparfosic acid; spicamycin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamine; stem cell inhibitor; stem-cell division inhibitors; stipiamide; stromelysin inhibitors; sulfinosine; superactive

15 vasoactive intestinal peptide antagonist; suradista; suramin; swainsonine; synthetic glycosaminoglycans; tallimustine; tamoxifen methiodide; tauromustine; tazarotene; tecogalan sodium; tegafur; tellurapyrylium; telomerase inhibitors; temoporfin; temozolomide; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; thalidomide; thiocoraline; thrombopoietin; thrombopoietin mimetic; thymalfasin; thymopoietin receptor agonist;

20 thymotrigan; thyroid stimulating hormone; tin ethyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene dichloride; topotecan; topsentin; toremifene; totipotent stem cell factor; translation inhibitors; tretinoin; triacetyluridine; tricirbine; trimetrexate; triptorelin; tropisetron; turosteride; tyrosine kinase inhibitors; tyrphostins; UBC inhibitors; ubenimex; urogenital sinus-derived growth inhibitory factor; urokinase receptor antagonists; vapreotide; variolin B; vector

25 system, erythrocyte gene therapy; velaresol; veramine; verdins; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; and zinostatin stimalamer.

Other anticancer agents include antiproliferative agents (e.g., piritrexim isothionate), antiprostatic hypertrophy agent (e.g., sitogluside), benign prostatic hyperplasia therapy agents (e.g., tamsulosin hydrochloride), prostate growth inhibitor agents (e.g., pentomone), and

30 radioactive agents: fibrinogen I 125; fludeoxyglucose F 18; fluorodopa F 18; insulin I 125; insulin I 131; iobenguane I 123; iodipamide sodium I 131; iodoantipyrine I 131; iodocholesterol I 131; iodohippurate sodium I 123; iodohippurate sodium I 125;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 14 -

iodohippurate sodium I 131; iodopyracet I 125; iodopyracet I 131; iofetamine hydrochloride I 123; iomethin I 125; iomethin I 131; iothalamate sodium I 125; iothalamate sodium I 131; iotirosine I 131; liothyronine I 125; liothyronine I 131; merisoprol acetate Hg 197; merisoprol acetate Hg 203; merisoprol Hg 197; selenomethionine Se 75; technetium Tc 99m  
 5 antimony trisulfide colloid; technetium Tc 99m bicisate; technetium Tc 99m disofenin; technetium Tc 99m etidronate; technetium Tc 99m exametazime; technetium Tc 99m furifosmin; technetium Tc 99m gluceptate; technetium Tc 99m lidofenin; technetium Tc 99m mebrofenin; technetium Tc 99m medronate; technetium Tc 99m medronate disodium; technetium Tc 99m mertiatide; technetium Tc 99m oxidronate; technetium Tc 99m pentetate;  
 10 technetium Tc 99m pentetate calcium trisodium; technetium Tc 99m sestamibi; technetium Tc 99m siboroxime; technetium Tc 99m succimer; technetium Tc 99m sulfur colloid; technetium Tc 99m teboroxime; technetium Tc 99m tetrofosmin; technetium Tc 99m tiatide; thyroxine I 125; thyroxine I 131; tolpovidone I 131; triolein I 125; and triolein I 131.

Another category of anticancer agents useful as pharmaceutical agents in the present  
 15 invention include anticancer supplementary potentiating agents. Anticancer supplementary potentiating agents include tricyclic anti-depressant drugs (e.g., imipramine, desipramine, amitriptyline, clomipramine, trimipramine, doxepin, nortriptyline, protriptyline, amoxapine and maprotiline); non-tricyclic anti-depressant drugs (e.g., sertraline, trazodone and citalopram);  $Ca^{++}$  antagonists (e.g., verapamil, nifedipine, nitrendipine and caroverine);  
 20 calmodulin inhibitors (e.g., prenylamine, trifluoroperazine and clomipramine); amphotericin B; triparanol analogues (e.g., tamoxifen); antiarrhythmic drugs (e.g., quinidine); antihypertensive drugs (e.g., reserpine); thiol depleters (e.g., buthionine and sulfoximine) and multiple drug resistance reducing agents such as Cremaphor EL.

One particularly preferred class of anticancer agents for use in the present invention  
 25 are taxanes. Among the taxanes, paclitaxel and docetaxel are preferred. Another preferred anticancer agent for use in the present invention is flavopirodol. Other important anticancer agents are annonaceous acetogenins and SN-38.

Another category of pharmaceutical agents for use in the present invention is antipsychotic agents. Antipsychotic agents include lorazepam; chlorthalidopoxide;  
 30 clorazepate; diazepam; alprazolam; hydroxyzine; buspirone; venlafaxine; mephobarbital; meprobamate; doxepin; perphenazine; hydroxyzine pamoate; venlafaxine; mirtazapine; nefazodone; bupropion; phenelzine; translycypromine; citalopram; paraxefine; sertraline;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 15 -

amitriptyline; protriptyline; divalproex; clonazepam; clozapine; haloperidol; loxapine; molindone; thiothixene; pimozide; risperidone; quetiapine; thiothixen; olanzapine; quetiapine; prochlorperazine; mesoridazin; trifluoperazine; chlorpromazine; perphenazine; and fluvoxamine.

Another category of pharmaceutical agents useful in the present invention is antiviral agents. Antiviral agents include nucleoside analogs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors, including the following: Acemannan; Acyclovir; Acyclovir Sodium; Adefovir; Alovudine; Alvircept Sudotox; Amantadine Hydrochloride; Arantotin; Arildone; Ateviridine Mesylate; Avridine; BRL 47923; BRL 44385; Cidofovir; Cipamfylline; Cytarabine Hydrochloride; Delavirdine Mesylate; Desciclovir; Didanosine; Disoxaril; Edoxudine; Envirodene; Enviroxime; Fanciclovir; Famotone Hydrochloride; Fiacitabine; Fialuridine; Fosarilate; Fosarnet Sodium; Fosfonet Sodium; Ganciclovir; Ganciclovir Sodium; Idoxuridine; Indinavir; Kethoxal; Lamivudine; Lobucavir; Memotone Hydrochloride; Methisazone; Nelfinavir; Nevirapine; Penciclovir; Pirodovir; Ribavirin; Rimantidine Hydrochloride; Ritonavir; Saquinavir Mesylate; Somantidine Hydrochloride; 7-hydroxystaurosporine; Sorivudine; Statolon; Stavudine; Tilorone Hydrochloride; Trifluridine; Valacyclovir Hydrochloride; Vidarabine; Vidarabine Phosphate; Vidarabine Sodium Phosphate; Viroxime; Zalcitabine; Zidovudine; Ziniviroxime, and integrase inhibitors. Adefovir, cidofovir, BRL 47923, and BRL 44385 are particularly important pharmaceutical agents.

Particularly preferred pharmaceutical agents useful in the present invention include: annonaceous acetogenins; asimicin; rolliniastatin; guanacone, squamocin, bullatacin; squamotacin; taxanes; methotrexate FR-900482; FK-973; 3, FR-66979; FK-317; 5-FU; FUDR; FdUMP; Hydroxyurca; meta-pac; irinotecan; SN-38; 10-OH campto; topotecan; adriamycin; cis-Pt; carbo-Pt; bleomycin; mitomycin C; mithramycin; capecitabine; cytarabine; 2-Cl-2'-deoxyadenosine; fludarabine-PO<sub>4</sub>; mitoxantrone; mitozolomide; pentostatin; tomudex, TMC-125, TMC-114, valganciclovir; fomivirsen; zanamivir; oseltamivir; rimantidine; adefovir dipivoxil; tenofovir; tenofovir disoproxil; viramidine; 3-deazaneplanocin A; neplanocin A; saquinavir; maribavir; N-methanocarbothymidine; fusaric acid; synguanol; glycyrrhizic acid; fludaribine; entecavir; and MTV-210.

Other particularly preferred pharmaceutical agents for use in the present invention include: gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, vincristine, vinblastine, vinorelbine, SN-38, BRL

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 16 -

47923, BRL 44385, cidofovir, anhydrovinblastine, flavopiridol, purvalanol A, purvalanol B, aminopurvalanol, roscovitine, etoposide, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, 10-hydroxycamptothecin, doxorubicin, mitomycin C, mithracin, epothilone B, epothilone D, camptothecin, discodermolide, and adefovir (PMEA).

One skilled in the art will readily recognize those pharmaceutical agents are suitable for conjugation with fatty amines with no more than routine skill. For example, one skilled in the art will recognize that flavopiridol does not contain a carboxylic acid moiety and as a result, it is inconvenient to synthesize a conjugate with an amide linkage. Preferred pharmaceutical agents are shown in Table 1, along with preferred linkages.

Table 1

## FATTY AMINE PHARMACEUTICAL AGENT CONJUGATES

	Carbamate	Phosphoramidate	Urea	Thiourea
Paclitaxel	X	X		
Docetaxel	X	X		
Gemcitabine	X	X	X	X
Vincristine	X	X	X	X
Vinblastine	X	X	X	X
Camptothecin	X	X		
CPT-11	X	X		
SN-38	X	X		
Mitomycin C		X	X	X
Doxorubicin	X	X	X	X
Adefovir		X	X	X
BRL 47923		X	X	X
BRL 44385	X	X	X	X
Roscovitine	X	X	X	X
Purvalanol A	X	X	X	X
Purvalanol B	X	X	X	X
Flavopiridol	X	X		
Cidofovir	X	X	X	X
Ribavirin	X	X		



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 17 -

Table 1. Continued

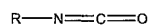
	Amide	Thionocarbamate	Phosphoramidate
Paclitaxel		X	
Docetaxel		X	
Gemcitabine		X	
Vincristine	X	X	
Vinblastine	X	X	
Camptothecin		X	
CPT-11		X	
SN-38		X	
Mitomycin C			
Doxorubicin		X	
Adefovir			X
BRL 47923			X
BRL 44385		X	
Roscovotine		X	
Purvalanol A		X	
Puvalanol B	X	X	
Flavopiridol		X	
Cidofovir		X	X
Ribavirin		X	

5 Although the above examples are preferred, they are not limiting. Other conjugates may be synthesized according to the invention.

According to another aspect of the invention, compositions of matter are provided.

The compositions are useful as intermediates to fatty amine pharmaceutical agent conjugates and are isocyanates of the following formula:

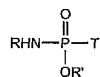
10



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>.

According to another aspect of the invention, compounds useful as intermediates to the pharmaceutical agent fatty amine conjugates of the formula:

15



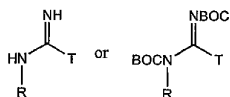
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 18 -

are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, R' is H, an ion, or a protecting group and T is a leaving group.

- 5 According to yet another aspect of the invention, compounds which are useful as intermediates in the synthesis of pharmaceutical agent fatty amine conjugates are provided. These compounds are of the formula:



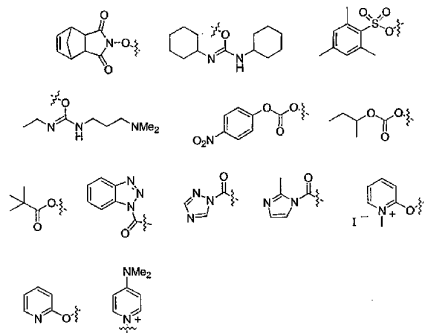
- 10 wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, T is a leaving group, and BOC is a *tert*-butoxy group.

- In certain embodiments, the leaving group T is OH, a halogen, or another leaving group. Particularly important leaving groups include N-hydroxysuccinimidyl, N-hydroxyphthalimidyl, imidazolyl, *para*-nitrophenyl, *ortho*-nitrophenyl, azido, hydroxybenzotriazolyl, chloro, fluoro, N-hydroxymaleimidyl, pentafluorophenyl, 2,4,5-trichlorophenyl, 2,4,6-trichlorophenyl, 1-hydroxypiperidinyl, pentachlorophenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, hydroxypyridinyl, 4-dimethylaminopyridinyl, 1-triazolopyridinyl, pyrazolyl, 3,5-dimethylpyrazolyl, and 1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b] pyridinyl. These leaving groups may optionally be substituted with electron withdrawing groups or electron donating groups. Other leaving groups include, but are not limited to:
- 15
- 20

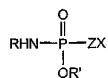
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 19 -



The fatty amines and fatty amine moieties of important and preferred embodiments  
 5 are as described above, as if specifically restated herein.



10

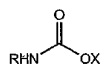
Those of skill in the art will appreciate that various modifications to the synthetic  
 methods described are possible, and included in the invention. Such modifications include,  
 for example, polymer supported, or solid phase, chemistry.

According to another aspect of the invention, pharmaceutical preparations of all of the  
 15 compositions described herein are provided. In one embodiment, the pharmaceutical  
 preparation comprises a compound of the formula:

WO 02/076402

PCT/US02/09389

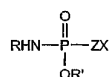
- 20 -



5 wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, and X is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent XOH, and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another aspect of the invention, pharmaceutical preparations comprising a compound of the formula:

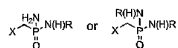
10



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, and R' is H, an ion, or a protecting group, and a pharmaceutically acceptable carrier are provided.

In another aspect of the invention, pharmaceutical preparations comprising a compound of the formula:

20



pharmaceutically acceptable carrier are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XCH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, XCHR'PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, or XCR'R''PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, wherein R' and R'' are independently selected from alkyl, alkenyl, aryl, alkyl-substituted heteroatom, alkenyl-substituted heteroatom, an aryl-substituted heteroatom, and the like.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 21 -

According to still another aspect of the invention, pharmaceutical preparations comprising a compound of the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent ZXH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group and a pharmaceutically acceptable carrier are provided.

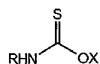
According to yet another aspect of the invention, pharmaceutical preparations comprising a compound of the formula:



10

wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XC(O)OH and a pharmaceutically acceptable carrier are provided.

15 According to still another aspect of the invention, pharmaceutical preparations comprising a compound of the formula:



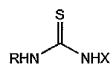
20 wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XOH and a pharmaceutically acceptable carrier are provided.

According to another aspect of the invention, pharmaceutical preparations comprising a compound of the formula:

WO 02/076402

PCT/US02/09389

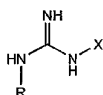
- 22 -



5        wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XNH<sub>2</sub> and a pharmaceutically acceptable carrier are provided.

According to another aspect of the invention, pharmaceutical preparations comprising a compound of the formula:

10



15        wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XNH<sub>2</sub> and a pharmaceutically acceptable carrier are provided.

The fatty amines and fatty amine moieties of important and preferred embodiments are as described above, as if specifically restated herein.

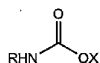
20        Certain embodiments of the pharmaceutical agent categories are as listed above, and particularly important categories are anticancer agents, antipsychotic agents and antiviral agents. Important such agents and preferred embodiments are as described above, as if specifically restated herein.

25        According to another aspect of the invention, methods for treating disorders are provided. In one aspect, methods of treating disorders comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 23 -

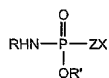


and a pharmaceutically acceptable carrier wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, and X is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent XOH.

5



10 In another aspect of the invention, methods for treating a disorder comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



15

and a pharmaceutically acceptable carrier are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, and R' is H, an ion, or a protecting group.

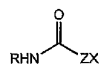
20

In another aspect of the invention, methods of treating disorders comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 24 -



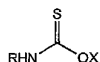
- 5 and a pharmaceutically acceptable carrier are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group.

In another aspect of the invention, methods of treating disorders comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising  
 10 a compound of the formula:



- 15 and a pharmaceutically acceptable carrier are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XC(O)OH and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another aspect of the invention, methods of treating disorders comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising  
 20 a compound of the formula:





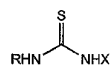
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 25 -

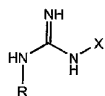
and a pharmaceutically acceptable carrier are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XO<sub>2</sub>.

In another aspect of the invention, methods of treating disorders comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



and a pharmaceutically acceptable carrier are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XNH<sub>2</sub>.

