

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-125296

(P2020-125296A)

(43) 公開日 令和2年8月20日(2020.8.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 211/36 (2006.01)	C07C 211/36	CSP 4C076
A61K 31/282 (2006.01)	A61K 31/282	4C206
A61K 47/38 (2006.01)	A61K 47/38	4H006
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/08	4H050
A61K 9/20 (2006.01)	A61K 9/20	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 171 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-59074 (P2020-59074)
 (22) 出願日 令和2年3月27日(2020.3.27)
 (62) 分割の表示 特願2016-519684 (P2016-519684)
 の分割
 原出願日 平成26年6月13日(2014.6.13)
 (31) 優先権主張番号 1781/DEL/2013
 (32) 優先日 平成25年6月14日(2013.6.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 インド(IN)

(71) 出願人 519124774
 アカマラ セラピューティクス、インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 19104 ペンシルバ
 ニア、フィラデルフィア、チェスナット
 ストリート 3411、ナンバー 602
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (72) 発明者 セングプタ シラディティア
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウ
 ォルサム サウス ストリート 606
 アpartment シー。

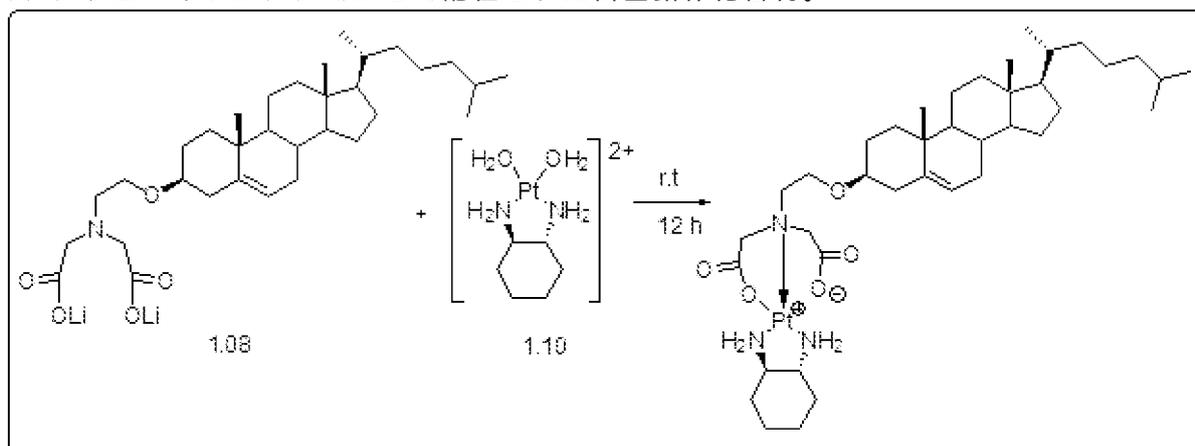
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂質ベース白金化合物およびナノ粒子

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 毒性、低い薬物放出動態、低い循環安定性等の欠点を克服した、がん化学療法における安定で強力かつより安全なナノプラチネートの提供。

【解決手段】 例えば、下式のように調整したコレステロール部位を有するリガンドとトランス-シクロヘキサジアミンとで配位された白金錯体化合物。



【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

- (a) 白金部分と；
 (b) 該白金部分に接続された脂質と

を含む化合物。

【請求項2】

カルボニル部分を含む、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

カルボニル部分が、コハク酸、マロン酸、シュウ酸、ケト酸、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるカルボン酸である、請求項2記載の化合物。

10

【請求項4】

白金原子が、共有結合、配位結合、またはそれらの組み合わせによって前記脂質に結合している、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

白金部分と脂質との間の少なくとも1つのリンカーを含む、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

以下の式(VIII)である、請求項1記載の化合物：

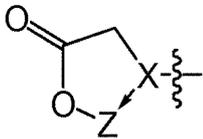
Q - リンカー - 脂質 (VIII)

式中、

Qは下記式である：

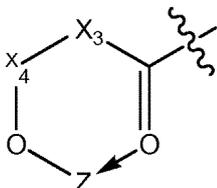
20

(i)



式中、XはNHまたはN(CH₂COO⁻)であり；Zは、白金が環の一部を形成する白金含有化合物である；

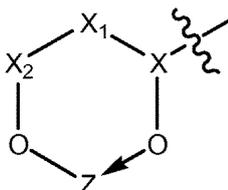
(ii)



30

式中、X₃は、(CH₂)_n、CH₂-NH、およびC₄H₈を含む群より選択され；X₄はCOまたは-CH-CH₃であり；Zは、白金が環の一部を形成する白金含有化合物であり；nは、0、1、または2である；

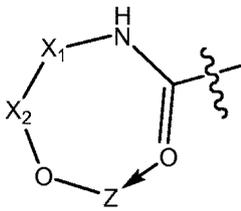
(iii)



40

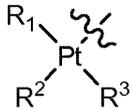
式中、Xは、S⁺、C、S⁺=O、N⁺H、およびP=Oを含む群より選択され；X₁は、-CH、-CH₂、および-CH₂Oを含む群より選択され；X₂はC=Oであり；Zは、白金が環の一部を形成する白金含有化合物である；

(iv)



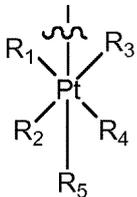
式中、 X_1 は $(CH_2)_n$ であり； X_2 は $C=O$ であり； Z は、白金が環の一部を形成する白金含有化合物であり； n は、0、1、または2である；

(v)



式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、-リンカー-脂質、またはそれらの任意の組み合わせであり、あるいは、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒に、または R_2 および R_3 はPt原子と一緒に、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、あるいは、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒に、かつ R_2 および R_3 はPt原子と一緒に、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する；あるいは

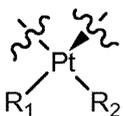
(vi)



式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、-リンカー-脂質、またはそれらの任意の組み合わせであり、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒に、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、あるいは、 R_3 および R_4 はPt原子と一緒に、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。

【請求項7】

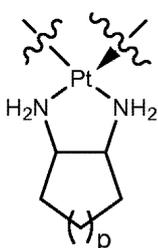
Zが



であり、 R_1 および R_2 が独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせであり、あるいは、 R_1 および R_2 がPt原子と一緒に、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

Zが



10

20

30

40

50

であり、pが、0、1、2、または3である、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

pが2である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

リンカーが以下からなる群より選択される、請求項1記載の化合物：

(i) $-X-CH_2-X_2-X_1-$ 、式中、XはNHであり； X_1 は、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 $O(CH_2)-O$ 、NH、またはOであり； X_2 は $(CH_2)_n$ または $C(O)$ であり；nは、0、1、2、3、4、または5である；

(ii) $-(CH_2)_nO-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)O-$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)NH-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NH(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_nO(O)-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)(CH_2)_mO-$ 、または $-(CH_2)_nC(O)O-$ ；式中、nおよびmは独立して0、1、2、3、4、または5である；

(iii) $-X_3-X_4X_5-X_6-$ 、式中、 X_3 は、CH、 CH_2 、またはOであり； X_4 、 X_5 、および X_6 は独立して同一であるかまたは異なっており、 $-CH_2O-$ またはOである；ならびに

(iv) (i) ~ (iii)の任意の組み合わせ。

【請求項11】

リンカーが、結合、エチレンジアミン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,3-プロパンジオール、グリシン、アラニン、 $-O-$ 、 $-CH_2O-NHCH_2CH_2NHC(O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2NHC(O)O-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2O-$ 、 $-NHCH_2C(O)-$ 、 $-NHCH_2C(O)O-$ 、 $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-NHCH_2C(O)NH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $=CH-CH=CH_2-$ 、 $=CH-CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NHC(O)CH_2-$ 、 $-NHC(O)CH_2O-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2O-$ 、 $-OC(O)CH_2-$ 、 $-OC(O)CH_2O-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$ 、 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$ 、 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)-$ 、 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)O-$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)O-$ 、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

脂質が、脂肪、ワックス、ステロール、ステロイド、胆汁酸、脂溶性ビタミン、モノグリセリド、ジグリセリド、リン脂質、糖脂質、硫脂質、アミノ脂質、色素脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質、ポリケチド、および脂肪酸、またはそれらの任意の組み合わせ、好ましくは、コレステロール、クロロギ酸コレステロール、またはその誘導体、およびそれらの任意の組み合わせより選択されるステロールより選択される、請求項1記載の化合物。

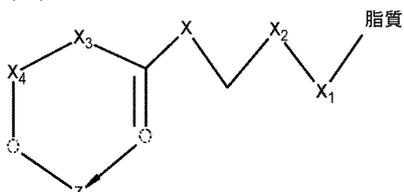
【請求項13】

脂質がコレステロールまたは α -トコフェロールである、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

下記式で表される、請求項1記載の化合物：

(i) 式I：



式中、

XはNHであり；

X_1 は、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $O-(CH_2)_n-OH$ 、 NH_2 、およびOHを含む群より選択され；

X_2 は $(CH_2)_n$ またはCOであり；

X_3 は、 $(CH_2)_n$ 、 CH_2-NH 、および C_4H_8 を含む群より選択され；

X_4 はCOまたは $-CH-CH_3$ であり；

10

20

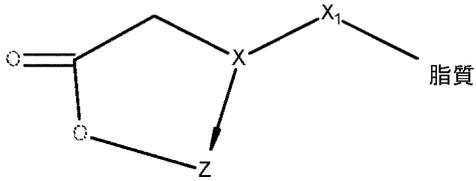
30

40

50

Zは、白金が式Iの環の一部を形成する白金含有化合物であり；
nは、0、1、または2である；

(ii) 式II:



(II)

式中、

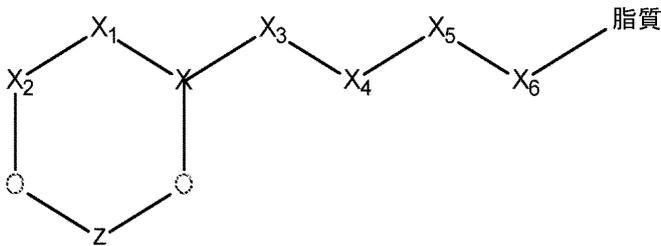
XはNHまたはN-CH₂COO⁻であり；

X₁は、-(CH₂)_nOH、-(CH₂)_nNHCOOH、-(CH₂)_nCONH(CH₂)_nOH、(CH₂)_nO(CH₂)_nOH、(CH₂)_nC=O、
-(CH₂)_nNHCO(CH₂)_nOH、および(CH₂)_n-COOHを含む群より選択され；

Zは、白金が式IIの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

nは、0、1、または2である；

(iii) 式III:



(III)

式中、

Xは、S⁺、C、S⁺=O、N⁺H、およびP=Oを含む群より選択され；

X₁は、-CH、-CH₂、および-CH₂Oを含む群より選択され；

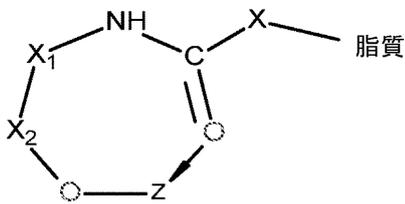
X₂はC=Oであり；

X₃は、CH、CH₂、またはOより選択され；

X₄、X₅、X₆は-CH₂OまたはOより選択され；

Zは、白金が式IIIの環の一部を形成する白金含有化合物である；

(iv) 式IV:



(IV)

式中、

XはCH₂OHであり；

X₁は(CH₂)_nであり；

X₂はC=Oであり；

Zは、白金が式IVの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

nは、0、1、または2である；

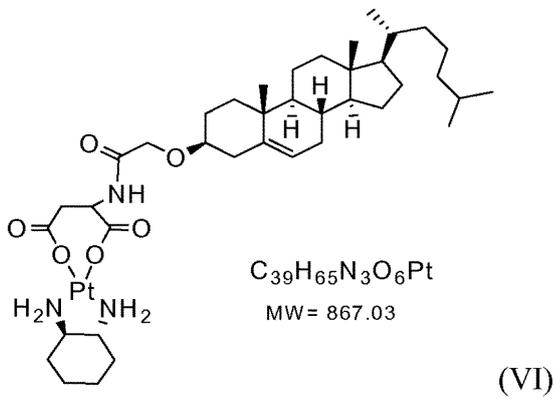
(v) 式VI:

10

20

30

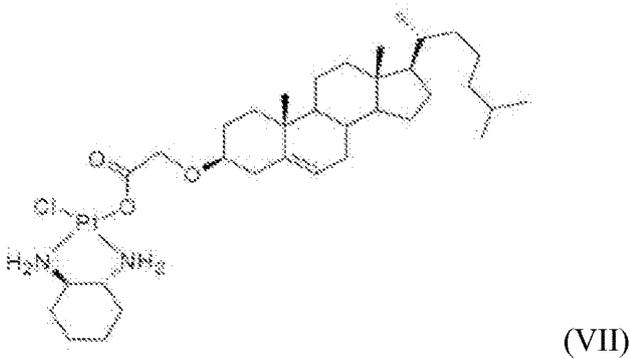
40



10

;

(vi) 式VII:

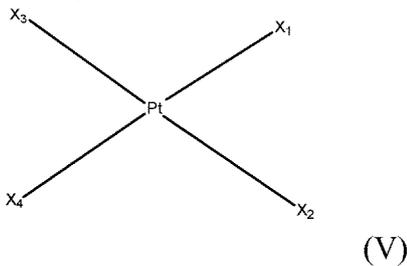


20

。

【請求項15】

式(V)の化合物:



30

式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は独立してO、P、S、Se、Cl、N、C、O-A、O-B、DACH、ハロゲン化合物、およびキレート化または非キレート化ジカルボキシラト結合基、ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択され;

AおよびBは独立してC、P、S、N、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択され;

X_4 は任意的である。

40

【請求項16】

白金部分と;

該白金に接続された脂質と

を含む化合物を調製する方法であって、

脂質と白金部分とを結合させることで該化合物を得る工程を含む、方法。

【請求項17】

(a) 脂質とリンカーとを反応させることで第1の化合物を得る工程;

(b) 任意で、工程(a)の第1の化合物とカルボニル部分とを反応させることで第2の化合物を得る工程; および

(c) 工程(a)の第1の化合物または工程(b)の第2の化合物と白金部分とを結合させること

50

で前記化合物を得る工程
をさらに含む、請求項16記載の方法。

【請求項18】

化合物が請求項1～15のいずれか一項記載の化合物である、請求項16記載の方法。

【請求項19】

- (a) 白金部分と；
(b) 該脂質に接続された脂質と

を含む化合物を含有するナノ粒子。

【請求項20】

化合物が請求項1～15のいずれか一項記載の化合物である、請求項19記載のナノ粒子。

10

【請求項21】

共脂質および/または安定剤をさらに含む、請求項19記載のナノ粒子。

【請求項22】

化合物対共脂質および/または安定剤の比が、99:1～1:99(w/w)、(mol/mol)、または(vol/vol)の範囲である、請求項21記載のナノ粒子。

【請求項23】

ナノ粒子が、大豆-ホスファチジルコリンおよび1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000]を共脂質として含み、化合物と共脂質との比が約1:1:0.01～約1:4:3の範囲である、請求項21記載のナノ粒子

20

【請求項24】

請求項19～23のいずれか一項記載のナノ粒子を含む薬学的組成物。

【請求項25】

請求項1～15のいずれか一項記載の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項26】

賦形剤が、造粒剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、甘味料、滑剤、抗接着剤、帯電防止剤、界面活性剤、抗酸化剤、ゴム、コーティング剤、着色料、香味料、コーティング剤、可塑剤、保存料、懸濁化剤、乳化剤、セルロース系植物材料、スフェロイド形成剤、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される、請求項24または25記載の薬学的組成物

30

【請求項27】

注射液剤、錠剤、凍結乾燥散剤、リポソーム懸濁液剤、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される剤形に製剤化される、請求項24または25記載の薬学的組成物

【請求項28】

対象におけるがんを処置または管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の請求項1～15のいずれか一項記載の化合物または請求項19～23のいずれか一項記載のナノ粒子を投与する段階を含む、方法。

【請求項29】

がんが、乳がん、頭頸部がん、卵巣がん、精巣がん、膵がん、口腔・食道がん、胃腸がん、肝がん、胆嚢がん、肺がん、黒色腫、皮膚がん、肉腫、血液がん、脳腫瘍、神経膠芽腫、神経外胚葉性腫瘍、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項28記載の方法。

40

【請求項30】

投与する段階が、静脈内投与、関節内投与、膵十二指腸動脈投与、腹腔内投与、肝門脈投与、筋肉内投与、またはそれらの任意の組み合わせによる、請求項28記載の方法。

【請求項31】

がん細胞中で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて増加した白金の細胞取り込みを示す、請求項19～23のいずれか一項記載のナノ粒子。

【請求項32】

50

シスプラチンまたはオキサリプラチンと同じ投与量で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて腫瘍中でより高い白金の蓄積を示す、請求項19～23のいずれか一項記載のナノ粒子。

【請求項33】

がん細胞中で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて増加した白金の細胞取り込みを示す、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項34】

シスプラチンまたはオキサリプラチンと同じ投与量で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて腫瘍中でより高い白金の蓄積を示す、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項35】

ナノ粒子を調製するための方法：

- (a)白金部分と該白金部分に接続された脂質とを含む白金化合物を提供する工程；および
(b)該化合物と共脂質とを溶媒の存在下で反応させることでナノ粒子を得る工程。

