

(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2007-509978

(P2007-509978A)

(43) 公表日 平成19年4月19日(2007.4.19)

(51) Int.CI.	F 1		テーマコード (参考)
<b>C07D 311/72</b> (2006.01)	C07D 311/72	102	4C050
<b>C07D 491/22</b> (2006.01)	C07D 491/22	CSP	4C057
<b>A61K 31/437</b> (2006.01)	A61K 31/437		4C062
<b>C07D 407/12</b> (2006.01)	C07D 407/12		4C063
<b>A61K 31/355</b> (2006.01)	A61K 31/355		4C076

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

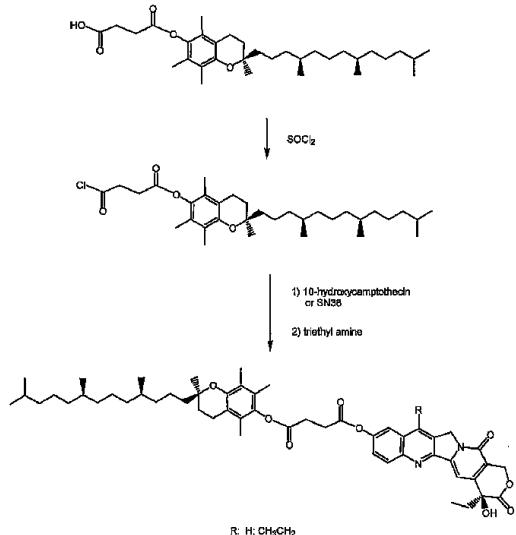
(21) 出願番号	特願2006-538354 (P2006-538354)	(71) 出願人	506139406
(86) (22) 出願日	平成16年10月29日 (2004.10.29)		ソーナス ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月29日 (2006.5.29)		インコーポレイテッド
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/036127		アメリカ合衆国 ワシントン 98021
(87) 國際公開番号	W02005/042539		, ボセル, 20ティーエイチ アベニ
(87) 國際公開日	平成17年5月12日 (2005.5.12)		ュー エスイー - 22026
(31) 優先権主張番号	60/515,364	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成15年10月29日 (2003.10.29)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/556,137		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成16年3月24日 (2004.3.24)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	60/558,762		
(32) 優先日	平成16年4月1日 (2004.4.1)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トコフェロール修飾治療薬化合物

## (57) 【要約】

本発明は、トコフェロール修飾治療薬化合物；化合物を含むエマルジョン、マイクロエマルジョン、およびミセル製剤；化合物および製剤を作成する方法；化合物および製剤を投与する方法；化合物および製剤を使用して症状を治療する方法を提供する。1つの態様において、本発明は、その親油性を向上させるように修飾された治療薬化合物を提供する。本発明の化合物は、1つ以上の治療薬部分および1つ以上の親油性部分を含む。治療薬部分は直接、またはリンカー部分によって、親油性部分に共有結合される。修飾治療薬を作成する方法も提供される。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式

$$(T - L)_n (T)_m D$$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは室温にて約500 μg / mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導される治療薬部分であり；

n = 0、1、2、または3であり；

10

m = 0、1、2、または3であり；そして

m + n = 1、2、または3であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物。

## 【請求項 2】

前記治療薬化合物が室温にて約100 μg / mL未満の水中溶解度を有する、請求項1に記載の化合物。

20

## 【請求項 3】

前記親油性部分がトコフェロールである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 4】

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 5】

前記治療薬部分がタキサンである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 6】

前記治療薬部分がパクリタキセルまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 7】

前記治療薬部分がドセタキセルまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 8】

前記治療薬部分がカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

30

## 【請求項 9】

前記治療薬部分が10-ヒドロキシカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 10】

前記治療薬部分が7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 11】

n = 0である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 12】

m = 0である、請求項1に記載の化合物。

40

## 【請求項 13】

m = 0であり、そしてn = 1である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 14】

m = 0であり、そしてn = 2である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 15】

式

$$(T - L)_n (T)_m D$$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

50

Dはパクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つから誘導された治療薬部分であり；

n = 0、1、2、または3であり；

m = 0、1、2、または3であり；そして

m + n = 1、2、または3であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物。

**【請求項16】**

前記親油性部分がトコフェロールである、請求項15に記載の化合物。 10

**【請求項17】**

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項15に記載の化合物。

**【請求項18】**

前記カンプトセシン誘導体が10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項15に記載の化合物。

**【請求項19】**

前記カンプトセシン誘導体が7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項15に記載の化合物。

**【請求項20】**

式

T - L - D

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；そして

Dはパクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つである、

化合物。

**【請求項21】**

前記親油性部分がトコフェロールである、請求項20に記載の化合物。

**【請求項22】**

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項20に記載の化合物。 30

**【請求項23】**

前記カンプトセシン誘導体が10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項20に記載の化合物。

**【請求項24】**

前記カンプトセシン誘導体が7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項20に記載の化合物。

**【請求項25】**

トコフェロールスクシナートパクリタキセル。

**【請求項26】**

トコフェロールスクシナートドセタキセル。 40

**【請求項27】**

トコフェロールスクシナートカンプトセシン。

**【請求項28】**

トコフェロールスクシナート10-ヒドロキシカンプトセシン。

**【請求項29】**

トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン。

**【請求項30】**

エマルジョンであって：該エマルジョンは、

(a)油相であって、該油相は、

50

( i ) 式

$(T - L)_n (T)_m D$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは治療薬部分であり；

$n = 0, 1, 2, \dots, 3$  であり；

$m = 0, 1, 2, \dots, 3$  であり；そして

$m + n = 1, 2, \dots, 3$  であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される。 10

化合物；

( i i ) 親油性媒体；

を含む、油相と；

( b ) 水相と

を含む、エマルジョン。

【請求項 3 1】

前記治療薬部分が、室温において約 $500 \mu g / mL$ 未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導されている、請求項30に記載のエマルジョン。 20

【請求項 3 2】

前記治療薬部分が、パクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つである、請求項30に記載のエマルジョン。

【請求項 3 3】

前記親油性部分がトコフェロールである、請求項30に記載のエマルジョン。

【請求項 3 4】

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項30に記載のエマルジョン。

【請求項 3 5】

前記親油性媒体がトコフェロールを含む、請求項30に記載のエマルジョン。 30

【請求項 3 6】

ミセル製剤であって、該ミセル製剤は：

( a ) 式

$(T - L)_n (T)_m D$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは治療薬部分であり；

$n = 0, 1, 2, \dots, 3$  であり；

$m = 0, 1, 2, \dots, 3$  であり；そして

$m + n = 1, 2, \dots, 3$  であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される。 40

化合物；および

( b ) 水相；

を含む、ミセル製剤。

【請求項 3 7】

前記治療薬部分が、室温において約 $500 \mu g / mL$ 未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導されている、請求項36に記載の製剤。

【請求項 3 8】

前記治療薬部分が、パクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つである、請求項36に記載の製剤。 50

**【請求項 3 9】**

前記親油性部分がトコフェロールである、請求項 3 6 に記載の製剤。

**【請求項 4 0】**

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項 3 6 に記載の製剤。

**【請求項 4 1】**

細胞増殖疾患を治療する方法であって、該方法は、該治療を必要とする被験体に、式

$(T - L)_n (T)_m D$

を有する化合物の治療的有効量を投与する工程を包含し、

式中、T は親油性部分であり；

L はリンカー部分であり；

D は細胞増殖疾患を治療するのに有効な治療薬化合物から誘導された治療薬部分であり；

$n = 0, 1, 2, \text{ または } 3$  であり；

$m = 0, 1, 2, \text{ または } 3$  であり；そして

$m + n = 1, 2, \text{ または } 3$  であり；

該  $n$  個の T - L 部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該  $m$  個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

方法。

**【請求項 4 2】**

前記化合物を投与する工程が、該化合物を含むエマルジョンを投与する工程を包含する、20 請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

前記化合物を投与する工程が、該化合物を含むミセル製剤を投与する工程を包含する、20 請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 4】**

前記治療薬部分がパクリタキセルまたはその誘導体である、請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

前記治療薬部分がドセタキセルまたはその誘導体である、請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

前記治療薬部分がカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項 4 1 に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

医薬品の製造における請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

(発明の分野)

本発明は、新規治療薬；その新規治療薬を含む組成物；ならびに、その新規治療薬および組成物を投与する方法およびその新規治療薬および組成物を使用する方法に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

(発明の背景)

生体適合性溶媒への溶解性が乏しい生物学的に有効な薬物を哺乳類に投与する能力は、製薬および医薬品化学の領域で大きな障害となっている。特に活性薬が水に不溶性であるとき、または他の生体適合性溶媒中で不安定であるときに、問題が発生する。

**【0 0 0 3】**

薬剤を可溶化する 1 つの方法は、特定の溶媒中での溶解度特性を変化させるために、それらを化学的に修飾するか、またはそれらを別の分子に結合させることである。活性薬の結合体は、プロドラッグと呼ばれることが多く、生体内で親化合物に変換される生物活性親化合物の化学誘導体を含む。プロドラッグ結合体からの活性親薬物の放出は、加水分解または酵素開裂などのプロセスの結果として発生する。放出速度は、結合部分へ活性親薬

物を結合させる化学結合の種類を含む、複数の因子によって影響を受ける。

【0004】

薬物の溶解性および循環寿命を向上させるために水溶性部分（たとえばポリエチレンゴリコール、ポリグルタメート、またはポリマー）を包含することが、他者により研究されてきた。腫瘍ターゲティングのために活性薬へ結合する脂肪酸の使用も、治療指數を改善する手段として研究してきた。

【0005】

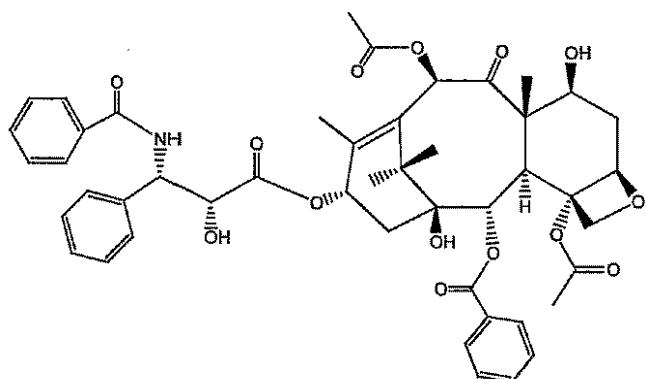
多くの効力のある薬物、いくつか例を挙げると、たとえばカンプトセシンおよびその類似物質（たとえば10-ヒドロキシカンプトセシンおよび7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン）、タキサン（たとえばパクリタキセル、ドセタキセル）、カンデサルタン、アンホテリシンB、アザチオプリン、シクロスボリン、エンタカポン、ダナゾール、エレトリプタン、およびボセンタンは、溶解性が乏しいか、または乏しい細胞透過性を有する。潜在的な治療剤の溶解性問題は一般的であり、薬物開発の遅延を引き起こすことが多い。難溶性および不溶性化合物の患者への送達を促進するための複数の技術が開発されている。溶解性問題を解決するために特に設計された技術の例は、錯化剤、ナノ粒子、マイクロエマルジョン、溶解性向上製剤、プロドラッグ、および新規なポリマー系を含む。

【0006】

パクリタキセル（以下の構造を参照）は、太平洋イチイの内部樹皮に見出された天然物であり、固体腫瘍、主に乳癌、卵巣癌、結腸癌および非小細胞肺癌に対して広範囲の活性を備えた重要な化学療法剤の一例である。

【0007】

【化1】



10

20

30

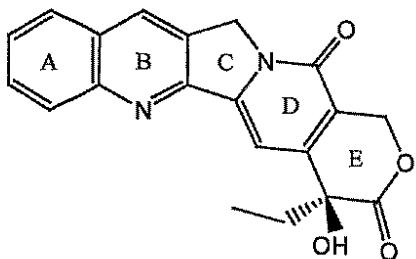
パクリタキセルは、チューブリンへ結合することと、微小管を安定化することと、それゆえ細胞有糸分裂を阻害することによって、その抗癌活性を作用させる。しかしながらパクリタキセルは、他の多くの効力のある生物活性分子と同様に、非常に限定された水溶性を有する。

【0008】

カンプトセシン（CPT）（以下の構造を参照）は、難溶性であり、製剤が困難な抗癌薬の別の例である。

【0009】

【化2】



40

50

C P T は、中国カンレンボクおよびアジアノタボダイトの樹皮に見られるキノリンベースのアルカロイドである。C P T は、4 個の平面環 (A B C D ) および 1 個の船形立体配座 (E) を含む。C P T は特にヒト固形腫瘍において広範囲の抗癌活性を有することが見出されている。しかしながらカンプトセシンおよびその誘導体のラクトン (環 E) はアルカリ状態および生理的 pH において非常に不安定である。酸塩およびカルボキシラート種を形成するためのこの環の開環は、抗癌活性の著しい損失を引き起こす。カンプトセシンおよびその類似物質を抗癌活性について改良する、および望ましくない毒性を低減する取り組みは、W a l l および W a n i が C P T を発見した 1960 年代初期以来、行われている。今日までにカンプトセシンの製剤は、水および有機溶媒の両方へのその乏しい溶解性のために成功は収められていない。しかしながらカンプトセシン、イリノテカンヒドロクロライド (CAMP TO SAR) およびトポテカンヒドロクロライド (HYCAMPTIN) の水溶性類似物質が開発されており、カンプトセシン類似物質のみが現在、食品医薬品局に承認されている。

10

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

近年、パクリタキセル薬剤送達のためのビタミン E (-トコフェロール) ベースのエマルジョン製剤技術が開発された。製剤中では、パクリタキセルは -トコフェロールに可溶化され、水中油型エマルジョンとして製剤される。しかしながらパクリタキセルは -トコフェロールに可溶性であるが、他の活性部分 (カンプトセシンおよび他のタキサンを含む) の -トコフェロールへの溶解性は限定されている。したがって、安全かつ有効な、難溶性活性薬分子を可溶化および送達する新しい方法への要求が引き続き存在している。

20

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

##### (発明の要旨)

1つの態様において、本発明は、その親油性を向上させるように修飾された治療薬化合物を提供する。本発明の化合物は、1つ以上の治療薬部分および1つ以上の親油性部分を含む。治療薬部分は直接、またはリンカー部分によって、親油性部分に共有結合される。修飾治療薬を作成する方法も提供される。

30

#### 【0012】

本発明の別の態様において、本発明の化合物を含む組成物が提供される。1つの実施形態において、組成物は本発明の化合物、場合により1つ以上の他の治療剤、および親油性媒体を含む。組成物を作成する方法も提供される。

40

#### 【0013】

さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物を含むエマルジョンおよびミセル製剤を提供する。エマルジョン製剤は油相および水相を含む。油相は、本発明の化合物および親油性媒体を含む。エマルジョンは、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンである。ミセル製剤は、本発明の化合物および水相を含む。エマルジョンおよびミセル製剤を作成する方法も提供される。

#### 【0014】

他の態様において、本発明の化合物を、それを必要とする被験体に投与する方法、および本発明の化合物の投与によって治療できる症状を治療する方法も提供される。

#### 【0015】

上記態様および本発明の付帯する利点の多くは、以下の詳細な説明を参照することによって、添付図面と併せて考慮したときにそれがさらに理解されるため、より容易に認識されるであろう。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0016】

##### (好ましい実施形態の詳細な説明)

50

1つの態様において、本発明はその親油性を向上するために修飾された治療薬化合物を提供する。本発明の化合物は修飾治療薬である。本発明の化合物は、治療薬部分および親油性部分を含む。

#### 【0017】

一部の実施形態において、本発明の化合物は1つを超える治療薬部分を含む。一部の実施形態において、本発明の化合物は1つを超える親油性部分を含む。他の実施形態において、本発明の化合物は、1つを超える治療薬部分および1つを超える親油性部分を含む。

#### 【0018】

一部の実施形態において、治療薬部分は、リンカー部分を通じて親油性部分に共有結合される。他の実施形態において、治療薬部分は、リンカー部分のない親油性部分に直接共有結合される。

#### 【0019】

1つの実施形態において、親油性部分はトコフェロール部分であり、化合物はトコフェロール修飾治療薬化合物である。トコフェロール修飾治療薬化合物（または「トコフェロール化」治療薬化合物）は、治療薬部分に共有結合された1つ以上のトコフェロール部分または1つ以上の治療薬部分に共有結合されたトコフェロール部分を有する。上記のように、トコフェロール部分は、直接またはリンカー部分によってのどちらかで、治療薬部分に共有結合される。

#### 【0020】

1つの実施形態において、本発明のトコフェロール修飾治療薬化合物は、一般式(1)によって表すことができる：



式中、Tはトコフェロール部分（すなわち代表的な親油性部分）であり；Lはリンカー部分であり；nは0、1、2、または3であり；mは0、1、2、または3であり；n+mは1、2、または3であり；Dは治療薬部分である。本実施形態において、化合物は、n+mが1、2、または3であるという条件で、n個のT-L部分（すなわちトコフェロール-リンカー部分）およびm個のトコフェロール部分を含む。各T-L部分は、リンカー部分に共有結合されたトコフェロール部分を含む。n個のT-L部分はそれぞれ、T-L部分のリンカー部分を介して治療薬部分に共有結合される。本実施形態において、m個のトコフェロール部分はそれぞれ、リンカー部分なしで治療薬部分に直接共有結合される。

#### 【0021】

式(1)を有する代表的な化合物は、nが0であり、mが1、2、または3である化合物を含む。これらの化合物は次の一般式を有する：

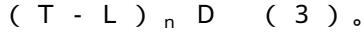


#### 【0022】

本実施形態において、1、2、または3個のトコフェロール部分は、治療薬部分に直接共有結合される。

#### 【0023】

式(1)を有する代表的な化合物は、mが0であり、nが1、2、または3である化合物を含む。これらの化合物は次の一般式を有する：

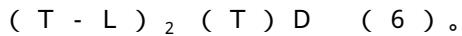


#### 【0024】

本実施形態において、1、2、または3個のT-L部分は、T-L部分のリンカー部分を介して治療薬部分に共有結合される。

#### 【0025】

式(1)を有する代表的な化合物は、mは1または2であり、nは1または2である化合物を含む。これらの化合物は次の一般式を有する：



## 【0026】

これらの実施形態において、本発明の化合物は、リンカーなしで治療薬部分に直接共有結合されたトコフェロール部分およびリンカー（すなわちT-L部分）を介して治療薬部分に共有結合されたトコフェロール部分を含む。

## 【0027】

上述の本発明の化合物は、1つの治療薬部分および1つ以上の親油性部分（たとえばトコフェロール部分）を含む。他の実施形態において、本発明の化合物は1個を超える治療薬部分を含む。1つの実施形態において、化合物は2個の治療薬部分を含む。別の実施形態において、化合物は3個の治療薬部分を有する。1個を超える治療薬部分を含む化合物では、治療薬部分は同じでも異なっていてもよい。

10

## 【0028】

1個を超える治療薬部分を含む化合物では、治療薬部分を化合物内へいずれかの適切な方法で組み入れることができる。一部の実施形態において、治療薬部分は直接共有結合できる（たとえば化合物は-D-D-または-D-D部分を含む）。他の実施形態において、治療薬部分は、化合物内でリンカー部分（たとえば化合物は-D-L-D-または-D-L-D部分を含む）、親油性部分（たとえば化合物は-D-T-D-または-D-T-D部分を含む）、または親油性-リンカー部分（たとえば化合物は-D-T-L-D-、-D-T-L-D、または-D-L-T-D部分；あるいは-D-L-T-L-D-または-D-L-T-L-D部分を含む）によって分離される。