In still another aspect of the invention, methods of treating disorders comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



and a pharmaceutically acceptable carrier are provided wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XNH<sub>2</sub>.

The fatty amines and fatty amine moieties of important and preferred embodiments are as described above, as if specifically restated herein.

Certain embodiments of the pharmaceutical agent categories are as listed above, and particularly important categories are anticancer agents, antipsychotic agents and antiviral

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 26 -

agents. Important such agents and preferred embodiments are as described above, as if specifically restated herein.

In certain embodiments, the disorder is a mammalian cell proliferative disorder, a mammalian viral disorder, or mammalian psychiatric disorder.

5 According to another aspect of the invention, methods of synthesizing fatty amine pharmaceutical agent conjugate compounds are provided. Generally, the methods involve derivatizing a fatty amine with an appropriate linkage and leaving group to form an intermediate and reacting the intermediate with a pharmaceutical agent to form the conjugate compound. Alternatively, the pharmaceutical agent may be derivatized with an appropriate  
10 linkage and leaving group and reacted with a fatty amine to form the conjugate compound.

Generally, it is preferred to couple the fatty amine with a linkage and leaving group before conjugating the fatty amine with the pharmaceutical agent. As will be clear to those skilled in the art, other reactive groups of the pharmaceutical agent besides the site to be conjugated may have to be protected, which can be accomplished by routine methods known  
15 in the art, as described in, for example, Greene, T.W., *et al.*, In "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY; 1999, hereby incorporated by reference. Nonetheless, several representative synthetic methods and schemes are shown in the Examples.

In one embodiment, a method of synthesizing a pharmaceutical agent conjugated to a  
20 fatty amine via a carbamate linkage is provided. The method comprises reacting an intermediate compound of the formula  $R-N=C=O$  with a pharmaceutical agent of the formula  $XOH$  for a time sufficient to form the conjugate wherein  $R$  is a  $C_8-C_{26}$  fatty group of a fatty amine  $RNH_2$  and  $X$  is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent of the formula  $XOH$ . Representative methods of synthesizing the isocyanate intermediate  
25 compound are shown in the Examples.

In another embodiment, a method of synthesizing a pharmaceutical agent conjugated to a fatty amine via a phosphoramidate linkage is provided. The method comprises reacting an intermediate of the formula:

30



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 27 -

with a pharmaceutical agent XZH for a time sufficient to form the compound wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, and R' is H, an ion, a protecting group or a second pharmaceutical agent.

Alternatively, the pharmaceutical agent fatty amine conjugates may be synthesized by first derivatizing the pharmaceutical agent at a carboxylic acid group with a phosphate leaving group moiety and then coupling to a fatty amine. Although both methods may be accomplished using techniques known to those of skill in the art, exemplary synthetic methods are also provided in the Examples.

In another embodiment, a method of synthesizing a pharmaceutical agent conjugated to a fatty amine via a phosphonamide linkage is provided. The method comprises reacting a fatty amine RNH<sub>2</sub> with a pharmaceutical agent XCH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, XCHR'PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, or XCR'R''PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, wherein R' and R'' are independently selected from alkyl, alkenyl, aryl, alkyl-substituted heteroatom, alkenyl-substituted heteroatom, an aryl-substituted heteroatom, and the like. As one skilled in the art will recognize, the pharmaceutical agent may be manipulated first, as shown in the Examples.

According to yet another embodiment of the invention, a method of making a pharmaceutical agent conjugated to a fatty amine via a urea linkage is provided. The method comprises reacting an intermediate of the formula R-N=C=O with a pharmaceutical agent of the formula XZH for a time sufficient to form the compound wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent and Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group.

According to still another embodiment of the invention, methods of making pharmaceutical agents conjugated to fatty amines via amide linkages are provided. Thus, a pharmaceutical agent containing a carboxylic acid moiety is treated with an activating agent such as 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and a base (4-Dimethylaminopyridine) to give the corresponding active acyl intermediate. Addition of a fatty amine to said active acyl intermediate provides the fatty amine-derived amide conjugated pharmaceutical agent.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 28 -

According to yet another aspect of the invention, methods of making fatty amines conjugated to pharmaceutical agents via thionocarbamate linkages are provided. Thus, a fatty amine is treated with thiophosgene (or a similar reagent such as di-2-pyridyl thionocarbonate or di-N-hydroxysuccinimidyl thionocarbonate) prior to reaction with a pharmaceutical agent containing a hydroxyl group. In similar but reverse fashion, a pharmaceutical agent containing a hydroxyl group is treated with thiophosgene (or a similar reagent such as di-2-pyridyl thionocarbonate or di-N-hydroxysuccinimidyl thionocarbonate) prior to reaction with a fatty amine. Both methods provide equivalent thionocarbamate conjugates.

According to still another aspect of the invention, methods of making fatty amines conjugated to pharmaceutical agents via thiourea linkages are provided. Thus, a fatty amine is first treated with 1,1'-thiocarbonyldiimidazole, followed by a pharmaceutical agent bearing an amino group.

According to still another aspect of the invention, methods of making fatty amines conjugated to pharmaceutical agents via guanidine linkages are provided. Thus, a pharmaceutical agent bearing a hydroxyl group is treated under Mitsunobu conditions (PPh<sub>3</sub>, diethylazodicarboxylate, THF) with either 1,3-bis(tert-butoxycarbonyl)guanidine or 1,3-bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea, followed by addition of the fatty amine, to provide the corresponding BOC-protected guanidine. Subsequent deprotection using trifluoroacetic acid furnishes the desired guanidine connecting a pharmaceutical agent and a fatty amine.

The method comprises reacting a fatty amine RNH<sub>2</sub> with a guanylation agent such as 1,3-bis(tert-butoxy carbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea or 1,3-bis(tert-butoxy carbonyl)-1H-pyrazole-1-carboxamidine and reacting the resulting product with a pharmaceutical agent of the formula XOH for a time sufficient to form the compound wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of the fatty amine, and X is the pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent of the formula XOH.

According to another aspect of the invention, a fatty amine-anticancer compound conjugate in some embodiments is believed to be confined, unexpectedly, to the plasma space of a subject receiving such treatment, and that the conjugate has, surprisingly, (i) a smaller volume of distribution as compared to the unconjugated anticancer compound alone (in many instances ~100 fold less), and (ii) a smaller clearance as compared to the unconjugated anticancer compound alone (in many instances ~100 fold less). Moreover, it is believed that

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 29 -

the fatty amine-anticancer compound conjugate may be present at a higher concentration in tumor cells as compared to the unconjugated anticancer compound.

Thus, a fatty amine-anticancer compound conjugate composition for administration to a subject is provided. The composition includes at least one fatty amine-anticancer compound conjugate in a container for administration to a subject. The amount of the fatty amine-anticancer compound in the container is at least about 10% greater than the maximum tolerated dose (MTD) for the unconjugated at least one anticancer compound (based on the weight of the anticancer compound in the conjugate versus the weight of the anticancer compound itself, or calculated on a molar basis of the conjugate versus the unconjugated anticancer compound). Preferably the amount of the fatty amine-anticancer compound in the container is at least about 20% greater than the MTD, 30% greater than the MTD, 40% greater than the MTD, 50% greater than the MTD, 75% greater than the MTD, 100% greater than the MTD, 200% greater than the MTD, 300% greater than the MTD, or 400% greater than the MTD for the unconjugated at least one anticancer compound. In certain preferred embodiments, the container is a container for intravenous administration. In other embodiments, the anticancer compound is a taxane, preferably paclitaxel or docetaxel. In important embodiments, the conjugate is not encapsulated in a liposome.

According to yet another aspect of the invention, a method for treating a subject having an abnormal mammalian proliferative disorder is provided. The method involves administering to the subject a fatty amine-taxane conjugate in an amount of the conjugate which is at least 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350 or 1400 mg/meter<sup>2</sup> of body surface area (BSA). In one embodiment, the amount is administered to the subject over a period of 24 hours or less, 6 hours or less, 3 hours or less, or 2 hours or less. In some embodiments, the fatty amine has a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty amine carbon structure. In important embodiments, the fatty amine has the carbon structure of a C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub> unbranched, naturally occurring fatty acid. In certain particularly preferred embodiments, the fatty amine has the same carbon structure as linoleic acid, palmitic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, 2-octanoate, 2-hexanoate, CH<sub>3</sub>-hexanoate, CH<sub>3</sub>-butanoate, or oleic acid. In preferred embodiments, the taxane is paclitaxel. In important embodiments, when the taxane is paclitaxel, the fatty amine is conjugated at the 2' OH position of paclitaxel.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 30 -

In any of the foregoing embodiments, the maximum tolerated dose can be determined according to procedures known to those of ordinary skill in the art. The Maximum Tolerated Doses of many compounds are already known. Some for known anticancer agents are listed below.

5 According to another aspect of the invention, a composition of matter is provided. The composition comprises a crystal of a conjugate of a polyunsaturated fatty amine and a drug. In preferred embodiments, the fatty amine has a carbon structure of a C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> or C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub> fatty acid. In some embodiments the fatty amine has the carbon structure of a naturally-occurring, unbranched fatty acid. In certain embodiments, the fatty amine has the same  
10 carbon structure as the carbon structure of linoleic acid, palmitic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, 2-octanoate, 2-hexanoate, CH<sub>3</sub>-hexanoate, CH<sub>3</sub>-butanoate, or oleic acid.

In any of the foregoing embodiments, the drug can be among those listed below. The drug must contain a site (reactive group) amenable for conjugation to a fatty amine or to a  
15 fatty amine derivative as described herein. Chemists of ordinary skill in the art can make such determinations. The anticancer compound can be a taxane. In certain embodiments, the taxane is paclitaxel. In important embodiments, when the taxane is paclitaxel, the fatty amine is conjugated at the 2' OH position of paclitaxel.

The invention in another aspect provides compositions and formulations for  
20 administration to a subject, preferably a human subject, containing amounts of a fatty amine-anticancer compound conjugate which exceeds the maximum tolerated dose for the unconjugated anticancer compound. The fatty amine-anticancer compound conjugate preferably is in a container for administration to a subject. Preferably the container is a container for intravenous administration, such as an IV bag.

25 The amount of the fatty amine-anticancer compound in the container is at least about 10% greater than the MTD for the unconjugated compound. Preferably the amount of the fatty amine-anticancer compound in the container is at least about 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%, 200%, 300% or 400% greater than the MTD for the unconjugated at least one anticancer compound. The anticancer compound is preferably a taxane, particularly  
30 paclitaxel or docetaxel.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 31 -

Although the conjugate may be encapsulated in a liposome, it is preferred that the conjugate is not encapsulated by a liposome in some embodiments. The preferred subjects for the method are humans.

The conjugated anticancer compounds described herein are less toxic and more effective than the corresponding unconjugated anticancer compounds. Therefore the fatty amine-anticancer compound conjugates can be administered in amounts which are equally toxic but more effective, or in doses which are equally effective and less toxic than the corresponding unconjugated anticancer compounds. In general, conjugation of fatty amine to anticancer compounds permits an increase in the maximum tolerated dose relative to unconjugated anticancer compounds.

#### **Detailed Description of the Invention**

The invention described herein relates to the preparation of fatty amine-pharmaceutical agent conjugates and methods of using the conjugates in the treatment of disease. The conjugates may be a direct conjugate between the fatty amine and the pharmaceutical agent, such as by an ester bond, or via a linkage such as a carbonate phosphate, carbamate, guanidine, thionocarbamate, isourea, or urea linkage. In certain embodiments the conjugate breaks apart *in vivo* into components that are naturally occurring or that are readily metabolized into molecules that are naturally occurring. This is a particularly desirable aspect of the invention.

The invention provides compositions of matter. The invention also provides intermediates formed in the process of making the compositions of matter. The invention also provides substantially pure crystals of a conjugate of a fatty amine and a pharmaceutical agent. The invention also encompasses methods of preparing and conjugating the fatty amines and pharmaceutical agents. Examples of processes of making compositions of matter, and the intermediates in the process, which are not intended to be limiting is, for example, the synthesis of etopophos fatty amine phosphate ester (in the Examples). Several synthetic processes are described herein, although one of skill in the art will recognize that there may be other possible synthetic methods.

In the preparation of the compositions, fatty amines may be reacted with pharmaceutical agents to produce conjugates. As used herein, "reacting" a fatty amine (or a fatty amine intermediate) with a pharmaceutical agent means the fatty amine and the

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 32 -

pharmaceutical agent are contacted under appropriate conditions for a time sufficient to result in the covalent conjugation of the pharmaceutical agent and the fatty amine (or the fatty amine intermediate). Such conditions encompass standard chemistry methods, which may be determined by one of skill in the art.

5 In the preparation of the compositions, certain of the reactants may have leaving groups. As used herein, the term "leaving group" means a chemical moiety which is removed in the course of the reaction and does not form part of the conjugate. Leaving groups are well known in the art. Thus, one of ordinary skill can select an appropriate leaving group with no more than routine skill.

10 Fatty amines can be synthesized, typically from fatty acids, natural or synthetic. As those skilled in the art will recognize, fatty amines are routinely prepared from the corresponding fatty acid by treating the fatty acid with ammonia and heating to form a fatty amide, converting the amide to a fatty nitrile, and reducing the fatty nitrile to the fatty amine.

Thus, fatty amines can have the same carbon structure of naturally occurring  
15 polyunsaturated fatty acids but have a terminal amino group instead of the terminal acid group of the fatty acids (i.e., are the amino form of polyunsaturated fatty acids). In some embodiments, the fatty amine preferably has the same carbon structure as a C<sub>12</sub>-C<sub>26</sub> unbranched, naturally occurring fatty acid. In other embodiments, the fatty amine preferably has the same carbon structure as the carbon structure of a C<sub>12</sub>-C<sub>24</sub> and unbranched naturally  
20 occurring fatty acids. In other words, the fatty amine may have 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, or 26 carbon atoms.

Alternatively, the fatty amine may have a carbon structure which is the same as that of an unnatural fatty acid. The carbon structure may have an even or odd amount of carbons, (E) or (Z) stereochemistry about each double bond, and encompasses isomers of naturally  
25 occurring fatty moieties of naturally occurring fatty acids, formed by, for example, differing placement of the double bonds throughout the carbon chain. It will be obvious to those of skill in the art that various isomers of the fatty amines and fatty acids described are included. For example, there are several isomers of linoleic acid, which differ in the placement of the double bonds.

30 Carbon structures of fatty amines useful in the present invention include carbon structures of the following fatty acids: octanoic (caprylic); nonanoic (pelargonic); decanoic (capric); undecanoic (hendecanoic); dodecanoic (lauric); tridecanoic; tetradecanoic



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 33 -

(myristic); pentadecanoic; hexadecanoic (pamitic); heptadecanoic (margaric); octadecanoic (stearic); 12-hydroxy stearic; nonadecanoic; eicosanoic (arachidic); heneicosanoic; docosanoic (behenic); tricosanoic; tetracosanoic (lignoceric).