【請求項36】

白金化合物が請求項16～18のいずれか一項記載の方法に従って調製される、請求項34記載の方法。

【請求項37】

溶媒が、クロロホルム、メタノール、ジクロロメタン、エタノール、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される、請求項34または36記載の方法。

20

【請求項38】

共脂質が、s大豆ホスファチジルコリン(完全水素添加)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000]、ジオレオイルホスファチジルコリン(DOPC)、DSPE-PEG-OMe、ジオレオイルホスファチジエタノールアミン(DOPE)、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項34または36記載の方法。

【請求項39】

工程(b)が、乾燥工程、インキュベーション工程、および任意での安定剤の添加の工程をさらに含む、請求項34～38記載の方法。

【請求項40】

安定剤が、DSPE-PEG-OMe、DSPE-PEG-NH₂、PEG、無機塩、炭水化物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項39記載の方法。

30

【請求項41】

無機塩が、塩化アンモニウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項40記載の方法。

【請求項42】

炭水化物が、グルコース、デキストロース、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項40記載の方法。

【請求項43】

共脂質が、大豆ホスファチジルコリンおよび1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000]である、請求項35～42のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項44】

白金化合物と共脂質との比が約1:1:0.01～約1:4:3である、請求項35～43のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

50

本出願は、2013年6月14日出願のインド特許出願第1781/DEL/2013号の米国特許法第119(a)～119(d)条のうち1項または複数項に基づく恩典を主張し、その内容は参照により全体として本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本開示はナノテクノロジーおよびがん治療学の分野に関する。特に、本開示は、白金部分、リンカー部分、および脂質部分を含む白金系化合物、ならびに対応するそのナノ粒子に関する。本開示はさらに、前記白金系化合物、ナノ粒子、および該白金系化合物/ナノ粒子を含む組成物の合成に関する。本開示はまた、前記白金系化合物、ナノ粒子、および組成物を使用することでがんを管理する方法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

背景

がんにおけるナノテクノロジーの使用が世界的に出現している。がん治療におけるナノ粒子に関する報告はほとんどないものの、いずれも、毒性、低い薬物放出動態、低い循環安定性などの様々な欠点を有している。

【0004】

脂質ナノ粒子(例えばドキソルピシン塩酸塩のペグ化リポソーム製剤であるドキシル(Doxil))およびアルブミン複合体(例えばパクリタキセル-アルブミン複合体であるアブラキササン(Abraxane))ナノ粒子が、ヒトにおいて使用されており、改善された全身毒性プロファイルを有することが実証され、製剤化に関する特定の課題を解決することに役立つ(Ferrari M, Nature Rev. Cancer, 2005,5:161(非特許文献1))。すべてのがんのうち70%超において白金系化学療法剤が第一選択療法として使用されている。シスプラチンがcis-[Pt(NH₃)₂Cl(OH₂)]⁺およびcis-[Pt(NH₃)₂(OH₂)]²⁺の急速な形成を引き起こすことから、腎毒性が生じる。さらに、カルボプラチンおよびオキサリプラチンのアクア化が著しく遅いことから、効力が減少する。近年著しい進歩があり、Dharら(PNAS, 2008, 105, 17356(非特許文献2))は、PLGA-b-PEGナノ粒子への封入に十分な疎水性を示す白金(IV)複合体(c,t,c-[Pt(NH₃)₂(O₂CCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)₂Cl₂))を作り出した。しかし、この場合のプロドラッグは、細胞内で処理されてシスプラチンになるだろう。さらに、ポリマーへの白金の結合(例えばポリアミドアミンデンドリマー-白金複合体)に基づく代替戦略によって、遊離シスプラチンに比べて細胞毒性が200～550倍減少した。これはポリマーと白金との間の強力な結合の結果であった(J Pharm Sci, 2009, 98, 2299(非特許文献3))。別の例は、カルボプラチンよりも効力が低いN-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド共重合体結合白金であるAP5280である。ここで白金は、テトラペプチドスパーサーのCOOH末端グリシンに結合したアミノマロン酸キレート化剤によって保持されている(Clin Can Res, 2004, 10, 3386(非特許文献4); Eur J Can, 2004, 40, 291(非特許文献5))。

20

30

【0005】

さらに、WO 2010/091192 A2(Senguptaら)(特許文献1)では、共重合体骨格、該骨格に共有結合的に連結された複数の側鎖、および該骨格に解離可能に連結された複数の白金化合物を含む、生体適合性の結合型ポリマーナノ粒子が開示されている。この開示はさらに、白金化合物がジカルボニル化合物に解離可能に連結されたジカルボニル-脂質化合物に関する。

40

【0006】

しかし、現在使用されているナノ粒子には様々な欠点が伴っている。本開示は、先行技術の欠点を克服すること、およびがん化学療法における安定で強力かつより安全なナノプラチネートを提供することを目的とする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】WO 2010/091192 A2

50

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Ferrari M, Nature Rev. Cancer, 2005,5:161

【非特許文献2】PNAS, 2008, 105, 17356

【非特許文献3】J Pharm Sci, 2009, 98, 2299

【非特許文献4】Clin Can Res, 2004, 10, 3386

【非特許文献5】Eur J Can, 2004, 40, 291

【発明の概要】

【0009】

概要

10

一局面では、本開示は、(a) 白金部分と；(b) 該白金部分に接続された脂質とを含む化合物を提供する。いくつかの態様では、化合物は式(VIII)を有する：

Q-リンカー-脂質 (VIII)

式中、

Qは白金含有部分であり、リンカーは白金原子への少なくとも1個の結合を有する。

【0010】

本開示はまた、本明細書に開示されるPt-脂質分子を得る方法を提供する。したがって、一局面では、本開示は、(a) 白金部分と、該白金部分に接続された脂質とを含む化合物を得る方法であって、脂質と白金部分とを結合させることで該化合物を得る工程を含む方法を提供する。

20

【0011】

本開示はまた、本明細書に開示される1個または複数のPt-脂質分子を含むナノ粒子などの粒子を提供する。したがって、一局面では、本開示は、(a) 白金部分と；(b) 該白金部分に接続された脂質とを含む白金系化合物を含む、例えばナノ粒子であるがそれに限定されない粒子を提供する。

【0012】

本開示はまた、上記で開示された化合物もしくは上記で開示されたナノ粒子、またはそれらの組み合わせを薬学的に許容される賦形剤と共に含む、薬学的組成物；および、がんを管理または処置する方法であって、それを必要とする対象に上記で開示された化合物もしくは上記で開示されたナノ粒子、または上記で開示された組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

本発明を容易に理解および実施することができるように、ここで、添付の図面を参照して示される例示的態様を参照する。図面は、以下の詳細な説明と共に、本明細書に組み込まれかつ本明細書の一部を形成するものであり、本開示の態様をさらに示しかつ本開示の様々な原理および利点を説明するという役割を果たす。

【0014】

【図1A】カルバメート結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物(式I)(化合物1、2、および3)の合成手順を示す。試薬および条件：a) エチレンジアミン(20当量)、乾燥DCM、0 ~ 室温(RT)、24時間；b) 無水コハク酸、DCM、ピリジン、室温、24時間；c) マロン酸モノエチルエステル、DCM、EDCI、HOBt、室温、24時間；d、d') LiOH、THF、H₂O、3時間、室温；e) シュウ酸モノエチルエステル、DCM、EDCI、HOBt、室温、24時間。

40

【図1B】カルバメート結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物(式I)(化合物1、2、および3)の合成手順を示す。試薬および条件：f) AgNO₃、H₂O、室温、24時間。

【図1C】カルバメート結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物(式I)(化合物1、2、および3)の合成手順を示す。試薬および条件：g、g'、g'') DMF、H₂O、室温、24時間。

【図2A】エーテル結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物(式I)(化合物6

50

、4、および5)の合成手順を示す。試薬および条件: a) TsCl、乾燥DCM、ピリジン、室温、6時間; b) エチレングリコール、ジオキサン、還流、4時間; c) TsCl、DCM、ピリジン、室温、6時間; d) NaN_3 、DMF、3時間、室温; e) PPh_3 、THF、 H_2O 、室温、4時間; f) 無水コハク酸、DCM、ピリジン、室温、24時間; g) マロン酸モノエチルエステル、DCM、EDCI、HOBt、室温、24時間; h、h') LiOH、THF、 H_2O 、3時間、室温; i) シュウ酸モノエチルエステル、DCM、EDCI、HOBt、室温、24時間。

【図2B】エーテル結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物(式I)(化合物6、4、および5)の合成手順を示す。試薬および条件: j) AgNO_3 、 H_2O 、室温、24時間。

【図2C】エーテル結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物(式I)(化合物6、4、および5)の合成手順を示す。試薬および条件: k、k'、k'') DMF、 H_2O 、室温、24時間。

【図3A】式IIIの化合物の合成手順を示す。図3Aは化合物32(R = コレステロールまたは他の脂質)の合成を表す。

【図3B】式IIIの化合物の合成手順を示す。図3Bは化合物33(R = コレステロールまたは他の脂質)の合成を表す。

【図3C】式IIIの化合物の合成手順を示す。図3Cは化合物34(R = コレステロールまたは他の脂質)の合成を表す。

【図3D】式IIIの化合物の合成手順を示す。図3Dは化合物35(R = コレステロールまたは他の脂質)の合成を表す。

【図3E】式IIIの化合物の合成手順を示す。図3Eは化合物36(R = コレステロールまたは他の脂質)の合成を表す。

【図4A】式IIの化合物の合成手順を示す。図4Aは化合物38の合成を表す。

【図4B】式IIの化合物の合成手順を示す。図4Bは化合物39の合成を表す。

【図4C】式IIの化合物の合成手順を示す。図4Cは化合物40の合成を表す。

【図4D】式IIの化合物の合成手順を示す。図4Dは化合物41の合成を表す。

【図4E】式IIの化合物の合成手順を示す。図4Eは化合物42の合成を表す。

【図5】ナノ粒子の物理化学的特性評価を示す。粒径分布を示すDLSプロットが表される。

【図6A】合成されたコレステロール-オキサリプラチンナノ粒子組成物のインビトロ特性評価を示す。グラフは、MTTアッセイを使用して測定された、4T1(乳がん細胞系)(図6A)がん細胞の細胞生存率に対する異なるコレステロール-オキサリプラチンナノ粒子組成物およびオキサリプラチン(対照)の濃度効果を示す。X軸は白金の当量濃度を示す。

【図6B】合成されたコレステロール-オキサリプラチンナノ粒子組成物のインビトロ特性評価を示す。グラフは、MTTアッセイを使用して測定された、HeLa(子宮頸がん細胞系)(図6B)がん細胞の細胞生存率に対する異なるコレステロール-オキサリプラチンナノ粒子組成物およびオキサリプラチン(対照)の濃度効果を示す。X軸は白金の当量濃度を示す。

【図6C】合成されたコレステロール-オキサリプラチンナノ粒子組成物のインビトロ特性評価を示す。グラフは、MTTアッセイを使用して測定された、LLC(肺がん細胞系)(図6C)がん細胞の細胞生存率に対する異なるコレステロール-オキサリプラチンナノ粒子組成物およびオキサリプラチン(対照)の濃度効果を示す。X軸は白金の当量濃度を示す。

【図7A】本明細書に開示されるいくつかの例示的化合物のMTTアッセイ結果を示す。様々なヒトがん細胞系について調査した例示的化合物の活性に関するMTTアッセイのグラフ表示。MTTアッセイは、試験した様々な例示的化合物について細胞生存率の減少を示す。細胞系中で試験した化合物/オキサリプラチンの IC_{50} 値も細胞生存率曲線として対応する色で共に示される。

【図7B】本明細書に開示されるいくつかの例示的化合物のMTTアッセイ結果を示す。様々なヒトがん細胞系について調査した例示的化合物の活性に関するMTTアッセイのグラフ表示。MTTアッセイは、試験した様々な例示的化合物について細胞生存率の減少を示す。細胞系中で試験した化合物/オキサリプラチンの IC_{50} 値も細胞生存率曲線として対応する色で共に示される。

10

20

30

40

50

【図7C】本明細書に開示されるいくつかの例示的化合物のMTTアッセイ結果を示す。様々なヒトがん細胞系について調査した例示的化合物の活性に関するMTTアッセイのグラフ表示。MTTアッセイは、試験した様々な例示的化合物について細胞生存率の減少を示す。細胞系中で試験した化合物/オキサリプラチンの IC_{50} 値も細胞生存率曲線として対応する色で共に示される。

【図7D】本明細書に開示されるいくつかの例示的化合物のMTTアッセイ結果を示す。様々なヒトがん細胞系について調査した例示的化合物の活性に関するMTTアッセイのグラフ表示。MTTアッセイは、試験した様々な例示的化合物について細胞生存率の減少を示す。細胞系中で試験した化合物/オキサリプラチンの IC_{50} 値も細胞生存率曲線として対応する色で共に示される。

【図7E】本明細書に開示されるいくつかの例示的化合物のMTTアッセイ結果を示す。様々なヒトがん細胞系について調査した例示的化合物の活性に関するMTTアッセイのグラフ表示。MTTアッセイは、試験した様々な例示的化合物について細胞生存率の減少を示す。細胞系中で試験した化合物/オキサリプラチンの IC_{50} 値も細胞生存率曲線として対応する色で共に示される。

【図7F】本明細書に開示されるいくつかの例示的化合物のMTTアッセイ結果を示す。様々なヒトがん細胞系について調査した例示的化合物の活性に関するMTTアッセイのグラフ表示。MTTアッセイは、試験した様々な例示的化合物について細胞生存率の減少を示す。細胞系中で試験した化合物/オキサリプラチンの IC_{50} 値も細胞生存率曲線として対応する色で共に示される。

【図8】白金化合物の細胞取り込みを示す。細胞を $50\ \mu\text{M}$ 濃度の白金化合物と共に5時間インキュベートした。細胞に蓄積された白金の量をAASによって測定し、細胞 10^5 個当たりの蓄積された白金のngとして表した。

【図9】腫瘍中の白金分布を示す。腫瘍中の総白金含有量をAASによって測定し、腫瘍1mg当たりの蓄積された白金のngとして表した。

【発明を実施するための形態】

【0015】

詳細な説明

いくつかの態様では、(a) 白金部分と；(b) 該白金部分に接続された少なくとも1つのリンカーと；(c) 該リンカーに接続された脂質とを含む白金系化合物が開示される。

【0016】

本明細書に開示される化合物では、白金部分は直接またはリンカー分子によって脂質分子に連結されている。いくつかの態様では、白金部分はリンカー分子によって脂質分子に連結されている。例えば、リンカーの存在は、ジカルボニル分子(白金部分と連結するための)と脂質分子とを接続するカルバメート結合および/またはエーテル結合を与えることができる。本開示のいくつかの他の態様では、白金部分は脂質分子に直接接続されている。カルバメート結合および/またはエーテル結合を与えるすべてのありうるリンカー分子は本開示の一部を形成する。

【0017】

いくつかの態様では、本明細書に開示される白金系化合物は式(VIII)の化合物である：

Q-リンカー-脂質 (VII)

式中、

Qは白金含有部分であり、リンカーは白金原子への少なくとも1個の結合を有する。

【0018】

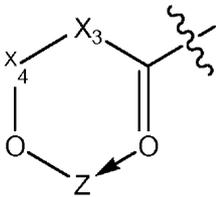
本明細書に記載の様々な局面のいくつかの態様では、Qは下記式である：

10

20

30

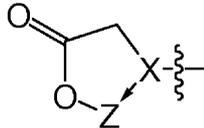
40



式中、 X_3 は、 $(CH_2)_n$ 、 CH_2-NH 、および C_4H_8 を含む群より選択され； X_4 はCOまたは $-CH-CH_3$ であり； Z は、白金が環の一部を形成する白金含有化合物であり； n は、0、1、または2である。

【0019】

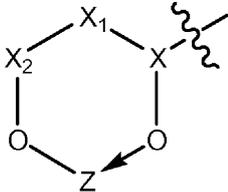
本明細書に記載の様々な局面のいくつかの態様では、 Q は下記式である：



式中、 X はNHまたは $N(CH_2COO^-)$ であり； Z は、白金が環の一部を形成する白金含有化合物である。

【0020】

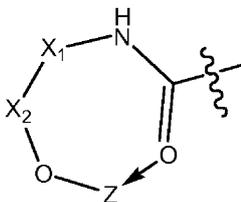
本明細書に記載の様々な局面のいくつかの態様では、 Q は下記式である：



式中、 X は、 S^+ 、 C 、 $S^+=O$ 、 N^+H 、および $P=O$ を含む群より選択され； X_1 は、 $-CH$ 、 $-CH_2$ 、および $-CH_2O$ を含む群より選択され； X_2 は $C=O$ であり； Z は、白金が環の一部を形成する白金含有化合物である。

【0021】

本明細書に記載の様々な局面のいくつかの態様では、 Q は下記式である：



式中、 X_1 は $(CH_2)_n$ であり； X_2 は $C=O$ であり； Z は、白金が環の一部を形成する白金含有化合物であり； n は、0、1、または2である。

【0022】

本明細書に開示される様々な局面のいくつかの態様では、白金は独特のO-Ptモノカルボキシラト共有結合および $=O$ Pt配位結合によって脱離基に配位されている。さらに、本開示はまた、白金がO-Ptモノカルボキシラトまたはジカルボキシラト共有結合によって脱離基に配位された白金系化合物を開示する。