20

## 【0029】

2または3個の治療薬部分を含む代表的な化合物は、次の一般式を有する：

(T-L)(D)<sub>p</sub> (7)。

式中、pは2または3である。本実施形態において、2または3個の治療薬部分はリンカー部分に共有結合される。この例ではリンカーは、治療薬化合物（または修飾治療薬化合物）の結合のために複数の部位を含む。式(7)から明らかであるように、リンカー部分は、親油性部分（たとえばトコフェロール部分）にも共有結合される。上記のように1個を超える治療薬部分を含む本発明の化合物は、上で式(7)に示した以外の式を有することができる。たとえばそのような化合物は、1個を超える（たとえば2または3個の）親油性（たとえばトコフェロール）部分を含むことができる。

30

## 【0030】

本発明の化合物は、直接共有結合されるか、またはリンカー部分を介して共有結合されるかのどちらかの、1つ以上の親油性部分および1つ以上の治療薬部分を含む。

## 【0031】

本明細書で使用するように、「親油性部分」という用語は、本発明の化合物を提供するために治療薬化合物に共有結合されたときに、親油性または疎水性特性を有し、親油性媒体または環境において治療薬化合物の溶解性を向上させる化学部分を指す。本発明の化合物を作成するのに有用な代表的な親油性部分の説明を以下に与える。

## 【0032】

本明細書で使用するように、「治療薬部分」という用語は、治療薬化合物から誘導された化学部分を有する。本発明の化合物を作成するのに有用な代表的な治療薬化合物の説明を以下に与える。

40

## 【0033】

本明細書で使用するように、「リンカー部分」という用語は、たとえば親油性部分を治療薬部分に共有結合する原子または原子の群を指す。本発明の化合物を作成するのに有用な代表的なリンカーの説明を以下に与える。

## 【0034】

治療薬化合物の親油性修飾。治療薬化合物は、1つ以上の適切な官能基を有するか、または親油性部分へ共有結合させるために1つ以上の適切な官能基を含むように修飾される。適切な官能基はたとえば以下の基：ヒドロキシル基(-OH)、アミノ基(1級アミノ基、-NH<sub>2</sub>、または2級アミノ基、-NHR<sub>1</sub>、式中、R<sub>1</sub>はH、C<sub>1-6</sub>n-アル

50

キル、 $C_{3-12}$  分岐アルキル、置換または非置換  $C_{3-6}$  シクロアルキル、置換または非置換アリール、またはアラルキルから独立して選択される)、チオール基(-SH)、カルボキシル基(-COOH)、アルデヒド基(-CHO)、イソシナート基(-N= C=O)、スルホン酸基(-SO<sub>3</sub>H)、硫酸基(-OSO<sub>3</sub>H)、リン酸基(-OP(O)<sub>3</sub>H)、ホスホン酸(-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、アリルハライド基、ベンジルハライド基、置換ベンジルハライド基、およびオキシラニル基(-CH(O)CH<sub>2</sub>)を含む。

## 【0035】

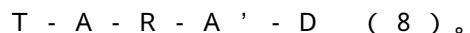
治療薬化合物は、親油性部分(たとえばトコフェロール部分)に直接、エステル基(-C(=O)O-)、カルバメート基(-OC(=O)NH-)、スルホナート基(-SO<sub>3</sub>-)、サルフェート基(-OSO<sub>3</sub>-)、ホスフェート基(-OP(O)<sub>3</sub>R<sub>1</sub>-、式中、R<sub>1</sub>はH、C<sub>1-6</sub>n-アルキル、C<sub>3-12</sub>分岐アルキル、置換または非置換  $C_{3-6}$  シクロアルキル、置換または非置換アリール、またはアラルキルから独立して選択される)、ホスホナート基(-PO<sub>3</sub>R<sub>1</sub>-、式中、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>n-アルキル、C<sub>3-12</sub>分岐アルキル、置換または非置換  $C_{3-6}$  シクロアルキル、置換または非置換アリール、またはアラルキルから独立して選択される)、またはエーテル基(-O-)を介して結合される。

## 【0036】

トコフェロール化合物は、本発明の化合物を作成するのに適切な、代表的な親油性化合物であり、ヒドロキシル基(-OH)を含む。修飾後、トコフェロール化合物は、1つ以上の反応性官能基を含むリンカー化合物に共有結合される。適切な反応性官能基は以下の基:ヒドロキシル基(-OH)、アミノ基(1級アミノ基、-NH<sub>2</sub>、または2級アミノ基、-NHR<sub>1</sub>、式中、R<sub>1</sub>はH、C<sub>1-6</sub>n-アルキル、C<sub>3-12</sub>分岐アルキル、置換または非置換  $C_{3-6}$  シクロアルキル、置換または非置換アリール、またはアラルキルから独立して選択される)、チオール基(-SH)、カルボキシル基(-C(=O)OH)、アルデヒド基(-CHO)、イソシナート基(-N=C=O)、スルホン酸基(-SO<sub>3</sub>H)、硫酸基(-OSO<sub>3</sub>H)、リン酸基(-OP(O)<sub>3</sub>H)、ホスホン酸(-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、アリルハライド基、ベンジルハライド基、置換ベンジルハライド基、およびオキシラニル基(-CH(O)CH<sub>2</sub>)を含む。

## 【0037】

リンカー部分。上記のように、一部の実施形態において、本発明の化合物は、リンカー部分によって治療薬部分に共有結合された親油性部分(たとえばトコフェロール部分)。上述の実施形態に加えて、本発明のトコフェロール修飾治療薬化合物は、一般式(8)によって表すことができる:



式中、Tはトコフェロール部分(すなわち代表的な親油性部分)であり、Dは治療薬部分である、A-R-A'はリンカー部分である。上の式(1)および(3)~(7)について、そのそれぞれがリンカー部分Lを含み、これらの化合物中のリンカー部分はリンカー部分A-R-A'でありうることが認識されるであろう。

## 【0038】

式8において、基AおよびA'は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>1</sub>、カルボキシラート基(-C(=O)O-)、アミド基(-C(=O)NR<sub>1</sub>-)、無水物基(-C(=O)OC(=O)-)、カルバメート基(-OC(=O)NH-)、カルボニルジオキシ基(-OC(=O)O-)、ウレイレン基(-NR<sub>1</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>-)、ホスフェート基(-OP(=O)(OR<sub>1</sub>)O-)、ホスホアミド基(-OP(=O)(NR<sub>1</sub>)O-)、ホスホナート基(-OP(OR<sub>1</sub>)O-)、ホスホニアミド基(-OP(=O)NR<sub>1</sub>-)、カルボキシラート基(-SO<sub>2</sub>O-)、カルボニルジオキシ基(-SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>-)、スルホナート基(-SO<sub>3</sub>-)、スルホニアミド基(-SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>-)、およびジカルボニル基、-C(=O)R<sub>3</sub>C(=O)- (式中、R<sub>3</sub>は非存在であるか、2価アルキル(たとえば-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、n=1~12)、置換アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリールである)から独立して選択される。上

10

20

30

40

50

の基では、Rは以下の基：アルキル；置換アルキル、分岐アルキル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；ヘテロアルキル；置換ヘテロアルキル；アリール；置換アリール；アラルキル；置換アラルキル；アミノ酸；ペプチド；ポリペプチド；タンパク質；モノ-、ジ-または多糖類；エチレングリコールのオリゴマー、ポリ(エチレングリコール)；ポリ(アルキレンオキシド)ポリマー、たとえばポリ(エチレンオキシド)およびポリ(ブロピレンオキシド)；ならびにポリ(エチレンオキシド)-ポリ(ブロピレンオキシド)コポリマーから選択される2価の基である。上の基では、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、H、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> n-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub> 分岐アルキル、置換および非置換C<sub>3</sub>-<sub>6</sub> シクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換アラルキルから独立して選択される。

10

## 【0039】

本明細書で使用するように、「アリール」という用語は、6~14個の炭素またはヘテロ原子を有する単環および多環芳香族化合物を指し、炭素環アリール基および複素環アリール基を含む。代表的なアリール基は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、フラニルなどを含む。「アラルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

20

## 【0040】

以下の化合物(化合物9~32)は、式8を有する化合物の代表的な例である。

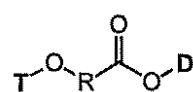
## 【0041】

リンカー部分(L)および治療薬部分(D)は、エステル基を介して共有結合される。1つの実施形態において、治療薬部分は、リンカー部分のカルボキシル基と結合されたヒドロキシル基を含む。リンカー部分は、エーテル基(化合物9)、エステル基(化合物10)、アミン基(化合物11)、またはアミド基(化合物12)を介してトコフェロール部分に結合できる。

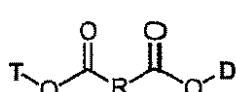
30

## 【0042】

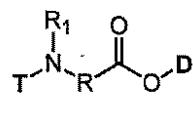
## 【化3】



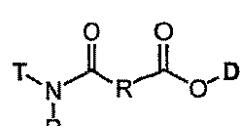
9



10



11



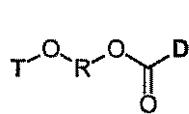
12

別の実施形態において、治療薬部分(D)は、リンカー部分(L)のヒドロキシル基と結合されたカルボキシル基を含む。リンカー部分は、エーテル基(化合物13)、エステル基(化合物14)、アミン基(化合物15)、またはアミド基(化合物16)を介してトコフェロール部分に結合できる。

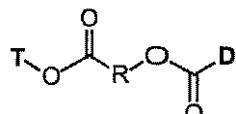
40

## 【0043】

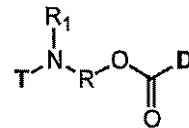
## 【化4】



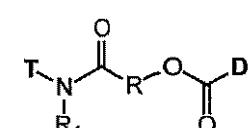
13



14



15



16

10

上記化合物において、2価基Rは、アルキル；置換アルキル；分岐アルキル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；ヘテロアルキル；置換ヘテロアルキル；アリール；置換アリール；アラルキル；置換アラルキル；アミノ酸；ペプチド；ポリペプチド；タンパク質；モノ-、ジ-またはポリサッカライド；エチレングリコールのオリゴマー、ポリ(エチレングリコール)；ポリ(アルキレンオキシド)ポリマー、たとえばポリ(エチレンオキシド)およびポリ(プロピレンオキシド)；およびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)コポリマーから選択される。上記化合物において、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1</sub>-6-アルキル、C<sub>3</sub>-1-2分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換アラルキルから選択される。

20

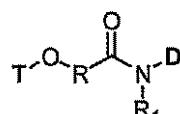
## 【0044】

本発明の好ましい実施形態を説明および記述したが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく各種の変化を実施できることが認識されるであろう。リンカー部分(L)および治療薬部分(D)は、アミド基を介して共有結合される。1つの実施形態において、治療薬部分は、リンカー部分のカルボキシル基に結合されたアミン基を含む。リンカー部分は、エーテル基(化合物17)、エステル基(化合物18)、アミン基(化合物19)、またはアミド基(化合物20)を介してトコフェロール部分に結合できる。

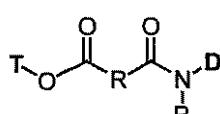
30

## 【0045】

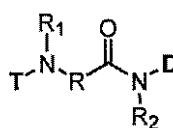
## 【化5】



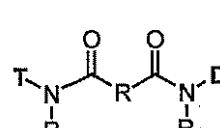
17



18



19



20

40

上記化合物において、2価基Rは、アルキル；置換アルキル；分岐アルキル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；ヘテロアルキル；置換ヘテロアルキル；アリール；置換アリール；アラルキル；置換アラルキル；アミノ酸；ペプチド；ポリペプチド；タンパク質

50

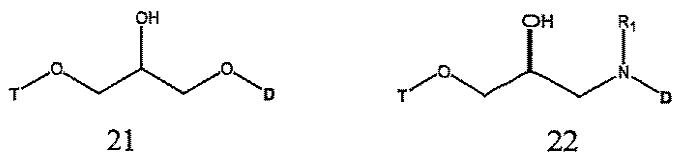
; モノ - 、ジ - またはポリサッカライド；エチレングリコールのオリゴマー、ポリ(エチレングリコール)；ポリ(アルキレンオキシド)ポリマー、たとえばポリ(エチレンオキシド)およびポリ(プロピレンオキシド)；およびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)コポリマーから選択される。上記化合物において、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub> - 6 n - アルキル、C<sub>3</sub> - 12 分岐アルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換アラルキルから独立して選択される。

## 【0046】

リンカー部分(L)および治療薬部分(D)は、エーテル基(化合物21)またはアミン基(化合物22)を介して共有結合できる。1つの実施形態において、治療薬部分はヒドロキシ基を含み、別の実施形態において、治療薬部分はアミン基を含む。リンカー部分は、エーテル基を介してトコフェロール部分に結合できる。10

## 【0047】

## 【化6】



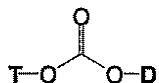
上記化合物において、R<sub>1</sub> は H、C<sub>1</sub> - 6 n - アルキル、C<sub>3</sub> - 12 分岐アルキル、置換または非置換 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、置換または非置換アリール、またはアラルキルから選択される。20

## 【0048】

トコフェロール部分(T)および治療薬部分(D)は、カルボニルジオキシ基(-O-C(=O)-O-) (化合物23)を介して共有結合できる。この場合、リンカー部分はカルボニルジオキシ基であり、治療薬部分はヒドロキシル基を含む。

## 【0049】

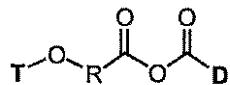
## 【化7】



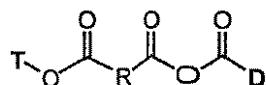
トコフェロール部分(T)および治療薬部分(D)は、無水物基(-C(=O)-O-C(=O)-)を介して共有結合できる。1つの実施形態において、治療薬部分はリンカー部分のカルボキシル基と結合されたカルボキシル基を含む。リンカー部分はエーテル基(化合物24)、エステル基(化合物25)、アミン基(化合物26)、またはアミド基(化合物27)を介してトコフェロール部分に結合できる。30

## 【0050】

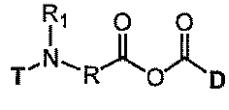
## 【化8】



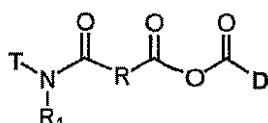
24



25



26



27

10

上記化合物において、2価基Rは、アルキル；置換アルキル；分岐アルキル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；ヘテロアルキル；置換ヘテロアルキル；アリール；置換アリール；アラルキル；置換アラルキル；アミノ酸；ペプチド；ポリペプチド；タンパク質；モノ-、ジ-またはポリサッカライド；エチレングリコールのオリゴマー、ポリ(エチレングリコール)；ポリ(アルキレンオキシド)ポリマー、たとえばポリ(エチレンオキシド)およびポリ(プロピレンオキシド)；およびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)コポリマーから選択される。上記化合物において、R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1</sub>-6n-アルキル、C<sub>3</sub>-1<sub>2</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換アラルキルから選択される。

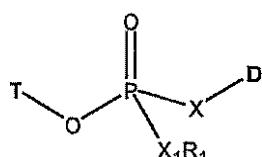
20

## 【0051】

トコフェロール部分(T)および治療薬部分(D)は、ホスフェート、ホスホルアミド、またはチオホスフェート基(化合物28)を介して共有結合できる。

## 【0052】

## 【化9】



30

28

上記化合物において、XはO、NR<sub>2</sub>、またはSであり；X<sub>1</sub>はO、NR<sub>3</sub>、またはSであり；R<sub>1</sub>はNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、H、C<sub>1</sub>-6n-アルキル、C<sub>3</sub>-1<sub>2</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、置換または非置換アリール、あるいはアラルキルから選択され；R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-6n-アルキル、C<sub>3</sub>-1<sub>2</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-6シクロアルキル、置換または非置換アリール、あるいはアラルキルから独立して選択される。

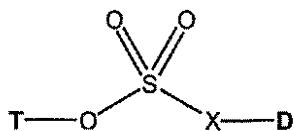
40

## 【0053】

トコフェロール部分(T)および治療薬部分(D)は、サルフェート、チオサルフェート、またはスルホンアミド基(化合物29)を介して共有結合できる。

## 【0054】

## 【化10】



29

上記化合物において、XはO、NR<sub>1</sub>、またはSであり；R<sub>1</sub>はH、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>n-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、置換または非置換アリール、あるいはアラルキルから選択される。

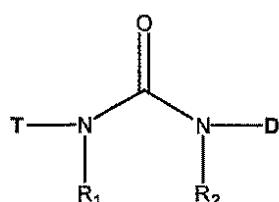
10

## 【0055】

トコフェロール部分(T)および治療薬部分(D)は、ウレイレン基(-NHC(=O)NH-) (化合物30)を介して共有結合できる。

## 【0056】

## 【化11】



20

30

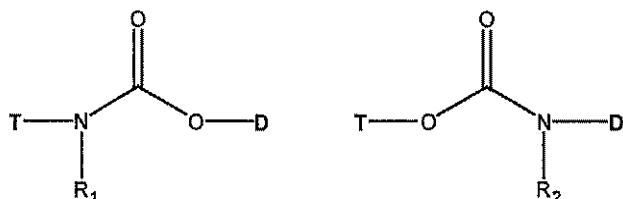
上記化合物において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はH、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>n-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、置換または非置換アリール、あるいはアラルキルから独立して選択される。

## 【0057】

トコフェロール部分(T)および治療薬部分(D)は、カルバメート基(-NR<sub>1</sub>C(=O)O-または-OOC(=O)NR<sub>2</sub>-、それぞれ化合物31および32)を介して共有結合できる。

## 【0058】

## 【化12】



40

31

32

上記化合物において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はH、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>n-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、置換または非置換アリール、あるいはアラルキルから独立して選択される。

## 【0059】

親油性部分。本発明の化合物は、1つ以上の親油性部分を含む。1つまたは複数の親油性部分は、親油性媒体または環境における化合物の溶解性を向上させる。1つの実施形態において、親油性部分はトコフェロール部分である。

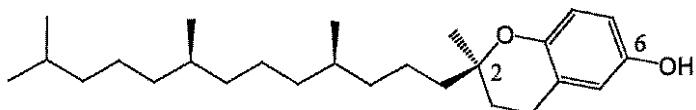
## 【0060】

50

本明細書で使用するように、「トコフェロール部分」という用語は、その一般名トコールまたはビタミンEによっても知られる、天然または合成化合物の系統から誘導された化学部分を指す。トコフェロール化合物に加えて、トコトリエノール化合物はこの系統に含まれる。これらの化合物は、フェノール性アルコール(C-6)を有するクロマンヘッドおよびフィチルテール(C-2)を含む。これらの化合物は、以下の一般式を有する：