Other carbon structures of fatty amines useful in the present invention include carbon structures of the following fatty acids: 10-undecenoic (hendecenoic); 11-dodecenoic; 12-tridecenoic; 9-tetradecenoic (myristoleic); 9-trans-tetradecenoic (myristelaidic); 10-pentadecenoic; 10-trans-pentadecenoic; 9-hexadecenoic (palmitoleic); 8-trans-hexadecenoic (palmitelaidic); 10-heptadecenoic; 10-trans-heptadecenoic; 6-octadecenoic (petroselinic); 6-trans-octadecenoic (petroselaidic); 8-octadecenoic (oleic); 9-11-octadecenoic (vaccenic); 11-trans-octadecenoic (transvaccenic); 9-cis-12 hydroxy-octadecenoic (ricinoleic); 9-trans-12-hydroxy-octadecenoic (ricinelaidic); 7-nonadecenoic; 7-trans-nonadecenoic; 10-nonadecenoic; 10-trans-nonadecenoic; 10-13-nonadecadienoic; 10-13-trans-nonadecadienoic; 8-12-octadecadienoic (linoleic); 9-trans-12-trans octadecadienoic (linoelaidic); octadecadienoic (conjugated); 9-12-15-octadecatrienoic (linolenic); 6-9-12-octadecatrienoic (gamma linolenic); 11-trans-eicosenoic; 8-eicosenoic; 11-eicosenoic; 5-eicosenoic; 11-14-eicosadienoic; 8-11-14-eicosatrienoic (homogamma linolenic); 11-14-17-eicosatrienoic; 5-8-11-14-eicosatetraenoic (arachidonic); 5-8-11-14-17-eicosapentaenoic; 7-10-13-16-19-docosapentaenoic; arachidonic; 13-docosenoic (erucic); 13-transdocosenoic (brassicic); 13-16-docosadienoic; 13-16-19-docosatrienoic; 7-10-13-16-docosatetraenoic; 4-7-10-13-16-19-docosahexaenoic (DHA); 12-heneicosenoic; 12-15-heneicosadienoic; 14-tricosenoic; 15-tetracosenoic (nervonic).

In certain important embodiments, the carbon structure of fatty amine can be the same as the carbon structure of: linoleic acid, palmitic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, 2-octanoate, 2-hexanoate, CH<sub>3</sub>-hexanoate, CH<sub>3</sub>-butanoate, or oleic acid. In particularly preferred embodiments, the fatty amine has the same carbon structure as: linoleic acid, palmitic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, or docosahexaenoic acid.

The methods and/or products of the invention are useful for treating a variety of medical conditions. The conditions will be apparent from the list of drugs below. Among the conditions are abnormal mammalian-cell proliferation, psychosis, infectious disease, cardiovascular conditions, stroke, Alzheimer's disease, and dementia. One important embodiment is conditions involving abnormal mammalian cell proliferation. The methods

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 34 -

and/or products of the invention may be useful for treating cancers including, but not limited to, biliary tract cancer; bladder cancer; brain cancer including glioblastomas and medulloblastomas; breast cancer; cervical cancer; choriocarcinoma; colon cancer; endometrial cancer; esophageal cancer; gastric cancer; hematological neoplasms including acute lymphocytic and myelogenous leukemia; multiple myeloma; AIDS-associated leukemias and adult T-cell leukemia lymphoma; intraepithelial neoplasms including Bowen's disease and Paget's disease; liver cancer; lung cancer; lymphomas including Hodgkin's disease and lymphocytic lymphomas; neuroblastomas; oral cancer including squamous cell carcinoma; ovarian cancer including those arising from epithelial cells, stromal cells, germ cells and mesenchymal cells; pancreatic cancer; prostate cancer; rectal cancer; sarcomas including leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, and osteosarcoma; skin cancer including melanoma, Kaposi's sarcoma, basocellular cancer, and squamous cell cancer; testicular cancer including germinal tumors such as seminoma, non-seminoma (teratomas, choriocarcinomas), stromal tumors, and germ cell tumors; thyroid cancer including thyroid adenocarcinoma and medullar carcinoma; and renal cancer including adenocarcinoma and Wilms tumor.

The products and/or methods of the invention are useful, in general, for treating mammalian cell proliferative disorders other than cancer including psoriasis, actinic keratosis, etc. They further are useful in treating diabetes and its complications, excess acid secretion, cardiovascular conditions involving cholesterol (e.g., hyperlipidemia and hypercholesterolemia), diarrhea, ovarian diseases (e.g. endometriosis, ovarian cysts, etc.) and as contraceptive agents. Other conditions treatable according to the invention will be apparent to those skilled in the art based upon the disclosure and lists of compounds provided.

The methods and/or products of the invention also are useful in treating conditions specific to central nervous system tissue and noncentral nervous system tissue. Such conditions can be specific to breast tissue, gastrointestinal tissue and ovarian tissue. The tissue also may be other noncentral nervous system tissues. Noncentral nervous system tissue includes tissues of the blood and blood forming system: including platelets, blood vessel wall, and bone marrow; cardiovascular system: including heart and vascular system; digestive and excretory system: including alimentary tract, biliary tract, kidney, liver, pancreas and urinary tract; endocrine system: including adrenal gland, kidney, ovary, pituitary gland, renal

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 35 -

gland, salivary gland, sebaceous gland, testis, thymus gland and thyroid gland; muscular system: including muscles that move the body; reproductive system: including breast, ovary, penis and uterus; respiratory system: including bronchus, lung and trachea; skeletal system: including bones and joints; tissue, fiber, and integumentary system: including adipose tissue, cartilage, connective tissue, cuticle, dermis, epidermis, epithelium, fascia, hair follicle, ligament, bone marrow, melanin, melanocyte, mucous membrane, skin, soft tissue, synovial capsule and tendon.

A pharmaceutical agent, according to this aspect of the invention can be any drug that can form a conjugate with a fatty amine or a fatty amine intermediate according to the invention. Preferably, the drug has free groups reactive with a free amine of the fatty amine or the reactive group of one of the intermediates of the invention. More preferably, the drug has a free -OH (hydroxyl group), -NH<sub>2</sub> (primary amino group), -NHR' (secondary amino group wherein R' is alkyl, aryl, etc.), -SH (thio group) or -CO<sub>2</sub>H (carboxylic acid) group.

A pharmaceutical agent moiety, according to the invention, is a pharmaceutical agent that has lost a hydrogen, in the case of, for example, an -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR', or -CO<sub>2</sub>H group.

As used herein, pharmaceutical agents may be selected from, but are not limited to, the following agents: adrenergic agent; adrenocortical steroid; adrenocortical suppressant; amine deterrent; aldosterone antagonist; amino acid; ammonia detoxicant; anabolic; analeptic; analgesic; androgen; anesthesia; anesthetic; anorectic; antagonist; anterior pituitary suppressant; anthelmintic; anti-acne agent; anti-adrenergic; anti-allergic; anti-amebic; anti-androgen; anti-anemic; anti-anginal; anti-anxiety; anti-arthritis; anti-asthmatic; anti-atherosclerotic; antibacterial; anticholelithic; anticholelithogenic; anticholinergic; anticoagulant; anticoccidial; anticonvulsant; antidepressant; antidiabetic; antidiarrheal; antidiuretic; antidote; anti-emetic; anti-epileptic; anti-estrogen; antifibrinolytic; antifungal; antiglaucoma agent; antihemophilic; antihemorrhagic; antihistamine; antihyperlipidemia; antihyperlipoproteinemic; antihypertensive; antihypotensive; anti-infective; anti-infective, topical; anti-inflammatory; antikeratinizing agent; antimalarial; antimicrobial; antimigraine; antimitotic; antimycotic; antinauseant; antineoplastic; antineutropenic; antiobessional agent; antiparasitic; antiparkinsonian; antiperistaltic; antipneumocystic; antiproliferative; antiprostatic hypertrophy; antiprotozoal; antipruritic; antipsychotic; antirheumatic; antischistosomal; antiseborrheic; antisecretory; antispasmodic; antithrombotic; antitussive; anti-ulcerative; anti-urolithic; antiviral; appetite suppressant; benign prostatic hyperplasia

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 36 -

therapy agent; blood glucose regulator; bone resorption inhibitor; bronchodilator; carbonic anhydrase inhibitor; cardiac depressant; cardioprotectant; cardiotonic; cardiovascular agent; choleric; cholinergic; cholinergic agonist; cholinesterase deactivator; coccidiostat; cognition adjuvant; cognition enhancer; depressant; diagnostic aid; diuretic; dopaminergic agent; ectoparasiticide; emetic; enzyme inhibitor; estrogen; fibrinolytic; fluorescent agent; free oxygen radical scavenger; gastrointestinal motility effector; glucocorticoid; gonad-stimulating principle; hair growth stimulant; hemostatic; histamine H2 receptor antagonists; hormone; hypocholesterolemic; hypoglycemic; hypolipidemic; hypotensive; imaging agent; immunizing agent; immunomodulator; immunoregulator; immunostimulant; immunosuppressant; impotence therapy adjunct; inhibitor; keratolytic; LNRH agonist; liver disorder treatment; luteolysin; memory adjuvant; mental performance enhancer; mood regulator; mucolytic; mucosal protective agent; mydriatic; nasal decongestant; neuromuscular blocking agent; neuroprotective; NMDA antagonist; non-hormonal sterol derivative; oxytocic; plasminogen activator; platelet activating factor antagonist; platelet aggregation inhibitor; post-stroke and post-head trauma treatment; potentiator; progestin; prostaglandin; prostate growth inhibitor; prothyrotropin; psychotropic; pulmonary surface; radioactive agent; regulator; relaxant; repartitioning agent; scabicide; sclerosing agent; sedative; sedative-hypnotic; selective adenosine A1 antagonist; serotonin antagonist; serotonin inhibitor; serotonin receptor antagonist; steroid; stimulant; suppressant; agent for treatment of symptomatic multiple sclerosis; synergist; thyroid hormone; thyroid inhibitor; thyromimetic; tranquilizer; agent for treatment of amyotrophic lateral sclerosis; agent for treatment of cerebral ischemia; agent for treatment of Paget's disease; agent for treatment of unstable angina; uricosuric; vasoconstrictor; vasodilator; vulnerary; wound healing agent; and xanthine oxidase inhibitor.

Lists of compounds in each of these categories can be found in U.S. Patent 5,795,909, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Among preferred groups of drugs are anticancer agents, antiinfectives including antibacterials and antivirals, and neurological agents including antipsychotics. Anticancer agents, antivirals, antipsychotics, and preferred anticancer agents, preferred antivirals, and preferred antipsychotics are as described below.

Antiinfectives include, but are not limited to, Difloxacin Hydrochloride; Lauryl Isoquinolinium Bromide; Moxalactam Disodium; Ornidazole; Pentisomicin; Sarafloxacin

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 37 -

- Hydrochloride; Protease inhibitors of HIV and other retroviruses; Integrase Inhibitors of HIV and other retroviruses; Cefaclor (Ceclor); Acyclovir (Zovirax); Norfloxacin (Noroxin); Cefoxitin (Mefoxin); Cefuroxime axetil (Ceftin); Ciprofloxacin (Cipro); Aminacrine Hydrochloride; Benzethonium Chloride; Bithionolate Sodium; Bromchlorene; Carbamide Peroxide; Cetalkonium Chloride; Cetylpyridinium Chloride : Chlorhexidine Hydrochloride; 5 Clioquinol; Domiphen Bromide; Fenticlor; Fludazonium Chloride; Fuchsin, Basic; Furazolidone; Gentian Violet; Halquinols; Hexachlorophene : Hydrogen Peroxide; Ichthammol; Imidecyl Iodine; Iodine; Isopropyl Amine; Mafenide Acetate; Meralein Sodium; Mercufenol Chloride; Mercury, Ammoniated; Methylbenzethonium Chloride; Nitrofurazone; 10 Nitromersol; Octenidine Hydrochloride; Oxychlorosene; Oxychlorosene Sodium; Parachlorophenol, Camphorated; Potassium Permanganate; Povidone-Iodine; Sepazonium Chloride; Silver Nitrate; Sulfadiazine, Silver; Symclosene; Thimerfonate Sodium; Thimerosal; Troclocene Potassium.
- Anti-bacterials include, but are not limited to, Acedapsone; Acetosulfone Sodium;
- 15 Alamecin; Alexidine; Amdinocillin; Amdinocillin Pivoxil; Amicycline; Amifloxacin; Amifloxacin Mesylate; Amikacin; Amikacin Sulfate; Aminosalicic acid; Aminosalicylate sodium; Amoxicillin; Amphomycin; Ampicillin; Ampicillin Sodium; Apalcillin Sodium; Apramycin; Aspartocin; Astromicin Sulfate; Avilamycin; Avoparcin; Azithromycin; Azlocillin; Azlocillin Sodium; Bacampicillin Hydrochloride; Bacitracin; Bacitracin 20 Methylene Disalicylate; Bacitracin Zinc; Bambernycins; Benzoylperoxide Calcium; Berythromycin; Betamicin Sulfate; Biapenem; Biniramycin; Biphenamine Hydrochloride; Bispirithione Magsulfate; Butikacin; Butirosin Sulfate; Capreomycin Sulfate; Carbadox; Carbenicillin Disodium; Carbenicillin Indanyl Sodium; Carbenicillin Phenyl Sodium; Carbenicillin Potassium; Carumonam Sodium; Cefaclor; Cefadroxil; Cefamandole; 25 Cefamandole Nafate; Cefamandole Sodium; Cefapazole; Cefatrizine; Cefazafur Sodium; Cefazolin; Cefazolin Sodium; Cefbuperazone; Cefdinir; Cefepime; Cefepime Hydrochloride; Cefetecol; Cefixime; Cefmenoxime Hydrochloride; Cefmetazole; Cefmetazole Sodium; Cefonicid Monosodium; Cefonicid Sodium; Cefoperazone Sodium; Ceforanide; Cefotaxime Sodium; Cefotetan; Cefotetan Disodium; Cefotiam Hydrochloride; Cefoxitin; Cefoxitin 30 Sodium; Cefpimizole; Cefpimizole Sodium; Cefpiramide; Cefpiramide Sodium; Cefpirome Sulfate; Cefpodoxime Proxetil; Cefprozil; Cefroxadine; Cefsulodin Sodium; Ceftezidime; Cefibuten; Cefizoxime Sodium; Ceftriaxone Sodium; Cefuroxime; Cefuroxime Axetil;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 38 -

- Cefuroxime Pivoxetil; Cefuroxime Sodium; Cephacetrile Sodium; Cephalixin; Cephalixin Hydrochloride; Cephaloglycin; Cephaloridine; Cephalothin Sodium; Cephapirin Sodium; Cephadrine; Cetocycline Hydrochloride; Cetophenicol; Chloramphenicol; Chloramphenicol Palmitate; Chloramphenicol Pantothenate Complex; Chloramphenicol Sodium Succinate;
- 5 Chlorhexidine Phosphanilate; Chloroxylenol; Chlortetracycline Bisulfate; Chlortetracycline Hydrochloride; Cinoxacin; Ciprofloxacin; Ciprofloxacin Hydrochloride; Cirolemycin; Clarithromycin; Clinafloxacin Hydrochloride; Clindamycin; Clindamycin Hydrochloride; Clindamycin Palmitate Hydrochloride; Clindamycin Phosphate; Clofazimine; Cloxacillin Benzathine; Cloxacillin Sodium; Cloxyquin; Colistimethate Sodium; Colistin Sulfate;
- 10 Coumermycin; Coumermycin Sodium; Cyclacillin; Cycloserine; Dalfopristin; Dapsone; Daptomycin; Demeclocycline; Demeclocycline Hydrochloride; Demecycline; Denofungin; Diaveridine; Dicloxacillin; Dicloxacillin Sodium; Dihydrostreptomycin Sulfate; Dipyrithione; Dirithromycin; Doxycycline; Doxycycline Calcium; Doxycycline Fosfatex; Doxycycline Hyclate; Droxacin Sodium; Enoxacin; Epicillin; Eptitetracycline Hydrochloride;
- 15 Erythromycin; Erythromycin Acistrate; Erythromycin Estolate; Erythromycin Ethylsuccinate; Erythromycin Gluceptate; Erythromycin Lactobionate; Erythromycin Propionate; Erythromycin Stearate; Ethambutol Hydrochloride; Ethionamide; Fleroxacin; Floxacillin; Fludalanine; Flumequine; Fosfomycin; Fosfomycin Tromethamine; Fumoxycillin; Furazolum Chloride; Furazolum Tartrate; Fusidate Sodium; Fusidic Acid; Gentamicin Sulfate;
- 20 Gloximonam; Gramicidin; Haloprogin; Hetacillin; Hetacillin Potassium; Hexedine; Ibafoxacin; Imipenem; Isoconazole; Isepamicin; Isoniazid; Josamycin; Kanamycin Sulfate; Kitasamycin; Levofuraltadone; Levopropylcillin Potassium; Lexithromycin; Lincomycin; Lincomycin Hydrochloride; Lomefloxacin; Lomefloxacin Hydrochloride; Lomefloxacin Mesylate; Loracarbef; Mafenide; Meclocycline; Meclocycline Sulfosalicylate; Megalomicin
- 25 Potassium Phosphate; Mequidox; Meropenem; Methacycline; Methacycline Hydrochloride; Methenamine; Methenamine Hippurate; Methenamine Mandelate; Methicillin Sodium; Metioprime; Metronidazole Hydrochloride; Metronidazole Phosphate; Mezlocillin; Mezlocillin Sodium; Minocycline; Minocycline Hydrochloride; Mirincamycin Hydrochloride; Monensin; Monensin Sodium; Nafcillin Sodium; Nalidixate Sodium;
- 30 Nalidixic Acid; Natamycin; Nebramycin; Neomycin Palmitate; Neomycin Sulfate; Neomycin Undecylate; Netilmicin Sulfate; Neutramycin; Nifuradene; Nifuraldezone; Nifuratel; Nifuratrone; Nifurdazil; Nifurimide; Nifurpirinol; Nifurquinazol; Nifurthiazole; Nitrocyline;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 39 -