【0023】

本明細書に開示される様々な局面のいくつかの態様では、白金部分は白金(II)化合物または白金(IV)化合物である。いくつかの態様では、白金(II)化合物はDACH-白金、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、パラプラチン、サトラプラチン、およびそれらの様々な組み合わせを含む群より選択される。いくつかの態様では、白金含有化合物はPt(II)化合物、Pt(IV)化合物、またはハロゲン化物含有白金化合物である。好ましい態様では、白金化合物はオキサリプラチンである。

10

20

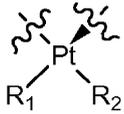
30

40

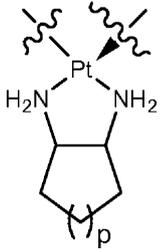
50

【 0 0 2 4 】

いくつかの態様では、Zは下記式である：



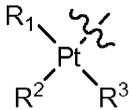
式中、 R_1 および R_2 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。いくつかの態様では、Zは下記式である：



式中、 p は、0、1、2、または3である。一態様では、 p は2である。

【 0 0 2 5 】

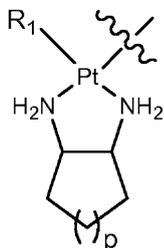
いくつかの態様では、Zは下記式である：



式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、-リンカー-脂質、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、または R_2 および R_3 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。一態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、かつ R_2 および R_3 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 2 6 】

いくつかの態様では、Zは



であり、 R_1 は、ハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせであり； p は、0、1、2、または3である。これに関するいくつかのさらなる態様では、 R_1 は、ハロゲン、-Cl、-NCS、-O=S(CH₃)₂、-SCH₃、または-リンカー-脂質である。一態様では、 p は2である。

【 0 0 2 7 】

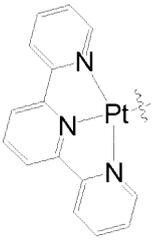
いくつかの態様では、Zは

10

20

30

40

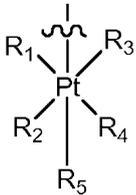


である。

【 0 0 2 8 】

いくつかの態様では、Zは下記式である：

10

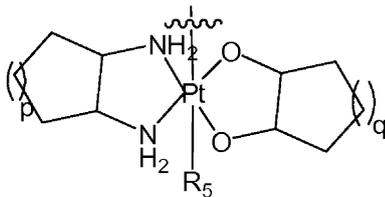


式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、-リンカー-脂質、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。一態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、 R_3 および R_4 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。いくつかの態様では、 R_5 はOH、 $OC(O)CH_3$ 、または $OC(O)$ -フェニルである。

20

【 0 0 2 9 】

いくつかの態様では、Zは下記式である：

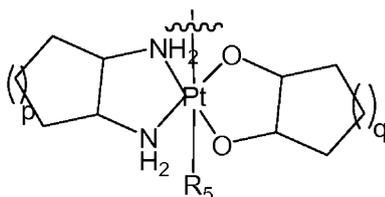


30

式中、 p および q は独立して0、1、2、または3である。いくつかの態様では、 p は2である。いくつかの態様では、 q は2である。一態様では、 p および q はいずれも2である。

【 0 0 3 0 】

一態様では、Zは下記式である：



40

式中、 p および q はいずれも2であり； R_5 はOH、 $OC(O)CH_3$ 、または $OC(O)$ -フェニルである。

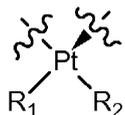
【 0 0 3 1 】

いくつかの態様では、白金(II)化合物は、白金に直接連結された少なくとも2個の窒素原子を含む。さらなる態様では、2個の窒素原子は、置換されていてもよいリンカー、例えば非環状または環状リンカーによって互いに連結されている。環状リンカーとは、少なくとも1個の環構造を含む連結部分を意味する。環状リンカーはアリール、ヘテロアリール、シクリル、またはヘテロシクリルでありうる。

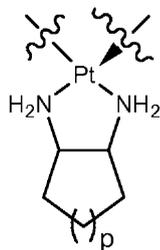
50

【 0 0 3 2 】

いくつかの態様では、Qは下記式である：



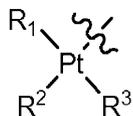
式中、 R_1 および R_2 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。いくつかの態様では、Qは下記式である：



式中、 p は、0、1、2、または3である。一態様では、 p は2である。

【 0 0 3 3 】

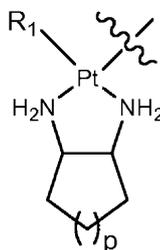
いくつかの態様では、Qは下記式である：



式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、または R_2 および R_3 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。一態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、かつ R_2 および R_3 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 3 4 】

いくつかの態様では、Qは



であり、 R_1 は、ハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせであり； p は、0、1、2、または3である。これに関するいくつかのさらなる態様では、 R_1 は、ハロゲン、 $-Cl$ 、 $-NCS$ 、 $-O=S(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、または-リンカー-脂質である。一態様では、 p は2である。

【 0 0 3 5 】

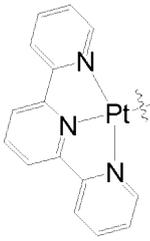
いくつかの態様では、Qは

10

20

30

40

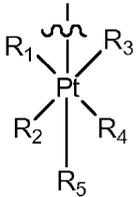


である。

【 0 0 3 6 】

いくつかの態様では、Qは下記式である：

10

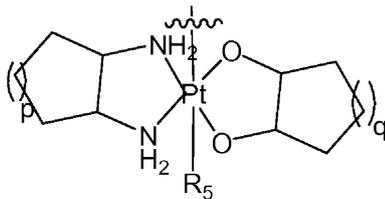


式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。いくつかの態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。一態様では、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、 R_3 および R_4 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。いくつかの態様では、 R_5 は、OH、OC(O)CH₃、またはOC(O)-フェニルである。

20

【 0 0 3 7 】

いくつかの態様では、Qは下記式である：

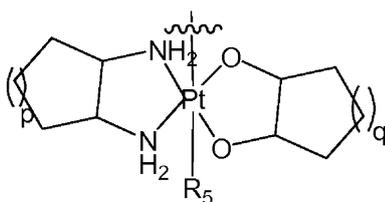


30

式中、 p および q は独立して0、1、2、または3である。いくつかの態様では、 p は2である。いくつかの態様では、 q は2である。一態様では、 p および q はいずれも2である。

【 0 0 3 8 】

一態様では、Qは下記式である：



40

式中、 p および q はいずれも2であり； R_5 は、OH、OC(O)CH₃、またはOC(O)-フェニルである。

【 0 0 3 9 】

「脂質」という用語は通常の意味で使用され、最短で約2個の炭素原子から最長で約28個の炭素原子までの、変動する鎖長の化合物を含む。さらに、化合物は飽和でも不飽和でもよく、直鎖または分岐鎖の形態でも非縮合環構造または縮合環構造の形態でもよい。例示的な脂質としては、脂肪、ワックス、ステロール、ステロイド、胆汁酸、脂溶性ビタミン

50

ン(A、D、E、およびKなどの)、モノグリセリド、ジグリセリド、リン脂質、糖脂質、硫脂質、アミノ脂質、色素脂質(リポクローム)、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質、ポリケチド、ならびに脂肪酸が挙げられるがそれに限定されない。

【0040】

脂質は、非限定的に、ステロール脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、グリセロ脂質(例えばモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド)、リン脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質、ポリケチド、ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択することができる。脂質は多価不飽和脂肪酸または脂肪アルコールでありうる。本明細書において使用される「多価不飽和脂肪酸」または「多価不飽和脂肪アルコール」という用語は、その炭化水素鎖中に2個以上の炭素-炭素二重結合を有する脂肪酸または脂肪アルコールを意味する。また、脂質は高度不飽和脂肪酸または脂肪アルコールでありうる。本明細書において使用される「高度多価不飽和脂肪酸」または「高度多価不飽和脂肪アルコール」という用語は、少なくとも18個の炭素原子および少なくとも3個の二重結合を有する脂肪酸または脂肪アルコールを意味する。脂質は3脂肪酸でありうる。本明細書において使用される「3脂肪酸」という用語は、その1番目の二重結合が、酸基とは反対側の末端から3番目の炭素-炭素結合において生じる多価不飽和脂肪酸を意味する。

10

【0041】

いくつかの態様では、脂質は以下からなる群より選択することができる：ジカプリル酸/ジカプリン酸1,3-プロパンジオール；10-ウンデセン酸；1-ドトリアコンタノール；1-ヘプタコサノール；1-ノナコサノール；2-エチルヘキサノール；アンドロスタン；アラキジン酸；アラキドン酸；アラキジルアルコール；ベヘン酸；ベヘニルアルコール；Capmul MCM C10；カプリン酸；カプリックアルコール；カプリルアルコール；カプリル酸；飽和脂肪アルコールC12~C18のカプリル酸/カプリン酸エステル；カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド；セラミドホスホリルコリン(スフィンゴミエリン、SPH)；セラミドホスホリルエタノールアミン(スフィンゴミエリン、Cer-PE)；セラミドホスホリルグリセロール；セロプラスチン酸；セロチン酸；セロチン酸；セリルアルコール；セテアリアルアルコール；Ceteth-10；セチルアルコール；コラン；コレスタン；コレステロール；cis-11-エイコセン酸；cis-11-オクタデセン酸；cis-13-ドコセン酸；クルイチル(cluytyl)アルコール；コエンザイムQ10(CoQ10)；ジホモ-リノレン酸；ドコサヘキサエン酸；卵レシチン；エイコサペンタエン酸；エイコセン酸；エライジン酸；エライドリノレニルアルコール；エライドリノレイルアルコール；エライジルアルコール；エルカ酸；エルシルアルコール；エストラン；ジステアリン酸エチレングリコール(EGDS)；ゲダ酸；カプリルアルコール；グリセロールジステアレート(I型)EP(Precirol A TO 5)；グリセロールトリカプリレート/カプレート；グリセロールトリカプリレート/カプレート(CAPTEX(登録商標)355 EP/NF)；グリセリルモノカプリレート(Capmul MCM C8 EP)；グリセリルトリアセテート；グリセリルトリカプリレート；グリセリルトリカプリレート/カプレート/ラウレート；グリセリルトリカプリレート/トリカプレート；グリセリルトリパルミテート(トリパルミチン)；ヘントリアコンチル酸；ヘンイコシルアルコール；ヘンイコシル酸；ヘプタコシル酸；ヘプタデカン酸；ヘプタデシルアルコール；ヘキサトリアコンチル酸；イソステアリン酸；イソステアリアルアルコール；ラッセル酸；ラウリン酸；ラウリルアルコール；リグノセリン酸；リグノセリルアルコール；リノエライジン酸；リノール酸；リノレニルアルコール；リノレイルアルコール；マルガリン酸；ミード(Mead)；メリシン酸；メリシルアルコール；モンタン酸；モンタニルアルコール；ミリスルアルコール；ミリスチン酸；ミリストレイン酸；ミリスチルアルコール；ネオデカン酸；ネオヘプタン酸；ネオノナン酸；ネルボン酸；ノナコシル酸；ノナデシルアルコール；ノナデシル酸；ノナデシル酸；オレイン酸；オレイルアルコール；パルミチン酸；パルミトレイン酸；パルミトレイルアルコール；ペラルゴン酸；ペラルゴンアルコール；ペンタコシル酸；ペンタデシルアルコール；ペンタデシル酸；ホスファチジン酸(ホスファチジ

20

30

40

50

ン酸(phosphatidate)、PA); ホスファチジルコリン(レシチン、PC); ホスファチジルエタノールアミン(セファリン、PE); ホスファチジルイノシトール(PI); ホスファチジルイノシトールビスリン酸(PIP2); ホスファチジルイノシトールリン酸(PIP); ホスファチジルイノシトール三リン酸(PIP3); ホスファチジルセリン(PS); ジステアリン酸ポリグリセリル-6; プレゲナン; ジカプリン酸プロピレングリコール; ジカプリロカプリン酸プロピレングリコール; ジカプリロカプリン酸プロピレングリコール; フィリン酸; リシノール酸; リシノレイルアルコール; サビエン酸; 大豆レシチン; ステアリン酸; ステアリドン酸; ステアリルアルコール; トリコシル酸; トリデシルアルコール; トリデシル酸; トリオレイン; ウンデシルアルコール; ウンデシレン酸; ウンデシル酸; バクセン酸; -リノレン酸; -リノレン酸; 10-ウンデセン酸、アダパレン、アラキジン酸、アラキドン酸、ベヘン酸、酪酸、カプリン酸、カプリル酸、セロチン酸、cis-11-エイコセン酸、cis-11-オクタデセン酸、cis-13-ドコセン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、エライジン酸、エルカ酸、ヘンイコシル酸、ヘプタコシル酸、ヘプタデカン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、リゲノセリン酸、リノエライジン酸、リノール酸、モンタン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、ネオデカン酸、ネオヘプタン酸、ネオノナン酸、ノナデシル酸、オレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ペラルゴン酸、ペンタコシル酸、ペンタデシル酸、リシノール酸(例えばリシノール酸亜鉛)、サビエン酸、ステアリン酸、トリコシル酸、トリデシル酸、ウンデシレン酸、ウンデシル酸、バクセン酸、吉草酸、-リノレン酸、-リノレン酸の脂肪酸塩; ならびにそれらの任意の組み合わせ。

10

20

【0042】

いくつかの態様では、脂質はコレステロールまたは トコフェロールである。

【0043】

本明細書において使用される「リンカー」という用語は、化合物の2つの部分を接続する有機部分を意味する。通常、リンカーは、直接結合、あるいは、酸素もしくは硫黄などの原子、 NR^1 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NH などの単位、または、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロシクリルアルキニル、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルヘテロアリールなどの原子鎖を含み、ここで1個または複数のメチレンは O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 NR^1 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 SO_2NH 、開裂可能な連結基、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換複素環で割り込まれているかまたはそれを末端としていてもよく; 式中、 R^1 は水素、脂肪族、または置換脂肪族である。

30

40

【0044】

いくつかの態様では、リンカーは分岐リンカーである。分岐リンカーの分岐点は少なくとも三価でありうるが、四価、五価、もしくは六価原子、またはそのような複数価を示す

50

基であってもよい。いくつかの態様では、分岐点は-N、-N(Q)-C、-O-C、-S-C、-SS-C、-C(O)N(Q)-C、-OC(O)N(Q)-C、-N(Q)C(O)-C、または-N(Q)C(O)O-Cであり；式中、Qは出現するごとに独立してHまたは置換されていてもよいアルキルである。いくつかの態様では、分岐点はグリセリンまたはその誘導体である。

【0045】

開裂可能な連結基とは、細胞外では十分に安定であるが、標的細胞への進入の時点で開裂して、リンカーと一緒に保持する2つの部分を放出する、基のことである。好ましい態様では、開裂可能な連結基は、対象の血液もしくは血清中、または第2の参照条件下(血液もしくは血清中に見られる条件を模倣もしくは代表するように例えば選択されうる条件下)よりも少なくとも10倍、好ましくは少なくとも100倍速やかに、標的細胞中または第1の参照条件下(細胞内条件を模倣もしくは代表するように例えば選択されうる条件下)で開裂する。

10

【0046】

開裂可能な連結基は、開裂作用因子、例えばpH、酸化還元電位、または分解性分子の存在に影響されやすい。一般に、開裂作用因子は、血清または血液中よりも細胞内において、より高いレベルまたは活性でより多く流布しているかまたは見られる。そのような分解性作用物質の例としては、酸化還元開裂可能な連結基を還元によって分解可能な、細胞中に存在する酸化酵素もしくは還元酵素、またはメルカプタンなどの還元作用物質を例えば含む、特定の基質について選択されたかまたは基質特異性を有さない酸化還元作用物質；エステラーゼ；アミダーゼ；酸性環境を作り出すことができるエンドソームまたは作用物質、例えば5以下のpHを生じさせるもの；酸開裂可能な連結基の加水分解または分解を一般的な酸として作用することで行うことができる酵素、すなわちペプチダーゼ(基質特異的でありうる)およびプロテアーゼ、ならびにホスファターゼが挙げられる。

20

【0047】

リンカーは、特定の酵素によって開裂可能である開裂可能な連結基を含みうる。リンカーに組み込まれた開裂可能な連結基の種類は、標的とすべき細胞に依存しうる。例えば、肝臓を標的指向するリガンドは、エステル基を含むリンカーを通じてカチオン性脂質に連結されうる。肝細胞はエステラーゼに富んでおり、したがってリンカーは、エステラーゼリッチではない細胞型中よりも肝細胞中でより効率的に開裂する。エステラーゼに富んだ他の細胞型としては肺細胞、腎皮質細胞、および精巣細胞が挙げられる。肝細胞および滑膜細胞などのペプチダーゼに富んだ細胞型を標的とする際に、ペプチド結合を含有するリンカーを使用することができる。

30

【0048】

いくつかの態様では、開裂可能な連結基は、細胞中(または細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下)において、血液もしくは血清中(または細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下)に比べて少なくとも1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍速やかに開裂する。いくつかの態様では、開裂可能な連結基は、血液中(または細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下)において、細胞中(または細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下)に比べて90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、5%未満、または1%未満開裂する。