【0061】

【化13】



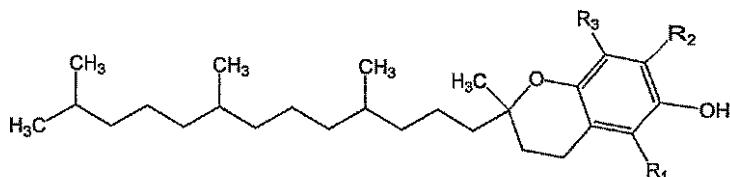
トコフェロールは、C-2フィチル(炭素16個)側鎖が飽和した一連の関連ベンゾピラノール(またはメチルトコール)を構成する。代表的なトコフェロールは、 $\alpha$ -トコフェロール(d形、d1形、l形)、 $\beta$ -トコフェロール(d形、d1形、l形)、 $\gamma$ -トコフェロール(d形、d1形、l形)、および $\delta$ -トコフェロール(d形、d1形、l形)を含む。トコフェロールの中で、 $\alpha$ -トコフェロールが最も豊富である。トコトリエノールは、トリエノールがC-2フィチル側鎖内に3個の二重結合を有することを除いて、トコフェロールに構造が類似している。

【0062】

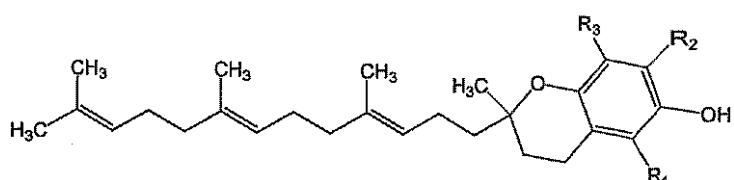
本発明の化合物を作成するのに有用なトコフェロールおよびトコトリエノール化合物は、以下に示すものを含む。

【0063】

【化14】



トコフェロール



トコトリエノール

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
アルファ( $\alpha$ )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
ベータ( $\beta$ )	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
ガンマ( $\gamma$ )	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
デルタ( $\delta$ )	H	H	CH <sub>3</sub>

本明細書で使用するように、「トコフェロール」という用語は、上記のトコフェロール系統のいずれの構成要素も指す。

【0064】

治療薬部分。本発明の化合物は1つ以上の治療薬部分を含む。適切な官能基を有する、

10

20

30

40

50

または適切な官能基を含むように修飾できる実質的にすべての治療薬化合物は、本発明の化合物を提供するために、親油性化合物に共有結合できる。代表的な官能基はたとえば、ヒドロキシル基(-OH)、アミノ基(1級アミノ基、-NH<sub>2</sub>、および2級アミノ基、-NHR)、チオール基(-SH)、カルボキシル基(-COOH)、アルデヒド基(-CHO)、イソシアート基(-N=C=O)、スルホン酸基(-SO<sub>3</sub>H)、硫酸基(-OSO<sub>3</sub>H)、リン酸基(-OP(O)<sub>3</sub>H)、ホスホナート基(-PO<sub>3</sub>OR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はH、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>n-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、置換または非置換アリール、あるいはアラルキルから独立して選択される)、アリルハライド基、ベンジルハライド基、置換ベンジルハライド基、およびオキシラニル基(-CH(O)CH<sub>2</sub>)を含む。

10

## 【0065】

本発明によるトコフェロール修飾は、そのような水不溶性化合物を製剤および送達するのに特によく適しているが、本発明の化合物を作成するのに有用な治療薬化合物は、実質的に水不溶性である必要はない。

## 【0066】

1つの実施形態において、治療薬部分は水に実質的に不溶性である治療化合物から誘導される。別の実施形態において、治療薬部分は有機溶媒に実質的に不溶性である治療化合物から誘導される。別の実施形態において、治療薬部分は、水に実質的に不溶性であり、有機溶媒に実質的に不溶性である治療化合物から誘導される。1つの実施形態において、治療薬化合物は室温にて、1000μg/mL未満の水溶解性を有する。1つの実施形態において、治療薬化合物は室温にて、約500μg/mL未満の水溶解性を有する。1つの実施形態において、治療薬化合物は室温にて、約100μg/mL未満の水溶解性を有する。1つの実施形態において、治療薬化合物は室温にて、約25μg/mL未満の水溶解性を有する。

20

## 【0067】

本発明の化合物を作成するのに有用な代表的な治療化合物薬は、抗癌化合物(たとえばパクリタキセルおよびドセタキセルを含むその誘導体、カンプトセシンおよび7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン(SN38)および10-ヒドロキシカンプトセシンを含むその誘導体、ならびにドキソルビシンおよびその誘導体)、抗真菌化合物(たとえばフルカナゾール)、抗菌化合物(たとえばペニシリング、ペニシリント)、降圧化合物(たとえばヒドララジン、カンデサルタン、およびカルベジロール)、抗炎症化合物(たとえばイソキシカム)、抗糖尿病化合物(たとえばメトホルミン)、抗ウィルス化合物(たとえばラミブジン)、抗うつ化合物(たとえばフルオキセチン)、抗ヒスタミン化合物(たとえばヒドロキシジン)、抗不整脈化合物(たとえばプロカインアミドヒドロラライド)、抗リポタンパク血症化合物(たとえばプロブコール)、およびリプロダクティブヘルスのための(たとえばダナゾール)、パーキンソン病(たとえばラゼベミド)を治療するための、および免疫抑制(たとえばアザチオプリンおよびシクロスボリン)ならびに呼吸器(たとえばボセンタン)疾患および症状のための化合物を含む。本発明によって修飾できる他の治療的に有用な生物物質は、生物活性タンパク質、酵素、およびペプチドを含む。

30

## 【0068】

1つの実施形態において、治療薬部分は抗癌化合物から誘導される。代表的な抗癌治療化合物は、タキサンを含む。タキサンはいずれかの抗有糸分裂タキサン、タキサン誘導体または類似物質を含む。本明細書で使用するように、「タキサン」という用語は、タキサン、タキシン、およびタキソイドはもちろんのこと、その誘導体または類似物質も指す。

40

## 【0069】

パクリタキセルおよびその誘導体および類似物質は、タキサン系統の構成要素である。パクリタキセル誘導体はたとえば、パクリタキセルのベンゾアート誘導体、たとえば2-デベンゾイル-2-アロイルおよびC-2-アセトキシ-C-4-ベンゾアートパクリタキセル、7-デオキシタキソール、C-4アジリジンパクリタキセルはもちろんのこと、

50

天然および合成ポリマーとの、特に脂肪酸、リン脂質、およびグリセリドとの各種のパクリタキセル結合体、ならびに 1, 2 - ジアシロキシプロパン - 3 - アミンを含む。他のパクリタキセル誘導体は、ドセタキセル；スピカチン；アセトン、アセテートを含む、タキサン - 2, 13 - ジオン、5, 9, 10 - トリヒドロキシ - 、環状 9, 10 - アセタール；アセトンを含む、タキサン - 2, 13 - ジオン、5, 9, 10 - トリヒドロキシ - 、環状 9, 10 - アセタール；タキサン - 2, 5, 9, 10 - テトラオール、アセトンを含む、環状 9, 10 - アセタール；タキサン；セファロマニン - 7 - キシロシド；7 - エピ - 10 - デアセチルセファロマニン；10 - デアセチルセファロマニン；セファロマニン；タキソール B；13 - (2', 3') - ジヒドロキシ - 3' フェニルプロピオニル) バッカチン I II ; ユンナンキソール；7 - (4 - アジドベンゾイル) バッカチン I II ; N - デベンゾイルタキソール A ; O - アセチルバッカチン I V ; 7 - (トリエチルシリル) バッカチン I II ; 7, 10 - ジ - O - [(2, 2, 2, - トリクロロエトキシ) カルボニル] バッカチン I II ; バッカチン I II 13 - O - アセテート；バッカチンジアセテート；バッカチン；バッカチン V II ; バッカチン V I ; バッカチン I V ; 7 - エピ - バッカチン I II ; バッカチン V ; バッカチン I ; バッカチン I II ; バッカチン A ; 10 - デアクチル - 7 - エピタキソール；エピタキソール；10 - デアセチルタキソール C ; 7 - キシロシル - 10 - デアセチルタキソール、10 - デアセチルタキソール - 7 - キシロシド；7 - エピ - 10 - デアセチルタキソール；10 - デアセチルタキソール；または 10 - デアクチルタキソール B を含む。

10

20

本発明の化合物を作成するのに有用な他の抗癌化合物は、カンプトセシンおよび 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシン (SN 38) および 10 - ヒドロキシカンプトセシンを含むその誘導体、ならびにドキソルビシンおよびその誘導体を含む。

30

40

#### 【0070】

ある実施形態において、治療薬部分はパクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体から誘導される。

50

#### 【0071】

ある実施形態において、治療薬部分はパクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体から誘導される。

50

#### 【0072】

$m = 1$  の式 (2) 、 $n = 1$  の式 (3) 、および式 8 を有する本発明の化合物では、ある化合物が除外され、本発明の範囲内にはない。リンカー部分が 2 - ヒドロキシプロピレン (- CH<sub>2</sub> CH(OH) CH<sub>2</sub> - ) である場合、治療薬部分は - アミノ酸 (たとえばグリシン、アラニン、プロリン、システイン、アミノ酪酸、アスパラギン酸、グルタミン酸) 、および - アミノ酸 (たとえば - アラニン、- アミノ酪酸、- アミノカブリル酸、2 - アミノエタンスルホン酸 (タウリン)) 、あるいはその N 末端またはチオール基 (たとえば - グルタチオン) を介してシステイン残基を含有するペプチドではない。リンカー部分がスクシナートである場合、治療薬部分は脂肪族スクシナート炭素の 1 つに結合された S - 結合アミノまたはアミノ酸化合物ではない。リンカー部分がスクシナートである場合、治療薬部分はフェルラ酸またはそのエステルではない。

50

#### 【0073】

別の態様において、本発明の化合物を作成する方法が提供される。本発明の化合物を形成するために、親油性化合物 (たとえばトコフェロール化合物) を治療薬化合物に共有結合させる多くの方法がある。1つの実施形態において、代表的なトコフェロール、d - - トコフェロールは、トコフェロール修飾治療薬化合物を形成するために、治療薬のカルボキシル基と直接結合するヒドロキシル基を含む。カルボン酸含有治療薬化合物からの、本発明の代表的なトコフェロール修飾治療化合物の調製を図 1 に示す。

50

#### 【0074】

別の実施形態において、トコフェロールはヒドロキシル基にて、活性基、たとえばリン酸クロライド (- P(O)OR<sub>1</sub>C<sub>1</sub>) 、ホスホン酸クロライド (- P(O)R<sub>1</sub>C<sub>1</sub>) 、スルホン酸クロライド (- SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>) 、またはカルボニルクロライド (- COCl) を結合させる試薬を用いて官能基化できる。トコフェロール修飾治療薬化合物を提供するために、生じた酸クロライドを次に、適切に官能基化された治療薬化合物と反応させるこ

50

とができる。

【0075】

図2において、XはO、S、またはNHであり；R<sub>1</sub>はH、C<sub>1-6</sub> n-アルキル、C<sub>3-12</sub>分岐アルキル、置換または非置換C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換アラルキルから独立して選択される。

【0076】

別の実施形態において、トコフェロールはヒドロキシル基にて、ジカルボン酸、エステル、または無水試薬によって官能基化できる。適切な試薬は、カルボキシル基(-COOH)を結合するための、コハク酸無水物、1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物、2,3-ジメチルコハク酸無水物、3,3-テトラメチレングルタル酸無水物、グルタル酸無水物、マレイン酸無水物、フタル酸無水物、テトラフタル酸、またはイソフタル酸である。生じたカルボキシル基を次に適切に官能基化された治療薬と直接反応させるか、カルボキシル基をさらに反応性塩化カルボニル基(-COCl)に変換し、次いでカルボニルクロライド基を治療薬の官能基と結合させて、図3に示すようなトコフェロール修飾治療薬化合物を形成させる。図3において、XはO、S、NH、またはC(=O)Oである。

【0077】

別の実施形態において、リンカーをトコフェロールのヒドロキシル基に結合させることができ、次に治療薬をリンカー上のアクセス可能な官能基に結合させることができる。官能基はたとえば、これに限定されるわけではないが、カルボキシル基(-COOH)、ポリ(エチレンオキシド)基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-H)、アルデヒド基(-CHO)、イソシアナート基(-N=C=O)、リン酸基(-OP(O<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)、またはリン酸クロライド基(-OP(O<sub>2</sub>R<sub>1</sub>)C<sub>1</sub>、式中、R<sub>1</sub>は置換または非置換アルキルまたはシクロアルキル、置換または非置換アリール、またはアラルキルである)、ホスホン酸クロライド基(-PO<sub>2</sub>RC<sub>1</sub>、式中、R<sub>1</sub>は置換または非置換アルキルまたはシクロアルキル、置換または非置換アリール、あるいはアラルキルである)、硫酸基(-OSO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)、クロロ硫酸基(-SO<sub>3</sub>C<sub>1</sub>)、またはオキシラニル基(-CH(O)CH<sub>2</sub>)である。

【0078】

本発明の代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物の合成を図4～11に示し、実施例1～13で説明する。

【0079】

図4は、トコフェロールスクシナートカンプトセシン化合物の調製を示す。トコフェロールコハク酸(ビタミンEコハク酸)は、スクシナート基をリンカーとして有するトコフェロール修飾治療薬を提供するために、ヒドロキシル基、アミノ基、チオール基、またはカルボニルクロライド基と結合できる遊離カルボキシル基を有する。図4では、トコフェロール酸スクシナートのカルボキシル基がカンプトセシンのヒドロキシル基と結合されている。トコフェロールスクシナートカンプトセシンの調製を実施例1で述べる。

【0080】

図5は、トコフェロールスクシナート10-ヒドロキシカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン(SN38)の調製を示す。トコフェロールコハク酸を対応する酸クロライドに変換して、次に10-ヒドロキシカンプトセシンまたは7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン(SN38)と反応させる。トコフェロールスクシナート10-ヒドロキシカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製を実施例2および3でそれぞれ述べる。

【0081】

図6は、1個の治療薬(SN38)部分、2個のトコフェロール部分、および2個のリンカー部分(スクシニル基)を含有する、10,20-ジ(トコフェロールスクシナート)SN38の調製を示す。10,20-ジ(トコフェロールスクシナート)SN38の調

10

20

20

30

40

50

製を実施例 4 で述べる。

【 0 0 8 2 】

適切なリンカー部分は、オリゴマーまたはポリマー、たとえばペプチド、ポリペプチド、タンパク質、モノ-、ジ- またはポリサッカライド、エチレングリコールのオリゴマー、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(アルキレンオキシド)、たとえばポリ(エチレンオキシド)およびポリ(プロピレンオキシド)、またはポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)コポリマーを含むことができる。図 7 は、ポリ(エチレンオキシド)基を含むリンカー部分を含有するトコフェロール修飾カンプトセシンの調製を示す。ポリ(エチレンオキシド)基を含むリンカー部分を有するトコフェロールスクシナートカンプトセシンの調製を実施例 5 で述べる。

10

【 0 0 8 3 】

図 8 は、トコフェロールスクシナートパクリタキセルの調製を示す。調製では、トコフェロールコハク酸を対応する酸クロライドに変換して、次にパクリタキセルと反応させる。トコフェロールスクシナートパクリタキセルの調製を実施例 6 で述べる。図 9 は、トコフェロールスクシナートドセタキセルの調製を示す。トコフェロールスクシナートドセタキセルの調製を実施例 7 で述べる。

【 0 0 8 4 】

図 10 は、トコフェロールテレフタレートカンプトセシンの調製を示す。調製では、トコフェロールを最初にテレフタレートと結合させてトコフェロールテレフタレート(実施例 9)を形成し、次にカンプトセシンと結合させてトコフェロールテレフタレートカンプトセシンを形成する。トコフェロールテレフタレートカンプトセシンの調製を実施例 10 で述べる。

20

【 0 0 8 5 】

図 11 は、トコフェロールシクロヘキサン-1,2-ジカルボキシラート S N 38 の調製を示す。トコフェロールシクロヘキサン-1,2-ジカルボキシラート S N 38 の調製を実施例 11 で述べる。

【 0 0 8 6 】

トコフェロールスクシナートドキソルビシンおよびトコフェロールスクシナートヒドロキシジンの調製を実施例 12 および 13 でそれぞれ述べる。

【 0 0 8 7 】

別の態様において、本発明は本発明の化合物を含む組成物を提供する。組成物は、本発明の 1 つ以上記化合物、場合により 1 つ以上の追加の治療剤、および親油性媒体を含む。1 つの実施形態において、トコフェロール修飾治療薬化合物を親油性媒体に溶解させる。親油性部分のために、化合物は非修飾治療薬化合物と比較して改良された親油性を有する。組成物の親油性媒体(または担体)は、たとえば油を含む各種の親油性媒体のいずれの 1 つでもよい。1 つの実施形態において、親油性媒体はトコフェロール(たとえば - トコフェロール)を含む。親油性媒体として有用である代表的な油は、以下:

大半は直鎖であるが、分岐していてもよい各種の鎖長のカルボン酸を含む、脂肪酸およびそのエステル、その例はカプリン酸、カブリル酸、カブロン酸、ラウリン酸、ミリスチル酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、ベヘン酸はもちろんのこと、飽和または不飽和脂肪酸およびエステルを含む;

30

これに限定されるわけではないが、たとえばグリセリド、たとえばダイズ油、綿実油、ナタネ油、魚油、ヒマシ油、Capmul MCM、Captez 300、Miglyol 812、グリセリルモノオレアート、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、トリステアリン、グリセリルベヘナート、およびモノグリセリドのジアセチル酒石酸エステルを含む、合成でも、天然源に由来してもよい、モノ-、ジ-、またはトリグリセリドを形成するためにグリセリンによってエステル化された脂肪酸;

40

他の部分に結合されたグリセリド、たとえばポリエチレングリコール(たとえば、Labrasol、Labrafac、Cremophor EL);

天然または合成のどちらかのリン脂質、たとえばジミリスチルホスファチジルコリン、

50

卵レシチン、およびPEG化リン脂質；

脂肪族アルコール（ミリスチルミリストート、イソプロピルパルミテート）、または糖（ソルビタンモノオレアート、SPAN 80、Tween 80、スクロースラウラート）を含む、他の脂肪族エステル；

脂肪族アルコール、たとえばステアリルアルコール、ラウリルアルコール、ベンジルアルコール、あるいはエステルまたはそのエーテル、たとえばベンジルベンゾアート；

脂溶性ビタミンおよび誘導体、たとえば、ビタミンE（トコフェロールおよびトコトリエノールのすべて、ならびにトコフェロールおよびトコトリエノール誘導体、たとえばビタミンEスクシナート、ビタミンEアセテート、およびビタミンEスクシナートポリエチレングリコール（TPGS））を含む。

10

#### 【0088】

たとえばエタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、N-メチルピロリドン、およびジメチルスルホキシドを含む有機共溶媒も、組成物において、場合により水と組み合わせて使用できる。

#### 【0089】

実施例14では、複数の溶媒への本発明の2つの代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物の溶解性をカンプトセシンと比較する。

#### 【0090】

さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物を含むエマルジョン、マイクロエマルジョン、およびミセル製剤を提供する。エマルジョン、マイクロエマルジョン、およびミセル製剤を作成する方法も提供される。

20

#### 【0091】

本明細書で使用するように、「エマルジョン」という用語は、2つの不混和性液体、たとえば油および水の液滴形のコロイド状分散物を指し、その直径は一般に0.1～3.0ミクロンであり、通例は分散相および連続相の屈折率が一致していない限り、場合により不透明である。そのような系は、両親媒性分子または増粘剤の添加によって向上される、一般に出願または関連参考文献系によって定義された限定された安定性を有する。