Nitrofurantoin; Nitromide; Norfloxacin; Novobiocin Sodium; Ofloxacin; Ormetoprim;  
 Oxacillin Sodium; Oximonam; Oximonam Sodium; Oxolinic Acid; Oxytetracycline;  
 Oxytetracycline Calcium; Oxytetracycline Hydrochloride; Paldimycin; Parachlorophenol;  
 Paulomycin; Pefloxacin; Pefloxacin Mesylate; Penamcillin; Penicillin G Benzathine;  
 5 Penicillin G Potassium; Penicillin G Procaine; Penicillin G Sodium; Penicillin V; Penicillin V  
 Benzathine; Penicillin V Hydrabamine; Penicillin V Potassium; Pentizidone Sodium; Phenyl  
 Aminosaliclate; Piperacillin Sodium; Pirbenicillin Sodium; Piridicillin Sodium; Pirlimycin  
 Hydrochloride; Pivampicillin Hydrochloride; Pivampicillin Pamoate; Pivampicillin  
 Probenate; Polymyxin B Sulfate; Porfiromycin; Propikacin; Pyrazinamide; Pyrithione Zinc;  
 10 Quindecamine Acetate; Quinupristin; Racephenicol; Ramoplanin; Ranimycin; Relomycin;  
 Repromicin; Rifabutin; Rifametan; Rifamexil; Rifamide; Rifampin; Rifapentine; Rifaximin;  
 Rolitetracycline; Rolitetracycline Nitrate; Rosaramicin; Rosaramicin Butyrate; Rosaramicin  
 Propionate; Rosaramicin Sodium Phosphate; Rosaramicin Stearate; Rosoxacin; Roxarsone;  
 Roxithromycin; Sancycline; Sanfetrinem Sodium; Sarmoxicillin; Sarpicillin; Scopafungin;  
 15 Sisomicin; Sisomicin Sulfate; Sparfloxacin; Spectinomycin Hydrochloride; Spiramycin;  
 Stallimycin Hydrochloride; Steffimycin; Streptomycin Sulfate; Streptonicozid; Sulfabenz;  
 Sulfabenzamide; Sulfacetamide; Sulfacetamide Sodium; Sulfacytine; Sulfadiazine;  
 Sulfadiazine Sodium; Sulfadoxine; Sulfalene; Sulfamerazine; Sulfameter; Sulfamethazine;  
 Sulfamethizole; Sulfamethoxazole; Sulfamonomethoxine; Sulfamoxole; Sulfanilate Zinc;  
 20 Sulfanitran; Sulfasalazine; Sulfasomizole; Sulfathiazole; Sulfazamet; Sulfisoxazole;  
 Sulfisoxazole Acetyl; Sulfisoxazole Diolamine; Sulfomyxin; Sulopenem; Sulfamicillin;  
 Suncillin Sodium; Talampicillin Hydrochloride; Teicoplanin; Temafloxacin Hydrochloride;  
 Temocillin; Tetracycline; Tetracycline Hydrochloride; Tetracycline Phosphate Complex;  
 Tetroxoprim; Thiamphenicol; Thiphencillin Potassium; Ticarcillin Cresyl Sodium; Ticarcillin  
 25 Disodium; Ticarcillin Monosodium; Ticlatone; Tiodonium Chloride; Tobramycin;  
 Tobramycin Sulfate; Tosufloxacin; Trimethoprim; Trimethoprim Sulfate;  
 Trisulfapyrimidines; Troleandomycin; Trospectomycin Sulfate; Tyrothricin; Vancomycin;  
 Vancomycin Hydrochloride; Virginiamycin; and Zorbamycin.

The invention encompasses the preparation and use of fatty amine-anticancer  
 30 pharmaceutical agents. The compounds useful in the invention may be delivered in the form  
 of anticancer cocktails. An anticancer cocktail is a mixture of any one of the compounds  
 useful with this invention with another anticancer agent such as an anticancer drug, a

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 40 -

cytokine, and/or supplementary potentiating agent(s). The use of cocktails in the treatment of cancer is routine. In this embodiment, a common administration vehicle (e.g., pill, tablet, implant, injectable solution, etc.) would contain both the fatty amine-anticancer pharmaceutical conjugate useful in this invention and/or supplementary potentiating agent.

- Anticancer agents include, but are not limited to, Antineoplastic agents such as:
- Acivicin; Aclarubicin; Acodazole Hydrochloride; Acronine; Adozelesin; Adriamycin; Aldesleukin; Alitretinoin; Allopurinol Sodium; Altretamine; Ambomycin; Ametantrone Acetate; Aminoglutethimide; Amsacrine; Anastrozole; Annonaceous Acetogenins; Anthramycin; Asimicin; Asparaginase; Asperlin; Azacitidine; Azetepa; Azotomycin;
  - Batimastat; Benzodepa; Bexarotene; Bicalutamide; Bisantrene Hydrochloride; Bisnafide Dimesylate; Bizelesin; Bleomycin Sulfate; Brequinar Sodium; Bropiramine; Bullatacin; Busulfan; Cabergoline; Cactinomycin; Calusterone; Caracemide; Carbetimer; Carboplatin; Carmustine; Carubicin Hydrochloride; Carzelesin; Cedefingol; Celecoxib; Chlorambucil; Cirolemycin; Cisplatin; Cladribine; Crisnatol Mesylate; Cyclophosphamide; Cytarabine;
  - Dacarbazine; DACA (N-[2-(Dimethyl-amino)ethyl]acridine-4-carboxamide); Dactinomycin; Daunorubicin Hydrochloride; Daunomycin; Decitabine; Denileukin Diftitox; Dexormaplatin; Dezaguanine; Dezaguanine Mesylate; Diaziquone; Docetaxel; Doxorubicin; Doxorubicin Hydrochloride; Droloxifene; Droloxifene Citrate; Dromostanolone Propionate; Duazomycin; Edatrexate; Eflornithine Hydrochloride; Elsamitucin; Enloplatin; Eupromate; Epiropidine;
  - Epirubicin Hydrochloride; Erbulozole; Eserubicin Hydrochloride; Estramustine; Estramustine Phosphate Sodium; Etanidazole; Ethiodized Oil I 131; Etoposide; Etoposide Phosphate; Etoprine; Fadrozole Hydrochloride; Fazarabine; Fenretinide; Floxuridine; Fludarabine Phosphate; Fluorouracil; 5-FdUMP; Flurocitabine; Fosquidone; Fostriecin Sodium; FK-317; FK-973; FR-66979; FR-900482; Gemcitabine; Gemcitabine Hydrochloride; Gemtuzumab Ozogamicin; Gold Au 198; Goserelin Acetate; Guanacone; Hydroxyurea; Idarubicin Hydrochloride; Ifosfamide; Ilmofofine; Interferon Alfa-2a; Interferon Alfa-2b; Interferon Alfa-n1; Interferon Alfa-n3; Interferon Beta- I a; Interferon Gamma- I b; Iproplatin; Irinotecan Hydrochloride; Lanreotide Acetate; Letrozole; Leuprolide Acetate; Liarozole Hydrochloride; Lometrexol Sodium; Lomustine; Losoxantrone
  - Hydrochloride; Masoprocol; Maytansine; Mechlorethamine Hydrochloride; Megestrol Acetate; Melengestrol Acetate; Melphalan; Menogaril; Mercaptopurine; Methotrexate; Methotrexate Sodium; Methoxsalen; Metoprine; Meturedpa; Mitindomide; Mitocarcin;



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 41 -

Mitocromin; Mitogillin; Mitomalcin; Mitomycin; Mytomycin C; Mitosper; Mitotane;  
 Mitoxantrone Hydrochloride; Mycophenolic Acid; Nocodazole; Nogalamycin; Oprelvekin;  
 Ormaplatin; Oxisuran; Paclitaxel; Pamidronate Disodium; Pegaspargase; Peliomycin;  
 Pentamustine; Peplomycin Sulfate; Perfosfamide; Pipobroman; Pipsulfan; Piroxantrone  
 5 Hydrochloride; Plicamycin; Plomestane; Porfimer Sodium; Porfiromycin; Prednimustine;  
 Procarbazine Hydrochloride; Puromycin; Puromycin Hydrochloride; Pyrazofurin; Riboprine;  
 Rituximab; Rogletimide; Rolliniastatin; Safingol; Safingol Hydrochloride;  
 Samarium/Lexidronam; Semustine; Simtrazene; Sparfosate Sodium; Sparsomycin;  
 Spirogermanium Hydrochloride; Spiromustine; Spiroplatin; Squamocin; Squamotacin;  
 10 Streptonigrin; Streptozocin; Strontium Chloride Sr 89; Sulofenur; Talisomycin; Taxane;  
 Taxoid; Tecogalan Sodium; Tegafur; Teloxantrone Hydrochloride; Temoporfirin; Teniposide;  
 Teroxirone; Testolactone; Thiamiprine; Thioguanine; Thiotepa; Thymitaq; Tiazofurin;  
 Tirapazamine; Tomudex; TOP-53; Topotecan Hydrochloride; Toremifene Citrate;  
 Trastuzumab; Trestolone Acetate; Triciribine Phosphate; Trimetrexate; Trimetrexate  
 15 Glucuronate; Triptorelin; Tubulazole Hydrochloride; Uracil Mustard; Uredapa; Valrubicin;  
 Vapreotide; Verteporfin; Vinblastine; Vinblastine Sulfate; Vincristine; Vincristine Sulfate;  
 Vindesine; Vindesine Sulfate; Vinepidine Sulfate; Vinglycinatate Sulfate; Vinleurosine Sulfate;  
 Vinorelbine Tartrate; Vinrosidine Sulfate; Vinzolidine Sulfate; Vorozole; Zaniplatin;  
 Zinostatin; Zorubicin Hydrochloride; 2-Chlorodeoxyadenosine; 2'-Deoxyformycin; 9-  
 20 aminocamptothecin; raltitrexed; N-propargyl-5,8-dideazafolic acid; 2-chloro-2'-arabino-  
 fluoro-2'-deoxyadenosine; 2-chloro-2'-deoxyadenosine; anisomycin; trichostatin A; hPRL-  
 G129R; CEP-751; linomide; sulfur mustard; nitrogen mustard (mechlorethamine);  
 cyclophosphamide; melphalan; chlorambucil; ifosfamide; busulfan; N-methyl-N-nitrosourea  
 (MNU); N, N'-Bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea (BCNU); N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-  
 25 N-nitrosourea (CCNU); N-(2-chloroethyl)-N'-(trans-4-methylcyclohexyl)-N-nitrosourea  
 (MeCCNU); N-(2-chloroethyl)-N'-(diethyl)ethylphosphonate-N-nitrosourea (fotemustine);  
 streptozotocin; diacarbazine (DTIC); mitozolomide; temozolomide; thiotepa; mitomycin C;  
 AZQ; adozelesin; Cisplatin; Carboplatin; Ormaplatin; Oxaliplatin; C1-973; DWA 2114R;  
 JM216; JM335; Bis (platinum); tomudex; azacitidine; cytarabine; gemcitabine; 6-  
 30 Mercaptopurine; 6-Thioguanine; Hypoxanthine; teniposide; 9-amino camptothecin;  
 Topotecan; CPT-11; Doxorubicin; Daunomycin; Epirubicin; darubicin; mitoxantrone;  
 losoxantrone; Dactinomycin (Actinomycin D); amsacrine; pyrazoloacridine; all-trans retinol;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 42 -

14-hydroxy-retro-retinol; all-trans retinoic acid; N-(4-Hydroxyphenyl) retinamide; 13-cis retinoic acid; 3-Methyl TTNEB; 9-cis retinoic acid; fludarabine (2-F-ara-AMP); and 2-chlorodeoxyadenosine (2-Cda).

Other anti-neoplastic compounds include, but are not limited to, 20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; 5-ethynyluracil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; ALL-TK antagonists; altretamine; ambamustine; amidox; amifostine; aminolevulinic acid; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole; andrographolide; angiogenesis inhibitors; antagonist D; antagonist G; antarelix; anti-dorsalizing morphogenetic protein-1; antiandrogen, prostatic carcinoma; antiestrogen; antineoplaston; antisense oligonucleotides; aphidicolin glycinate; apoptosis gene modulators; apoptosis regulators; apurinic acid; ara-CDP-DL-PTBA; arginine deaminase; asulacrine; atamestane; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosine; baccatin III derivatives; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonists; benzochlorins; benzoylstauroporine; beta lactam derivatives; beta-alethine; betaclamycin B; betulinic acid; bFGF inhibitor; bicalutamide; bisantrene; bisaziridinylspermine; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bleomycin A<sub>2</sub>; bleomycin B<sub>2</sub>; broprimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; camptothecin derivatives (e.g., 10-hydroxy- camptothecin); canarypox IL-2; capecitabine; carboxamide-amino-triazole; carboxyamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; cartilage derived inhibitor; carzelesin; casein kinase inhibitors (ICOS); castanospermine; cecropin B; cetorelix; chlorins; chloroquinoxaline sulfonamide; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; clomifene analogues; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; combretastatin analogue; conagenin; crambescidin 816; crinatal; cryptophycin 8; cryptophycin A derivatives; curacin A; cyclopentantraquinones; cycloplatan; cypemycin; cytarabine ocfosfate; cytolytic factor; 25 cytotastin; dacliciximab; decitabine; dehydrodidemnin B; 2'-deoxycoformycin (DCF); deslorelin; dexifosfamide; dextrazoxane; dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; diethylnorspermine; dihydro-5-azacytidine; dihydrotaxol, 9-; dioxamycin; diphenyl spiromustine; discodermolide; docosanol; dolasetron; doxilfluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornithine; elemene; 30 emitefur; epirubicin; eptithilones (A, R = H; B, R = Me); eptithilones; epristeride; estramustine analogue; estrogen agonists; estrogen antagonists; etamidazole; etoposide; etoposide 4'-phosphate (etopofos); exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 43 -

finasteride; flavopiridol; flezelastine; flutasterone; fludarabine; fluorodaunorubicin  
 hydrochloride; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolinium texaphyrin;  
 gallium nitrate; galocitabine; ganirelix; gelatinase inhibitors; gemcitabine; glutathione  
 inhibitors; hepsulfam; heregulin; hexamethylene bisacetamide; homoharringtonine (HHT);  
 5 hypericin; ibandronic acid; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofofosine; ilomastat;  
 imidazoacridones; imiquimod; immunostimulant peptides; insulin-like growth factor-1  
 receptor inhibitor; interferon agonists; interferons; interleukins; iobenguane;  
 iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; irinotecan; iroplact; irsogladine; isobengazole;  
 isohomohalicondrin B; itasetron; jaspakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetate;  
 10 lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfate; leptolstatin; letrozole; leukemia  
 inhibiting factor; leukocyte alpha interferon; leuprolide + estrogen + progesterone;  
 leuporelin; levamisole; liarozole; linear polyamine analogue; lipophilic disaccharide peptide;  
 lipophilic platinum compounds; lissoclinamide 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol;  
 lonidamine; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; lutetium texaphyrin; lysofylline;  
 15 lytic peptides; maitansine; mannosatin A; marimastat; masoprocol; maspin; matrilysin  
 inhibitors; matrix metalloproteinase inhibitors; menogaril; merbarone; meterelin;  
 methioninase; metoclopramide; MIF inhibitor; mifepristone; miltefosine; mirimostim;  
 mismatched double stranded RNA; mithracin; mitoguazone; mitolactol; mitomycin  
 analogues; mitonafide; mitotoxin fibroblast growth factor-saporin; mitoxantrone; mofarotene;  
 20 molgramostim; monoclonal antibody, human chorionic gonadotrophin; monophosphoryl lipid  
 A + mycobacterium cell wall sk; mopidamol; multiple drug resistance gene inhibitor; multiple  
 tumor suppressor 1-based therapy; mustard anticancer agent; mycaperoxide B; mycobacterial  
 cell wall extract; myriaporone; N-acetyldinaline; N-substituted benzamides; nafarelin;  
 nagrestip; naloxone + pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin;  
 25 nemorubicin; neridronic acid; neutral endopeptidase; nilutamide; nisamycin; nitric oxide  
 modulators; nitroxide antioxidant; nitrullyn; O6-benzylguanine; octreotide; okicenone;  
 oligonucleotides; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracin; oral cytokine inducer;  
 ormaplatin; osaterone; oxaliplatin; oxaunomycin; paclitaxel analogues; paclitaxel derivatives;  
 palauamine; palmitoylrhizoxin; pamidronic acid; panaxytriol; panomifene; parabactin;  
 30 pazelliptine; pegaspargase; peldesine; pentosan polysulfate sodium; pentostatin; pentrozole;  
 perflubron; perfosfamidine; perillyl amine; phenazinomycin; phenylacetate; phosphatase  
 inhibitors; picibanil; pilocarpine hydrochloride; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 44 -