40

【0049】

例示的な開裂可能な連結基としては酸化還元開裂可能な連結基(例えば-S-S-および-C(R)₂-S-S-、式中、RはHまたはC₁~C₆アルキルであり、少なくとも一方のRはCH₃またはCH₂CH₃などのC₁~C₆アルキルである)；開裂可能なホスフェート系連結基(例えば-O-P(O)(OR)-O-、-O-P(S)(OR)-O-、-O-P(S)(SR)-O-、-S-P(O)(OR)-O-、-O-P(O)(OR)-S-、-S-P(O)(OR)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(OR)-O-、-O-P(O)(R)-O-、-O-P(S)(R)-O-、-S-P(O)(R)-O-、-S-P(S)(R)-O-、-S-P(O)(R)-S-、-O-P(S)(R)-S-、-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O-、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(

50

O)(H)-S-、および-O-P(S)(H)-S-、式中、Rは置換されていてもよい直鎖状または分岐状の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである); 酸開裂可能な連結基(例えばヒドラゾン、エステル、ならびにアミノ酸、-C=NN-、および-OC(O)-のエステル); 開裂可能なエステル系連結基(例えば-C(O)O-); 開裂可能なペプチド系連結基(例えば、細胞中でペプチダーゼおよびプロテアーゼなどの酵素によって開裂する連結基、例えば-NHCHR^AC(O)NHCHR^BC(O)-、式中、R^AおよびR^Bは2個の隣接するアミノ酸のR基である)が挙げられるがそれに限定されない。開裂可能なペプチド系連結基は2個以上のアミノ酸を含む。いくつかの態様では、ペプチド系開裂連結基は、細胞中に見られるペプチダーゼまたはプロテアーゼの基質であるアミノ酸配列を含む。

【0050】

10

いくつかの態様では、酸で開裂可能な連結基は、約6.5以下(例えば約6.5、6.0、5.5、5.0、もしくはそれ以下)のpHを有する酸性環境下で、または一般的な酸として作用しうる酵素などの作用物質によって開裂可能である。

【0051】

本発明のリンカーは、2個以上の例えばエチレンジアミン、エチレングリコール、グリシン、 α -アラニン、および分子量約44~約200kDのポリエチレングリコール(PEG)などの炭素分子を含む、部分を含む。さらに、白金部分および/または脂質が、リンカー分子に連結するための官能基を含むように修飾されうることを、本開示から理解すべきである。

【0052】

本明細書に開示される様々な局面のいくつかの態様では、リンカーは-X-CH₂-X₂-X₁-であり、式中、XはNHであり; X₁は、C(O)O、C(O)NH、O(CH₂)-O、NH、またはOであり; X₂は(CH₂)_nまたはC(O)であり; nは、0、1、2、3、4、または5である。

20

【0053】

いくつかの他の態様では、リンカーは、-(CH₂)_nO-、-(CH₂)_nNHC(O)O-、-(CH₂)_nOC(O)NH-、-(CH₂)_nC(O)NH(CH₂)_mO-、-(CH₂)_nO(CH₂)_mO-、-(CH₂)_nO(O)-、-(CH₂)_nNHC(O)(CH₂)_mO-、または-(CH₂)_nC(O)O-であり; nおよびmは独立して0、1、2、3、4、または5である。

【0054】

さらにいくつかの他の態様では、リンカーは-X₃-X₄X₅-X₆-であり、式中、X₃は、CH、CH₂、またはOであり; X₄、X₅、およびX₆は独立して同一であるかまたは異なっており、-CH₂O-またはOである。

30

【0055】

さらにいくつかの他の態様では、リンカーは-CH₂O-である。

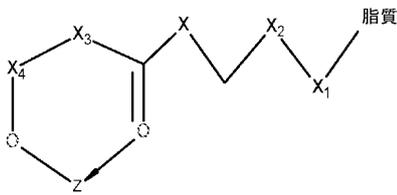
【0056】

いくつかの態様では、リンカーは、結合、-O-、NHCH₂CH₂NHC(O)-、-NHCH₂CH₂NHC(O)O-、-NHCH₂CH₂-、-NHCH₂CH₂O-、-NHCH₂C(O)-、-NHCH₂C(O)O-、-NHCH₂C(O)OCH₂CH₂CH₂-、-NHCH₂C(O)OCH₂CH₂CH₂O-、-NHCH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂NHC(O)-、-CH₂CH₂NHC(O)O-、-CH₂CH₂O-、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂-、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂O-、-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂CH₂O-、-CH₂C(O)-、-CH₂C(O)O-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂O-、=CH-CH=CH₂-、=CH-CH=CHCH₂O-、-CH=CHCH₂-、-CH=CHCH₂O-、-OCH₂CH₂O-、-CH₂-、-CH₂O-、-NHC(O)CH₂-、-NHC(O)CH₂O-、-C(O)CH₂-、-C(O)CH₂O-、-OC(O)CH₂-、-OC(O)CH₂O-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂O-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHC(H₂)CH₂O-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)O-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)O-、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

40

【0057】

いくつかの態様では、本明細書に開示される白金系化合物は式(1)で表される:



(I)

式中、

XはNHであり；

X₁は、COOH、CONH₂、O-(CH₂)_n-OH、NH₂、およびOHを含む群より選択され；

X₂は(CH₂)_nまたはCOであり；

X₃は、(CH₂)_n、CH₂-NH、およびC₄H₈を含む群より選択され；

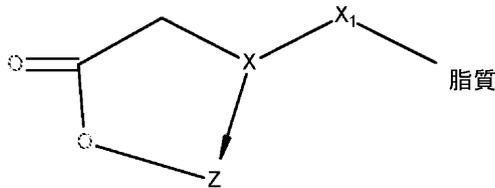
X₄はCOまたは-CH-CH₃であり；

Zは、白金が式Iの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

Nは、0、1、または2である。

【0058】

いくつかの他の態様では、本明細書に開示される白金系化合物は式(II)で表される：



(II)

式中、

XはNHまたはN-CH₂COO⁻であり；

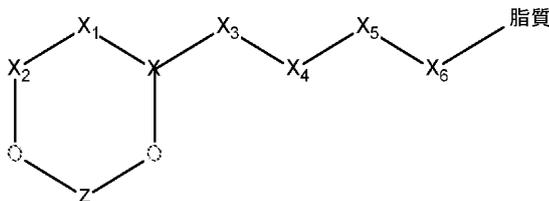
X₁は、-(CH₂)_nOH、-(CH₂)_nNHCOOH、-(CH₂)_nCONH(CH₂)_nOH、(CH₂)_nO(CH₂)_nOH、(CH₂)_nC=O、-(CH₂)_nNHCO(CH₂)_nOH、および(CH₂)_n-COOHを含む群より選択され；

Zは、白金が式IIの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

Nは、0、1、または2である。

【0059】

いくつかの態様では、本明細書に開示される白金系化合物は式(III)で表される：



(III)

式中、

Xは、S⁺、C、S⁺=O、N⁺H、およびP=Oを含む群より選択され；

X₁は、-CH、-CH₂、および-CH₂Oを含む群より選択され；

X₂はC=Oであり；

X₃は、CH、CH₂、またはOより選択され；

X₄、X₅、X₆は-CH₂OまたはOより選択され；

Zは、白金が式IIIの環の一部を形成する白金含有化合物である。

【0060】

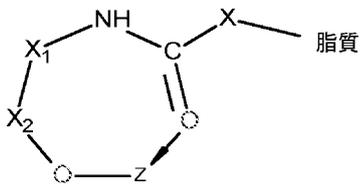
いくつかの態様では、本明細書に開示される白金系化合物は式(IV)で表される：

10

20

30

40



(IV)