#### 【0092】

「マイクロエマルジョン」という用語は、界面活性剤分子の界面膜によって安定化された、2つの不混和性液体、たとえば油および水の熱力学的に安定であり、等方的に透明な分散物を指す。マイクロエマルジョンは200nm未満の、一般に10～50nmの平均液滴直径を有する。水が存在しない場合、水および非イオン性界面活性剤の混合物は、自己乳化薬剤送達システム（self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)）として既知である透明で等方性の溶液を形成し、親油性薬の溶解および経口吸収を改善するために使用できる。

30

#### 【0093】

エマルジョンおよびマイクロエマルジョン製剤は、油相および水相を含む。エマルジョンまたはマイクロエマルジョンは、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンでありうる。油相は、上述のように本発明の1つ以上の化合物および親油性媒体を含む。1つの実施形態において、化合物は製剤中に製剤の総重量に基づいて約0.005～約3.0重量パーセントの量で存在する。1つの実施形態において、化合物は製剤中に製剤の総重量に基づいて約0.01～約2.5重量パーセントの量で存在する。1つの実施形態において、化合物は製剤中に製剤の総重量に基づいて約0.1～約1.5重量パーセントの量で存在する。1つの実施形態において、親油性媒体は製剤中に製剤の総重量に基づいて約2～約20重量パーセントの量で存在する。1つの実施形態において、親油性媒体は製剤中に製剤の総重量に基づいて約4～約12重量パーセントの量で存在する。1つの実施形態において、親油性媒体は製剤中に製剤の総重量に基づいて約6～約10重量パーセントの量で存在する。

40

#### 【0094】

エマルジョンまたはマイクロエマルジョンの1つの実施形態において、化合物はトコフ

50

エロール修飾治療薬化合物であり、親油性媒体はトコエロール、水性溶媒は水である。

【0095】

本発明の化合物に加えて、エマルジョンまたはマイクロエマルジョン製剤はエマルジョンおよびマイクロエマルジョンで一般に使用され、製薬エマルジョンおよびマイクロエマルジョンで特に使用される他の成分を含むことができる。これらの成分は、特に界面活性剤および共溶媒を含む。代表的な界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、たとえば表面活性トコフェロール誘導体および表面活性ポリマーを含む。

【0096】

適切な表面活性トコフェロール誘導体は、トコフェロールポリエチレングリコール誘導体、たとえばコハク酸エステルによってビタミンEの環ヒドロキシルにポリエチレングリコールが結合されたビタミンE誘導体である、ビタミンEスクシナートポリエチレングリコール（たとえばd-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシナート、TPGS）を含む。本明細書で使用するように、「ビタミンEスクシナートポリエチレングリコール」は、ビタミンEスクシナートポリエチレングリコールならびに各種のエステルおよびエーテル結合を有するビタミンEポリエチレングリコールの誘導体を含む。TPGSは非イオン性界面活性剤（HLB=16~18）である。TPGSは、多剤耐性の発現に寄与するP-糖タンパク質を阻害することが報告されている。したがってTPGSを含む本発明の製剤の実施形態は、P-糖タンパク質インヒビタを含む。表面活性トコフェロール誘導体（たとえばTPGS）は、本発明の製剤中に製剤の総重量に基づいて約1~約10重量パーセント、約2~約6重量パーセント、または約5重量パーセントの量で存在できる。10  
20

【0097】

適切な非イオン性界面活性剤は、POLOXAMERSまたはPLURONICSのエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマーを含む。これらの合成ブロックコポリマーは一般式： $H(OCH_2CH_2)_a(OC_3H_6CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$ を有する。aおよびbの値に基づく以下の変形は、BASF Performance Chemicals（パーシッパニー、ニュージャージー州）から商標名PLURONICで市販されており、POLOXAMER 108、188、217、237、238、288、338、407、101、105、122、123、124、181、182、183、184、212、231、282、331、401、402、185、215、234、235、284、333、334、335、および403のCTFA名で呼ばれる界面活性剤の群より成る。最も一般的に使用されるPOLOXAMERS 124、188、237、338、および407では、aおよびbの値はそれぞれ12/20、79/28、64/37、141/44および101/56である。1つの実施形態において、非イオン性界面活性剤は製剤中に製剤の総重量に基づいて約0.5~約5重量パーセントの量で存在する。30

【0098】

製剤中で有用な共溶媒は、特にエタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、N-メチルピロリドン、ジメチルアミド、およびジメチルスルホキシドを含む。ポリエチレングリコール（PEG）は、化学構造：(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)を有する反復単位より成るエチレングリコールの親水性重合形である。ポリエチレングリコールの一般式はH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OHである。分子量は200~10,000の範囲である。そのような各種の形は、その分子量、たとえばPEG-200、PEG-300、PEG-400などによって記載される。40

【0099】

パクリタキセルエマルジョンおよびその成分は、それぞれその全体が参照により本明細書に明示的に組み入れられている、U.S.Patent No. 6,458,173およびU.S.Patent No. 6,660,286に述べられている。

【0100】

トコフェロール修飾治療薬化合物（たとえばトコフェロールスクシナートドセタキセル50

、トコフェロールスクシナートパクリタキセル、トコフェロールスクシナートカンプトセシン、トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン、およびトコフェロールスクシナート10-ヒドロキシカンプトセシン）を含む代表的なエマルジョンは実施例15に述べられている。代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物（たとえばトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナートカンプトセシン）試験管内細胞毒性は実施例16で述べる。

#### 【0101】

さらなる態様において、本発明は本発明の化合物および水相を含むミセル製剤を提供する。ミセルは溶液中における1つ以上の界面活性剤の組織化された凝集体である。1つの実施形態において、化合物は製剤中に製剤の総重量に基づいて約0.005～約3.0重量パーセントの量で存在する。1つの実施形態において、化合物は製剤中に製剤の総重量に基づいて約0.01～約2.5重量パーセントの量で存在する。1つの実施形態において、化合物は製剤中に製剤の総重量に基づいて約0.1～約1.0重量パーセントの量で存在する。適切な界面活性剤は上記の界面活性剤を上記の量で含む。ミセル製剤の1つの実施形態において、化合物はトコフェロール修飾治療薬化合物であり、界面活性剤はトコフェロールポリエチレングリコールスクシナート（TPGS）である。トコフェロール修飾治療薬化合物代表的なミセル製剤を実施例15で述べる。

#### 【0102】

ミセル製剤は、追加の成分、たとえば上記の共溶媒を含めた共溶媒を含むこともできる。1つの実施形態において、ミセル製剤はポリエチレングリコールおよび低級アルキルアルコール（たとえばエタノール）を含む。1つの実施形態において、共溶媒は製剤の総重量に基づいて約2～約20重量パーセントの量で存在する。ミセル、エマルジョン、およびマイクロエマルジョン製剤は水相を含む。1つの実施形態において、水相は脱イオン水を含む。別の実施形態において、水相は生理食塩水を含む。別の実施形態において、水相は有機酸（たとえばスクシナート、シトレート）によって緩衝した生理食塩水である。

#### 【0103】

本発明は、医薬品の製造における本発明の化合物の使用も提供する。たとえば細胞増殖疾患を治療するのに有効な治療薬化合物から誘導される治療薬部分を含む本発明の化合物では、本発明は、細胞増殖疾患の治療のための医薬品の製造におけるそのような化合物の使用を提供する。

#### 【0104】

他の態様において、本発明の化合物を、それを必要とする被験体に投与する方法、および本発明の化合物の治療的有効量の投与によって治療できる症状を治療する方法も提供される。これらの方法は、本明細書で述べる化合物、組成物、エマルジョン製剤、マイクロエマルジョン製剤、およびミセル製剤の投与を含む。

#### 【0105】

1つの実施形態において、本発明は、未修飾親治療薬化合物（たとえば細胞増殖疾患、たとえば癌）によって治療できる症状を治療する方法を提供する。該方法において、本発明の化合物の治療的有効量はそれを必要とする被験体に投与される。

#### 【0106】

1つの実施形態において、本発明は、細胞増殖疾患の治療に有効な治療薬から誘導される治療薬部分を有する本発明の化合物を投与する工程によって、細胞増殖疾患を治療する方法を提供する。本発明の化合物によって治療できる代表的な細胞増殖疾患は、血液癌、たとえば白血病、リンパ腫、および骨髄腫；および非血液癌、たとえば固形腫瘍癌（たとえば乳房、卵巣、膵臓、結腸、結腸直腸、非小細胞肺、および膀胱）、肉腫、および神経膠腫を含む。

#### 【0107】

化合物の治療的有効量は一般に最大許容投薬量までの範囲であるが、濃度は重要でなく、幅広く変化することがある。担当医によって利用される正確な量はもちろん、化合物、投与経路、患者の身体状態および他の因子によって変わるであろう。1日投薬量は1回の

10

20

30

40

50

投薬量として投与するか、または投与のために複数の用量に分割できる。

#### 【0108】

実際に投与する化合物の量は治療的有効量となり、この用語は本明細書では、実質的に有益な効果を生じるために必要な量を示すために使用される。有効用量は、試験管内または動物モデル試験系に由来する用量・反応曲線から外挿できる。動物モデルは通例、所望の投薬量範囲および投与経路を決定するために使用する。次にそのような情報は、ヒトまたは他の哺乳類での有用な用量および投与経路を決定するために使用できる。有効用量の決定は十分に当業者の能力の範囲内である。それゆえ実際に投与される量は、治療が施される個体によって変わり、好ましくは著しい副作用なしに所望の効果が達成されるような最適化量となるであろう。

10

#### 【0109】

本発明の化合物の治療有効性および考えられる毒性は、細胞培養物または実験動物にて、標準製薬手順によって決定できる（たとえばED<sub>50</sub>、個体群の50%で治療的に有効な用量；およびLD<sub>50</sub>、個体群の50%を致死させる用量）。治療効果と毒性効果との用量比が治療指数であり、LD<sub>50</sub>のED<sub>50</sub>に対する比として表すことができる。大きな治療指数を示す修飾治療薬化合物は、本発明の方法の実施において特に適切である。細胞培養アッセイおよび動物実験から得たデータは、ヒトまたは他の哺乳類で使用するための一連の投薬量を製剤するのに使用できる。そのような化合物の投薬量は好ましくは、毒性をほとんど、または全く持たない、ED<sub>50</sub>を含む循環濃度の範囲内である。投薬量は通例、利用する投薬形、患者の感受性、および投与経路によってこの範囲内で変化する。それゆえ最適量は、投与方法によって変化し、一般に、同じまたは同様の形で投与される従来の医薬品の量に従う。

20

#### 【0110】

本発明の化合物は単独で、または1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与できる。たとえば癌の治療では、化合物は、これに限定されるわけではないが、アンドロゲンインヒビタ、たとえばフルタミドおよびルプロリド；抗エストロゲン、たとえばトモキシフェン；代謝拮抗物質および細胞毒性薬、たとえばダウノルビシン、フルオロウラシル、フロクスウリジン、インターフェロンアルファ、メトトレキサート、プリカマイシン、メカブトプリン、チオグアニン、アドリアマイシン、カルムスチン、ロムスチン、シタラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エストラムスチン、アルトレタミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、プロカルバジン、ムタマイシン、ブスルファン、ミトキサントロン、カルボプラチニン、シスプラチニン、ストレプトゾシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、およびイダマイシン；ホルモン、たとえばメドロキシプロゲステロン、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エストラジオール、ロイプロリド、メゲストロール、オクトレオチド、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、エトポシド、ポドフィロキシン、およびゴセレリン；窒素マスター誘導体、たとえばメルファラン、クロラムブシル、メトロレタミン、およびチオテバ、ステロイド、たとえばベータメタゾン；および他の抗腫瘍薬、たとえば生ウシ型結核菌、ジカルバジン、アスピラギナーゼ、ロイコボリン、ミトタン、ビンクリスチン、ビンプラスチン、およびタキソテールを含む治療剤と組み合わせて投与できる。各症例での適切な量は、特定の患者によって変化し、当業者にただちに既知となるか、あるいは日常的な実験によってただちに決定されるであろう。

30

#### 【0111】

本発明の化合物の投与は、いずれの有効な経路、たとえば非経口、局所、または経口経路によって実施される。投与方法は、吸入、頬側、髄内、静脈内、鼻腔内、直腸内、眼内、腹腔内、動脈内、関節内、囊内、頸内、頭蓋内、管内、硬膜内、病巣内、筋肉内、腰椎内、壁内、眼内、術中、頭頂間、腹腔内、胸腔内、肺内、髄腔内、胸郭内、気管内、鼓室内、子宮内、血管内、および脳室内投与、および他の従来手段を含む。抗腫瘍活性を有する本発明の化合物は、腫瘍内に直接、腫瘍付近に、または腫瘍に血液を供給する血管に注入することができる。

40

50

## 【0112】

本発明のエマルジョン、マイクロエマルジョン、およびミセル製剤は、化合物の肺送達のために当業界で既知の適切なエアゾール高圧ガスを使用して噴霧することができる。

## 【0113】

本発明の化合物は、賦形剤および化合物の被験体への投与を促進する他の化合物を含む、適切な製薬的に許容される担体をさらに含む組成物へと製剤される。製剤および投与技法についてのさらなる詳細事項は、"Remington's Pharmaceutical Sciences" (Maack Publishing Co., イーストン、ペンシルベニア州) の最新版に見出される。

## 【0114】

経口投与用組成物は、当業界で周知の製薬的に許容される担体を使用して、経口投与に適切な投薬量で調剤できる。そのような担体によって、本発明の化合物を含有する組成物を、被験体による摂取に適切な錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤として製剤することができる。経口使用のための組成物は、たとえば固体賦形剤と組み合わせて、適切な追加の化合物を添加した後に所望ならば、錠剤または糖衣錠の核を得るために、場合により生じた混合物を破碎し、細粒の混合物を加工して製剤できる。適切な賦形剤は、炭水化物またはタンパク質フィラーを含む。これらはこれに限定されるわけではないが、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖、トウモロコシ、コムギ、コメ、ジャガイモ、または他の植物からのデンプン；セルロース、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはナトリウムカルボキシメチルセルロース；およびアラビアおよびトラガカントを含むゴム；タンパク質、たとえばゼラチンおよびコラーゲンも同様に含む。所望ならば崩壊剤または可溶化剤、たとえば架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸、またはその塩、たとえばアルギン酸ナトリウムを添加できる。

## 【0115】

糖衣錠の核には、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタンも含有する、濃縮糖溶液、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物などの適切なコーティングが施される。製品識別のために、または活性化合物の量（すなわち投薬量）を特徴付けるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加できる。

## 【0116】

経口投与用化合物は、たとえばゼラチンで作成されたブッシュフィットカプセル剤としてはもちろんのこと、ゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどのコーティングで作成された密封軟カプセル剤としても製剤できる。ブッシュフィットカプセル剤は、ラクトースまたはデンプンなどのフィラーまたはバインダー、タルクまたはステアリル酸マグネシウムなどの潤滑剤、そして場合により安定剤と混合された化合物を含有できる。軟カプセル剤では、共有結合体は安定剤を用いて、または用いずに、脂肪酸、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁される。

## 【0117】

局所または経鼻投与では、透過される特定のバリアに適した浸透剤は通例、製剤で使用される。これらの例は、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、プロピレングリコール、メチルまたはイソプロピルアルコール、ジメチルスルホキシド、およびアゾン（azone）である。製剤を美観上許容されるようにするために、追加の薬剤をさらに含めることができる。これらの例は、脂質、ワックス、油、染料、香料、保存料、安定剤、および界面活性剤である。当業界で既知であるような角質溶解剤も含めることができる。例はサリチル酸および硫黄である。局所投与では、組成物は化合物の全身送達のための経皮軟膏またはパッチの形でもよく、従来の方法で調製できる（たとえばBarry, Dermatological Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences -- Dekker); Harry's Cosmetiology (Leo

nard Hill Books) を参照。

**【0118】**

直腸投与では、組成物は坐剤または留置浣腸の形で投与される。そのような組成物は、通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸で溶融して薬物を放出する適切な非炎症性賦形剤と化合物を混合することによって調製できる。適切な賦形剤は、これに限定されるわけではないが、ココアバターおよびポリエチレングリコールを含む。

**【0119】**

これらの各種の添加剤それぞれの量は、当業者にただちに明らかとなり、最適量は同じ種類の投与のために設計された他の既知の製剤と同じである。

**【0120】**

本発明の化合物を含有する組成物は、当業界で既知である方法と同様の方法で製造できる(たとえば従来の混合、溶解、造粒、糖衣作成、粉末化、乳化、カプセル化、エントラッピングまたは凍結乾燥工程によって)。組成物は、従来の手段(たとえばコーティング)によって、適切な放出特性、持続放出、またはターゲット放出を提供するために修飾することもできる。上記のように、1つの実施形態において、化合物はエマルジョン剤として製剤される。

**【0121】**

化合物を含有する組成物は、塩として提供され、これに限定されるわけではないが塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、およびコハク酸を含む多くの酸によって形成することができる。塩は対応する遊離塩形よりも、水性または他のプロトン性溶媒に溶解しやすい。

**【0122】**

化合物および許容される担体を含有するように処方された組成物は調製された後に、使用のために適切な容器に入れて、ラベル付けできる。それゆえ別の態様において、本発明はキットを提供する。

**【0123】**

本発明のトコフェロール修飾治療薬化合物は、水中油型エマルジョンおよびミセル製剤として投与に適切である。化合物は、少ない投与量を可能にするために高薬剤装填を提供する。

**【0124】**

本発明のトコフェロール修飾カンプトセシン化合物を含有するエマルジョン剤は、カンプトセシン投与の従来方法と比較して、化合物のラクトンの安定性向上を提供する。トコフェロール修飾カンプトセシン化合物では長い血漿半減期が達成され、化合物への腫瘍の長期暴露が引き起こされる。トコフェロール修飾化合物は、腫瘍細胞のリポイド膜を通じた高度の透過を実現する。本発明のトコフェロール修飾カンプトセシン化合物によって、未修飾カンプトセシンおよび現在利用できるカンプトセシン類似物質と比較して、毒性上昇を伴わない、より高い抗腫瘍反応が提供される。

**【0125】**

$m = 1$  の式(2)、 $n = 1$  の式(3)、または式(8)を有する本発明の化合物は、上述したように特に除外された化合物を含まないが、組成物、エマルジョン製剤、マイクロエマルジョン製剤、およびミセル製剤はそのような制限なしに、式(1)～(8)を有する本発明の化合物を含むことが認識されるであろう。組成物、エマルジョン製剤、マイクロエマルジョン製剤、およびミセル製剤を投与する方法、ならびに組成物、エマルジョン製剤、マイクロエマルジョン製剤、およびミセル製剤を投与する工程によって治療できる症状を治療する方法は、同様に本発明の化合物に関して限定されない。

**【0126】**

以下の実施例は、本発明を限定するのではなく、例示するために提供する。

**【実施例】**

**【0127】**

10

20

30

40

50

## (実施例 1 )

代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物：トコフェロールスクシナートカンプトセシンの調製

500 mL フラスコに d - - トコフェロールコハク酸 10.6 グラム、カンプトセシン 6.97 グラム、2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨーダイド ( C M P I ) 6.13 グラム、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン ( D M A P ) 5.86 グラム、無水 N , N - デジメチルアセトアミド 200 mL を投入した。混合物を室温にて 24 時間攪拌し、次に 50 °C にて 4 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、次に濾過して沈殿を除去して、濾液を収集した。濾液にクロロホルム 250 mL および脱イオン水 150 mL を添加して、分離漏斗を使用して水画分を除去した。クロロホルム画分を分離漏斗内で脱イオン水 ( 3 × 150 mL ) によって洗浄し、収集して、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で一晩乾燥させた。MgSO<sub>4</sub> を濾過によって除去し、クロロホルムを回転蒸発器によって減圧下で除去して、暗黄色固体を得た。生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した ( 収率 : 9.50 グラム、55.2 % )。

10

20

20

【0128】

【化15】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.318 (s, 1H), 8.163-8.135 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.927-7.901 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.842-7.787 (m, 1H), 7.682-7.632 (m, 1H), 7.263-7.242 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.702-5.410 (ABq, J<sub>1</sub> = 17.4, J<sub>2</sub> = 70 Hz, 2H), 5.190 (s, 2H), 3.014-2.938 (m, 4H), 2.368-0.809 (m, 54H).