B; plasminogen activator inhibitor; platinum complex; platinum compounds; platinum-triamine complex; podophyllotoxin; porfimer sodium; porfirimycin; propyl bis-acridone; prostaglandin J2; proteasome inhibitors; protein A-based immune modulator; protein kinase C inhibitor; protein kinase C inhibitors, microalgal; protein tyrosine phosphatase inhibitors; purine nucleoside phosphorylase inhibitors; purpurins; pyrazoloacridine; pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate; raf antagonists; raltitrexed; ramosetron; ras farnesyl protein transferase inhibitors; ras inhibitors; ras-GAP inhibitor; retelliptine demethylated; rhenium Re 186 etidronate; rhizoxin; ribozymes; RII retinamide; roglitimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SacNU; sarcophytol A; sargramostim; Sdi 1 mimetics; semustine; senescence derived inhibitor 1; sense oligonucleotides; signal transduction inhibitors; signal transduction modulators; single chain antigen binding protein; sizofiran; sobuzoxane; sodium borocaptate; sodium phenylacetate; solverol; somatomedin binding protein; sonermin; sparfosic acid; spicamycin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamine; stem cell inhibitor; stem-cell division inhibitors; stipiamide; stromelysin inhibitors; sulfinosine; superactive vasoactive intestinal peptide antagonist; suradista; suramin; swainsonine; synthetic glycosaminoglycans; tallimustine; tamoxifen methiodide; tauromustine; tazarotene; tecogalan sodium; tegafur; tellurapyrylium; telomerase inhibitors; temoporfin; temozolomide; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; thalidomide; thiocoraline; thrombopoietin; thrombopoietin mimetic; thymalfasin; thymopoietin receptor agonist; thymotrinan; thyroid stimulating hormone; tin ethyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene dichloride; topotecan; topsentin; toremifene; totipotent stem cell factor; translation inhibitors; tretinoin; triacetyluridine; tricitabine; trimetrexate; triptorelin; tropisetron; turosteride; tyrosine kinase inhibitors; tyrphostins; UBC inhibitors; ubenimex; urogenital sinus-derived growth inhibitory factor; urokinase receptor antagonists; vapreotide; variolin B; vector system, erythrocyte gene therapy; velaresol; veramine; verdins; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; and zinostatin stimalamer.

Other anticancer agents include, but are not limited to, antiproliferative agents (e.g., Piritrexim Isothionate), antiprostatic hypertrophy agents (e.g., Sitogluside), benign prostatic hyperplasia therapy agents: (e.g., Tamsulosin Hydrochloride), Prostate growth inhibitors (e.g., Pentomone) and radioactive agents: Fibrinogen I 125; Fludeoxyglucose F 18; Fluorodopa F 18; Insulin I 125; Insulin I 131; Iobenguane I 123; Iodipamide Sodium I 131;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 45 -

Iodoantipyrine I 131; Iodocholesterol I 131; Iodohippurate Sodium I 123; Iodohippurate Sodium I 125; Iodohippurate Sodium I 131; Iodopyracet I 125; Iodopyracet I 131; Iofetamine Hydrochloride I 123; Iomethin I 125; Iomethin I 131; Iothalamate Sodium I 125; Iothalamate Sodium I 131; Iotyrosine I 131; Liothyronine I 125; Liothyronine I 131; Merisoprol Acetate Hg 197; Merisoprol Acetate Hg 203; Merisoprol Hg 197; Selenomethionine Se 75; 5 Technetium Tc 99m Antimony Trisulfide Colloid; Technetium Tc 99m Bicisate; Technetium Tc 99m Disofenin; Technetium Tc 99m Etidronate; Technetium Tc 99m Exametazime; Technetium Tc 99m Furifosmin; Technetium Tc 99m Glucoptate; Technetium Tc 99m Lidofenin; Technetium Tc 99m Mebrofenin; Technetium Tc 99m Medronate; Technetium Tc 10 99m Medronate Disodium; Technetium Tc 99m Mertiatide; Technetium Tc 99m Oxidronate; Technetium Tc 99m Pentetate; Technetium Tc 99m Pentetate Calcium Trisodium; Technetium Tc 99m Sestamibi; Technetium Tc 99m Siboroxime; Technetium Tc 99m Succimer; Technetium Tc 99m Sulfur Colloid; Technetium Tc 99m Teboroxime; Technetium Tc 99m Tetrofosmin; Technetium Tc 99m Tiatide; Thyroxine I 125; Thyroxine I 131; 15 Tolpovidone I 131; Triolein I 125; and Triolein I 131.

Anticancer Supplementary Potentiating Agents also may be conjugated to fatty amine moieties. Such agents include, but are not limited to, Tricyclic anti-depressant drugs (e.g., imipramine, desipramine, amitriptyline, clomipramine, trimipramine, doxepin, nortriptyline, protriptyline, amoxapine and maprotiline); non-tricyclic anti-depressant drugs (e.g., 20 sertraline, trazodone and citalopram);  $Ca^{++}$  antagonists (e.g., verapamil, nifedipine, nitrendipine and caroverine); Calmodulin inhibitors (e.g., prenylamine, trifluoroperazine and clomipramine); Amphotericin B; Triparanol analogues (e.g., tamoxifen); antiarrhythmic drugs (e.g., quinidine); antihypertensive drugs (e.g., reserpine); Thiol depleters (e.g., buthionine and sulfoximine) and Multiple Drug Resistance reducing agents such as 25 Cremaphor EL. The compounds of the invention also can be administered with cytokines such as granulocyte colony stimulating factor.

Preferred anticancer agents (some with their MTDs shown in parentheses) include, but are not limited to, amonaceous acetogenins; asimicin; rolliniastatin; guanacone, squamocin, bullatacin; squamotacin; taxanes; paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>); gemcitabine (1000 30 mg/m<sup>2</sup>); methotrexate (15 gm/m<sup>2</sup> i.v.+ leuco. <500 mg/m<sup>2</sup> i.v. w/o leuco); FR-900482; FK-973; 3, FR-66979; FK-317; 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>/day x 5days); FUDR (100 mg/kg x 5 in mice, 0.6 mg/kg/day in human i.a.); FdUMP; Hydroxyurea (35 mg/kg/d in man); Docetaxel (60-

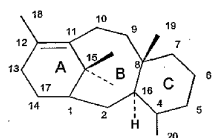
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 46 -

100 mg/m<sup>2</sup>; discodermolide; epothilones; vincristine (1.4 mg/m<sup>2</sup>); vinblastine (escalating: 3.3 - 11.1 mg/m<sup>2</sup>, or rarely to 18.5 mg/m<sup>2</sup>); vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>/wk); meta-pac; irinotecan (50-150 mg/m<sup>2</sup>, 1 x /wk depending on patient response); SN-38 (~100 times more potent than Irinotecan); 10-OH campto; topotecan (1.5 mg/m<sup>2</sup>/day in humans, 1 x iv LD10mice=75 mg/m<sup>2</sup>); etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> in man); adriamycin; flavopiridol; Cis-Pt (100mg/m<sup>2</sup> in man); carbo-Pt (360 mg/m<sup>2</sup> in man); bleomycin (20 mg/m<sup>2</sup>); mitomycin C (20 mg/m<sup>2</sup>); mithramycin (30 µg/kg); capecitabine (2.5 g/m<sup>2</sup> orally); cytarabine (100 mg/m<sup>2</sup>/day); 2-Cl-2'-deoxyadenosine; Fludarabine-PO<sub>4</sub> (25 mg/m<sup>2</sup>/day, x 5days); mitoxantrone (12-14 mg/m<sup>2</sup>); mitozolomide (>400 mg/m<sup>2</sup>); Pentostatin; and Tomudex.

10 Particularly preferred pharmaceutical agents include taxanes. As used herein, a taxane is a molecule that possesses the following tricyclic (A, B, and C) carbon-atom connectivity network:



15 shown with optional methyl groups and may incorporate carbon-carbon multiple bonds, substituents, functional groups, and additional rings. Taxanes are conventionally numbered as shown above.

A taxoid is a molecule structurally related to a taxane in which the above taxane carbon-atom connectivity network is altered, for example, by cleavage of one or more of the carbocyclic rings, by deletion or addition of carbon substituents, by connection of carbon atoms normally not bonded to each other, by disconnection of carbon atoms normally bonded to each other, or by some other reorganization of or adjustment to the taxane carbon-atom connectivity network, but in which one or more structural features characteristic of the taxane carbon-atom connectivity network are conserved.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 47 -

Paclitaxel and docetaxel are both taxanes and are preferred anticancer pharmaceutical agents in the invention. A preferred pharmaceutical agent useful in the present invention is flavopiridol, which is a non-taxane anticancer pharmaceutical agent.

As used herein, "annonaceous acetogenin" includes inhibitors of the enzyme  
5 NADH:ubiquinone oxidoreductase, including, but not limited to: asimicin (CAS Reg. No. 102989-24-2), rolliniastatin asimicin (CAS Reg. No. 157966-79-5), guanacone (CAS Reg. No. 212616-61-0), squamocin asimicin (CAS Reg. No. 120298-30-8), bullatacin asimicin (CAS Reg. No. 123123-32-0), and squamotacin asimicin (CAS Reg. No. 174158-66-8).

As used herein the mitomycins are a family of compounds that are highly potent DNA  
10 cross-linking agents, and include, but are not limited to: mytomycin C, FR-66979, FR-900482, FK-973, and FK-317.

The conjugates of the invention are administered in effective amounts to a subject in need of treatment with the pharmaceutical agents. Such subjects and such amounts can be determined by those of ordinary skill in the art. For example, a subject in need of  
15 antiproliferative treatment includes subjects diagnosed with a mammalian proliferative disorder (e.g. cancer) or being suspected of having, developing or suspected of developing a mammalian proliferative disorder. Methods for identifying subject suspected of having proliferative disease may include physical examination, biopsy, subject's family medical history, subject's medical history, or a number of imaging technologies such as  
20 mammography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, or positron emission tomography. Diagnostic methods for proliferative disease and the clinical delineation of proliferative diseases are well-known to those of skill in the medical arts.

An effective amount means that amount necessary to delay the onset of, inhibit the progression of, halt altogether the onset or progression of or diagnose the particular condition  
25 being treated. For example, an effective amount for treating cancer will be that amount necessary to inhibit altogether, delay, or slow mammalian cancer cell proliferation *in situ*.

When administered to a subject, effective amounts will depend, of course, on the particular condition being treated; the severity of the condition; individual patient parameters including age, physical condition, size and weight; concurrent treatment; frequency of  
30 treatment; and the mode of administration. These factors are well known to those of ordinary skill in the art and can be addressed with no more than routine experimentation. It is

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 48 -

preferred generally that a maximum dose be used, that is, the highest safe dose according to sound medical judgment.

The maximum tolerated dose (MTD) for any therapeutic compound is identified as part of its clinical evaluation. For example, phase I trials can include a determination of the maximum tolerated dose, dose limiting toxicities (DLT) and pharmacokinetics of a test compound. "Maximum tolerated dose," as used herein, refers to the largest dose of a pharmaceutical agent that an adult patient can take with safety to treat a particular disease or condition. Thus, the MTD for any Food and Drug Administration (FDA) approved therapeutic compound is known to those of ordinary skill in the art as a matter of the public record. The MTD for any particular therapeutic compound may vary according to its formulation (e.g., injectable formulation, implantable bioerodible polymer formulation, oral formulation), route of delivery (e.g., intravenous, oral, intratumoral), manner of delivery (e.g., infusion, bolus injection), dosing schedule (e.g., hourly, daily, weekly) and the like. The MTD frequently is defined as the highest dose level at which 50% of subjects administered with the drug develop a dose limiting toxicity. The doses for anti-neoplastic pharmaceutical agents found in the Physicians Desk Reference (PDR) are defined as the MTD for those agents. The MTD is further defined to include only doses for drugs (including anti-neoplastics) used as single agents and without additional cellular, genetic, pharmaceutical, or other agents added to alter the MTD. Other definitions which are clinically relevant and generally accepted will be known to one of ordinary skill in the art.

Measurement of maximum tolerated dose may be expressed as weight of drug per weight of subject, weight of drug per body surface area, etc. The MTD of anticancer compounds is frequently expressed as weight per square meters ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) of body surface area. For example, the MTD for paclitaxel infusion in humans is  $225 \text{ mg}/\text{m}^2$ . The most often used clinical tolerated dose is  $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ . MTD also may be expressed as a dose relative to a time component, such as weight of drug per body surface area per day.

For therapeutics which have not yet been subjected to human clinical trials, or subjected to any determination of the MTD in humans (e.g., experimental or highly toxic compounds), one of skill in the art can estimate the MTD by using animal models. Calculation of MTD in animals may be based on a number of physiological parameters, such as death, particular toxicities, drug induced weight loss, etc. Using death as an endpoint, the MTD may be the dose given test animals in which each member of the test group survived.



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 49 -

Using toxicity as an endpoint, the MTD may be the dose at which moderate but not severe toxicity is observed. Using weight loss as an endpoint, the MTD may be the dose above which a certain percent change in body weight is induced. Other methods for determining MTDs using animal models and various endpoints are known to one of ordinary skill in the art. Correlation of animal MTDs to human MTDs for a therapeutic compound is an accepted practice in the pharmaceutical arts.

For example, it has been determined that a conjugate of DHA and paclitaxel (Taxoprexin™) has a maximum tolerated dose in animals (mice, rats and dogs) which is about 4-5 times greater (by weight) than paclitaxel alone or about 3-4 times greater (by molarity) than paclitaxel alone.