式中、

XはCH₂OHであり；

X₁は(CH₂)_nであり；

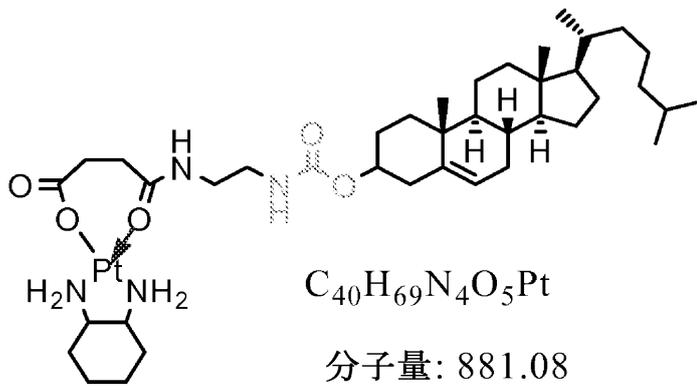
X₂はC=Oであり；

Zは、白金が式IVの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

Nは0、1、または2である。

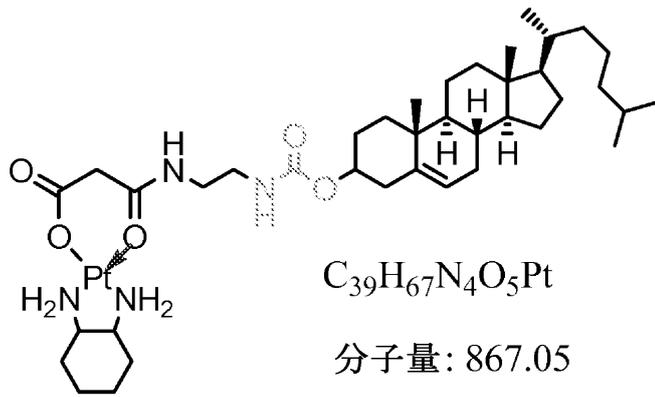
【 0 0 6 1 】

式(1)の例示的な化合物としては以下の化合物が挙げられるがそれに限定されない。



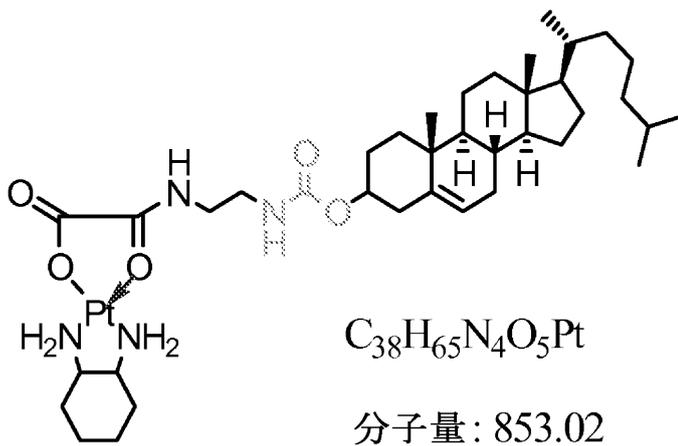
10

化合物 1



20

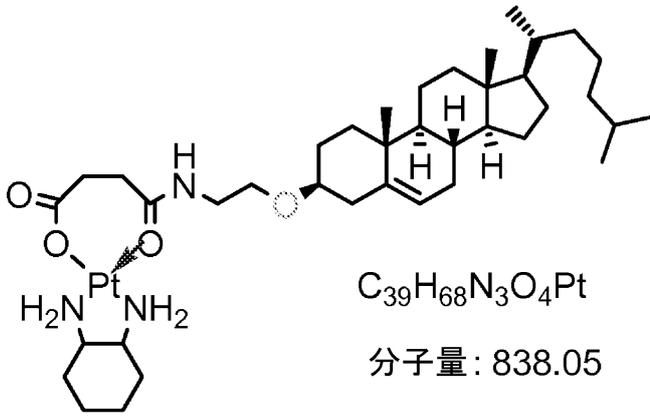
化合物 2



30

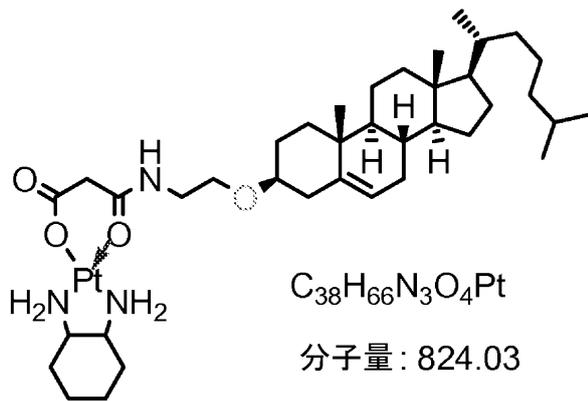
化合物 3

40



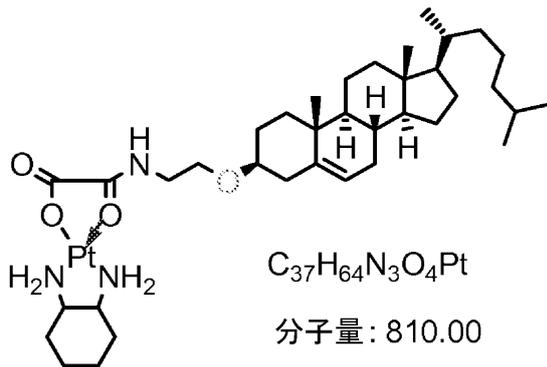
10

化合物 4



20

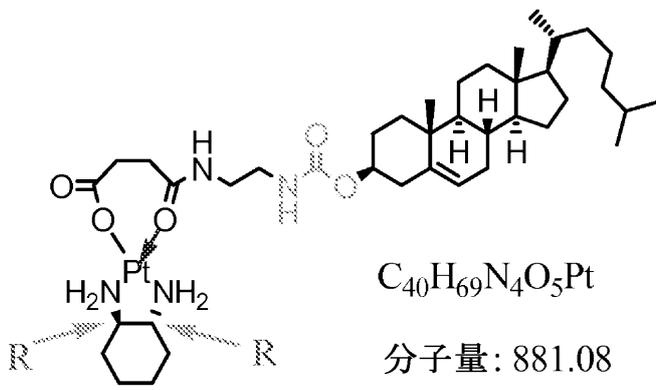
化合物 5



30

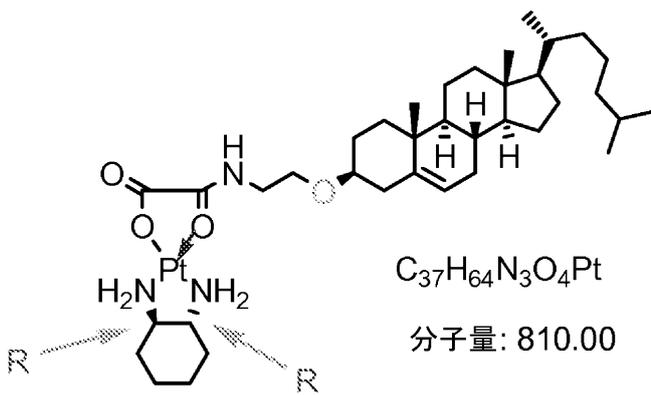
化合物 6

40



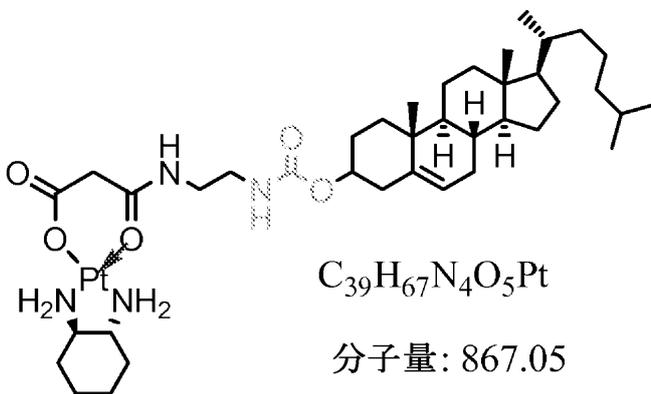
10

化合物 7



20

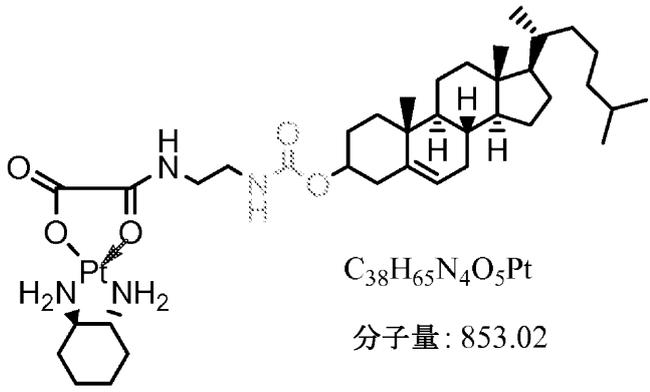
化合物 8



30

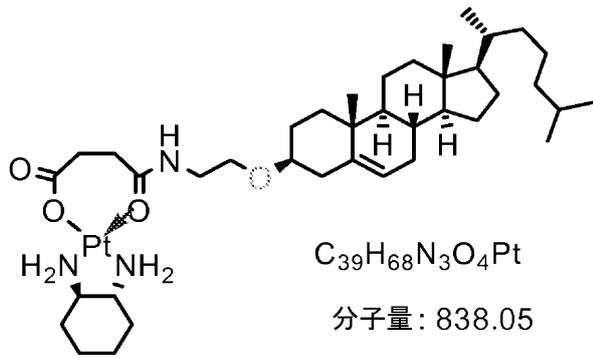
化合物 9

40



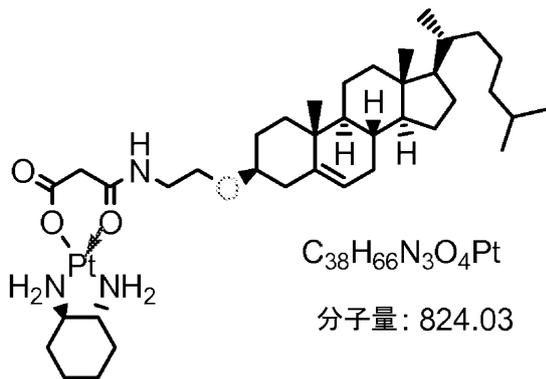
10

化合物 10



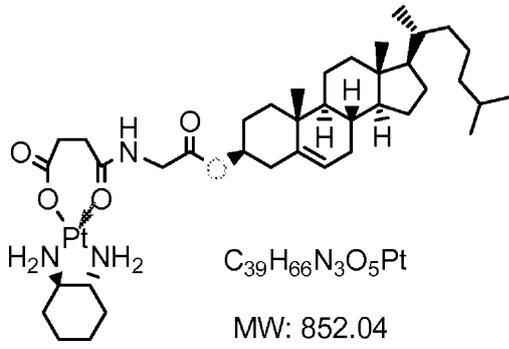
20

化合物 11



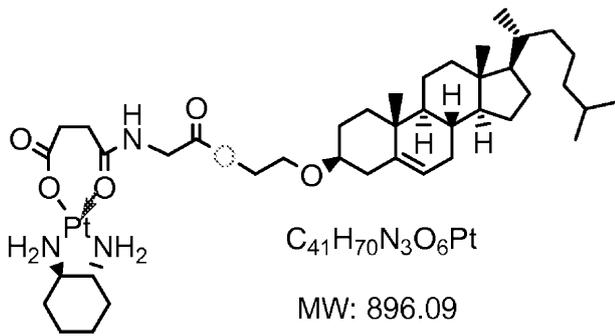
30

化合物 12



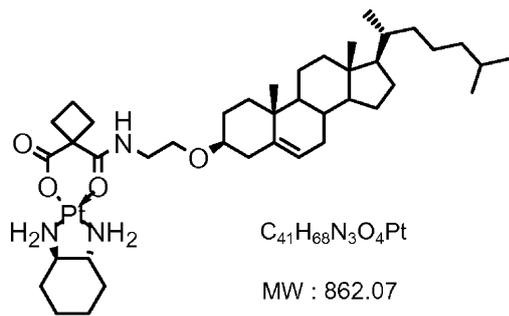
化合物 13

10



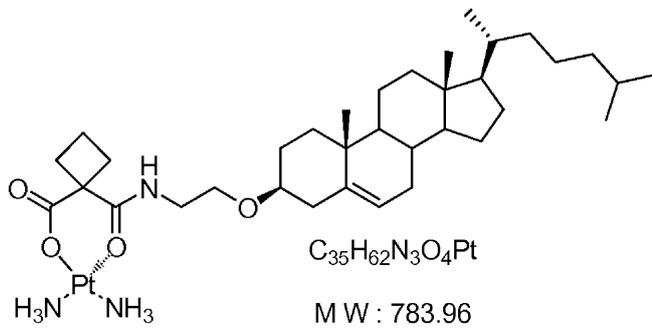
化合物 14

20



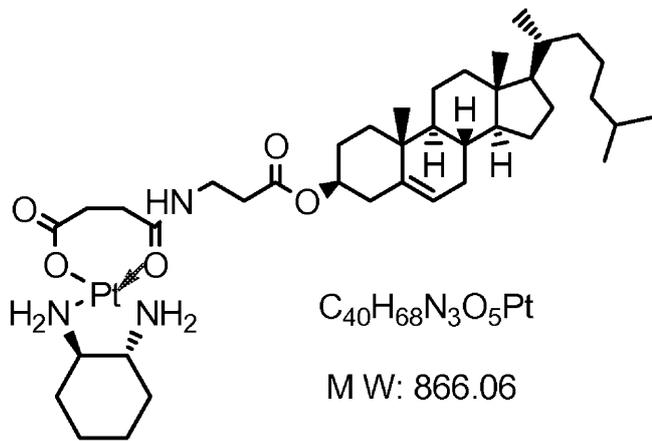
化合物 15

30



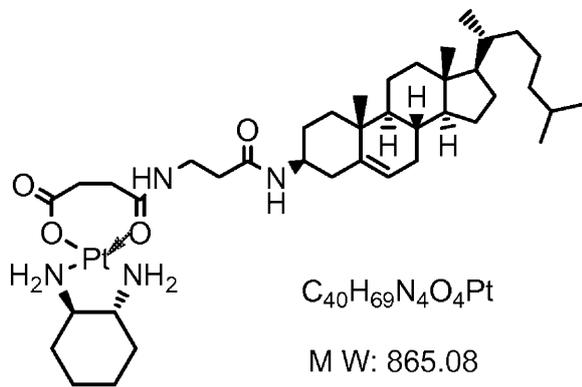
化合物 16

10



化合物 17

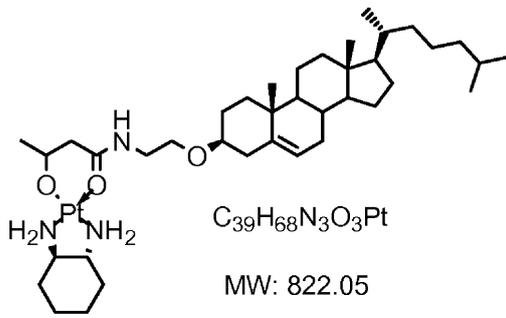
20



化合物 18

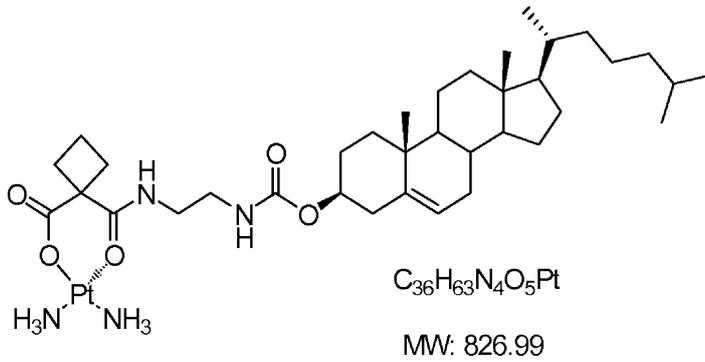
30

40



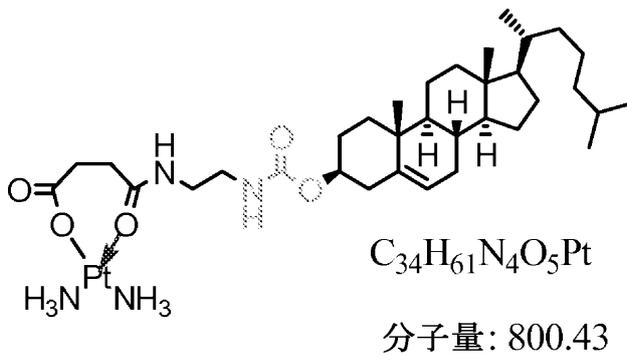
化合物 19

10



化合物 20

20

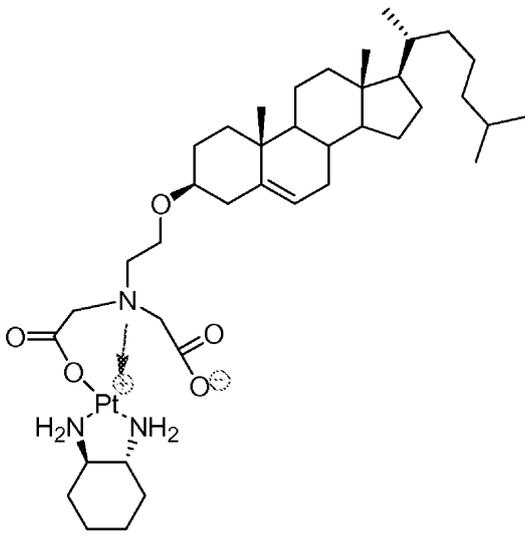


化合物 21

30

【 0 0 6 2 】

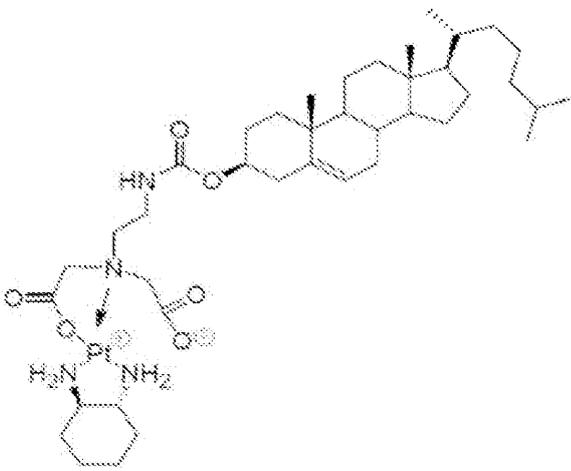
式(11)の例示的な化合物としては以下の化合物が挙げられるがそれに限定されない。