元素分析 C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> の計算値 : C, 73.92 ; H, 7.96 ; N, 3.25。

実測値 : C, 73.61 ; H, 7.90 ; N, 3.17。

【0129】

## (実施例 2 )

代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物：トコフェロールスクシナート 10 - ヒドロキシカンプトセシンの調製

方法 1 . 100 mL フラスコに d - - トコフェロールコハク酸 1.06 グラム、チオニルクロライド 0.476 グラム、およびトルエン 50 mL を投入した。混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒は回転蒸発器を用いて 50 °C によって除去し、残留物を収集した。残留物に 10 - ヒドロキシカンプトセシン 0.728 グラムおよび無水テトラヒドロフラン 40 mL を攪拌しながら添加した。次にテトラヒドロフラン 10 mL 中のトリエチルアミン 0.404 グラムを反応混合物に滴加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を濾過して、白色粉末を酢酸エチル ( 3 × 10 mL ) で洗浄した。濾液を収集した。溶媒は回転蒸発器を用いて除去した。残留物を収集し、アセトンおよびクロロホルムの移動相を用いて、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した ( 1 : 4, v / v )。( 収率 : 0.85 グラム、48.4 % )。

30

40

MS ( ポジティブ E S I ) : m/z 877 (M)<sup>+</sup>。分析 C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> の計算値 : C, 72.58 ; H, 7.81 ; N, 3.19。

実測値 : C, 72.52 ; H, 7.84 ; N, 3.21。

【0130】

あるいは、トコフェロールスクシナート 10 - ヒドロキシカンプトセシンは以下に述べるように調製できる。

【0131】

方法 2 . 100 mL フラスコに d - - トコフェロールスクシナート 2.65 グラム、チオニルクロライド 0.89 グラム、およびトルエン 20 mL を投入した。混合物を室温にて 24 時間攪拌した。トルエンおよび過剰なチオニルクロライドは、真空蒸留を用いて 50 °C にて除去した。残りの残留物をクロロメタン 15 mL に溶解させて、溶液 A を供給

50

した。100mLフラスコに10-ヒドロキシカンプトセシン0.9グラム、トリエチルアミン0.5mL、および新たに脱水したN,N-ジメチルアセトアミド25mLを攪拌しながら添加した。次に溶液A 15mLを混合物中に滴下漏斗を介して5分間に渡ってゆっくり添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌した。混合物を真空蒸留によって濃縮した。酢酸エチル150mLを残留物に添加した。混合物を飽和NaCl水溶液(3×100mL)によって洗浄した。混合物を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。MgSO<sub>4</sub>を濾過によって除去し、次に酢酸エチルを真空蒸留によって除去した。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した(収率: 1.14グラム、52.5%)。

## 【0132】

10

## (実施例3)

代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物: トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製

方法1. 500mLフラスコにd--トコフェロールスクシナート22.5グラム、チオニルクロライド7.6グラム、およびトルエン200mLを投入した。混合物を室温にて24時間攪拌した。トルエンおよび過剰なチオニルクロライドを真空蒸留によって除去した。残りの残留物をクロロメタン100mLに溶解させ、溶液Aを提供した。溶液Aをただちに使用し、空気に露出させなかった。500mLフラスコに、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン7.8グラム、トリエチルアミン7mL、および新たに脱水したN,N-ジメチルアセトアミド250mLを攪拌しながら添加した。溶液A 100mLを混合物中に滴下漏斗を介して30分間に渡ってゆっくり添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌した。溶媒を真空蒸留によって濃縮した。酢酸エチル500mLを残留物に添加した。混合物を飽和NaCl水溶液(3×200mL)によって洗浄した。混合物を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。MgSO<sub>4</sub>を濾過によって除去し、次に酢酸エチルを真空蒸留によって除去した。粗生成物を、アセトンを用いた再結晶によって精製した。(収率: 15.18グラム、83.9%)。

融点 171~173。

## 【0133】

## 【化16】

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.236-8.206 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.809-7.801 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.648 (s, 1H), 7.572-7.533 (dd, J<sub>1</sub> = 2.7 Hz, J<sub>2</sub> = 9.3 Hz, 1H), 5.781-5.280 (ABq, J<sub>1</sub> = 16.2 Hz, J<sub>2</sub> = 134.0 Hz, 2H), 5.253 (s, 2H), 3.863 (s, 1H), 3.136-3.113 (m, 6H), 2.588 (t, 2H), 2.091 (s, 3H), 2.037 (s, 3H), 1.994 (s, 3H), 1.970-1.852 (m, 2H), 1.821-1.725 (m, 2H), 1.654-0.833 (m, 42H).

MS (ポジティブESI): m/z 905 (M)<sup>+</sup>, 928 (M + Na)<sup>+</sup>。

分析 C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> の計算値: C, 72.98; H, 8.02; N, 3.09。  
実測値: C, 72.87; H, 8.01; N, 2.88。

## 【0134】

40

あるいは、トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンは以下に述べるように調製できる。

## 【0135】

方法2. 500mLフラスコにd--トコフェロールスクシナート8.48グラム、チオニルクロライド3.81グラム、およびトルエン250mLを投入した。混合物を室温にて一晩攪拌した。トルエン、および過剰のチオニルクロライドは回転蒸発器を用いて50にて除去し、残留物を収集した。残留物に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン6.27グラムおよびナトリウム-無水テトラヒドロフラン250mLを攪拌しながら添加した。次にテトラヒドロフラン50mL中のトリエチルアミン3.23グラムを混合物に滴加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を濾過して、白色粉末を酢酸

50

エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）によって洗浄した。濾液を収集した。溶媒を回転蒸発器によって除去した。粗生成物をアセトン中での再結晶により精製した。（収率：8.28グラム、57.2%）。

## 【0136】

（実施例4）

代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物：10,20-ジ(トコフェロールスクシナート)7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製

100mLフラスコにトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン0.905グラム、d--トコフェロールコハク酸0.53グラム、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド0.255グラム、4-(ジメチルアミノ)ピリジン0.244グラムおよびジオキサン50mLを投入した。混合物を室温にて24時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過して固体相を除去し、濾液を収集した。溶媒を真空蒸留によって除去した。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって、シクロヘキサン中の30%酢酸エチルを用いて精製した。（収率：0.64グラム、44.82%）。

## 【0137】

## 【化17】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.168-8.138 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.813-7.805 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.754-7.536 (dd,  $J_1 = 2.1 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 11.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.197 (s, 1H), 5.703-5.409 (ABq,  $J_1 = 17.4 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 71.0 \text{ Hz}$ , 2H), 5.243-5.088 (m, 2H), 3.113-2.857 (m, 10H), 2.606-2.564 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.383-2.184 (m, 2H), 2.090-1.723 (m, 22H), 1.588-0.785 (m, 80H).

MS (ポジティブESI) : m/z 1418 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

元素分析 C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の計算値 : C, 74.54; H, 8.81; N, 1.98。

実測値 : C, 74.31; H, 8.96; N, 1.75。

## 【0138】

## 【化18】

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 2925, 2867, 1751, 1665, 1615, 1657, 1510, 1458, 1413, 1376, 1330, 1218, 1128, 1075, 1060, 1035, 992, 943, 923, 829, 812, 758, 724, 668.

（実施例5）

代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物：ヘキサ(エチレングリコール)リンカーを用いたトコフェロール-カンプトセシン結合体の調製

ヘキサ(エチレングリコール)トコフェロールスクシナートの調製。250mLフラスコで、d--トコフェロールコハク酸2.65グラムおよびヘキサ(エチレングリコール)2.82グラムをトルエン100mLに攪拌しながら溶解させた。トルエンは回転蒸発器を用いて除去した（共沸蒸留によって乾燥）。混合物に、クロロホルム100mL、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.08グラム、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン100mgを添加した。混合物を一晩攪拌した。ヘキサン中の40%アセトンを用いた薄層クロマトグラフィーは、反応が完了したことを示した。混合物を脱イオン水で3回洗浄し（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）、クロロホルム画分を収集して、無水MgSO<sub>4</sub>上で2時間乾燥させた。濾過後、クロロホルムを回転蒸発器によって除去した。粗生成物は、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の30%酢酸エチル、ヘキサン中の50%酢酸エチル、およびヘキサン中の30%アセトンという溶媒を連続で使用して精製した。（収率：0.53グラム、13.33%）。

## 【0139】

トコフェロール-スクシニル-ヘキサ(エチレングリコール)コハク酸の調製。100

10

20

30

40

50

m L フラスコ上で調製したヘキサ(エチレングリコール)トコフェロールスクシナート 1 . 42 グラム、コハク酸無水物 0 . 2 グラム、スズ(II)エチルヘキサンオアート 2 滴、およびキシレン 25 mL を投入した。混合物を 4 時間に渡って還流させた。反応が完了した後、溶媒を回転蒸発器によって除去した。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した(収率: 0 . 864 グラム、54%)。

## 【0140】

ヘキサ(エチレングリコール)リンカーを用いたトコフェロールスクシナートカンプトセシンの調製。100 mL フラスコに上で調製したトコフェロール-スクシニル-ヘキサ(エチレングリコール)コハク酸 0 . 822 グラム、カンプトセシン 0 . 3 グラム、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド 0 . 47 グラム、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0 . 45 グラム、および無水 N , N -ジメチルアセトアミド 40 mL を投入した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応が完了した後、溶媒を真空蒸留によって除去し、残留物を収集した。残留物に酢酸エチル 100 mL を添加した。30 分間の攪拌の後、混合物を濾過して沈殿を除去し、濾液を収集および濃縮した。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した(収率: 0 . 342 グラム、30 . 4%)。

## 【0141】

## 【化19】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.388 (s, 1H), 8.240-8.213 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.951-7.923 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.861-7.805 (dt, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 8.4 Hz, 1H), 7.694-7.640 (dt, J<sub>1</sub> = 1.2 Hz, J<sub>2</sub> = 8.1 Hz, 1H), 7.269 (s, 1H), 5.708-5.365 (ABq, J<sub>1</sub> = 17.1 Hz, J<sub>2</sub> = 85.8 Hz, 2H), 5.283 (s, 2H), 4.273-4.169 (m, 4H), 3.705-3.673 (t, 2H), 3.631-3.550 (m, 18H), 2.926-2.654 (m, 8H), 2.597-2.552 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.381-2.2.113 (m, 2H), 2.074 (s, 3H), 2.004 (s, 3H), 1.964 (s, 3H), 1.827-1.683 (m, 2H), 1.655 (s, 3H), 1.544-0.964 (m, 24H), 0.875-0.830 (m, 12H).

MS (ポジティブ ESI) : m/z 1225 (M)<sup>+</sup>。

元素分析 C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の計算値: C, 67 . 62 ; H, 7 . 90 ; N, 2 . 29。

実測値: C, 67 . 08 ; H, 8 . 04 ; N, 2 . 07。

## 【0142】

## 【化20】

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 2925, 2867, 1735, 1667, 1618, 1563, 1500, 1457, 1405, 1366, 1349, 1232, 1204 1141, 1107, 1060, 994, 945, 859, 813, 787, 761, 723, 707.

## (実施例6)

代表的なトコフェロール修飾パクリタキセル化合物: トコフェロールスクシナートパクリタキセルの調製

250 mL フラスコにトコフェロールコハク酸 5 . 83 グラム、チオニルクロライド 2 . 38 グラム、およびトルエン 50 mL を投入した。混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒は回転蒸発器を用いて 50 mL にて除去し、残留物を収集した。残留物にパクリタキセル 8 . 54 グラムおよび無水テトラヒドロフラン 100 mL を攪拌しながら添加した。次にテトラヒドロフラン 50 mL 中のトリエチルアミン 1 . 52 グラムを反応混合物に滴加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を濾過して、白色粉末を酢酸エチルによって 3 回洗浄した(3 × 10 mL)。濾液を収集した。溶媒を回転蒸発器によって除去した。残留物を収集して、アセトンおよびヘキサン中での再結晶によって精製した(収率: 11 . 56 グラム、84 . 6%)。

## 【0143】

10

20

30

40

50

分析 C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>1</sub>O<sub>8</sub> の計算値 : C, 70.31; H, 7.59; N, 1.0  
2。実測値 : C, 70.02, H, 7.83; N, 0.93。

## 【0144】

(実施例7)

代表的なトコフェロール修飾ドセタキセル化合物：トコフェロールスクシナートドセタキセルの調製

250 mL フラスコに d - - トコフェロールコハク酸 9.86 グラム、ドセタキセル 5.0 グラム、無水 N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.83 グラム、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 500 mg、およびクロロホルム 150 mL を投入する。混合物を室温にて一晩攪拌する。混合物を濾過して沈殿を除去し、濾液を収集した。溶媒を回転蒸発器によって除去し、残留物を収集する。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

10

## 【0145】

(実施例8)

モノ-トコフェロールフタレートの調製

100 mL フラスコに d 1 - - トコフェロール 8.61 グラム、フタル酸無水物 2.96 グラム、スズ(II) 50 mg、2-エチルヘキサノアート、および無水 N,N-ジメチルアセトアミド 50 mL を投入した。混合物を約 140 °C にて 24 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチル 150 mL に注入した。混合物を飽和 NaCl 水溶液によって 3 回洗浄し (3 × 100 mL)、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で一晩乾燥させた。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによってヘキサン中の 30 % 酢酸エチルを用いて精製した(収率: 3.6 グラム、31.1%)。

20

## 【0146】

## 【化21】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 10.80 (bs, 1H), 8.119-8.063 (m, 1H), 7.883-7.828 (m, 1H), 7.678-7.616 (m, 2H), 2.627-2.582 (t, 2H), 2.123 (s, 3H), 2.112 (s, 3H), 2.081 (s, 3H), 1.868-1.702 (m, 2H), 1.616-1.020 (m, 24H), 0.874-0.834 (m, 12H).

分析 C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub> の計算値 : C, 76.78; H, 9.40。実測値 : C, 76.57; H, 9.29。

30

## 【0147】

## 【化22】

IR<sub>ν<sub>max</sub></sub> <sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3073, 2919, 2858, 1737, 1701, 1578, 1455, 1409, 1373, 1276, 1230, 1107, 1071, 913, 738.

(実施例9)

モノ-トコフェロールテレフタレートの調製

100 mL フラスコに d 1 - - トコフェロール 4.30 グラム、テレフタル酸 3.32 グラム、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド 2.55 グラム、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.244 グラム、および無水 N,N-ジメチルアセトアミド 50 mL を投入した。混合物を 50 °C にて 4 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは、反応が完了したことを示した。混合物を室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチル 150 mL に注入した。混合物を飽和 NaCl 水溶液によって 3 回洗浄し (3 × 100 mL)、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で一晩乾燥させた。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによってヘキサン中の 30 % エチルエーテルを用いて精製した(収率: 1.60 グラム、27.6%)。

40

## 【0148】

## 【化23】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 11.80 (bs, 1H), 8.374-8.259 (q, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 26.1 Hz, 4H), 2.650-2.607 (t, 2H), 2.130 (s, 3H), 2.066 (s, 3H), 2.024 (s, 3H), 1.895-1.783 (m, 2H), 1.532-1.083 (m, 24H), 0.878-0.839 (m, 12H).

分析 C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub> の計算値：C, 76.78；H, 9.40。実測値：C, 76.64；H, 9.39。

## 【0149】

## 【化24】

IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 3062, 2924, 2858, 1737, 1696, 1573, 1460, 1424, 1373, 1276, 1240, 1097, 928, 774, 723.

## (実施例10)

代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物：トコフェロールテレフタレートカンプトセシンの調製

100 mL フラスコに上で調製したモノ-トコフェロールテレフタレート 1.16 グラム、カンプトセシン 0.70 グラム、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド 0.511 グラム、および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン 0.489 グラムを投入した。混合物を 50 ℃ にて一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィーは、反応が完了したことを示した。混合物を室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチル 150 mL に注入した。混合物を濾過して、濾液を収集した。濾液を飽和 NaCl 水溶液によって洗浄し (3 × 100 mL)、無水 MgSO<sub>4</sub> 上で一晩乾燥させた。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した（收率：0.560 グラム、30.8%）。

## 【0150】

## 【化25】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.387 (s, 1H), 8.370-8.242 (q, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 30.3 Hz, 4H), 8.167-8.139 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.937-7.910 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.823-7.774 (t, 1H), 7.672-7.625 (t, 1H), 7.260 (s, 1H), 5.823-5.462 (ABq, J<sub>1</sub> = 17.4 Hz, J<sub>2</sub> = 90.9 Hz, 2H), 5.302 (s, 2H), 2.461 (t, 2H), 2.559-2.312 (m, 2H), 2.123 (s, 3H), 2.056 (s, 3H), 2.015 (s, 3H), 1.844-1.801 (m, 2H), 1.629-1.085 (m, 27H), 0.938-0.789 (m, 12H).

分析 C<sub>57</sub>H<sub>68</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> の計算値：C, 75.30；H, 7.54；N, 3.08。実測値：C, 74.91；H, 7.56；N, 3.02。

## 【0151】

## 【化26】

IRν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 3057, 2924, 2858, 1757, 1737, 1675, 1614, 1558, 1450, 1399, 1266, 1235, 1163, 1102, 1020, 723.