In one aspect of the invention the subjects have a need for treatment with an antiviral agent. One of ordinary skill in the art is familiar with a variety of antiviral agents which are used in the medical arts to treat viral infections. Such agents include, but are not limited to, nucleoside analogs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors, including, for example, the following: Acemannan; Acyclovir; Acyclovir Sodium; Adefovir; Alovudine; Alvircept Sudotox; Amantadine Hydrochloride; Arantoin; Arildone; Ateviridine Mesylate; Avridine; Cidofovir; Cipamfylline; Cytarabine Hydrochloride; Delavirdine Mesylate; Desciclovir; Didanosine; Disoxaril; Edoxudine; Envirodene; Enviroxime; Fanciclovir; Famotone Hydrochloride; Fiacitabine; Fialuridine; Fosarilate; Fosarnet Sodium; Fosfonet Sodium; Ganciclovir; Ganciclovir Sodium; Idoxuridine; Indinavir; Kethoxal; Lamivudine; Lobucavir; Memotone Hydrochloride; Methisazone; Nelfinavir; Nevirapine; Penciclovir; Pirodavar; Ribavirin; Rimantadine Hydrochloride; Ritonavir; Saquinavir Mesylate; Somantadine Hydrochloride; Sorivudine; Statolon; Stavudine; Tilorone Hydrochloride; Trifluridine; Valacyclovir Hydrochloride; Vidarabine; Vidarabine Phosphate; Vidarabine Sodium Phosphate; Viroxime; Zalcitabine; Zidovudine; Zinivroxime and integrase inhibitors.

The invention thus is used in connection with treating subjects having, suspected of having, developing or suspected of developing a viral infection, including, for example, a retroviral infection such as HIV. A preferred antiviral agent useful in the present invention is adefovir. Adefovir, [9-(2-phosphonomethoxyethyl) adenine (PMEA)] is a nucleotide analog that has been shown to be useful for, among other uses, as a reverse transcriptase inhibitor.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 50 -

An effective amount in the case of a virus means that amount necessary to delay the onset of, inhibit the progression of or halt altogether the onset or progression of the viral infection. In particular embodiments, the infection is a retroviral infection, and most particularly an HIV infection. In general, an effective amount will be that amount necessary to inhibit the symptoms or physiological (e.g., immunological or viral) characteristics of the viral infection, any of which otherwise would have occurred in a subject experiencing a viral infection absent the treatment of the invention. Several parameters may be used to assess reduction of viral infection, including inhibited viral replication, a lessened decrease of CD4+ T cell counts, a stabilization of CD4+ T cell count or even an increased CD4+ T cell count, and/or an inhibited increase of viral load or even a decreased viral load, for example, as compared to pretreatment patient parameters, untreated patients or, in the case of treatment with cocktails, patients having a viral infection treated with antiviral agents alone (i.e. without the conjugate of the invention). These parameters can be monitored using standard diagnostic procedures including ELISA, polymerase chain reaction (PCR and RT-PCR), and flow cytometry.

In one aspect of the invention, subjects having a psychosis are treated. One of ordinary skill in the art is familiar with a variety of antipsychotic agents which are used in the medical arts to treat psychoses such as schizophrenia. Antipsychotic agents include, but are not limited to, Acetophenazine Maleate; Alentemol Hydrobromide; Alpertine; Azaperone; Batelapine Maleate; Benperidol; Benzindopyrine Hydrochloride; Brofoxine; Bromperidol; Bromperidol Decanoate; Butaclamol Hydrochloride; Butaperazine; Butaperazine Maleate; Carphenazine Maleate; Carvotroline Hydrochloride; Chlorpromazine; Chlorpromazine Hydrochloride; Chlorprothixene; Cinperene; Cintramide; Clomacran Phosphate; Clopenthixol; Clopimozide; Clopipazan Mesylate; Cloroperone Hydrochloride; Clothiapine; Clothixamide Maleate; Clozapine; Cyclophenazine Hydrochloride; Droperidol; Etazolate Hydrochloride; Fenimide; Flucindole; Flumezapine; Fluphenazine Decanoate; Fluphenazine Enanthate; Fluphenazine Hydrochloride; Fluspiperone; Fluspirilene; Flutroline; Gevotroline Hydrochloride; Halopemide; Haloperidol; Haloperidol Decanoate; Iloperidone; Imidoline Hydrochloride; Lenperone; Mazapertine Succinate; Mesoridazine; Mesoridazine Besylate; Metiapine; Milenperone; Milipertine; Molindone Hydrochloride; Naranol Hydrochloride; Neflumozide Hydrochloride; Ocaperidone; Olanzapine; Oxiperomide; Penfluridol; Pentiapine Maleate; Perphenazine; Pimozide; Pinoxepin Hydrochloride; Pipamperone; Piperacetazine;

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 51 -

Pipotiazine Palmitate; Piquindone Hydrochloride; Prochlorperazine Edisylate;  
 Prochlorperazine Maleate; Promazine Hydrochloride; Quetiapine; Remoxipride; Remoxipride  
 Hydrochloride; Risperidone; Rimcazole Hydrochloride; Seperidol Hydrochloride; Sertindol ;  
 Setoperone; Spiperone; Thioridazine ; Thioridazine Hydrochloride; Thiothixene; Thiothixene  
 5 Hydrochloride; Tioperidone Hydrochloride; Tiospirone Hydrochloride; Trifluoperazine  
 Hydrochloride; Trifluoperidol; Trifluopromazine; Trifluopromazine Hydrochloride; and  
 Ziprasidone Hydrochloride.

Preferred antipsychotics include, but are not limited to, Lorazepam; chlordiazepoxide;  
 clorazepate; diazepam; alprazolam; hydroxyzine; buspirone; venlafaxine; mephobarbital;  
 10 meprobamate; doxepin; perphenazine; hydroxyzine pamoate; venlafaxine; mirtazapine;  
 nefazodone; bupropion; phenelzine; tranylcypromine; citalopram; paroxetine; sertraline;  
 amitriptyline; protriptyline; divalproex; clonazepam; clozapine; haloperidol; loxapine;  
 molindone; thiothixene; pimozide; risperidone; quefiapine; thiothixen; olanzapine;  
 quetiapine; prochlorperazine; mesoridazin; trifluoperazine; chlorpromazine; perphenazine;  
 15 and fluvoxamine. Most preferred antipsychotics include: clozapine; venlafaxine; risperidone;  
 quefiapine; thiothixen; and olanzapine.

An effective amount in the case of psychosis means that amount alone or with  
 multiple doses, necessary to delay the onset of, inhibit completely or lessen the progression of  
 or halt altogether the onset or progression of the psychotic condition such as schizophrenia.  
 20 In general, an effective amount will be that amount necessary to inhibit either negative or  
 positive symptoms of the psychotic condition, and preferably both negative and positive  
 symptoms of the psychotic condition such as schizophrenia. The inhibition of the negative  
 and/or positive symptoms of schizophrenia can be monitored by standard psychiatric  
 evaluation of the subject over time. In addition, other physiological methods for monitoring  
 25 the changes in brain function which accompany symptoms of schizophrenia also can be  
 employed to monitor the inhibition of the symptoms. For example, the state of advancement  
 of schizophrenia can be assessed using magnetic resonance imaging (MRI) (see, e.g., DeLisi  
*et al.*, *(Psychiatry Res. 74(3):129-140, 1997)* or positron emission tomography (PET) (see,  
 e.g., Sabri *et al.*, *Lancet 349:1735-1739, 1997*; Andreasen *et al.*, *Lancet 349:1730-1734,*  
 30 1997). When administered to a subject, effective amounts will depend, of course, on the  
 particular condition being treated; the severity of the condition; individual patient parameters  
 including age, physical condition, size and weight; concurrent treatment; frequency of

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 52 -

treatment; and the mode of administration. These factors are well known to those of ordinary skill in the art and can be addressed with no more than routine experimentation. It is preferred generally that a maximum dose be used, that is, the highest safe dose according to sound medical judgment.

5 In general, dosage may be adjusted appropriately to achieve desired drug levels, locally or systemically. Generally, daily oral doses of conjugates will be from about 0.001 mg/kg per day to 1000 mg/kg per day, preferably 0.01 mg/kg to 10 mg/kg. It is expected that IV doses in the same range will be effective. The determination of appropriate dose ranges is routine to those of skill in the art, and can be performed with no more than routine  
10 experimentation. In the event that the response in a subject is insufficient at such doses, even higher doses (or effective higher doses by a different, more localized delivery route) may be employed to the extent that patient tolerance permits. Continuous IV dosing over, for example 24 hours or multiple doses per day also are contemplated to achieve appropriate systemic levels of compounds.

15 Pharmaceutical preparations and compositions herein which contain anticancer, antiviral or antipsychotic compounds optionally can contain additional anticancer, antiviral or antipsychotic compounds respectively (i.e. cocktails). The foregoing preparations, formulations and compositions may be encapsulated by liposomes, according to standard procedures for preparation of liposomes, but preferably are not.

20 The compositions also can contain other components useful in formulating pharmaceutical preparations for administration to humans, including surfactants, solvents, preservatives, diluents, and the like, all of which are standard in the pharmaceutical arts.

Suitable surfactants for use with the present invention include nonionic agents, such as long-chain fatty acids and their water-insoluble derivatives. These include fatty amines  
25 such as lauryl cetyl and stearyl amine, glyceryl esters such as the naturally occurring mono-, di- and triglycerides, and fatty acid esters of fatty amines, such as propylene glycol, polyethylene glycol, sorbitan, sucrose and cholesterol. Also useful are compounds that are those that have polyoxyethylene groups added through an ether linkage with an amine group. Compounds that are particularly useful in the present invention include the polyoxyethylene  
30 sorbitan fatty acid esters and polyoxyethylene glycerol and steroidal esters. Particularly preferred surfactants are Cremophor® EL and Cremophor® EL-P, which are polyoxyethylated castor oil surfactants.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 53 -

It is contemplated that other surfactants may be used to solubilize the compositions described herein. For example, it is contemplated that polysorbate 80, polysorbate 20, sodium laurate, sodium oleate, and sorbitan monooleate may be useful in certain embodiments of the present invention. Anionic surfactants may also be useful in the practice of the present invention. Examples of these include, but are not limited to, sodium cholate, sodium lauryl sulfate, sodium deoxycholate, sodium laurate, sodium oleate, and potassium laurate.

In certain embodiments, dehydrated ethanol is used as a solvent for the compositions described herein. In other embodiments, glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol are within the scope of the invention. Simple complex polyols may also be suitable solvents. Moreover, the use of non-dehydrated amines may also be suitable within the scope of the present invention. It is recognized that the determination of a solvent and its proper concentration to fully solubilize the conjugate, such as the fatty amine-anticancer, fatty amine-antiviral, and fatty amine-antipsychotic compositions is within the scope of a skilled artisan, and would not require undue experimentation.

When administered, the formulations of the invention are applied in pharmaceutically acceptable compositions. Such preparations may routinely contain salts, buffering agents, preservatives, compatible carriers, and optionally other therapeutic ingredients. When used in medicine the salts should be pharmaceutically acceptable, but non-pharmaceutically acceptable salts may conveniently be used to prepare pharmaceutically acceptable salts thereof and are not excluded from the scope of the invention. Such pharmacologically and pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, those prepared from the following acids: hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, nitric, phosphoric, maleic, acetic, salicytic, p-toluene sulfonic, tartaric, citric, methane sulfonic, formic, malonic, succinic, naphthalene-2-sulfonic, and benzene sulfonic. Also, pharmaceutically acceptable salts can be prepared as alkaline metal or alkaline earth salts, such as sodium, potassium or calcium salts.

Suitable buffering agents include: acetic acid and a salt (1-2% W/V); citric acid and a salt (1-3% W/V); and phosphoric acid and a salt (0.8-2% W/V).

Suitable preservatives include benzalkonium chloride (0.003-0.03% W/V); chlorobutanol (0.3-0.9% W/V); parabens (0.01-0.25% W/V) and thimerosal (0.004-0.02% W/V).

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 54 -

The active compounds of the present invention may be a pharmaceutical composition having a therapeutically effective amount of a conjugate of the invention optionally included in a pharmaceutically-acceptable carrier. The term "pharmaceutically-acceptable carrier" as used herein means one or more compatible solid or liquid filler, dilutants or encapsulating substances which are suitable for administration to a human or other animal. The term "carrier" denotes an organic or inorganic ingredient, natural or synthetic, with which the active ingredient is combined to facilitate the application. The components of the pharmaceutical compositions are capable of being commingled with the molecules of the present invention, and with each other, in a manner such that there is no interaction which would substantially impair the desired pharmaceutical efficacy.

Compositions suitable for parenteral administration conveniently comprise a sterile preparation of the conjugates of the invention. This preparation may be formulated according to known methods. Formulations for taxanes can be found in Chapter 9 of Taxol: Science and Applications, CRC Press, Inc., 2000 Corporate Boulevard, N.W., Boca Raton, FL 33431. In general, Taxol has been formulated as a 6 mg/ml Cremophor EL (polyoxyethylated castor oil)/ethanol mixture, which is diluted to final volume with normal saline or 5% dextrose. A 15mg/ml solution of taxotere has been formulated in polysorbate 80 (polyoxyethylene sorbitanmonooleate)/ethanol mixture, diluted with 5% dextrose.

The sterile preparation thus may be a sterile solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono or di-glycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables. Carrier formulations suitable for oral, subcutaneous, intravenous, intramuscular, etc. can be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

A subject, as used herein, means humans, primates, horses, cows, pigs, sheep, goats, dogs, cats, and rodents.

A variety of administration routes are available. The particular mode selected will depend of course, upon the particular drug selected, the severity of the disease state being treated and the dosage required for therapeutic efficacy. The methods of this invention, generally speaking, may be practiced using any mode of administration that is medically acceptable, meaning any mode that produces effective levels of the active compounds

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 55 -

without causing clinically unacceptable adverse effects. Such modes of administration include oral, rectal, sublingual, topical, nasal, transdermal or parenteral routes. The term "parenteral" includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, or infusion. Intravenous and oral routes are preferred.

5 The compositions may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the conjugates of the invention into association with a carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the compounds into association with a liquid carrier, a  
10 finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product.

Compositions suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets, tablets, or lozenges, each containing a predetermined amount of the active compound. Other compositions include suspensions in aqueous liquors or non-  
aqueous liquids such as a syrup, an elixir, or an emulsion.

15 Other delivery systems can include time-release, delayed release or sustained release delivery systems. Such systems can avoid repeated administrations of the active compounds of the invention, increasing convenience to the subject and the physician. Many types of release delivery systems are available and known to those of ordinary skill in the art. They include polymer based systems such as polylactic and polyglycolic acid, polyanhydrides and  
20 polycaprolactone; nonpolymer systems that are lipids including sterols such as cholesterol, cholesterol esters and fatty acids or neutral fats such as mono-, di- and triglycerides; hydrogel release systems; silastic systems; peptide based systems; wax coatings, compressed tablets using conventional binders and excipients, partially fused implants and the like. In addition, a pump-based hardware delivery system can be used, some of which are adapted for  
25 implantation.

A long-term sustained release implant also may be used. "Long-term" release, as used herein, means that the implant is constructed and arranged to deliver therapeutic levels of the active ingredient for at least 30 days, and preferably 60 days. Long-term sustained release  
30 implants are well known to those of ordinary skill in the art and include some of the release systems described above.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 56 -

Those skilled in the art will be able to recognize with no more than routine experimentation numerous equivalents to the specific products and processes described above. Such equivalents are intended to be included within the scope of the appended claims.



WO 02/076402

PCT/US02/09389

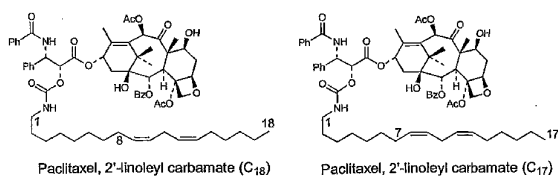
- 57 -

The following examples are provided to guide those skilled in the art. Various changes and modifications may be made, as will be evident to those skilled in the art, and are within the scope of the invention. Fatty acids and alcohols were obtained from Nu-Chek Prep, Inc. (Elysian, MN). The reagents and solvents used are readily available, for example, from Aldrich Chemical Co., Inc. (Milwaukee, WI), EM Sciences (Cincinnati, OH), and VWR Scientific (Bridgeport, NJ).