10

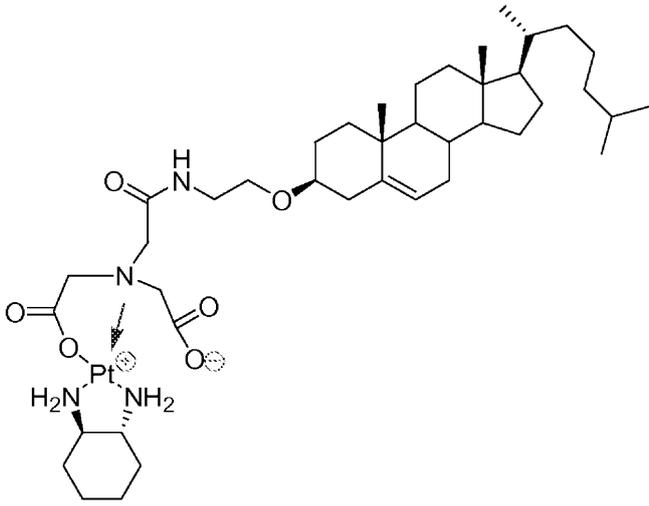
化合物 25

20



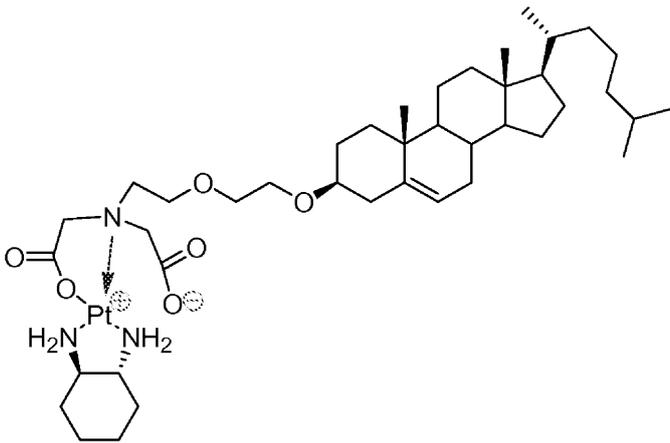
30

化合物 26



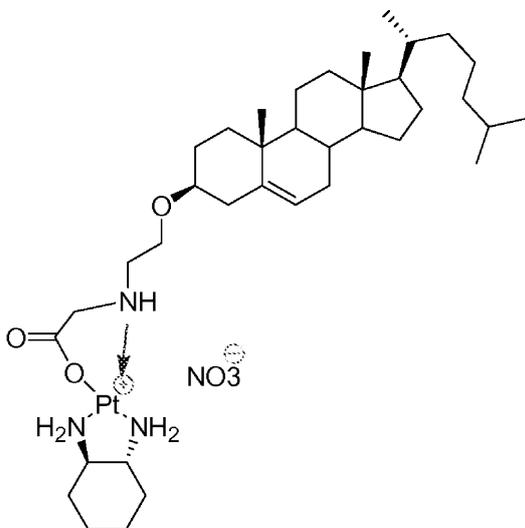
10

化合物 27



20

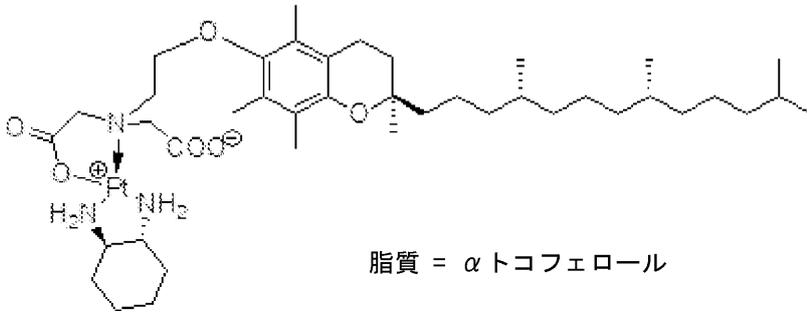
化合物 28



30

化合物 29

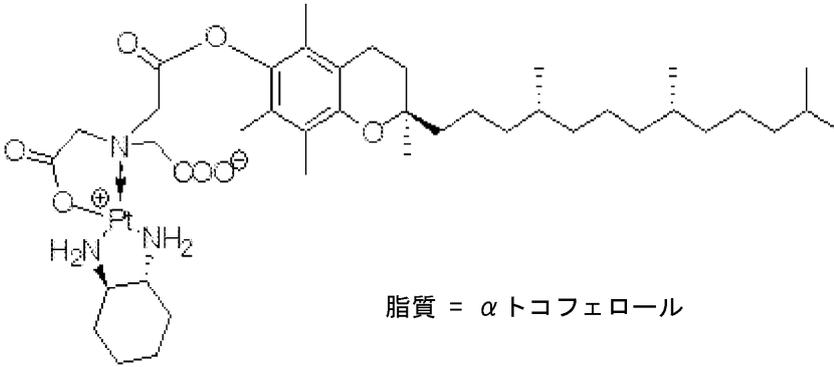
40



脂質 = α トコフェロール

化合物 38

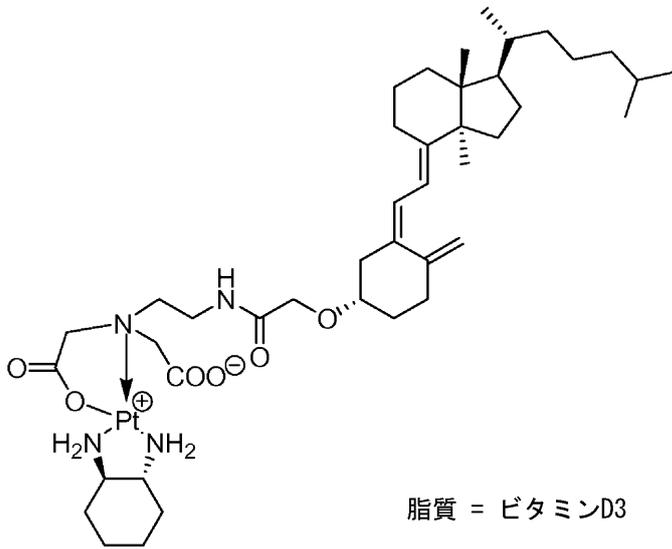
10



脂質 = α トコフェロール

化合物 39

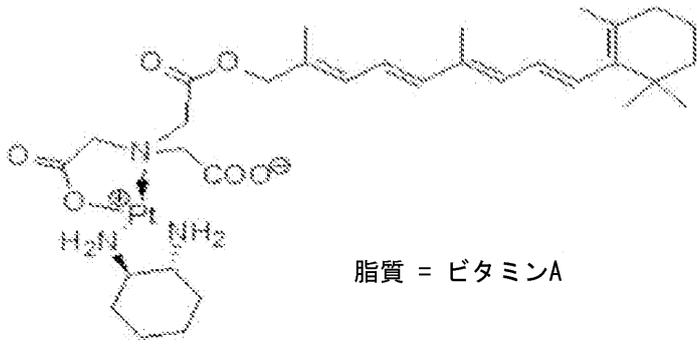
20



脂質 = ビタミンD3

化合物 40

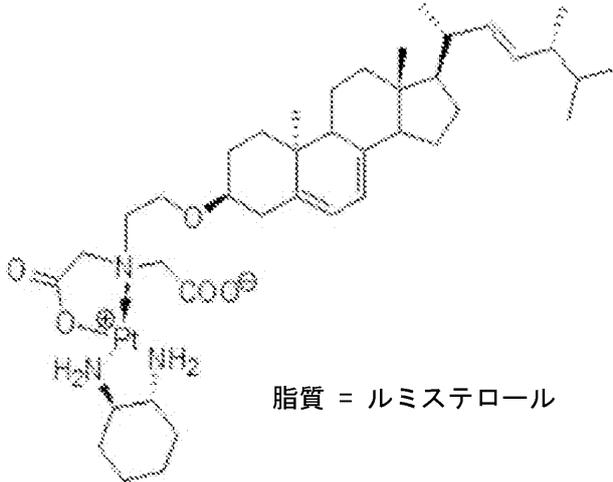
30



脂質 = ビタミンA

10

化合物 41



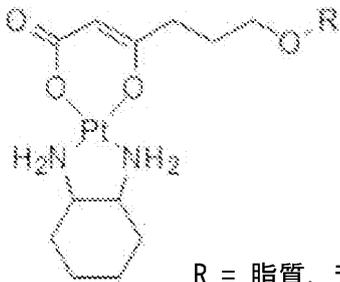
脂質 = ルミステロール

20

化合物 42

【 0 0 6 3 】

式(III)の例示的な化合物としては以下の化合物が挙げられるがそれに限定されない。

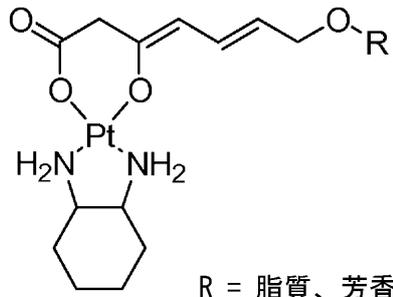


R = 脂質、芳香族

30

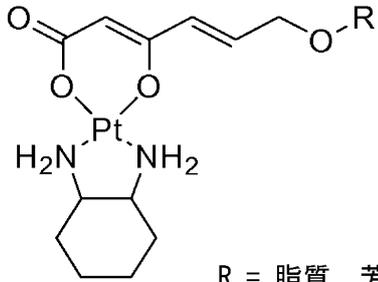
化合物 66

40



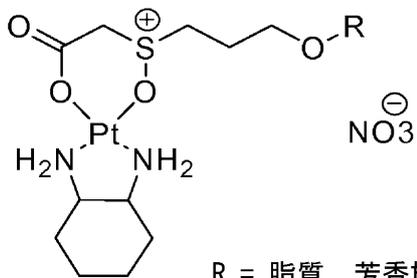
化合物 67

10



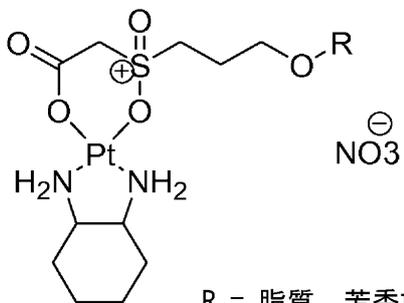
化合物 68

20



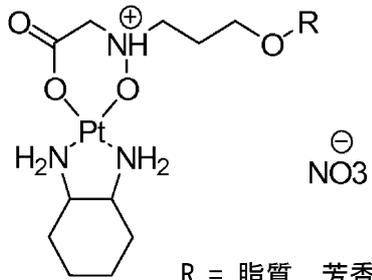
化合物 69

30



化合物 70

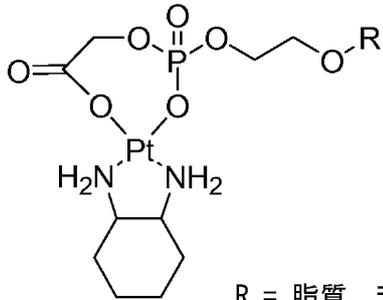
40



R = 脂質、芳香族

化合物 72

10



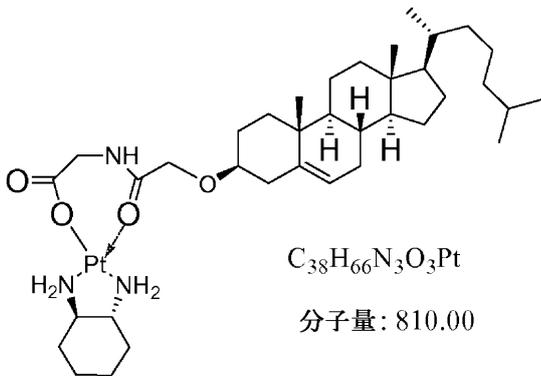
R = 脂質、芳香族

化合物 71

20

【 0 0 6 4 】

式(IV)の例示的な化合物としては以下の化合物が挙げられるがそれに限定されない。

C₃₈H₆₆N₃O₃Pt

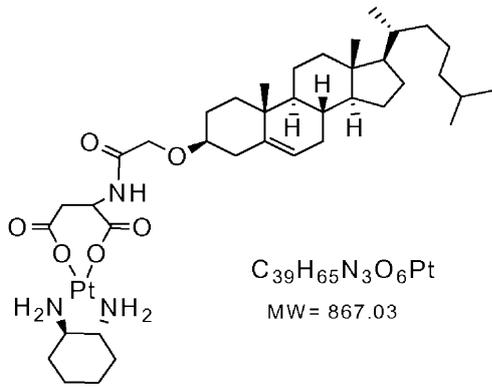
分子量: 810.00

化合物 22

30

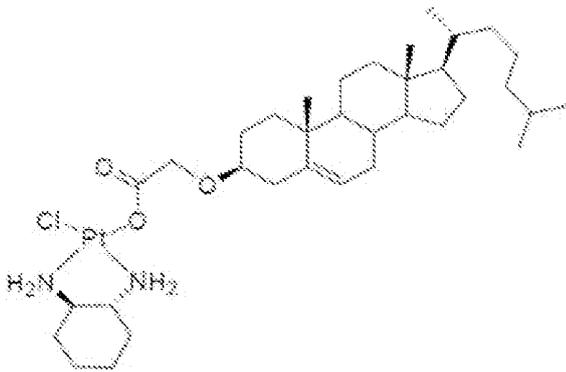
【 0 0 6 5 】

本開示はまた、以下の化合物を提供する。



化合物 23

10



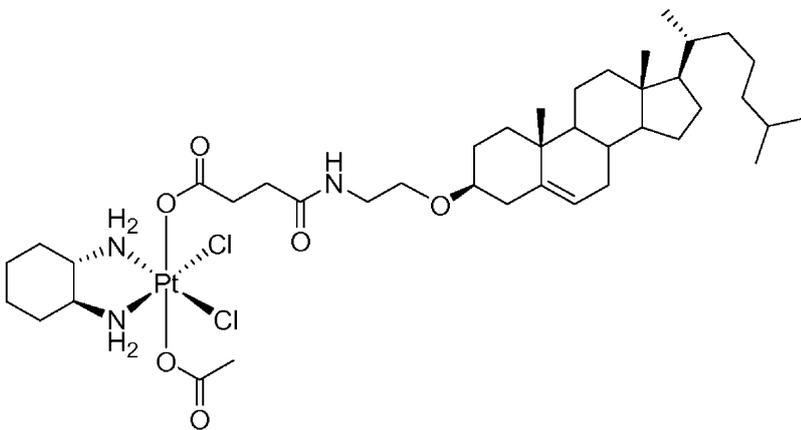
化合物 30

20

【 0 0 6 6 】

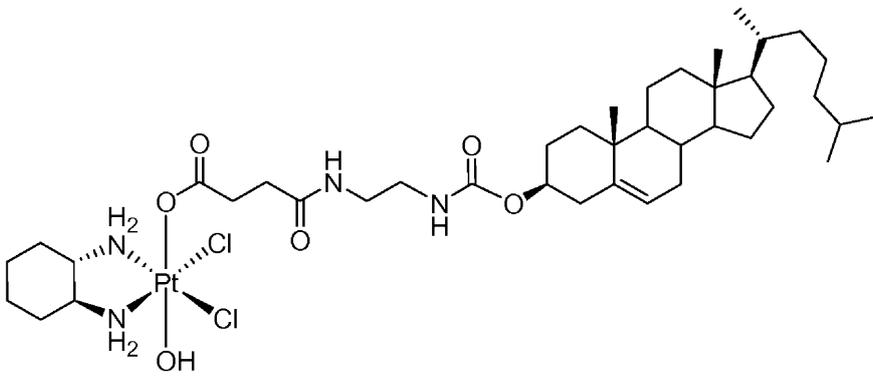
いくつかの態様では、本開示の白金系複合体の白金部分は白金(IV)化合物である。白金(IV)化合物を有する前記複合体は以下のように表される。

30



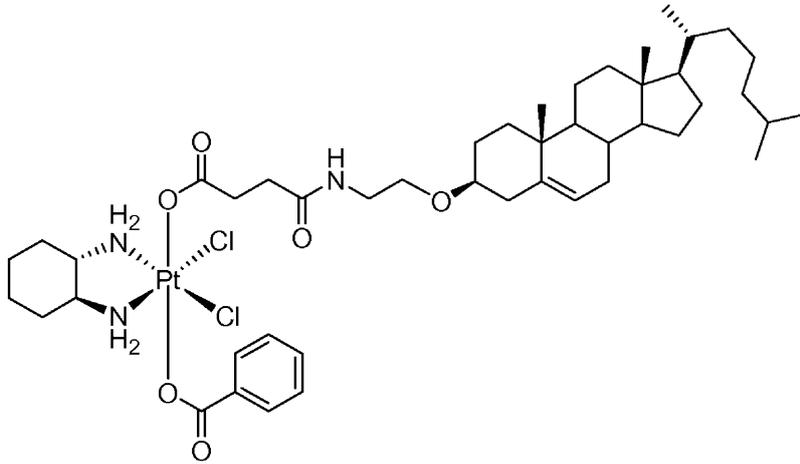
化合物 96

40



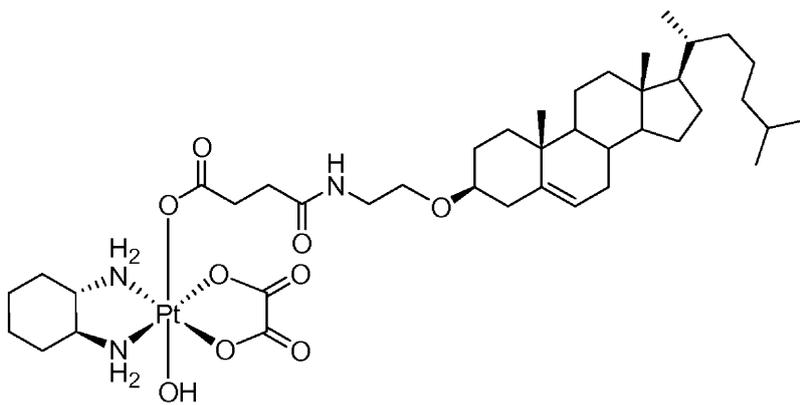
化合物 97

10



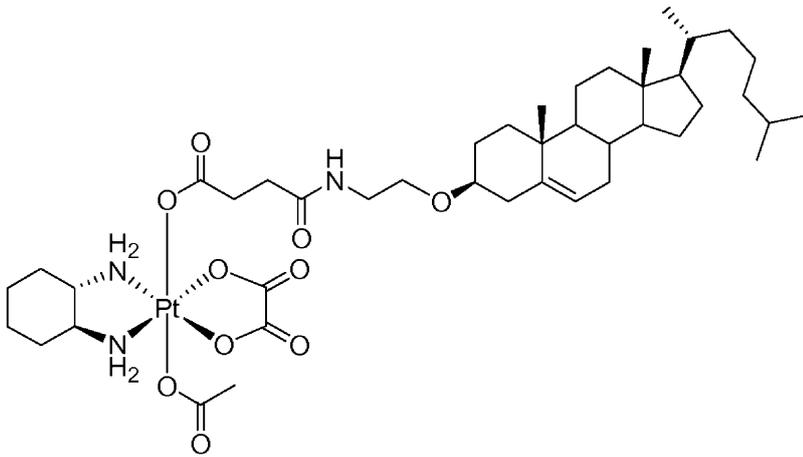
化合物 98

20



化合物 99

30

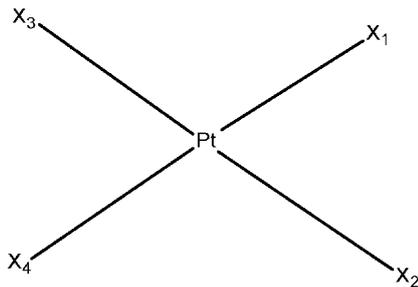


10

化合物 100

【 0 0 6 7 】

本明細書に開示される様々な局面のいくつかの態様では、本開示は式(V)の白金(II)化合物を提供する：



20

(V)

式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は独立してO、P、S、Se、Cl、N、C、O-A、O-B、DACH、ハロゲン化合物、およびキレート化または非キレート化ジカルボキシラト結合基、ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択され；

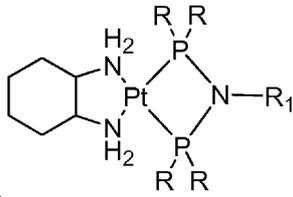
30

AおよびBは独立してC、P、S、N、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択され；

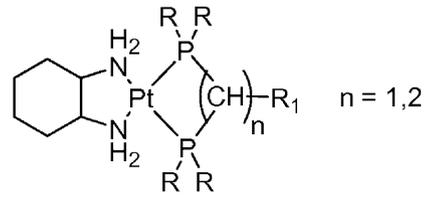
X_4 は任意的である。

【 0 0 6 8 】

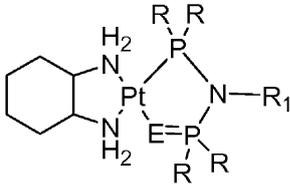
本明細書に開示される様々な局面のいくつかの態様では、式(V)の白金(II)化合物は化合物43～65および73～85ならびに化合物95を含む群より選択される。好ましい態様では、Pt(II)化合物はDACH-Ptである。



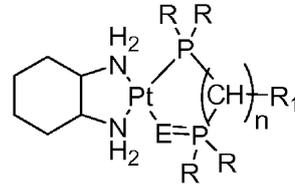
化合物 43



化合物 44 (n=1) および 化合物 45 (n=2)

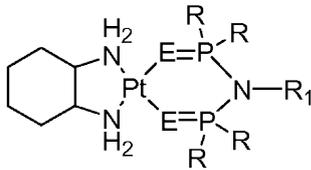


R= アルキルまたはアリール
化合物 46 (E=O), 47 (E=S) および 48 (E=Se)

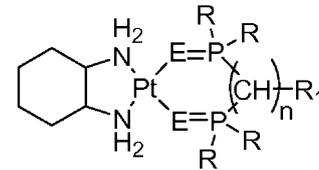


10

R= アルキルまたはアリール
化合物 49 (E=O), 50 (E=S)
および 51 (E=Se)

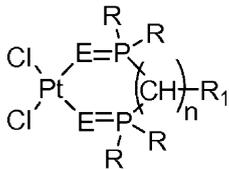


R= アルキルまたはアリール
化合物 52 (E=O), 53 (E=S)
および 54 (E=Se)

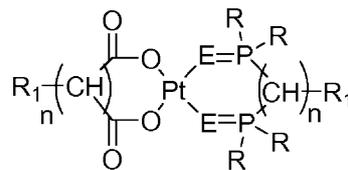


20

R= アルキルまたはアリール
化合物 55 (E=O), 56
(E=S) および 57 (E=Se)

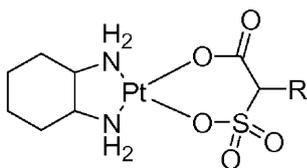


R= アルキルまたはアリール ; n=1,2
化合物 58 (E=O), 59 (E=S)
および 60 (E=Se)

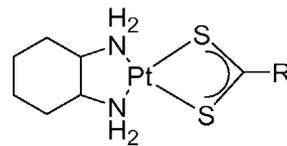


30

R= アルキルまたはアリール ; n=0,1
化合物 61 (E=S) および 62 (E=Se)