## (実施例11)

代表的なトコフェロール修飾カンプトセシン化合物：トコフェロールシクロヘキサン-1,2-ジカルボキシラート-7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製

トコフェロールシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸の調製。250 mL フラスコ内で 1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物 1.54 グラム、d-トコフェロール 8.6 グラム、アルミニウムトリクロライド 1.34 グラム、およびシクロヘキサン 100 mL の混合物を還流下で約 30 分間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、それを濾過した。濾液を希塩酸水溶液で洗浄し、次に無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。混合物を濃縮して、粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した（收率：3.325 グラム、56.9%）。

## 【0152】

トコフェロールシクロヘキサン-1,2-ジカルボキシラート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製。上で調製したトコフェロールシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸1.08グラム、チオニルクロライド0.44グラム、およびトルエン20mLの混合物を窒素雰囲気下で一晩攪拌した。トルエンおよび過剰なチオニルクロライドを真空蒸留によって除去し、残留物をジクロロメタン10mLに溶解させて、溶液Aを提供了。100mLフラスコ内でSN380.350グラムを無水N,N-ジメチルアセトアミド25mLに溶解させて、溶液Bを提供する。溶液Aおよびトリエチルアミン0.186gを溶液Bに添加した。混合物室温にて一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製した(収率: 0.59グラム、68.9%)。

10

## 【0153】

(実施例12)

代表的なトコフェロール修飾ドキソルビシン化合物：トコフェロールスクシナートドキソルビシンの調製

100mLフラスコに等モル(1ミリモル)のトコフェロールコハク酸、ドキソルビシン、およびN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ならびに無水N,N-ジメチルアセトアミド50mLを投入する。混合物を室温にて反応の完了まで攪拌する。混合物を濾過して白色沈殿を除去し、濾液を収集する。溶媒は回転蒸発器を用いて除去し、残留物を収集する。生成物を再結晶、またはシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーのどちらかによって精製する。

20

## 【0154】

(実施例13)

代表的なトコフェロール-修飾ヒドロキシジン化合物：トコフェロールスクシナートヒドロキシジンの調製

100mLフラスコに等モル(1ミリモル)のトコフェロールコハク酸、およびチオニルクロライド、ならびにトルエン50mLを投入する。混合物を室温にて一晩攪拌する。溶媒は回転蒸発器によって50にて除去し、残留物を収集する。残留物にヒドロキシジン1ミリモルおよびクロロホルム40mLを攪拌しながら添加する。次にクロロホルム10mL中のトリエチルアミン1ミリモルを反応混合物に0~5にて滴加する。次に混合物を室温にて一晩攪拌する。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄する(3×50mL)。有機相を収集し、無水MgSO<sub>4</sub>によって乾燥する。MgSO<sub>4</sub>の除去後に、溶媒を回転蒸発器によって除去する。残留物を収集し、粗生成物を再結晶、またはシリカカラムクロマトグラフィーのどちらかによって精製する。

30

## 【0155】

(実施例14)

代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物の溶解性

本実施例において、本発明の代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの溶解性を、各種溶媒中のカンプトセシンの溶解性と比較した。

40

## 【0156】

複数の溶媒におけるカンプトセシン、トコフェロールスクシナートカンプトセシン、およびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの溶解性を決定した。化合物を一定の攪拌および温度の下で各溶媒に飽和まで溶解させた。生じた溶液を遠心分離にかけて、上澄みを高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分析した。

## 【0157】

各種溶媒中のカンプトセシン、トコフェロールスクシナートカンプトセシン、およびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの比較溶解性(mg/g)を表1に示す。

## 【0158】

50

(表1. カンプトセシンおよびトコフェロールスクシナートカンプトセシンの溶解性比較)

【0159】

【表1】

溶媒	カンプトセシン (mg/g)	VESA-SN38 <sup>1</sup> (mg/g)	VESA-CPT <sup>2</sup> (mg/g)	温度 (°C)
PEG-400 NF	-	0.017	17.5	室温
TPGS	-	27.6	> 133.3	65
ビタミンE USP/NF	1.96	398.2	> 288.3	65
ダイズ油 USP	0.00	3.3	45.2	室温
Captex 300 EP	-	4.4	96.7	室温
Tween 80 NF	-	2.7	48.3	65 → 室温
変性エタノール	-	4.2	57.1	室温
メタノール	-	3.8	14.4	室温
アセトニトリル	0.09	3.1	49.6	室温
クロロホルム	0.71	>97.0	> 372.5	室温
DMSO	50	30.5	> 255.5	室温
メチレンジクロライド	0.9	>99.7	> 336.5	室温
プロピレングリコール、U S P	-	3.2	0.4633	室温
グリセリン USP/EP/BP/JP	-	2.8	2.541	室温

1 V E S A - S N 3 8 : トコフェロールスクシナート 7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンプトセシン

2 V E S A - C P T : トコフェロールスクシナートカンプトセシン。

【0160】

表1の結果は、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート 7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンプトセシンの両方が、油中で実質的な溶解性を有し、ビタミンE( - トコフェロール) 中で特に高い溶解性を有することを示している。

【0161】

(実施例15)

代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物含有エマルジョン

本実施例において、本発明のトコフェロール修飾治療薬化合物を含有する代表的なエマルジョンについて述べる。

【0162】

A. トコフェロールスクシナート 7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンプトセシンエマルジョン

10

20

30

40

50

実施例 3 に述べたように調製したトコフェロールスクシナート 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシンをビタミン E に溶解させて、次にマイクロフルイダイザー ( M 1 1 0 Y Microfluidics ) を使用して、 d - - トコフェロールポリエチレングリコール 1 0 0 0 スクシナート ( T P G S ) 、 Poloxamer 407 、および生理食塩水の存在下で乳化し、以下の組成 ( 重量 % ) を有するエマルジョンを生成した：

## 【 0 1 6 3 】

## 【 化 2 7 】

トコフェロールスクシナート - 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシン	0.69%
---	-------

ビタミン E	7.31%
--------	-------

TPGS	5%
------	----

Poloxamer 407	1%
---------------	----

生理食塩水	86%
-------	-----

10

20

30

40

エマルジョンを 0 . 2  $\mu\text{m}$  フィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。平均粒径はサブミクロン粒径測定器 ( Nicomp Model 370 ) によって決定されたように約 5 0 nM であり、粒子の 99 % は 8 0 nm 未満であった。HPLC によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、 4 で保管したときに少なくとも 3 ヶ月間は見られなかった。

## 【 0 1 6 4 】

B . トコフェロールスクシナート 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシンエマルジョン

実施例 3 に述べたように調製したトコフェロールスクシナート 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシンをビタミン E に溶解させて、次にマイクロフルイダイザー ( M 1 1 0 Y Microfluidics ) を使用して、 T P G S および生理食塩水の存在下で乳化し、以下の組成 ( 重量 % ) を有するエマルジョンを生成した：

## 【 0 1 6 5 】

## 【 化 2 8 】

トコフェロールスクシナート - 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシン	0.69%
---	-------

ビタミン E	7.31%
--------	-------

TPGS	5%
------	----

生理食塩水	87%
-------	-----

この処方は、 Poloxamer 407 を含む、上で述べたように調製したエマルジョンよりも、黄色く濃厚なエマルジョンを生じた。エマルジョンを 0 . 2  $\mu\text{m}$  フィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。平均粒径はサブミクロン粒径測定器 ( Nicomp Model 370 ) によって決定されたように約 7 5 nm であり、粒子の 99 % は 1 7 0 nm 未満であった。HPLC によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、 4 で保管したときに少なくとも 3 ヶ月間は見られなかった。

## 【 0 1 6 6 】

C . トコフェロールスクシナートカンプトセシンエマルジョン

実施例 1 で述べたように調製したトコフェロールスクシナートカンプトセシンをビタミン E に溶解させて、次にマイクロフルイダイザー ( M 1 1 0 Y Microfluidics ) を使用して、 T P G S 、 Poloxamer 407 、および生理食塩水の存在下で乳化し、以下の組成 ( 重量 % ) を有するエマルジョンを生成した：

## 【 0 1 6 7 】

## 【化29】

トコフェロールスクシナートカンプトセシン	0.74%
ビタミンE	7.26%
TPGS	5%
Poloxamer 407	1%
生理食塩水	86%

エマルジョンを0.2μmフィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。平均粒径はサブミクロン粒径測定器(Nicomp Model 370)によって決定されたように約40nmであり、粒子の99%は75nm未満であった。HPLCによって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4で保管したときに少なくとも3ヶ月間は見られなかった。

10

## 【0168】

## D. トコフェロールスクシナートカンプトセシンエマルジョン

実施例1で述べたように調製したトコフェロールスクシナートカンプトセシンをビタミンEに溶解させて、次にマイクロフルイダイザー(M110Y Microfluidics)を使用して、TPGS、Poloxamer 407、および生理食塩水の存在下で乳化し、以下の組成(重量%)を有するエマルジョンを生成した：

20

## 【0169】

## 【化30】

トコフェロールスクシナートカンプトセシン	1.48%
ビタミンE	6.52%
TPGS	5%
Poloxamer 407	1%
生理食塩水	86%

エマルジョンを0.2μmフィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。平均粒径はサブミクロン粒径測定器(Nicomp Model 370)によって決定されたように約30nmであり、粒子の99%は100nm未満であった。HPLCによって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4で保管したときに少なくとも3ヶ月間は見られなかった。

30

## 【0170】

## E. トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンエマルジョン

実施例3で述べるように調製したトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンをビタミンEに溶解させて、次にマイクロフルイダイザー(M110Y Microfluidics)を使用して、TPGSおよびクエン酸緩衝生理食塩水の存在下で乳化し、以下の組成(重量%)を有するエマルジョンを生成した：

40

## 【0171】

## 【化31】

トコフェロールスクシナート-7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン	0.69%
ビタミンE	7.31%
TPGS	5%
クエン酸緩衝生理食塩水 , pH 3.0	87%

エマルジョンを0.2μmフィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。平均粒径はサブミクロン粒径測定器(Nicomp Model 370)によって決

50

定されたように約 60 nm であり、粒子の 99 % は 150 nm 未満であった。HPLC によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4 ~ 25 で保管したときに少なくとも 3 ヶ月間は見られなかった。

【0172】

F. トコフェロールスクシナート 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシンエマルジョン

実施例 3 で述べたように調製したトコフェロールスクシナート 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシンをビタミン E に溶解させて、次にマイクロフルイダイザー (M 110 Y Microfluidics) を使用して、TPGS およびスクシナート緩衝生理食塩水の存在下で乳化し、以下の組成（重量 %）を有するエマルジョンを生成した：

处方 1

【0173】

【化 3 2】

トコフェロールスクシナート - 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシン	0.69%
ビタミン E	7.31%
TPGS	5%
スクシナート緩衝生理食塩水, pH 4.0	87%

エマルジョンを 0.2 μm フィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。平均粒径はサブミクロン粒径測定器 (Nicompr Model 370) によって決定されたように約 70 nm であり、粒子の 99 % は 170 nm 未満であった。HPLC によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4 および 25 で保管したときに少なくとも 3 ヶ月間は見られなかった。

【0174】

处方 2

【0175】

【化 3 3】

トコフェロールスクシナート - 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシン	1%
ビタミン E	7%
TPGS	5%
スクシナート緩衝生理食塩水, pH 4.0	87%

エマルジョンを 0.2 μm フィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。平均粒径はサブミクロン粒径測定器 (Nicompr Model 370) によって決定されたように約 70 nm であり、粒子の 99 % は 170 nm 未満であった。HPLC によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4、25、および 40 で保管したときに少なくとも 1 ヶ月間は見られなかった。

【0176】

处方 3

【0177】

【化 3 4】

トコフェロールスクシナート - 7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトセシン	1%
ビタミン E	6%
TPGS	4%
スクシナート緩衝生理食塩水, pH 4.0	89%

エマルジョンを 0.2 μm フィルタによって濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した

10

20

30

40

50

。平均粒径はサブミクロン粒径測定器（N i c o m p M o d e l 3 7 0）によって決定されたように約95nmであり、粒子の99%は220nm未満であった。HPLCによって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4、25、および40で保管したときに少なくとも1ヶ月間は見られなかった。

## 【0178】

G. トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン（V E S A - S N 3 8）ミセル製剤

トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンを、TPGS、PEG(300)、およびエタノールを含有する混合物に約50～約60の温度で、約1時間に渡って攪拌しながら溶解させて透明溶液を生成した。この溶液に脱イオン水（DI水）、Poloxamer 407およびDI水、Poloxamer 188およびDI水、または0.9% NaCl水溶液のどれかを添加して以下の処方1～5をそれぞれ生成した。処方を2、3分攪拌して、以下の組成（重量%）を有する透明ミセルを生成した：

処方1

## 【0179】

## 【化35】

VESA-SN38	0.2%
TPGS	5%
エタノール	5%
PEG(300)	5%
脱イオン水	84.8%

処方溶液を0.2μmフィルタで濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。HPLCによって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4で保管したときに少なくとも11週間は見られなかった。

## 【0180】

処方2

## 【0181】

## 【化36】

VESA-SN38	0.2%
TPGS	5%
Poloxamer 407	1.7%
エタノール	5%
PEG(300)	5%
脱イオン水	83.1%

処方溶液を0.2μmフィルタで濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。HPLCによって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4で保管したときに少なくとも11週間は見られなかった。

## 【0182】

処方3

## 【0183】

## 【化37】

VESA-SN38	0.2%
TPGS	5%
PEG(300)	5%
エタノール	5%
Poloxamer 188	1.7%
脱イオン水	83.1%

処方溶液を0.2μmフィルタで濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。HPLC 10  
によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4および25で保管した  
ときに少なくとも11週間は見られなかった。

## 【0184】

处方4

## 【0185】

## 【化38】

VESA-SN38	0.2%
TPGS	2%
PEG(300)	2%
エタノール	4%
生理食塩水	91.8%

処方溶液を0.2μmフィルタで濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。HPLC  
によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4、25または40で  
保管したときに少なくとも1週間は見られなかった。

## 【0186】

处方5

## 【0187】

## 【化39】

VESA-SN38	0.2%
TPGS	2%
PEG(300)	2%
エタノール	4%
生理食塩水	91.8%

処方溶液を0.2μmフィルタで濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。HPLC  
によって測定されたように、沈殿または濃度低下の証拠は、4で保管したときに少なく  
とも3週間は見られなかった。

## 【0188】

H. トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン(VESA-SN38)ミセル製剤

トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンを、TPGS  
、PEG(300)、およびエタノールを含有する混合物に約50～約60の温度で  
、約1時間に渡って攪拌しながら溶解させて透明溶液を生成した。この溶液にスクシナート  
緩衝生理食塩水を添加して以下の处方1および2を生成した。处方を2、3分攪拌して  
、以下の組成(重量%)を有する透明ミセルを生成した：

处方1

## 【0189】

10

20

30

40

50

## 【化40】

VESA-SN38	0.2%
TPGS	2%
エタノール	4%
PEG(300)	2%
スクシナート緩衝生理食塩水, pH 4.0	91.8%

処方溶液を0.2μmフィルタで濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。

## 【0190】

処方2

## 【0191】

## 【化41】

VESA-SN38	0.5%
TPGS	5%
エタノール	10%
PEG(300)	5%
スクシナート緩衝生理食塩水, pH 4.0	79.5%

処方溶液を0.2μmフィルタで濾過して、滅菌ガラスバイアルに保管した。

## 【0192】

(実施例16)

ヒトアルブミンの存在下での代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物のラクトンの試験管内安定性

本実施例では、本発明の代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンのラクトン形の、ヒトアルブミンの存在下での試験管内安定性を、カンプトセシンのラクトン形の試験管内安定性と比較した。

## 【0193】

ラクトン(環E)がカンプトセシン活性の重要な部分であり、生理条件(pH=7.4)下では安定でないことが報告されているため、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンのラクトンの安定性を得た。ラクトンを加水分解から保護して、それゆえ生理条件にて改善されたラクトン安定性を提供するために、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの油相での溶解性を考慮する。ラクトン安定性を評価するために、4%ヒト血清アルブミンを含有する生理食塩水緩衝溶液(10mM、pH7.4)を37℃にて、カンプトセシン(DMSOに溶解)、トコフェロールスクシナートカンプトセシンエマルジョン(実施例15Cで述べたように調製、本明細書では「SN2300エマルジョン」と呼ぶ)またはトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンエマルジョン(実施例15Aで述べたように調製、本明細書では「SN2310エマルジョン」と呼ぶ)の存在下でインキュベートした。蛍光検出による高速液体クロマトグラフィーを使用して、時間に対するラクトン形の濃度の低下を分析した。

## 【0194】

図12は、ヒト血清アルブミンの存在下での、カンプトセシン、トコフェロールスクシナートカンプトセシン(SN2300)、およびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン(SN2310)の、時間に対するラクトン形の濃度の変化パーセントを示す。トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンのラクトンの安定性は、

10

20

30

40

50

カンプトセシンよりも大きい。ラクトンの安定性のこの劇的な上昇は、未修飾カンプトセシン親化合物と比較して活性の向上を引き起こすことがある。

【0195】

(実施例17)

代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物の試験管内細胞毒性

本実施例において、本発明の代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの試験管内細胞毒性を、カンプトセシン、10-ヒドロキシカンプトセシン、SN38、イリノテカン、およびトポテカンの試験管内細胞毒性と比較した。  
10

【0196】

GI<sub>50</sub>（50%の成長阻害）値によって測定したように、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの試験管内細胞毒性を調査して、カンプトセシン、10-ヒドロキシカンプトセシン、SN-38、イリノテカンおよびトポテカンの国立癌研究所（NCI）のGI<sub>50</sub>値と、以下の癌細胞株：NCI-H460（ATCC #HTB-177）（小細胞肺）、HCT-15（ATCC #CCL-225）（結腸直腸）、HT-116（ATCC #CCL-247）（結腸直腸）、HT-29（ATCC #HTB-38）（結腸直腸）、MCF-7（ATCC #HTB-22）（乳房）、およびOVCA-R-3（ATCC #HTB-161）（卵巣）において比較した。  
20

【0197】

試験は、対応する細胞培地で希釈したトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン（実施例15Aで述べた）およびトコフェロールスクシナートカンプトセシン（実施例15Cで述べた）エマルジョン製剤を使用して実施した。細胞を試験物質の各種の濃度と48時間の期間に渡って接触させた。48時間の終了時にALAMAR BLUEによる染色を実施して、生細胞の数を決定して、細胞成長阻害の程度を被験体群と比較して計算した。阻害パーセント対濃度をHill式に適合させて、50%の成長阻害を生じる濃度（GI<sub>50</sub>）を決定した。

【0198】

試験した細胞株のトコフェロールスクシナートカンプトセシン（SN2300）、トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン（SN2310）、カンプトセシン、イリノテカン、およびトポテカンに対する感受性を表2および図13に示す。  
30

【0199】

（表2. 50%細胞成長阻害を生じる比較薬物濃度（GI<sub>50</sub>））

【0200】

【表2】

細胞株	CPT (NCI)	10-HO-CPT (NCI)	SN38 (NCI)	イリノテカ ン (NCI)	トポテカン (NCI)	VESA-CPT	VESA-SN38
NCI-H460 (NSCLC)	16 nM	11 nM	1.4 nM	5.01 μM	19.9 nM	43 nM	4 nM
HCT-15 (結腸)	160 nM	356 nM	7.9 nM	31.6 μM	501 nM	20 μM	99 nM
OVCAR-3 (卵巣)	160 nM	62 nM	2.9 nM	31.6 μM	251 nM	低い活性	83 nM
HCT-116 (結腸)	40 nM	27 nM	21 nM	7.9 μM	39.8 nM	449 nM	119 nM
HT29 (結腸)	126 nM	112 nM	1 nM	12.58 μM	125 nM	434 nM	91 nM
MCF-7 (乳房)	13 nM	10 nM		3.98 μM	15.8 nM	325 nM	

10

20

30

40

50

C P T : カンプトセシン ; 1 0 - H O - C P T : 1 0 - ヒドロキシカンプトセシン ; S N 3 8 : 7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンプトセシン ; V E S A - C P T : トコフェロールスクシナートカンプトセシン ; V E S A - S N 3 8 : トコフェロールスクシナート 7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンプトセシン。

## 【0201】

表2の結果は、本発明のトコフェロール修飾治療薬化合物の製剤が有効な抗腫瘍活性を提供することを示している。

## 【0202】

図13は、試験した細胞株のうち4つで決定されたトコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンのG I<sub>50</sub>値(50%成長阻害を生じる濃度)のプロットである。これらの同じ癌細胞株でカンプトセシン、イリノテカン、およびトポテカンについてNCIによって報告された値も比較として含む。高いG I<sub>50</sub>値は、50%阻害を生じるために低い薬物濃度に相当する。グラフから、本発明の化合物、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンがカンプトセシンと同様に高レベルの細胞毒性活性を示すことが明らかである。