#### Examples

##### Example 1: Examples of Paclitaxel Conjugates

The length of the fatty moiety chain is governed by the synthetic procedure. For example, preparation of the fatty amine from the corresponding fatty acid (with an even number of carbons) generally results in a carbon chain with an odd number of carbons. Alternatively, preparation of the fatty amine from the corresponding fatty alcohol (with an even number of carbons) generally results in a carbon chain with an even number of carbons. The following paclitaxel-fatty amine conjugates with an even number and odd number of carbons in the fatty moiety, respectively, are prepared in accordance with the methods of the invention:



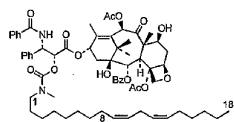
##### Example 2: Preparation of N-methyl fatty amine conjugates

The conjugates may be prepared with N-methyl group at the amino moiety of the fatty amine as shown below:

WO 02/076402

PCT/US02/09389

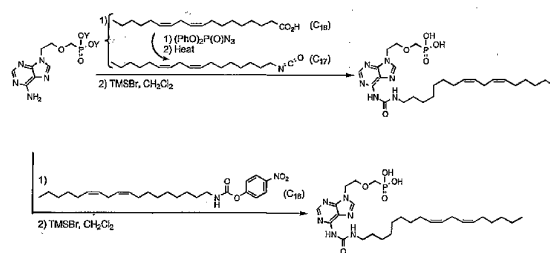
- 58 -



to prevent internal self-immolative destruction. N-methylated fatty amines may be prepared from fatty acids using the procedures described in the Examples and described generally (in Yamada, F., *et al.* Heterocycles 1986, 24, 1223 and Somei, M., *et al.* Heterocycles 1987, 26, 895., both hereby incorporated by reference).

### Example 3: Synthesis of a fatty amine-adeфовir conjugate via a urea linkage

Adefovир (PMEA) was conjugated to a fatty amine using the following procedures:



wherein Y is methyl or ethyl,  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$  is diphenylphosphoryl azide, and TMSBr is bromotrimethylsilane. One skilled in the art will appreciate that the number of carbons in the fatty amine moiety of the conjugate is governed by both the starting material and synthetic method chosen.

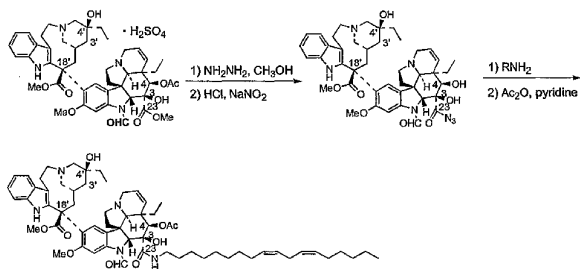
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 59 -

Example 4: Synthesis of a fatty amine-vincristine conjugate via an amide linkage

Vincristine is conjugated to a fatty amine at position 23 at the methyl ester using the following procedure:



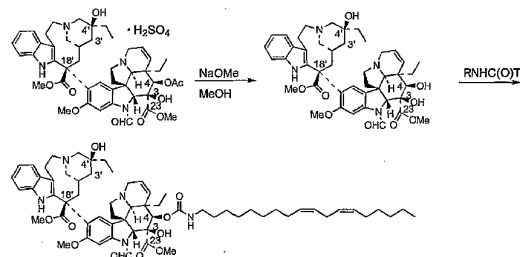
5

One skilled in the art will appreciate that vinblastine is conjugated to a fatty amine using the same procedure.

Example 5: Synthesis of a fatty amine-vincristine conjugate via a carbamate linkage

10

Vincristine is conjugated to a fatty amine at position 4 using the following procedure:

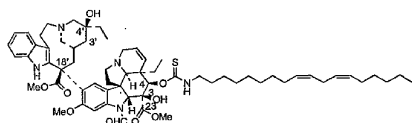


WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 60 -

wherein RNHC(O)T is a fatty amine activated with a leaving group. The following fatty amine-vincristine conjugate with a thionocarbamate linker is prepared following an analogous procedure:

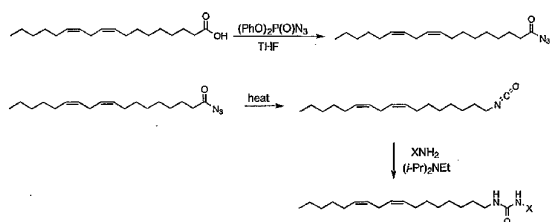


5

One skilled in the art will appreciate that vinblastine is conjugated to fatty amines using the same procedures.

10 Example 6: Synthesis of a fatty amine pharmaceutical agent  
conjugate via a urea linkage

An isocyanate was prepared from a fatty acid (equivalent to an activated fatty amine) and then conjugated to a pharmaceutical agent (XNH<sub>2</sub>) using the following procedure:



15

wherein (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub> is diphenylphosphoryl azide. This process was generally used to produce conjugates with an odd number of carbon atoms in the fatty amine moiety.

WO 02/076402

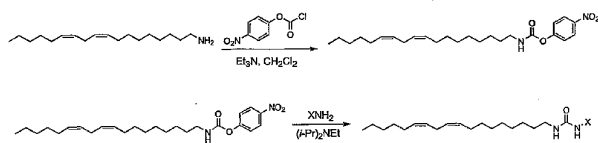
PCT/US02/09389

- 61 -

Example 7: Synthesis of fatty amine pharmaceutical agent  
conjugate via a urea linkage

The fatty amine was conjugated to a pharmaceutical agent (XNH<sub>2</sub>) using the following procedure:

5

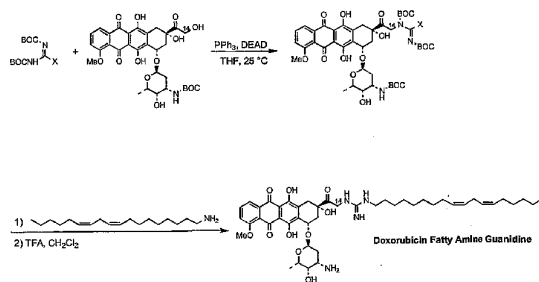


This process was generally used to produce conjugates with an even number of carbon atoms in the fatty amine moiety.

10

Example 8: Synthesis of a fatty amine pharmaceutical agent conjugate  
via a guanidine linkage

Fatty amines are conjugated to doxorubicin using the following procedure:



wherein

X = SiMe<sub>3</sub> (1,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-imidazolidinone) or  
 X = (N,N-Bis(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrazole-1-carboxamide)

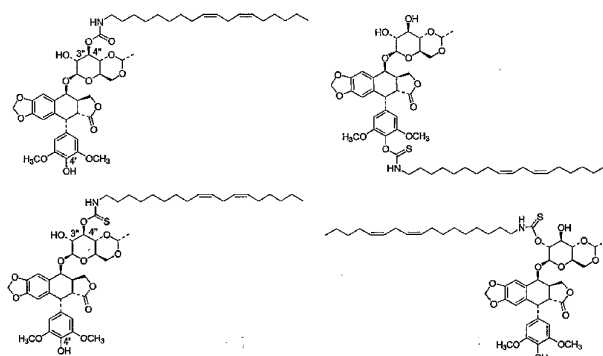
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 62 -

Example 9: Examples of Etoposide Conjugates

The following etoposide-fatty amine conjugates are prepared using analogous methods to those described above and in the specification:



5

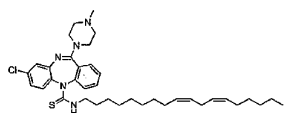
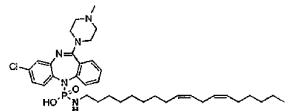
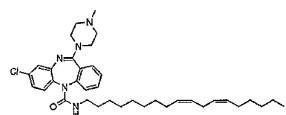
Example 10: Examples of Clozapine Conjugates

The following clozapine-fatty amine conjugates are prepared using analogous methods to those described above and in the specification:

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 63 -



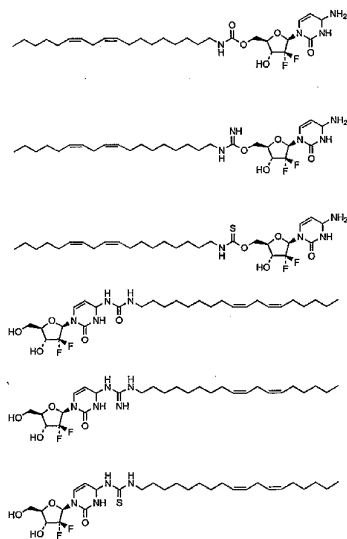
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 64 -

Example 11: Examples of Gemcitabine Conjugates

The following gemcitabine-fatty amine conjugates are prepared using analogous methods to those described above and in the specification:





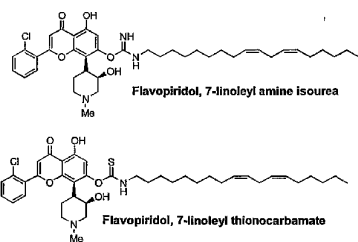
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 65 -

Example 12: Examples of Flavopiridol Conjugates

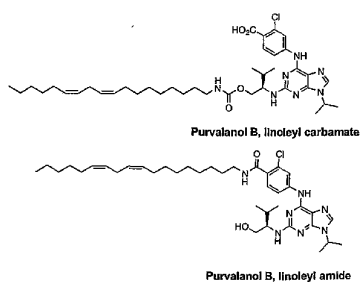
The following flavopiridol-fatty amine conjugates are prepared using analogous methods to those described above and in the specification:



Similarly, conjugates are prepared with fatty amines conjugated at the 5 position and at the 3 position of flavopiridol.

Example 13: Examples of Purvalanol Conjugates

The following purvalanol B-fatty amine conjugates were prepared using analogous methods to those described above and in the specification:



WO 02/076402

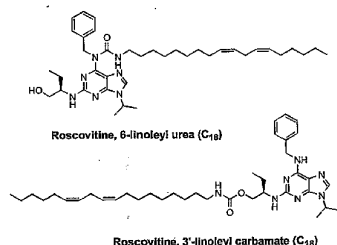
PCT/US02/09389

- 66 -

Conjugation at the carboxylic acid moiety of Purvalanol A requires protection of the free hydroxyl group, which may be routinely accomplished by those skilled in the art. One skilled in the art will also appreciate that fatty amines may also be conjugated to an amino group of purvalanol A as well as that the analogous types of fatty amine conjugates may be formed with purvalanol B.

#### Example 14: Examples of Roscovitine Conjugates

The following roscovitine-fatty amine conjugates are prepared using analogous methods to those described above and in the specification:



Similarly, conjugates are prepared with fatty amines either conjugated to the 1' guanidinium amine nitrogen or the C6 benzyl amine nitrogen in after protecting the primary hydroxyl group of roscovitine.

#### Example 15: Synthesis of fatty amines with even-numbered carbon chains

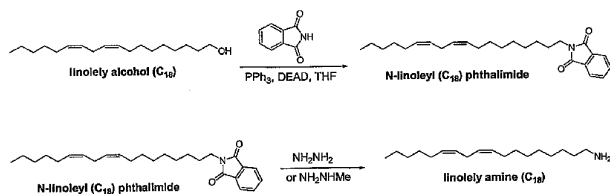
Fatty alcohols having even-numbered carbon chains are typically obtained from naturally occurring fatty acids via reduction, and serve as a good source of fatty amines having even-numbered carbon chains. Thus, treatment of an even-numbered carbon chain fatty alcohol with phthalimide under Mitsunobu conditions (PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF) provides the corresponding N-fatty alkyl phthalimide. Hydrazinolysis of the N-fatty alkyl phthalimide

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 67 -

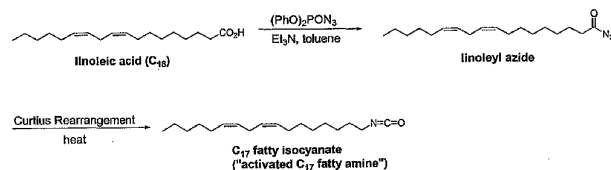
intermediate with hydrazine or methylhydrazine provides the desired fatty amine having an even-numbered carbon chain as shown:



5

Example 16: Synthesis of fatty amines with odd-numbered carbon chains

Fatty acids having even-numbered carbon chains, when treated with diphenyl phosphoryl azide in THF at room temperature, are converted into the corresponding fatty acyl azide. Curtius rearrangement of the fatty acyl azide intermediate to the corresponding fatty isocyanate is accomplished by careful heating. The fatty isocyanate intermediate (equivalent to an activated odd-numbered carbon chain fatty amine) is coupled directly to a pharmaceutical agent possessing either a hydroxyl or amino group, without isolation and purification, as shown:



15

Example 17: N-Methylation of even-numbered carbon chain fatty amines:

The even-numbered carbon chain fatty amine (synthesized as described above) are treated with methyl chloroformate, thus providing the corresponding methyl carbamate.

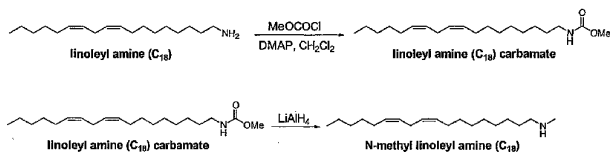
20

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 68 -

Reduction of the methyl carbamate using lithium aluminum hydride provides the desired N-methylated fatty amine having an even-numbered carbon chain, as shown:

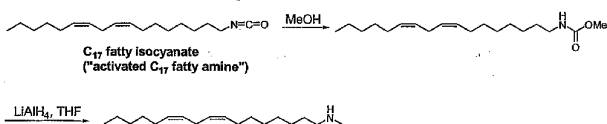


5

Example 18: N-Methylation of odd-numbered carbon chain fatty amines:

The fatty isocyanate (synthesized as described above) is treated with methanol, thus providing the corresponding methyl carbamate. Reduction of the methyl carbamate using lithium aluminum hydride provides the desired N-methylated fatty amine having an odd-numbered carbon chain, as shown:

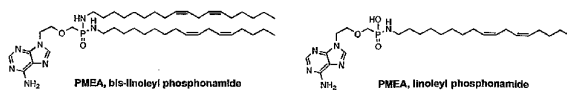
10



Example 19: Examples of Adefovir Conjugates

15

The following adefovir-fatty amine conjugates were prepared using analogous methods to those described above and in the specification:



20

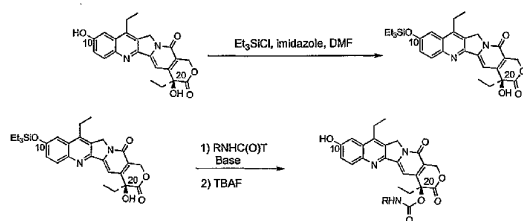
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 69 -

Example 20: Synthesis of a fatty amine-SN-38 conjugate via a carbamate linkage

SN-38 is conjugated to a fatty amine at position 20 using the following procedure:

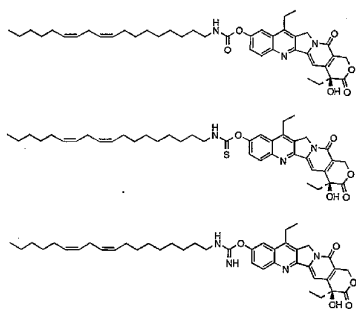


wherein  $\text{Et}_3\text{SiCl}$  is chlorotriethylsilane, DMF is dimethylformamide, the base is N,N-diisopropylethylamine or 4-dimethylaminopyridine, and TBAF is tetra-n-butylammonium fluoride.