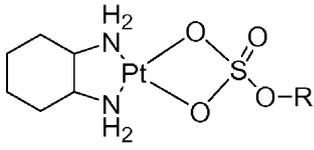


化合物 63

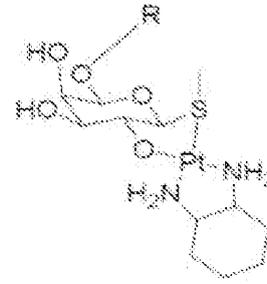


40

化合物 64



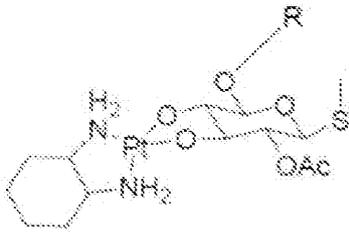
化合物 65



R = アリール、アルキル、脂質

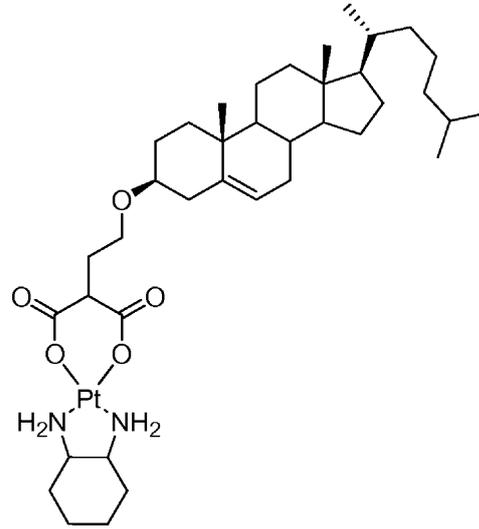
化合物 73

10



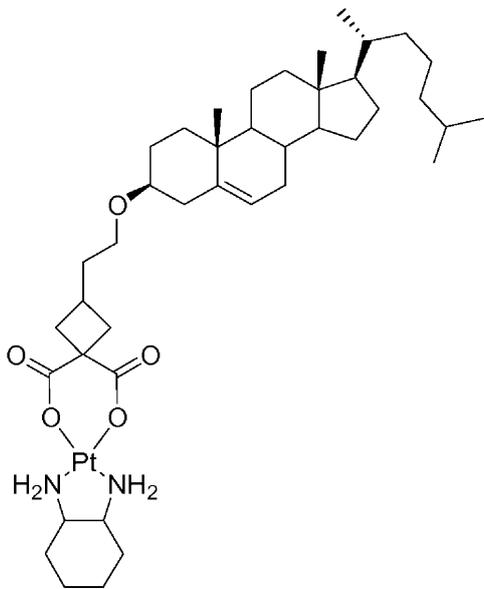
R = アリール、アルキル、脂質

化合物 74



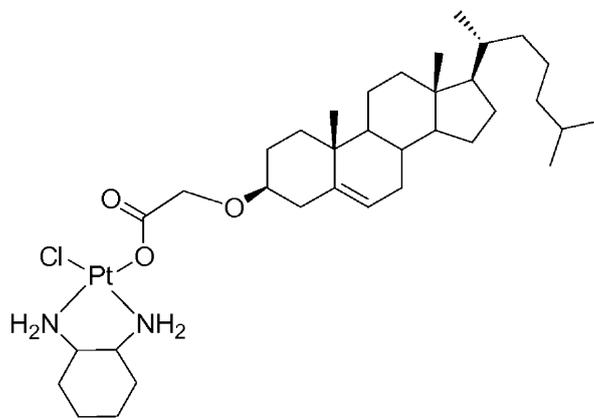
化合物 75

20



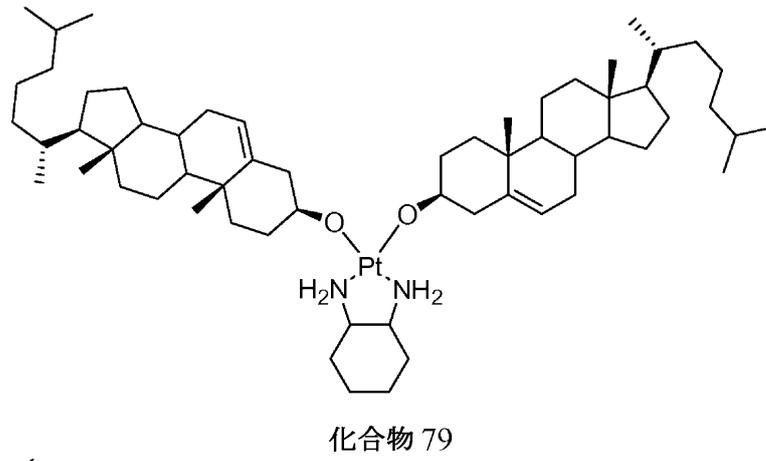
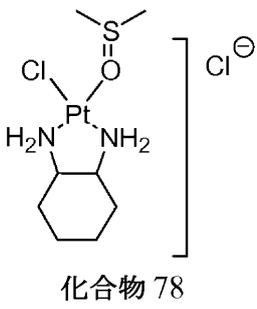
化合物 76

30

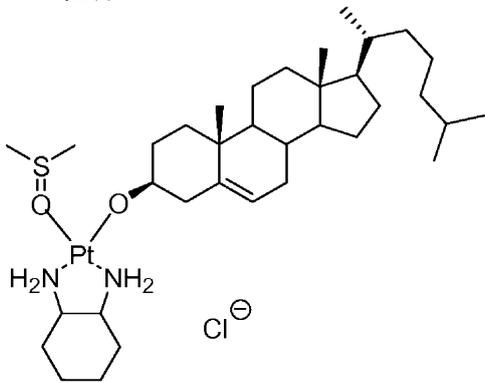


化合物 77

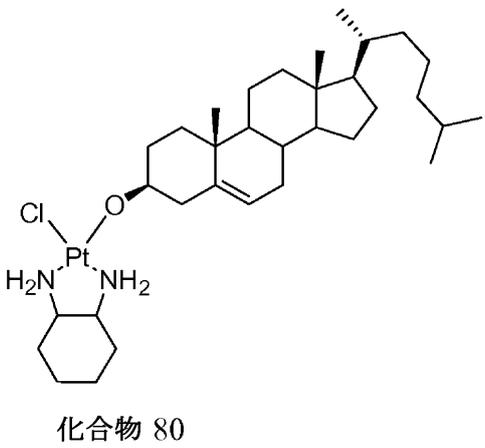
40



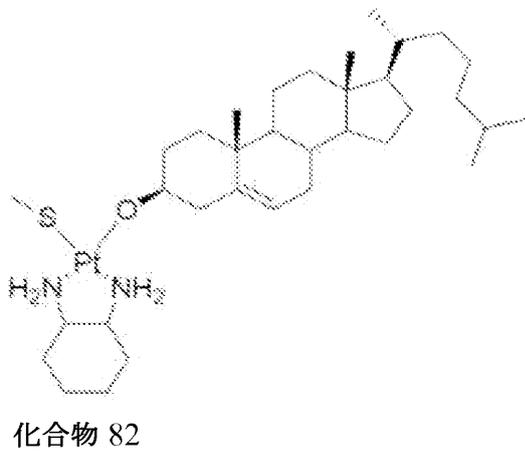
10



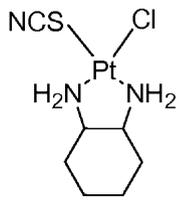
20



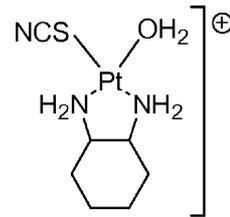
30



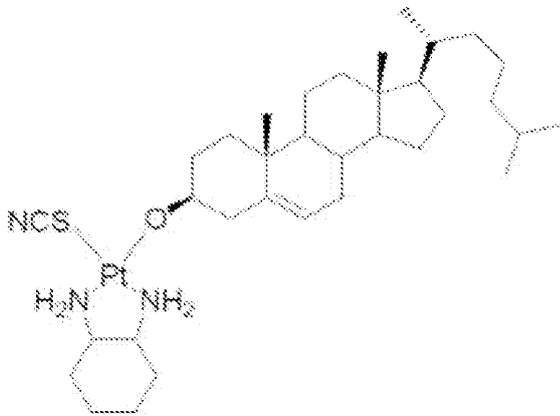
40



化合物 83



化合物 84



化合物 85

10

20

【0069】

上記化合物では、別途定義がない限り、R¹は -リンカー-脂質 であり、nは1である。

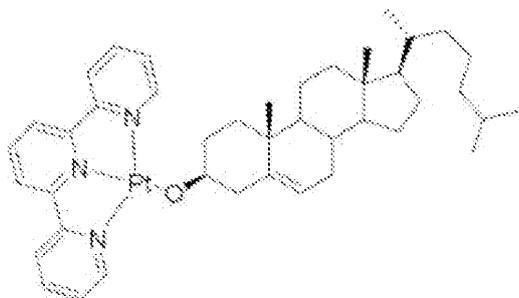
【0070】

さらに別の態様では、白金(II)化合物[化合物95]も本開示によって提供される。

30

40

50



化合物 95

【0071】

式(V)のいくつかの例示的化合物の合成を実施例のセクションに記載する。

【0072】

理論に拘束されることは望ましくないが、本明細書に開示される化合物はシスプラチンおよびオキサリプラチンに比べて高いがん細胞中での白金取り込みを示す。図8に示すように、MDA-MB-231細胞中でのシスプラチンおよびオキサリプラチンの取り込みは同様である。しかし、試験したすべての例示的化合物はより高い取り込み(約7~20倍)を示した。これらの結果は、白金当量濃度で投与される際に、がん細胞中で例示的化合物の取り込みがシスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて有意に高いことを示す。いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物は、同じ投与量のシスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて約25%、約50%、約75%、約1倍、約5倍、約10倍、約15倍、約20倍、約25倍、またはそれ以上のがん細胞中での白金取り込みを示す。

40

【0073】

さらに、本明細書に開示される化合物はまた、同じ量で投与される場合のシスプラチンおよびオキサリプラチンに比べて高い、腫瘍などであるがそれに限定されない組織中での白金蓄積を示す。例えば、本明細書に開示される化合物は、同じ量で投与される場合のシ

50

スプラチンまたはオキサリプラチンに比べて約25%、約50%、約75%、約1倍、約5倍、約10倍、約15倍、約20倍、約25倍、またはそれ以上の、組織中での白金取り込みを示す。

【0074】

本開示は、ジアミノシクロヘキシル-Pt(DACH-Pt)がカルボン酸を通じたモノカルボキシル化共有結合、およびアミド酸素との配位結合を有する、一連の白金系ナノ粒子の合成に関する。最終的に白金(II)とそれぞれ7員環、6員環、および5員環を形成する、コハク酸、マロン酸、およびシュウ酸などのジカルボニル分子(ジカルボン酸)が使用される。白金環とコレステロールとの間のリンカーは、カルバメート結合(化合物1、2、3)、エーテル結合(化合物6、4、5)など、またはそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される結合を形成することに役立つ。したがって、本開示のいくつかの態様は、脂質-リンカー-ジカルボニルという一般骨格で表される化合物に関する。これらの分子は、DACH-Pt、オキサリプラチン、シスプラチン、白金含有カルベン、または他のプラチネートおよび白金化合物などの白金化合物を共有結合および/または配位結合を通じて複合体化するために使用される。

10

【0075】

本開示の一態様では、ラセミ体、ジアステレオマーなどの白金系化合物のいくつかの変種も提供される(例えば化合物1~6)。

【0076】

本開示の一態様では、2個のカルボニル基を有するあらゆる分子を使用することができる。一態様では、ジカルボニル分子は、例えばコハク酸、マロン酸、またはシュウ酸などのジカルボン酸である。

20

【0077】

本開示はまた、本明細書に記載の1つまたは複数の白金系化合物を含む粒子を提供する。一般に、本明細書に開示される粒子は、任意の形状または形態、例えば球形、棒形、楕円形、円柱形、カプセル形、または円板形を有することができ、これらの粒子は網目構造または凝集体の一部でありうる。

【0078】

いくつかの態様では、粒子は微粒子またはナノ粒子である。本明細書において使用される「微粒子」という用語は、粒径約1 μm ~約1000 μm を有する粒子を意味する。本明細書において使用される「ナノ粒子」という用語は、粒径約0.1nm~約1000nmを有する粒子を意味する。一般に、粒子はnm~ミリメートルの任意の粒径を有する。いくつかの態様では、粒子は約5nm~約5000nmの範囲の粒径を有しうる。いくつかの態様では、粒子は平均粒径約50nm~約2500nmを有する。いくつかの態様では、粒子は平均粒径約100nm~約2000nmを有する。いくつかの態様では、粒子は平均粒径約150nm~約1700nmを有する。いくつかの態様では、粒子は平均粒径約200nm~約1500nmを有する。いくつかの態様では、粒子は平均粒径約260nmを有する。一態様では、粒子は平均粒径約30nm~約150nmを有する。いくつかの態様では、粒子は平均粒径約100nm~約1000nm、約200nm~約800nm、約200nm~約700nm、または約300nm~約700nmを有する。

30

【0079】

いくつかの態様では、粒子は平均粒径約50~約1000nmを有する。さらなる態様では、本発明のナノ粒子は約50~約500nmの範囲である。別の態様では、本発明のナノ粒子は約50~約500nmの範囲である(図5)。一態様では、粒子は粒径約500nmを有する。

40

【0080】

当業者には、粒子が通常、指示された「粒径」の辺りの粒径分布を示すことが理解されよう。別途言及がない限り、本明細書において使用される「粒径」という用語は、粒子の粒径分布の最頻値、すなわち、粒径分布において最も頻りに生じる値を意味する。例えば動的光散乱法(光子相関分光法、レーザー回折法、低角レーザー光散乱法(LALLS)、および中角レーザー光散乱法(MALLS)などの)、光オブスキュレーション法(Coulter分析法などの)、または他の技術(レオロジー、および光学顕微鏡法もしくは電子顕微鏡法などの)による、粒径を測定するための方法は、当業者に公知である。

50

【0081】

いくつかの態様では、粒子は実質的に球形でありうる。「実質的に球形」とは、粒子断面の最長垂直軸 対 最短垂直軸の長さの比が約1.5以下であることを意味する。実質的に球形であるためには、対称中心線は必要ではない。さらに、粒子は、粒子の粒径全体に比べて規模が小さい線または陥凹または突起などの表面テクスチャリングを有することができ、それでもなお実質的に球形であることができる。いくつかの態様では、粒子の最長軸と最短軸との間の長さの比は約1.5以下、約1.45以下、約1.4以下、約1.35以下、約1.30以下、約1.25以下、約1.20以下、約1.15以下、約1.1以下である。理論に拘束されることは望ましくないが、実質的に球形である粒子において表面接触が最小化され、これにより、貯蔵時の粒子の望ましくない凝集が最小化される。多くの結晶またはフレークは、凝集がイオン性または非イオン性相互作用によって生じうる大きな表面接触区域を可能にする平らな表面を有する。球体は、はるかに小さな区域にわたる接触を可能にする。

10

【0082】

いくつかの態様では、粒子は実質的に同じ粒径を有する。相対的に大きな粒子および相対的に小さな粒子がいずれも存在する広い粒径分布を有する粒子によって、より小さな粒子がより大きな粒子の間隙に満たされ、これにより新たな接触面が作り出される。広い粒径分布は、結合による凝集のための多くの接触の機会を作り出すことで、より大きな球体を生じさせることがある。本明細書に記載の粒子は狭い粒径分布の範囲内にあり、これにより、接触による凝集の機会が最小化される。「狭い粒径分布」とは、5以下という小さな球形粒子の90番目のパーセンタイルの体積径対10番目のパーセンタイルの体積径の比を有する、粒径分布を意味する。いくつかの態様では、小さな球形粒子の90番目のパーセンタイルの体積径対10番目のパーセンタイルの体積径は4.5以下、4以下、3.5以下、3以下、2.5以下、2以下、1.5以下、1.45以下、1.40以下、1.35以下、1.3以下、1.25以下、1.20以下、1.15以下、または1.1以下である。

20

【0083】

また、狭い粒径分布を示すために幾何標準偏差(GSD)を使用することができる。GSD計算は、15.9%および84.1%未満の累積値において有効カットオフ径(ECD)を決定することを包含した。GSDは、84.17%未満のECD対15.9%未満のECDの比の平方根に等しい。GSDは、GSD < 2.5である際に狭い粒径分布を有する。いくつかの態様では、GSDは2未満、1.75未満、または1.5未満である。一態様では、GSDは1.8未満である。

30

【0084】

粒子は、本明細書に開示される白金化合物に加えて共脂質および/または安定剤を含みうる。脂質酸化を防止すること、二重層を安定化すること、形成中の凝集を減少させること、または粒子表面上にリガンドを付着させることなどの種々の目的で、さらなる脂質が粒子に含まれる。両親媒性脂質、中性脂質、カチオン性脂質、アニオン性脂質、およびプログラム可能融合脂質を含むいくつかのさらなる脂質および/または他の成分のいずれかが存在しうる。そのような脂質および/または成分は単独または組み合わせで使用することができる。粒子の1つまたは複数の成分はリガンド、例えば標的指向するリガンドを含みうる。

40

【0085】

いくつかの態様では、粒子はリン脂質をさらに含む。非限定的に、リン脂質は卵黄リン脂質もしくは大豆リン脂質などの天然起源のもの、または合成起源もしくは半合成起源のものでありうる。リン脂質は、ホスファチジルコリン、6~22個の炭素原子を有する確定されたアシル基を有するホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、またはホスファチジルグリセロールの純粋な画分または混合物を含むように部分精製または分画されていてもよい。好適なリン脂質としてはホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、レシチン、 α -ジパルミトイル- α -レシチン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、N-(2,3-ジ(9-(Z)-オクタデセニルオキシ))-プロパ-1-イル-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド、ホスファチジルエタノール

50

アミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、セファリン、カルジオリピン、セレブロシド、リン酸ジセチル、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、パルミトイル-オレオイル-ホスファチジルコリン、ジ-ステアロイル-ホスファチジルコリン、ステアロイル-パルミトイル-ホスファチジルコリン、ジパルミトイル-ホスファチジルエタノールアミン、ジ-ステアロイル-ホスファチジルエタノールアミン、ジ-ミリストイル-ホスファチジルセリン、ジ-オレイル-ホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン(POPC)、卵ホスファチジルコリン(EPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジオレオイルホスファチジルコリン(DOPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール(DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール(DPPG)、ホスファチジルエタノールアミン(POPE)、ジオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン 4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート(DOPE-mal)、1-ステアロイル-2-オレオイルホスファチジルコリン(SOPC)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DSPE)、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。リン非含有脂質も使用することができる。これらとしては例えばステアリルアミン、ドデシルアミン、パルミチン酸アセチル、脂肪酸アミドなどが挙げられる。スフィンゴ脂質、スフィンゴ糖脂質ファミリー、ジアシルグリセロール、および -アシルオキシ酸などの他のリンを欠く化合物も使用することができる。

【 0 0 8 6 】

いくつかの態様では、粒子中のリン脂質は以下からなる群より選択される：1,2-ジデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(ナトリウム塩)；1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン；1,2-ジエルコイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(ナトリウム塩)；1,2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(ナトリウム塩)；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(ナトリウム塩)；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(アンモニウム塩)；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホセリン(ナトリウム塩)；1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(ナトリウム塩)；1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン；1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(ナトリウム塩)；1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(アンモニウム塩)；1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(ナトリウム/アンモニウム塩)；1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホセリン(ナトリウム塩)；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(ナトリウム塩)；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(ナトリウム塩)；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホセリン(ナトリウム塩)；1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(ナトリウム塩)；1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン；1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(ナトリウム塩)；1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(アンモニウム塩)；1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホセリン(ナトリウム塩)；1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート(ナトリウム塩)；1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン；1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン；1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(ナトリウム塩)；1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)(アンモニウム