## 【0203】

## (実施例18)

## 代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物の薬物動態学

本実施例において、本発明の代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの薬物動態学を、カンプトセシン、イリノテカン、およびトポテカンと比較した。

## 【0204】

S p r a g u e - D a w l e y ラットでのトコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの薬物動態特性を、薬物化合物(S N 2 3 0 0 エマルジョンおよびS N 2 3 1 0 エマルジョン)のエマルジョン製剤の外側尾静脈を介しての約14mg薬物化合物/kg体重の用量でのボーラス静脈内投与後に調査した。血液サンプルは、投与後120時間まで頸静脈を介し

て収集した。血漿中の各カンプトセシン誘導体の濃度は、蛍光検出を用いた高速液体クロマトグラフィー( H P L C )によって決定した。非コンパートメント解析は、W i n N o n l i n ( v 4 . 1 )を使用して実施した。

#### 【 0 2 0 5 】

トコフェロールスクシナートカンプトセシン( S N 2 3 0 0 )およびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン( S N 2 3 1 0 )の薬物動態特性を、図14Aおよび14Bにそれぞれ述べる。図14Aおよび14Bは、トコフェロールスクシナートカンプトセシン( S N 2 3 0 0 エマルジョン)およびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン( S N 2 3 1 0 エマルジョン)の、薬物化合物13.8mg / kg 体重の静脈注射後の濃度 - 時間値をそれぞれ示す。図14Aおよび14Bを参照すると、特にトコフェロールスクシナートカンプトセシンの静脈内投与後の長期血漿中半減期が示されている。10

#### 【 0 2 0 6 】

トコフェロールスクシナートカンプトセシン( S N 2 3 0 0 )、トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン( S N 2 3 1 0 )、カンプトセシン、イリノテカン、およびトポテカンの計算した血漿中消失半減期、平均滞留時間、およびクリアランスを表3に与える。20

#### 【 0 2 0 7 】

「血漿中消失半減期」という用語は、平衡に到達した後に血漿中の薬物濃度を50%低下させるのに必要な時間を指す。「消失速度定数」という用語は、単位時間当たりに消失した薬物の割合を指す。1次消失では、消失速度は血清薬物濃度に正比例する。消失速度と血清薬物濃度との間に直線関係がある。1次プロセスで消失した薬物量は濃度とともに変化するが、消失した薬物の割合は一定のままである。30

#### 【 0 2 0 8 】

「クリアランス」という用語は、体が薬物を消失させる能力の尺度を指し、薬物除去のいずれかの経路によって単位時間当たりに除去される薬物の理論分布体積( すなわちmL / 分 )である。消失を説明するために、クリアランスは除去される薬物の量を示すのではなく、むしろ薬物が完全に除去されなければならない体液、たとえば血液または血漿の体積を示すことを明らかにすることが重要である。「分布体積」という用語は、血中に見出されたのと同じ濃度で薬物の全量を溶解させるのに必要な計算された体液の体積を指す。それは体内の薬物量を体液( 血液、血漿、血清 )中の測定濃度を関連付ける比例定数である。30

#### 【 0 2 0 9 】

( 表3. カンプトセシン、イリノテカン、およびトポテカンと比較した、トコフェロールスクシナートカンプトセシン( S N 2 3 0 0 )およびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン( S N 2 3 1 0 )のラットへの静脈内投与後の比較薬理動態パラメータ )40

#### 【 0 2 1 0 】

#### 【 表 3 】

化合物	$t_{1/2}$ (時間) (消失)	MRT (時間)	クリアランス (l/時間 /kg)
SN2300	29.08	9.40	0.0081
SN2310	3.49	5.15	0.0067
カンプトセシン <sup>a</sup>	1.7	-	8.81
トポテカン <sup>a</sup>	1.06	-	3.22
イリノテカン <sup>b</sup>	1.54	1.43	2.22

40

50

<sup>a</sup> El-Gizawy S A, Hedaya M A. Cancer Chemother. Pharmacol., 43: 364 - 370 (1999).

<sup>b</sup> Atsumi R, Okazaki O, Hakusui H. Biol. Pharm. Bull., 18(8): 1114 - 1119 (1995).

#### 【0211】

表3は、トコフェロールスクシナートカンプトセシン(SN2300)およびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン(SN2310)の計算した血漿中消失半減期がそれぞれ、市販の類似物質の約30倍および3倍長いことを示している。より大きい平均滞留時間(MRT)およびより低いクリアランス速度は、これらの新しい誘導体へのより長い腫瘍暴露時間を示唆し、このことは化学療法効果の向上の可能性を示しうる。

#### 【0212】

治療薬化合物の親油性修飾によって、親治療薬化合物の血漿中消失半減期を延長させることができる。本発明の化合物は、親油性部分(たとえばトコフェロール部分)のおかげで、親治療薬と比較して血漿中消失半減期を延長した。トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンについて上で示したように、親化合物と比較して血漿中消失半減期は著しく延長される。

#### 【0213】

##### (実施例19)

ヒト腫瘍異種移植での代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物の生体内抗腫瘍活性  
本実施例では、本発明の代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物、トコフェロールスクシナートカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの生体内抗腫瘍活性を、イリノテカンの抗腫瘍効果と比較した。

#### 【0214】

N C I - H 4 6 0 ヒト腫瘍異種移植。胸腺欠損マウスに細胞懸濁物( $10^7$ 細胞/マウス)を皮下移植した。腫瘍が適切なサイズに達したときに、動物を無作為に8匹の群に分け、以下の化合物を薬物化合物 $15\text{ mg} / \text{kg}$ 体重の用量で、q 1 d × 5のスケジュールで連続2週間に渡って静脈内投与した：

生理食塩水対照群

イリノテカン

SN2300エマルジョン

SN2310エマルジョン。

#### 【0215】

H T - 2 9 ヒト腫瘍異種移植。胸腺欠損マウスに12ゲージ套管針を用いて腫瘍断片 $30 \sim 40\text{ mg}$ を皮下移植した。十分な数のマウスに断片を移植したため、狭い重量範囲( $100 \sim 200\text{ mg}$ )内の腫瘍を病期決定日(staging day, SD)の試験のために選択した。適正なサイズ範囲の腫瘍を持つ選択された動物を無作為に10匹ずつの6群に分けて、以下の試験化合物を静脈内投与した：

生理食塩水対照群(2週間に渡ってq 1 d × 5)

イリノテカン( $15\text{ mg} / \text{kg}$ 、2週間に渡ってq 1 d × 5)

SN2300エマルジョン( $15\text{ mg} / \text{kg}$ 、2週間に渡ってq 1 d × 5)

SN2310エマルジョン( $15\text{ mg} / \text{kg}$ 、2週間に渡ってq 1 d × 5)

SN2300エマルジョン( $15\text{ mg} / \text{kg}$ 、q 3 d × 1 0)

SN2310エマルジョン( $15\text{ mg} / \text{kg}$ 、q 3 d × 1 0)。

#### 【0216】

両方の異種移植試験で、投与開始後、動物体重および腫瘍を週に2回測定した。腫瘍測定はカリパスを使用して実施した(ミリメートル)；腫瘍体積は式:(長さ × 幅<sup>2</sup>) / 2 = 体積( $\text{mm}^3$ )に基づいて計算した。

#### 【0217】

10

20

30

40

50

NCI-H460ヒト腫瘍細胞およびHT-29ヒト腫瘍細胞を移植した胸腺欠損マウスに投与されたSN2300およびSN2310エマルジョンの抗腫瘍効果を図15Aおよび15Bにそれぞれグラフで示す。生理食塩水対照およびイリノテカンの両方と比較して、SN2300エマルジョンはこのモデルでは抗腫瘍効果をわずかに示すか、全く示さなかったのに対して、SN2310エマルジョンは実質的な抗腫瘍効果を示した。

#### 【0218】

HT-29異種移植試験の計算した腫瘍反応パラメータを表4に与える。投与開始55日後に、対照群のマウスの30%を腫瘍サイズ( $> 4000 \text{ mm}^3$ )のために殺処分して、中央腫瘍サイズは $3136 \text{ mm}^3$ であった。これと同じ時点に、SN2310(q3d $\times 10$ )群のマウスの80%は測定可能な腫瘍を呈さなかつた。加えてSN2310(q1d $\times 5$ )群は $126 \text{ mm}^3$ の中間腫瘍サイズを有していたが、40%には測定可能な腫瘍がなかつた。同時にイリノテカン群は $1637 \text{ mm}^3$ の中間腫瘍サイズを示した。結果は、SN2310の投与が著しい抗腫瘍活性を生じることを示した。

#### 【0219】

(表4. HT-29異種移植試験から計算した腫瘍反応パラメータ)

#### 【0220】

#### 【表4】

群	スケジュール	腫瘍成長遅延 (T-C) (日)	腫瘍成長阻害 (% T/C)	55日目に測定可能な 腫瘍のない動物の数
生理食塩水	q1dx5(2週間)	----	----	0/10
イリノテカン	q1dx5(2週間)	14	52	0/10
SN2300	q1dx5(2週間)	8.5	79	0/10

群	スケジュール	腫瘍成長遅延 (T-C) (日)	腫瘍成長阻害 (% T/C)	55日目に測定可能な 腫瘍のない動物の数
SN2300	q3dx10	0	102	0/10
SN2310	q1dx5(2週間)	>28*	4	4/10
SN2310	q3dx10	>28*	2	8/10

\* この群の腫瘍の90%は最大規定サイズになお到達しなかつた。

T-C = 規定サイズに到達するまでの処置群(T)および対照群(C)の中央時間

% T/C = (処置中央腫瘍重量) / (対照中央腫瘍重量) × 100 (第55日)。

#### 【0221】

本発明の好ましい実施形態を例示および説明したが、本発明の精神および範囲から逸脱することなくその中で各種の変更を行えることが認識されるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0222】

【図1】図1は、トコフェロール修飾治療薬化合物を提供するためのd-トコフェロールとカルボキシル基を含有する治療薬との反応を図式的に示す;

【図2】図2は、塩化カルボニル基(-C(=O)Cl)および塩化リン基(-P(=O)OR<sub>1</sub>Cl)によるトコフェロール官能基化、ならびにトコフェロール修飾治療薬化合物を提供するための生じた塩化酸と適切に官能基化された治療薬化合物との反応を図式的に示す;

【図3】図3は、ジカルボン酸無水物(コハク酸無水物)によるトコフェロール官能基化、ならびにトコフェロール修飾治療薬化合物を提供するための生じたカルボン酸と適切に

10

20

30

40

50

官能基化された治療薬化合物との反応を図式的に示す；

【図4】図4は、トコフェロールスクシナートカンプトセシンの調製を図式的に示す；

【図5】図5は、トコフェロールスクシナート10-ヒドロキシカンプトセシンおよびトコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製を図的に示す；

【図6】図6は、10,20-ジ(トコフェロールスクシナート)7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製を図的に示す；

【図7】図7は、ポリ(エチレンオキシド)基を含有するトコフェロールスクシナートカンプトセシンの調製を図的に示す；

【図8】図8は、トコフェロールスクシナートパクリタキセルの調製を図的に示す； 10

【図9】図9は、トコフェロールスクシナートドセタキセルの調製を図的に示す；

【図10】図10は、トコフェロールテレフタレートカンプトセシンの調製を図的に示す；

【図11】図11は、トコフェロールシクロヘキサン-1,2-ジカルボキシラート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの調製を図的に示す；

【図12】図12は、カンプトセシンのラクトン形および本発明の2つの代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物(SN2300、トコフェロールスクシナートカンプトセシン；およびSN2310、トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン)の試験管内安定性を比較するグラフである；

【図13】図13は、NCIによりカンプトセシン、イリノテカンヒドロクロライド(イリノテカン)、およびトポテカンヒドロクロライド(トポテカン)について報告されたGI<sub>50</sub>値と、細胞株：H460、HCT-116、HT29、およびOVCAR-3に対して本発明の2つの代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物(SN2300およびSN2310)で得られたGI<sub>50</sub>値を比較するグラフである； 20

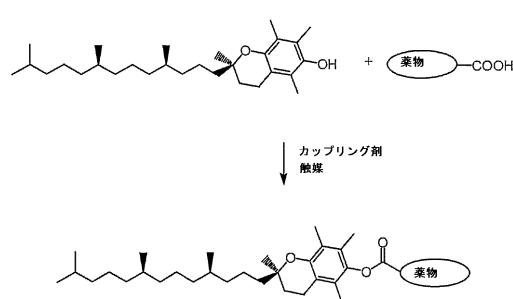
【図14A】図14Aは、本発明の2つの代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物(図14A、SN2300；および図14B、SN2310)13.8mg/kgの静脈注射後の濃度-時間値のグラフである；

【図14B】図14Bは、本発明の2つの代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物(図14A、SN2300；および図14B、SN2310)13.8mg/kgの静脈注射後の濃度-時間値のグラフである； 30

【図15A】図15Aは、2つの異なる腫瘍モデル(図15A、NCI-H460；および図15B、HT-29)における、生理食塩水、イリノテカン、および本発明の2つの代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物(SN2300およびSN2310)で治療したxenographにおける時間に対する腫瘍成長(mm<sup>3</sup>)を示すグラフである。

【図15B】図15Bは、2つの異なる腫瘍モデル(図15A、NCI-H460；および図15B、HT-29)における、生理食塩水、イリノテカン、および本発明の2つの代表的なトコフェロール修飾治療薬化合物(SN2300およびSN2310)で治療したxenographにおける時間に対する腫瘍成長(mm<sup>3</sup>)を示すグラフである。

【図1】



【図2】

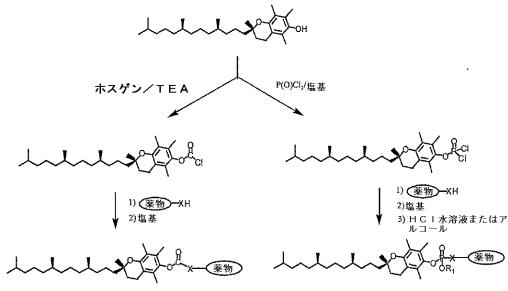
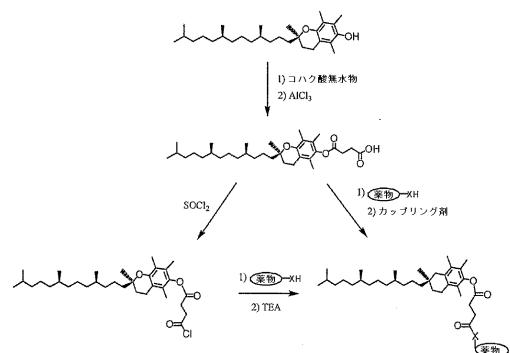


FIGURE 1

FIGURE 2

【図3】



【図4】

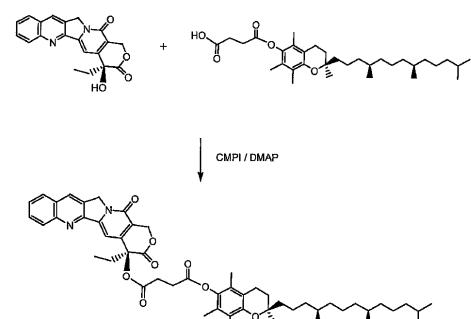


FIGURE 4

FIGURE 3

【図5】

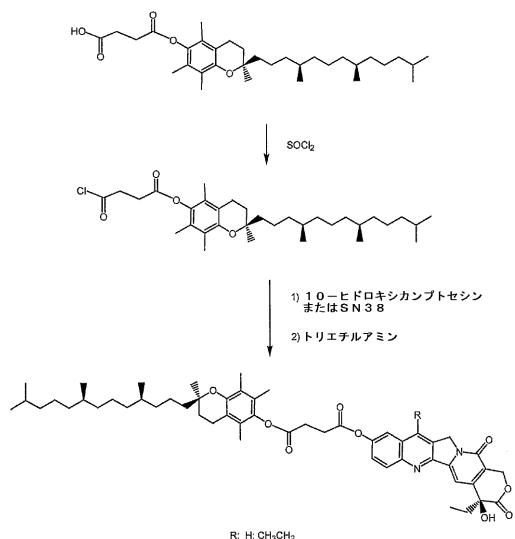


FIGURE 5

【図6】

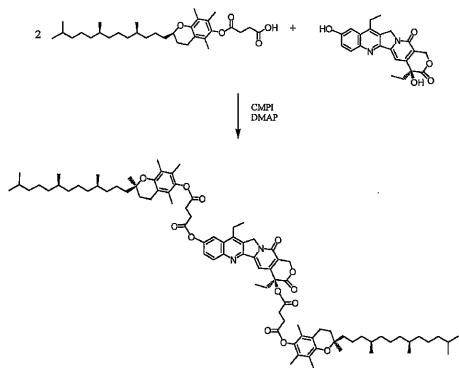


FIGURE 6

【図7】

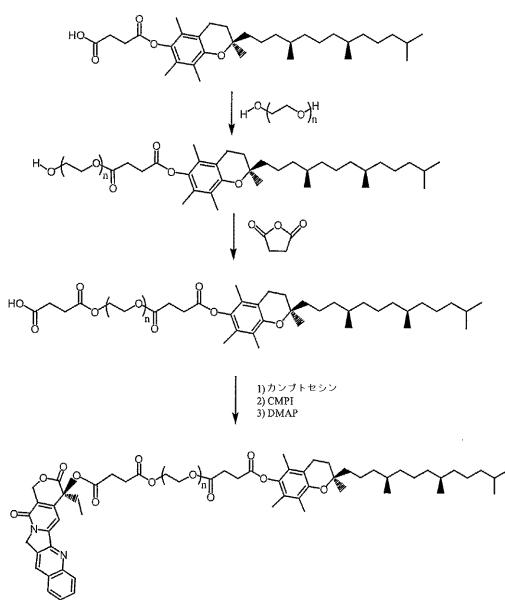


FIGURE 7

【図8】

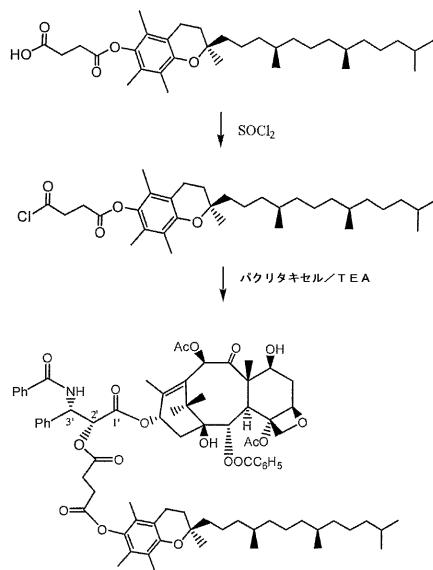
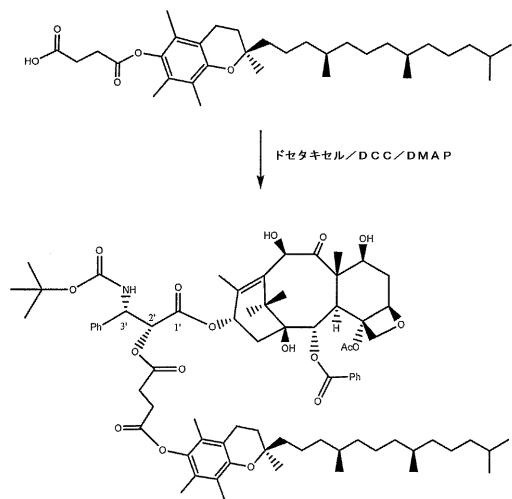