Example 21: Examples of SN-38 Conjugates

The following SN-38-fatty amine conjugates are prepared using analogous methods to those described above and in the specification:

10



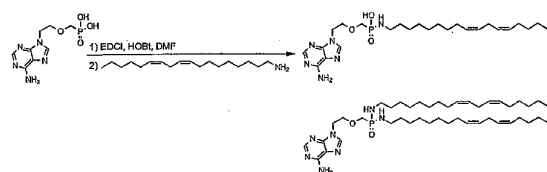
WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 70 -

Example 22: Synthesis of a fatty amine-adefovir conjugate via a phosphonamide linkage

Adefovir is conjugated to a fatty amine at using the following procedure:



- 5 As one skilled in the art will recognize, one equivalent of linoleyl amine will generally form a conjugate with one fatty amine moiety and two equivalents of linoleyl amine will generally form a conjugate with two fatty amine moieties.

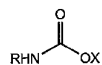
What is claimed is:

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 71 -

1. A compound of the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XOH.

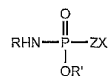
2. The compound of claim 1, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid occurring naturally in humans.
3. The compound of claim 1, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>12</sub>-C<sub>26</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
4. The compound of claim 1, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
5. The compound of claim 1, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.
6. The compound of claim 5 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug.
7. The compound of claim 5 wherein the pharmaceutical agent is an antiviral drug.
8. The compound of claim 5 wherein the pharmaceutical agent is an antipsychotic drug.
9. The compound of claim 5 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

10. The compound of claim 5 wherein the pharmaceutical agent is flavopiridol.

5 11. A compound of the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, and R' is H, an ion, or a protecting group.

10

12. The compound of claim 11, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid occurring naturally in humans.

13. The compound of claim 11, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>12</sub>-C<sub>26</sub> fatty acid occurring naturally in humans.

14. The compound of claim 11, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub> fatty acid occurring naturally in humans.

20 15. The compound of claim 11, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

25

16. The compound of claim 11, wherein R' is selected from H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, and NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

17. The compound of claim 15 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 73 -

18. The compound of claim 15 wherein the pharmaceutical agent is an antiviral drug.
19. The compound of claim 15 wherein the pharmaceutical agent is an antipsychotic drug.
- 5 20. The compound of claim 15 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel.
21. The compound of claim 15 wherein the pharmaceutical agent is flavopiridol.
22. The compound of claim 15 wherein the pharmaceutical agent is adefovir.
- 10 23. A compound of the formula:



- wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group.
- 15 24. The compound of claim 23, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>12</sub>-C<sub>26</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
- 20 25. The compound of claim 23, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
- 25 26. The compound of claim 23, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.
- 30 27. The compound of claim 26 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 74 -

28. The compound of claim 26 wherein the pharmaceutical agent is an antiviral drug.
29. The compound of claim 26 wherein the pharmaceutical agent is an antipsychotic drug.
30. The compound of claim 26 wherein the pharmaceutical agent is adefovir.
31. A compound of the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XC(O)OH.

32. The compound of claim 31, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid occurring naturally in humans.
33. The compound of claim 31, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>12</sub>-C<sub>26</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
34. The compound of claim 31, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
35. The compound of claim 31, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.
36. The compound of claim 35 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 75 -

37. The compound of claim 35 wherein the pharmaceutical agent is an antiviral drug.
38. The compound of claim 35 wherein the pharmaceutical agent is an antipsychotic drug.
- 5 39. A compound of the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XOH.

- 10 40. The compound of claim 39, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid occurring naturally in humans.
41. The compound of claim 39, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>12</sub>-C<sub>26</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
- 15 42. The compound of claim 39, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub> fatty acid occurring naturally in humans.
43. The compound of claim 39, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.
- 20 44. The compound of claim 43 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug.
45. The compound of claim 43 wherein the pharmaceutical agent is an antiviral drug.
46. The compound of claim 43 wherein the pharmaceutical agent is an antipsychotic drug.

30

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 76 -

47. The compound of claim 43 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel.

48. The compound of claim 43 wherein the pharmaceutical agent is flavopiridol.

5 49. A compound of the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>.

10 50. The compound of claim 49, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

15 51. A compound of the formula:



20 wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, R' is H, an ion, a protecting group, or a pharmaceutical agent, and T is a leaving group.

52. The compound of claim 51, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

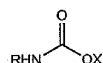
53. The compound of claim 51 wherein T is -SCH<sub>3</sub> or pyrazole.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 77 -

54. A pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula



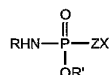
5 wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, and X is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent XO<sub>2</sub>H, and a pharmaceutically acceptable carrier.

55. The pharmaceutical preparation of claim 54, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

56. The pharmaceutical preparation of claim 55 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

57. The pharmaceutical preparation of claim 55 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

58. A pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



20 wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZ<sub>2</sub>H, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, and R' is H, an ion, or a protecting group, and a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 78 -

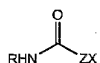
59. The pharmaceutical preparation of claim 58, wherein the fatty amine  $\text{RNH}_2$  has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

60. The pharmaceutical preparation of claim 58, wherein  $\text{R}'$  is H or  $\text{Na}^+$ .

61. The pharmaceutical preparation of claim 59 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

62. The pharmaceutical preparation of claim 59 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

63. A pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



wherein R is a  $\text{C}_8\text{-C}_{26}$  fatty group of a fatty amine  $\text{RNH}_2$  and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent  $\text{XZH}$ , wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group.

64. The pharmaceutical preparation of claim 63, wherein the fatty amine  $\text{RNH}_2$  has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

65. The pharmaceutical preparation of claim 64 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

30

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 79 -

66. The pharmaceutical preparation of claim 64 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

67. A pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:

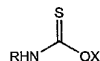


wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XC(O)OH and a pharmaceutically acceptable carrier.

68. The pharmaceutical preparation of claim 67, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

69. The pharmaceutical preparation of claim 68 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

70. A pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XOH and a pharmaceutically acceptable carrier.

71. The pharmaceutical preparation of claim 70, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid,

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 80 -

linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

72. The pharmaceutical preparation of claim 71 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

73. The pharmaceutical preparation of claim 71 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel or flavopiridol.

74. A method of making a compound of the formula:



comprising reacting an intermediate of the formula  $R-N=C=O$  with a pharmaceutical agent of the formula  $XOH$  for a time sufficient to form the compound wherein  $R$  is a  $C_8-C_{26}$  fatty group of a fatty amine  $RNH_2$ , and  $X$  is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent of the formula  $XOH$ .

75. The method of claim 74, wherein the fatty amine  $RNH_2$  has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

76. The method of claim 75 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

77. The method of claim 75 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

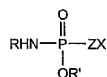
78. A method of making a compound of the formula:



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 81 -



comprising reacting an intermediate of the formula:



5 with a the pharmaceutical agent XZH for a time sufficient to form the compound wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, R' is H, an ion, a protecting group or a second pharmaceutical agent, and T is a leaving group.

10

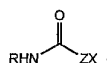
79. The method of claim 78, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid,

15 docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

80. The method of claim 79 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

20 81. The method of claim 79 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

82. A method of making a compound of the formula:



WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 82 -

comprising reacting an intermediate of the formula  $R-N=C=O$  with a pharmaceutical agent of the formula  $XZH$  for a time sufficient to form the compound wherein  $R$  is a  $C_8$ - $C_{26}$  fatty group of a fatty amine  $RNH_2$ ,  $X$  is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent of the formula  $XZH$ , and  $Z$  is  $O$ , a primary amino group, or a secondary amino group.

83. The method of claim 82, wherein the fatty amine  $RNH_2$  has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

84. The method of claim 83 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

85. The method of claim 83 wherein the pharmaceutical agent is adefovir.

86. A method of making a compound of the formula:



comprising:

derivatizing a pharmaceutical agent of the formula  $XC(O)OH$  with a leaving group to form an intermediate; and

reacting the intermediate with a fatty amine of the formula  $RNH_2$  for a time sufficient to form the compound wherein  $R$  is a  $C_8$ - $C_{26}$  fatty group of the fatty amine, and  $X$  is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent of the formula  $XC(O)OH$ .

87. The method of claim 86, wherein the fatty amine  $RNH_2$  has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid,

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 83 -

arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid,  
docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

88. The method of claim 87 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an  
5 antiviral drug, or an antipsychotic drug.

89. A method of treating a disorder comprising administering to a subject in need of such  
treatment a pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



10

and a pharmaceutically acceptable carrier wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty  
amine RNH<sub>2</sub>, and X is a pharmaceutical agent moiety of the pharmaceutical agent XOH.

90. The method of claim 89, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is  
15 the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid,  
palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid,  
arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid,  
docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

20 91. The method of claim 90 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an  
antiviral drug, or an antipsychotic drug.

92. The method of claim 90 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol,  
or adefovir.

25

93. The method of claim 90 wherein the disorder is a mammalian cell proliferation  
disorder.

94. The method of claim 93 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel.

30 95. The method of claim 93 wherein the pharmaceutical agent is flavopiridol.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

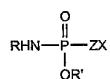
- 84 -

96. The method of claim 90 wherein the disorder is a mammalian viral disorder.

97. The method of claim 90 wherein the disorder is a mammalian psychiatric disorder.

5

98. A method of treating a disorder comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical preparation comprising a compound of the formula:



10 and a pharmaceutically acceptable carrier wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub>, X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XZH, wherein Z is O, a primary amino group, or a secondary amino group, and R' is H, an ion, or a protecting group.

15 99. The method of claim 98, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

20

100. The method of claim 99 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

25 101. The method of claim 99 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

102. The method of claim 99 wherein the disorder is a mammalian cell proliferation disorder.

30 103. The method of claim 102 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 85 -

104. The method of claim 102 wherein the pharmaceutical agent is flavopiridol.

105. The method of claim 99 wherein the disorder is a mammalian viral disorder.

5

106. The method of claim 105 wherein the pharmaceutical agent is adefovir.

107. The method of claim 99 wherein the disorder is a mammalian psychiatric disorder.

10 108. A method of treating a disorder comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula:



15 and a pharmaceutically acceptable carrier wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent ZXH, Z is a primary amino group or a secondary amino group.

109. The method of claim 108, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid,  
20 palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

110. The method of claim 109 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an  
25 antiviral drug, or an antipsychotic drug.

111. The method of claim 109 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 86 -

112. The method of claim 109 wherein the disorder is a mammalian cell proliferation disorder.

113. The method of claim 109 wherein the disorder is a mammalian viral disorder.

5

114. The method of claim 109 wherein the disorder is a mammalian psychiatric disorder.

115. A method of treating a disorder comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula:

10



and a pharmaceutically acceptable carrier wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XC(O)OH and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

116. The method of claim 115, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

20

117. The method of claim 116 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

25

118. The method of claim 116 wherein the disorder is a mammalian cell proliferation disorder.

119. The method of claim 115 wherein the disorder is a mammalian viral disorder.

30

120. The method of claim 115 wherein the disorder is a mammalian psychiatric disorder.

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 87 -

121. A method of treating a disorder comprising administering to a subject in need of such treatment a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula:



5

and a pharmaceutically acceptable carrier wherein R is a C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> fatty group of a fatty amine RNH<sub>2</sub> and X is a pharmaceutical agent moiety of a pharmaceutical agent XOH and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 122. The method of claim 121, wherein the fatty amine RNH<sub>2</sub> has a carbon structure that is the same as a carbon structure of a fatty acid selected from myristic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, stearic acid, oleic acid, vaccenic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, docosenoic acid, docosatetraenoic acid, docosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and nervonic acid.

15

123. The method of claim 122 wherein the pharmaceutical agent is an anticancer drug, an antiviral drug, or an antipsychotic drug.

124. The method of claim 122 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel, flavopiridol, or adefovir.

20

125. The method of claim 122 wherein the disorder is a mammalian cell proliferation disorder.

25 126. The method of claim 125 wherein the pharmaceutical agent is paclitaxel.

127. The method of claim 125 wherein the pharmaceutical agent is flavopiridol.

128. The method of claim 125 wherein the disorder is a mammalian viral disorder.

30

WO 02/076402

PCT/US02/09389

- 88 -

129. The method of claim 125 wherein the disorder is a mammalian psychiatric disorder.



## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
3 October 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2002/076402 A3**

(51) International Patent Classification: **A61K 31/337**,  
31/4188, 31/4433, C07D 305/14, 405/04, 473/32, C07F  
9/02

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:  
PCT/US2002/009389

(22) International Filing Date: 25 March 2002 (25.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/278,552 23 March 2001 (23.03.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: PROTARGA, INC. [US/US]; Suite 450, 2200  
Renaissance Blvd., King of Prussia, PA 19406 (US).

Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

(72) Inventors: SWINDELL, Charles, S.; 613 Schiller Ave-  
nue, Merion, PA 19066 (US); FEGLEY, Glenn; 48 Chad-  
wick Circle, Eagleville, PA 19403 (US).

(74) Agent: D'APUZZO, Chantal; Wolf, Greenfield & Sacks,  
P.C., 600 Atlantic Avenue, Boston, MA 02210 (US).

(88) Date of publication of the international search report:  
1 April 2004

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2002/076402 A3

(54) Title: FATTY AMINE DRUG CONJUGATES

(57) Abstract: The invention provides conjugates of fatty amines and pharmaceutical agents useful in treating cancers, viruses, psychiatric disorders. Compositions, pharmaceutical preparations, and methods of preparations of the fatty amine-pharmaceutical agent conjugates are provided.

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US02/09389
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61K 31/337, 31/4188, 31/4433; C07D 305/14, 405/04, 473/32; C07F 9/02 US CL : 514/261, 315, 449; 544/244, 277; 546/196; 549/510, 511 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/261, 315, 449; 544/244, 277; 546/196; 549/510, 511		
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) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages US 5,824,701 A ( GREENWALD et al.) 20 October 1998, compound (I) in column 2.	Relevant to claim No. 1-6,9,11-17,20,23-27,31-36,39-44,47,54-84,86-94, 98-103, 108-112, 115-118, 121-126
Y		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. "B" earlier application or patent published on or after the international filing date. "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified). "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means. "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed. "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention. "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone. "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family.		
Date of the actual completion of the international search 07 January 2004 (07.01.2004)		Date of mailing of the international search report 10 FEB 2004
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. (703) 505-3230		Authorized officer B. R. Tynah Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/453	A 6 1 K 31/453	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/475	A 6 1 K 31/475	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/52	A 6 1 K 31/52	4 H 0 5 0
A 6 1 K 31/5513	A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 31/664	A 6 1 K 31/664	
A 6 1 K 31/7048	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/7068	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/10	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/14	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/18	A 6 1 P 15/18	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/16	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 305/14	C 0 7 D 305/14	
C 0 7 D 309/14	C 0 7 D 309/14	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 473/16	C 0 7 D 473/16	
C 0 7 D 491/22	C 0 7 D 491/22	
C 0 7 D 519/04	C 0 7 D 519/04	
C 0 7 F 9/645	C 0 7 F 9/645	
C 0 7 F 9/6524	C 0 7 F 9/6524	
C 0 7 H 17/04	C 0 7 H 17/04	
C 0 7 H 19/06	C 0 7 H 19/06	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フェグリー, グレン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19403、イーグルヴィル、チャドウィック サークル  
48

F ターム(参考) 4C048 TT08

4C050 AA01 AA07 BB04 CC07 DD08 EE02 FF02 GG03 HH01

4C057 BB02 DD01 KK03

4C062 AA22

4C063 AA01 BB02 CC37 DD34 EE01

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BA07 BA08 BC42 BC55 CB05 CB07

CB14 CB22 DA34 EA11 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA15

ZA16 ZA18 ZA40 ZA41 ZA54 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89

ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZC06 ZC33 ZC35

4C206 AA01 AA02 AA03 FA01 HA18 HA28 MA01 MA04 NA14 ZA15

ZA16 ZA18 ZA40 ZA41 ZA54 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89

ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZC06 ZC33 ZC35

4H050 AA01 AA03 AB20 AB21 AB28 AB29