FIGURE 8

【図9】



【図10】

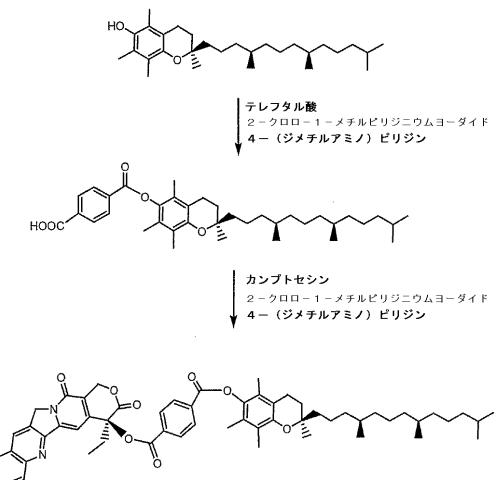
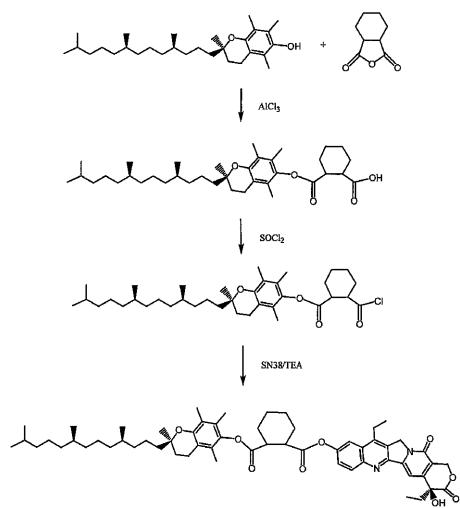


FIGURE 9

FIGURE 10

【図11】



【図12】

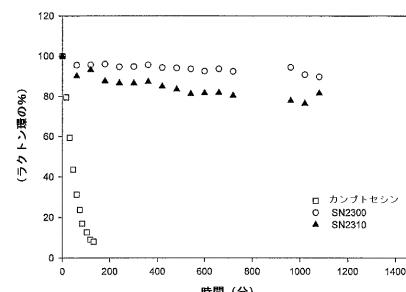


FIGURE 11

FIGURE 12

【図 13】

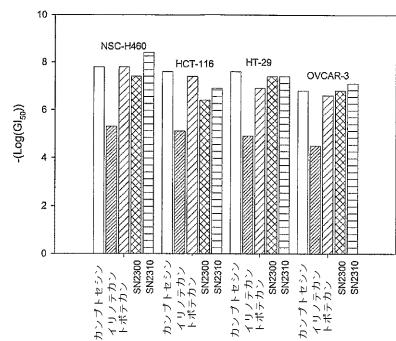


FIGURE 13

【図 14 A】

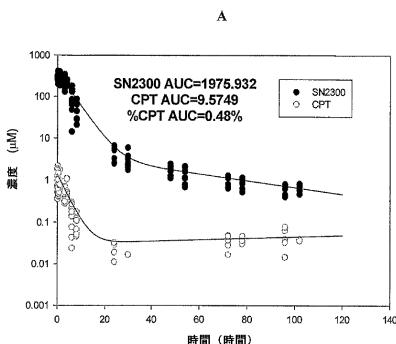


FIGURE 14A

【図 14 B】

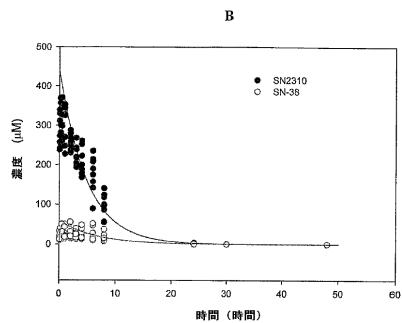


FIGURE 14B

【図 15 A】

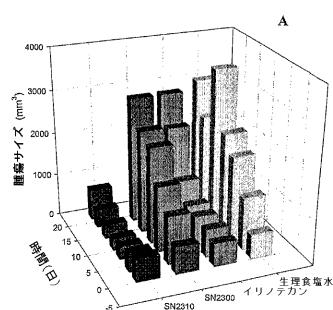
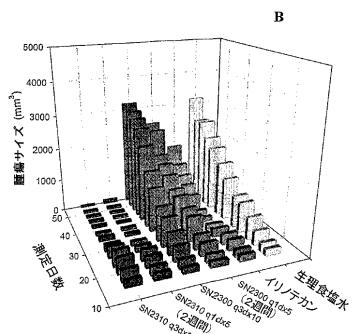


FIGURE 15A

【図15B】

**FIGURE 15B**

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年8月25日(2005.8.25)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式

$$(T - L)_n (T)_m D$$

を有する化合物であって、

式中、Tはトコフェロール部分であり；Lはリンカー部分であり；

Dは室温にて約500 μg / mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導される治療薬部分であり；

n = 0、1、2、または3であり；

m = 0、1、2、または3であり；そして

m + n = 1、2、または3であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物。

## 【請求項2】

前記治療薬化合物が室温にて約100 μg / mL未満の水中溶解度を有する、請求項1に記載の化合物。

**【請求項3】**

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項1に記載の化合物。

**【請求項4】**

前記治療薬部分がタキサンである、請求項1に記載の化合物。

**【請求項5】**

前記治療薬部分がパクリタキセルまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項6】**

前記治療薬部分がドセタキセルまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項7】**

前記治療薬部分がカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項8】**

前記治療薬部分が10-ヒドロキシカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項9】**

前記治療薬部分が7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項10】**

n = 0である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項11】**

m = 0である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項12】**

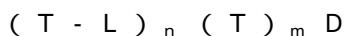
m = 0であり、そしてn = 1である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項13】**

m = 0であり、そしてn = 2である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項14】**

式



を有する化合物であって、

式中、Tはトコフェロール部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dはパクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つから誘導された治療薬部分であり；

n = 0、1、2、または3であり；

m = 0、1、2、または3であり；そして

m + n = 1、2、または3であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物。

**【請求項15】**

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項14に記載の化合物。

**【請求項16】**

前記カンプトセシン誘導体が10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項14に記載の化合物。

**【請求項17】**

前記カンプトセシン誘導体が7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項14に記載の化合物。

**【請求項18】**

式



を有する化合物であって、

式中、Tはトコフェロール部分であり；

Lはリンカー部分であり；そして

Dはパクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つである、

化合物。

【請求項19】

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

前記カンプトセシン誘導体が10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

前記カンプトセシン誘導体が7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンである、請求項18に記載の化合物。

【請求項22】

トコフェロールスクシナートパクリタキセル。

【請求項23】

トコフェロールスクシナートドセタキセル。

【請求項24】

トコフェロールスクシナートカンプトセシン。

【請求項25】

トコフェロールスクシナート10-ヒドロキシカンプトセシン。

【請求項26】

トコフェロールスクシナート7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン。

【請求項27】

エマルジョンであって：該エマルジョンは、

(a) 油相であって、該油相は、

(i) 式

$(T - L)_n (T)_m D$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは、室温にて約500 μg / mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導される治療薬部分であり；

$n = 0, 1, 2, \text{または} 3$ であり；

$m = 0, 1, 2, \text{または} 3$ であり；そして

$m + n = 1, 2, \text{または} 3$ であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物；

(ii) 親油性媒体；

を含む、油相と；

(b) 水相と

を含む、エマルジョン。

【請求項28】

前記治療薬部分が、室温において約500 μg / mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導されている、請求項27に記載のエマルジョン。

【請求項29】

前記治療薬部分が、パクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つである、請求項27に記載のエマルジョン。

【請求項30】

前記親油性部分がトコフェロールである、請求項2\_7に記載のエマルジョン。

【請求項 3\_1】

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項2\_7に記載のエマルジョン。

【請求項 3\_2】

前記親油性媒体がトコフェロールを含む、請求項2\_7に記載のエマルジョン。

【請求項 3\_3】

ミセル製剤であって、該ミセル製剤は：

( a ) 式

$(T - L)_n (T)_m D$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは、室温にて約500 μg / mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導される治療薬部分であり；

$n = 0, 1, 2, \text{または} 3$ であり；

$m = 0, 1, 2, \text{または} 3$ であり；そして

$m + n = 1, 2, \text{または} 3$ であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物；および

( b ) 水相

を含む、ミセル製剤。

【請求項 3\_4】

前記治療薬部分が、室温において約500 μg / mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導されている、請求項3\_3に記載の製剤。

【請求項 3\_5】

前記治療薬部分が、パクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つである、請求項3\_3に記載の製剤。

【請求項 3\_6】

前記親油性部分がトコフェロールである、請求項3\_3に記載の製剤。

【請求項 3\_7】

前記リンカー部分がスクシナートである、請求項3\_3に記載の製剤。

【請求項 3\_8】

細胞増殖疾患を治療する方法であって、該方法は、該治療を必要とする被験体に、式

$(T - L)_n (T)_m D$

を有する化合物の治療的有効量を投与する工程を包含し、

式中、Tはトコフェロール部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは細胞増殖疾患を治療するのに有効な治療薬化合物から誘導された治療薬部分であり；

$n = 0, 1, 2, \text{または} 3$ であり；

$m = 0, 1, 2, \text{または} 3$ であり；そして

$m + n = 1, 2, \text{または} 3$ であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

方法。

【請求項 3\_9】

前記化合物を投与する工程が、該化合物を含むエマルジョンを投与する工程を包含する、請求項3\_8に記載の方法。

【請求項 4\_0】

前記化合物を投与する工程が、該化合物を含むミセル製剤を投与する工程を包含する、請求項3\_8に記載の方法。

**【請求項4\_1】**

前記治療薬部分がパクリタキセルまたはその誘導体である、請求項3\_8に記載の方法。

**【請求項4\_2】**

前記治療薬部分がドセタキセルまたはその誘導体である、請求項3\_8に記載の方法。

**【請求項4\_3】**

前記治療薬部分がカンプトセシンまたはその誘導体である、請求項3\_8に記載の方法。

**【請求項4\_4】**

医薬品の製造における請求項1～2\_6のいずれか一項に記載の化合物の使用。

**【請求項4\_5】**

式

$$(T - L)_n (T)_m D$$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは室温にて約500μg/mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導される治療薬部分であり；

n=0、1、2、または3であり；

m=0、1、2、または3であり；そして

m+n=2または3であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物。

**【請求項4\_6】**

式

$$(T - L)_n (T)_m D$$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dはパクリタキセル、ドセタキセル、カンプトセシン、またはそれらの誘導体の少なくとも1つから誘導された治療薬部分であり；

n=0、1、2、または3であり；

m=0、1、2、または3であり；そして

m+n=2または3であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物。

**【請求項4\_7】**

細胞増殖疾患を治療する方法であって、該方法は、該治療を必要とする被験体に、式

$$(T - L)_n (T)_m D$$

を有する化合物の治療的有効量を投与する工程を包含し、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは細胞増殖疾患を治療するのに有効な治療薬化合物から誘導された治療薬部分であり；

n=0、1、2、または3であり；

m=0、1、2、または3であり；そして

m+n=2または3であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の

親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、  
方法。

【請求項 4 8】

細胞増殖疾患を治療する方法であって、該方法は、該治療を必要とする被験体に、エマルジョンを投与する工程を包含し、該エマルジョンは：

(a) 油相であって、該油相は、

(i) 式

$(T - L)_n (T)_m D$

を有する化合物であって、

式中、Tは親油性部分であり；

Lはリンカー部分であり；

Dは、室温にて約500 μg / mL未満の水中溶解度を有する治療薬化合物から誘導される治療薬部分であり；

n = 0、1、2、または3であり；

m = 0、1、2、または3であり；そして

$m + n = 1、2、または3$ であり；

該n個のT-L部分は該リンカー部分を介して該治療薬部分に共有結合され、該m個の親油性部分が該治療薬部分に共有結合される、

化合物；

(ii) 親油性媒体；

を含む、油相と；

(b) 水相と

を含む、

方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PL, JS2004/036127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D491/22	C07D407/12	C07H15/252	C07D311/72	A61K9/107
	A61K31/337	A61K31/355	A61K31/4745	A61P35/00	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D C07H A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ANSELL STEVEN M ET AL: "Synthesis and formulation of a lipophilic prodrug of paclitaxel for liposomal delivery" ABSTRACTS OF PAPERS AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 212, no. 1-2, 1996, page MEDI 48, XP009044501 &amp; 212TH AMERICAN CHEMICAL SOCIETY NATIONAL MEETING; ORLANDO, FLORIDA, USA; AUGUST 25-29, 1996 ISSN: 0065-7727 abstract</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1, 15, 20, 30, 36, 41, 47

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*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

Date of mailing of the international search report

28 February 2005

09/03/2005

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Kollmannsberger, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l	Application No.
	PL., JS2004/036127

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIU X ET AL: "A VERSATILE PRODRUG APPROACH FOR LIPOSOMAL CORE-LOADING OF WATER-INSOLUBLE CAMPTOTHECIN ANTICANCER DRUGS" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 124, no. 25, 2002, pages 7650-7651, XP001121529 ISSN: 0002-7863 the whole document	1,15,20, 30,36, 41,47
X	DALLAVALLE S ET AL: "Perspectives in camptothecin development" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 12, no. 6, 2002, pages 837-844, XP002251117 ISSN: 1354-3776 page 840 item 3.3.	1,15,20, 30,36, 41,47
X	WO 02/083067 A (CRYOLIFE, INC) 24 October 2002 (2002-10-24)  claim 5 page 19 - page 20	1,15,20, 30,36, 41,47
X	LUNDBERG B B ET AL: "A lipophilic paclitaxel derivative incorporated in a lipid emulsion for parenteral administration" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 86, no. 1, 9 January 2003 (2003-01-09), pages 93-100, XP004399001 ISSN: 0168-3659 the whole document	1,15,20, 30,36, 41,47
X	WO 97/44336 A (NEUROMEDICA, INC) 27 November 1997 (1997-11-27)  claims page 19	1,15,20, 30,36, 41,47
X	WO 97/44026 A (NEUROMEDICA, INC) 27 November 1997 (1997-11-27)  claims page 24 - page 25	1,15,20, 30,36, 41,47
X	GB 1 409 612 A (AHRENS G W) 8 October 1975 (1975-10-08) claims	1,47
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	national Application No
F.,	US2004/036127

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 008 573 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD) 5 March 1980 (1980-03-05) claims page 7	1,30,41, 47
X	GB 1 395 994 A (DELMAR CHEMICALS LTD) 29 May 1975 (1975-05-29) claims	1,47
X	DE 44 23 915 A1 (WEISCHER, CARL HEINRICH, DR., 53115 BONN, DE; OESTREICH, WOLFGANG, DR.) 11 January 1996 (1996-01-11) claims	1,30,47
X	WO 02/076970 A (SONUS PHARMACEUTICALS, INC; LAMBERT, KAREL, J; LAL, MANJARI; NIENSTEDT) 3 October 2002 (2002-10-03) claims	1,30,36
A	WO 00/71163 A (SONUS PHARMACEUTICALS, INC; LAMBERT, KAREL, J; CONSTANTINIDES, PANAYIO) 30 November 2000 (2000-11-30) claims	1-47
A	WO 99/04787 A (DANBIOSYST UK LIMITED; DAVIS, STANLEY, STEWART; HAN, JIHONG) 4 February 1999 (1999-02-04) claims	1-47

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

ational application No.  
PCT/US2004/036127

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 41-46 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In  
International Application No  
PCT/US2004/036127

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02083067	A	24-10-2002	US CA EP WO	2002187992 A1 2444264 A1 1395256 A2 02083067 A2	12-12-2002 24-10-2002 10-03-2004 24-10-2002
WO 9744336	A	27-11-1997	US AT AU AU CA DE DE DK EP ES HK JP WO	5919815 A 208382 T 720704 B2 3473497 A 2255637 A1 69708100 D1 69708100 T2 912535 T3 0912535 A1 2162681 T3 1022301 A1 2000511187 T 9744336 A1	06-07-1999 15-11-2001 08-06-2000 09-12-1997 27-11-1997 13-12-2001 11-04-2002 25-02-2002 06-05-1999 01-01-2002 03-05-2002 29-08-2000 27-11-1997
WO 9744026	A	27-11-1997	AT AU AU CA DE DE DK EP ES JP WO US	196844 T 722912 B2 3142497 A 2255615 A1 69703294 D1 69703294 T2 914116 T3 0914116 A1 2151277 T3 2000511188 T 9744026 A1 6080877 A	15-10-2000 17-08-2000 09-12-1997 27-11-1997 16-11-2000 17-05-2001 20-11-2000 12-05-1999 16-12-2000 29-08-2000 27-11-1997 27-06-2000
GB 1409612	A	08-10-1975	NONE		
EP 0008573	A	05-03-1980	JP JP JP JP JP JP JP EP WO US	1423744 C 54084034 A 62031687 B 1332237 C 54092967 A 60056156 B 0008573 A1 7900401 A1 4320141 A	15-02-1988 04-07-1979 09-07-1987 14-08-1986 23-07-1979 09-12-1985 05-03-1980 12-07-1979 16-03-1982
GB 1395994	A	29-05-1975	NONE		
DE 4423915	A1	11-01-1996	NONE		
WO 02076970	A	03-10-2002	WO	02076970 A2	03-10-2002
WO 0071163	A	30-11-2000	US AU BR CA EP JP MX WO	6660286 B1 5273200 A 0010794 A 2373994 A1 1185301 A1 2003500368 T PA01011981 A 0071163 A1	09-12-2003 12-12-2000 04-06-2002 30-11-2000 13-03-2002 07-01-2003 04-09-2003 30-11-2000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int	ional Application No
P.., JS2004/036127	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0071163	A	US	2003065024 A1	03-04-2003
		US	2003109575 A1	12-06-2003
		US	2003105156 A1	05-06-2003
		US	2003087953 A1	08-05-2003
		US	2003087954 A1	08-05-2003
		AU	7719100 A	30-04-2001
		BR	0014320 A	28-05-2002
		CA	2385989 A1	05-04-2001
		EP	1216026 A1	26-06-2002
		JP	2003513019 T	08-04-2003
		WO	0122937 A1	05-04-2001
		US	2004053993 A1	18-03-2004
		US	6479540 B1	12-11-2002
WO 9904787	A 04-02-1999	AU	8456198 A	16-02-1999
		EP	0999833 A1	17-05-2000
		WO	9904787 A1	04-02-1999
		ZA	9806645 A	24-01-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 H 15/244 (2006.01)</b>	C 0 7 H 15/244	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/704	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 K 9/107 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/107	
<b>A 6 1 K 47/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/48	

(31)優先権主張番号 60/621,655

(32)優先日 平成16年10月26日(2004.10.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,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,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チャン , ユエファ

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 1 2 , ボセル , 2 8 ティーエイチ ドライブ エスイー  
- 1 8 3 2 0

(72)発明者 ゴールド , リン シー .

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 0 3 , シアトル , エヌ . フレモント アベニュー 4  
8 0 0 , ナンバー 2 2 4

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC07 DD02 EE02 FF02 GG03 HH02

4C057 BB02 CC04 DD01 JJ47

4C062 FF21

4C063 AA01 BB08 CC79 DD72 EE01

4C076 AA17 CC27 EE59 FF34 FF68

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 CB22 EA10 GA02 GA12 MA01 MA04  
MA22 NA02 NA13 ZB26