塩); 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホセリン(ナトリウム塩); 卵PC; 水素添加卵PC; 水素添加大豆PC; 1-ミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-ミリストイル-2-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-ミリストイル-2-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-パルミトイル-2-ミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン; 1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3[ホスホ-rac-(1-グリセロール)](ナトリウム塩); 1-パルミトイル-2-ステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-ステアロイル-2-ミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; 1-ステアロイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン; および1-ステアロイル-2-パルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン。いくつかの態様で、リン脂質はSPOC、卵PC、または水素添加大豆PC(HSPC)である。一態様では、組成物中のリン脂質はHSPCである。

10

【0087】

いくつかの態様では、粒子はポリエチレングリコール(PEG)をさらに含む。PEGは、それ自体で粒子に含まれていてもよく、粒子中に存在する成分と結合していてもよい。例えば、PEGは、粒子の白金系化合物または共脂質/安定剤成分と結合しうる。いくつかの態様では、PEGは粒子の共脂質成分と結合している。非限定的に、PEGはあらゆる共脂質と結合しうる。例えば、PEG結合共脂質はPEG結合ジアシルグリセロールおよびジアルキルグリセロール、PEG結合ホスファチジルエタノールアミン、PEG結合ホスファチジン酸、PEG結合セラミド(米国特許第5,885,613号参照)、PEG結合ジアルキルアミン、PEG結合1,2-ジアシロキシプロパン-3-アミン、ならびにPEG結合1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DSPE)、ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択することができる。いくつかの態様では、PEG結合脂質は1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)-2000](DSPE-PEG2000)である。

20

【0088】

いくつかの態様では、粒子は界面活性剤をさらに含む。界面活性剤は、乳剤(マイクロエマルジョンを含む)およびリポソームなどの製剤において広く適用されている。多くの異なる種類の天然および合成の両方の界面活性剤の特性を分類およびランク付けする最も一般的なやり方は、親水性/親油性バランス(HLB)の使用である。親水性基(「頭部」としても知られる)の性質は、製剤中で使用される異なる界面活性剤を分類するための最も有用な手段を与える(Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

30

【0089】

界面活性剤分子は、イオン化されていない場合、非イオン性界面活性剤と分類される。非イオン性界面活性剤は、医薬品および化粧品において広く適用されており、広範なpH範囲にわたって使用可能である。一般に、それらのHLB値は、それらの構造に応じて2~約18の範囲である。非イオン性界面活性剤としては、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールエステル、グリセリルエステル、ポリグリセリルエステル、ソルビタンエステル、ショ糖エステル、およびエトキシ化エステルなどの非イオン性エステルが挙げられる。脂肪アルコールエトキシレート、プロポキシ化アルコール、およびエトキシ化/プロポキシ化ブロックポリマーなどの非イオン性アルカノールアミドおよびエーテルもこのクラスに含まれる。ポリオキシエチレン界面活性剤が非イオン性界面活性剤クラスの最も一般的なメンバーである。

40

【0090】

界面活性剤分子が水に溶解または分散する際に負の電荷を持つ場合、界面活性剤はアニオン性と分類される。アニオン性界面活性剤としては、セッケンなどのカルボキシレート、アシルラクチレート、アミノ酸のアシルアミド、アルキルスルフェートおよびエトキシ化アルキルスルフェートなどの硫酸エステル、アルキルベンゼンスルホネートなどのス

50

ルホネート、アシルイセチオネート、アシルタウレートおよびスルホスクシネート、ならびにホスフェートが挙げられる。アニオン性界面活性剤クラスの最も重要なメンバーはアルキルスルフェートおよびセッケンである。

【0091】

界面活性剤分子が水に溶解または分散する際に正の電荷を持つ場合、界面活性剤はカチオン性と分類される。カチオン性界面活性剤としては第四級アンモニウム塩およびエトキシ化アミンが挙げられる。第四級アンモニウム塩がこのクラスの最も使用されているメンバーである。

【0092】

界面活性剤分子が正の電荷または負の電荷を持つ能力を有する場合、界面活性剤は両性と分類される。両性界面活性剤としてはアクリル酸誘導体、置換アルキルアミド、N-アルキルペタイン、およびホスファチドが挙げられる。

10

【0093】

薬品、製剤、および乳剤における界面活性剤の使用が概説されている(Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0094】

いくつかの態様では、粒子はカチオン性脂質をさらに含む。例示的なカチオン性脂質としては以下が挙げられるがそれに限定されない:N,N-ジオレイル-N,N-ジメチルアンモニウムクロリド(DODAC)、N,N-ジステアリル-N,N-ジメチルアンモニウムブロミド(DDAB)、N-(1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTAP)、N-(1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド(DOTMA)、N,N-ジメチル-2,3-ジオレイルオキシ)プロピルアミン(DODMA)、1,2-ジリノレイルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(DLinDMA)、1,2-ジリノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(DLenDMA)、1,2-ジリノレイルカルバモイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン(DLin-C-DAP)、1,2-ジリノレイオキシ-3-(ジメチルアミノ)アセトキシプロパン(DLin-DAC)、1,2-ジリノレイオキシ-3-モルホリノプロパン(DLin-MA)、1,2-ジリノレイル-3-ジメチルアミノプロパン(DLinDAP)、1,2-ジリノレイルチオ-3-ジメチルアミノプロパン(DLin-S-DMA)、1-リノレイル-2-リノレイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン(DLin-2-DMAP)、1,2-ジリノレイルオキシ-3-トリメチルアミノプロパン塩化物塩(DLin-TMA.C1)、1,2-ジリノレイル-3-トリメチルアミノプロパン塩化物塩(DLin-TAP.C1)、1,2-ジリノレイルオキシ-3-(N-メチルピペラジノ)プロパン(DLin-MPZ)、または3-(N,N-ジリノレイルアミノ)-1,2-プロパンジオール(DLinAP)、3-(N,N-ジオレイルアミノ)-1,2-プロパンジオール(DOAP)、1,2-ジリノレイルオキシ-3-(2-N,N-ジメチルアミノ)エトキシプロパン(DLin-EG-DMA)、1,2-ジリノレニルオキシ-N,N-ジメチルアミノプロパン(DLinDMA)、2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1,3]-ジオキソラン(DLin-K-DMA)またはそれらの類似体、(3aR,5s,6aS)-N,N-ジメチル-2,2-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-5-アミン(ALN100)、(6Z,9Z,28Z,31Z)-ヘプタトリアコンタ-6,9,28,31-テトラエン-19-イル 4-(ジメチルアミノ)ブタノエート(MC3)、1,1'-(2-(4-(2-((2-(ビス(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)エチル)(2-ヒドロキシドデシル)アミノ)エチル)ピペラジノ-1-イル)エチルアザンジル)ジドデカン-2-オール(Tech Gi)、あるいはそれらの混合物。

20

30

40

【0095】

いくつかの態様では、粒子は非カチオン性脂質をさらに含む。非カチオン性脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジオレイルホスファチジルコリン(DOPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジオレイルホスファチジルグリセロール(DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール(DPPG)、ジオレイル-ホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、パルミトイルオレイルホスファチジルコリン(POPC)、パルミトイルオレイルホスファチジルエタノールアミン(POPE)、ジオレイル-ホスファチジルエタノールアミン 4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート(DOPE-mal)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン(DPPE)、ジミリストイルホ

50

スホエタノールアミン(DMPE)、ジステアロイル-ホスファチジル-エタノールアミン(DSPE)、16-0-モノメチルPE、16-0-ジメチルPE、18-1-トランスPE、1-ステアロイル-2-オレオイル-ホスファチジルエタノールアミン(SOPE)、コレステロール、またはそれらの混合物を含むがそれに限定されないアニオン性脂質または中性脂質でありうる。

【0096】

また、粒子の凝集を阻害する結合脂質が、本明細書に開示される粒子に含まれる。そのような脂質としてはPEG-ジアシルグリセロール(DAG)、PEG-ジアルキルオキシプロピル(DAA)、PEG-リン脂質、PEG-セラミド(Cer)、またはそれらの混合物を含むがそれに限定されないポリエチレングリコール(PEG)-脂質が挙げられるがそれに限定されない。PEG-DAA結合体は例えばPEG-ジラウリルオキシプロピル(C₁₂)、PEG-ジミリスチルオキシプロピル(C₁₄)、PEG-ジパルミチルオキシプロピル(C₁₆)、またはPEG-ジステアリルオキシプロピル(C₁₈)でありうる。粒子の凝集を防止する結合脂質は、粒子に存在する全脂質の0.01mol%~約20mol%または約2mol%でありうる。

10

【0097】

いくつかの態様では、粒子はリポソーム、ベシクル、または乳剤の形態である。本明細書において使用される「リポソーム」という用語は、脂質層に取り囲まれる任意の区画を包含する。リポソームは1つまたは複数の脂質膜を有しうる。リポソームは膜の種類によって、かつサイズによって特徴づけることができる。小単層ベシクル(SUV)は単一の膜を有し、直径が通常は0.02~0.05 μ mの範囲であり、大単層ベシクル(LUV)は通常0.05 μ mを超える。大きなオリゴラメラベシクルおよび多重膜ベシクルは複数の通常は同心円状の膜層を有し、通常は0.1 μ mを超える。いくつかの同心円状ではない膜を有するリポソーム、すなわち、より大きなベシクル内に含まれるいくつかのより小さなベシクルを、多小胞ベシクルと呼ぶ。

20

【0098】

リポソームを形成するために、脂質分子は細長い非極性(疎水性)部分および極性(親水性)部分を含む。分子の疎水性部分および親水性部分は、細長い分子構造の2つの末端に位置していることが好ましい。そのような脂質は、水に分散する際に、ラメラと呼ばれる二重膜を自発的に形成する。ラメラは脂質分子の2つの単層シートで構成されており、それらの非極性(疎水性)面は互いに面しており、それらの極性(親水性)面は水性媒体に面している。脂質によって形成される膜は、細胞膜が細胞の内容物を取り囲むのと同様に、水相の一部を取り囲む。したがって、リポソームの二重層は、細胞膜中に存在するタンパク質成分を有さない細胞膜との類似性を示す。

30

【0099】

リポソーム組成物は、当技術分野において公知である種々の方法によって調製することができる。例えば、いずれもその内容が参照により全体として本明細書に組み入れられる米国特許第4,235,871号、第4,897,355号、および第5,171,678号；公開PCT出願WO 96/14057およびWO 96/37194；Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA (1987) 8: 7413-7417、Bangham, et al. M. Mol. Biol. (1965) 23:238、Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta (1979) 557:9、Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (1978) 75: 4194、Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta (1984) 775:169、Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta (1983) 728:339、ならびにFukunaga, et al. Endocrinol. (1984) 115:757を参照。

40

【0100】

リポソームは、選択された粒径範囲内で実質的に均一な粒径を有するように調製することができる。1つの有効なサイジング法は、選択された均一の孔径を有する一連のポリカーボネート膜を通してリポソームの水性懸濁液を押し出す段階を包含し、膜の孔径は、その膜を通じた押し出しによって生成されるリポソームの最大径にほぼ一致する。例えば、その内容が参照により全体として本明細書に組み入れられる米国特許第4,737,323号を参照。

【0101】

粒子は乳剤の形態であってもよい。通常、乳剤は、別の液体に分散している1つの液体

50

の、液滴の形態の不均一系である(Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi et al., in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301)。多くの場合、乳剤は、互いに密接に混合および分散された2つの不混和性の液相を含む二相系である。一般に、乳剤は油中水型(w/o)または水中油型(o/w)の種類の乳剤でありうる。水相が微小液滴に微細化されて微小液滴としてバルク油相中に分散している場合、得られる組成物は油中水型(w/o)乳剤と呼ばれる。あるいは、油相が微小液滴に微細化されて微小液滴としてバルク水相中に分散している場合、得られる組成物は水中油型(o/w)乳剤と呼ばれる。乳剤は分散相に加えてさらなる成分を含有しうるし、本明細書に開示される結合体は、水相もしくは油相中の溶液として、またはそれ自体で別の相として存在しうる。乳化剤、安定剤、色素、および抗酸化剤などの薬学的賦形剤が必要に応じて乳剤中に存在していてもよい。薬学的乳剤は、例えば油中水中油型(o/w/o)および水中油中水型(w/o/w)乳剤の場合などの3つ以上の相で構成される多層乳剤であってもよい。多くの場合、そのような複合製剤は、単純な二成分乳剤が提供しない特定の利点を提供する。o/w乳剤の個々の油滴が小さな水滴を取り囲む多層乳剤がw/o/w乳剤を構成する。同様に、連続油相中で安定化された水の小滴に取り囲まれた油滴の系がo/w/o乳剤を与える。

10

20

【0102】

乳剤は熱力学的安定性がほとんどまたは全くないことを特徴とする。多くの場合、乳剤の分散相または不連続相は、外部相または連続相に十分に分散しており、乳化剤という手段または製剤の粘稠性を通じてこの形態に維持される。乳剤型の軟膏基剤およびクリームの場合と同様に、乳剤のいずれかの相は半固体または固体でありうる。乳剤を安定化する他の手段は、乳剤のいずれかの相に組み込まれうる乳化剤の使用を伴う。乳剤は4つの分類、すなわち合成界面活性剤、天然乳化剤、吸収基剤、および微分散固体に広く分類することができる(Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。

【0103】

界面活性剤としても知られる合成界面活性剤は、乳剤の製剤化において広く適用されており、文献中で概説されている(Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199)。通常、界面活性剤は両親媒性であり、親水性部分および疎水性部分を含む。界面活性剤の親水性対疎水性の比は親水性/親油性バランス(HLB)と呼ばれており、製剤の調製において界面活性剤を分類および選択する上での有益な手段である。界面活性剤は親水性基の性質に基づいて異なるクラス、すなわち非イオン性、アニオン性、カチオン性、および両性に分類することができる(Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285)。

30

40

【0104】

乳剤製剤中で使用される天然乳化剤としてはラノリン、ミツロウ、ホスファチド、レシチン、およびアラビアゴムが挙げられる。無水ラノリンおよび親水ワセリンなどの吸収基剤は、水を吸収してw/o乳剤を形成することができるように親水性を有し、それでもなお半固体としての硬度を保持する。また、微細化固体は、特に界面活性剤との組み合わせでかつ粘稠製剤中で、優れた乳化剤として使用されている。これらとしては、重金属水酸化物などの極性無機固体、ベントナイト、アタパルジャイト、ヘクトライト、カオリン、モンモリロナイト、コロイド性ケイ酸アルミニウム、およびコロイド性ケイ酸アルミニウムマグネシウムなどの非膨潤性粘土、顔料、ならびに炭素またはグリセリルトリスチアレー

50

トなどの非極性固体が挙げられる。

【0105】

多種多様な非乳化性材料も乳剤製剤に含まれうるし、乳剤の特性に寄与しうる。これらとしては脂肪、油、ワックス、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、湿潤剤、親水コロイド、保存料、および抗酸化剤が挙げられるがそれに限定されない(Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。

【0106】

親水コロイドまたはヒドロコロイドとしては多糖(例えばアラビアゴム、寒天、アルギン酸、カラゲナン、グアーガム、カラヤガム、およびトラガント)、セルロース誘導体(例えばカルボキシメチルセルロースおよびカルボキシプロピルセルロース)、ならびに合成ポリマー(例えばカルボマー、セルロースエーテル、およびカルボキシビニルポリマー)などの天然ゴムおよび合成ポリマーが挙げられる。これらは水中で分散または膨潤することでコロイド溶液を形成し、コロイド溶液は、分散相液滴の周りに強力な界面膜を形成しかつ外部相の粘度を増加させることで乳剤を安定化する。

【0107】

乳剤が多くの場合、炭水化物、タンパク質、ステロール、およびホスファチドなどの、微生物の成長を容易に支援しうるいくつかの成分を含有することから、これらの製剤は多くの場合、保存料を包含する。乳剤製剤に含まれる一般的に使用される保存料としてはメチルパラベン、プロピルパラベン、第四級アンモニウム塩、塩化ベンザルコニウム、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、およびホウ酸が挙げられる。また、製剤の劣化を防止するために、抗酸化剤が一般的に乳剤製剤に加えられる。使用される抗酸化剤はトコフェロール、アルキルガレート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンなどのフリーラジカル消去剤、またはアスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムなどの還元剤、ならびにクエン酸、酒石酸、およびレシチンなどの抗酸化相乗剤でありうる。

【0108】

皮膚経路、経口経路、および非経口経路による乳剤製剤の適用、ならびにそれらの製造のための方法は文献に概説されている(Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。製剤化の容易さ、ならびに吸収およびバイオアベイラビリティの観点からの有効性が理由で、経口送達用の乳剤製剤が非常に広く使用されている(Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。

【0109】

本明細書に開示される粒子に含まれる例示的な界面活性剤としては、単独または補助界面活性剤との組み合わせでの、イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、Brij 96、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、テトラグリセリロールモノラウレート(ML310)、テトラグリセロールモノオレエート(MO310)、ヘキサグリセロールモノオレエート(PO310)、ヘキサグリセロールペンタオレエート(PO500)、デカグリセロールモノカプレート(MCA750)、デカグリセロールモノオレエート(MO750)、デカグリセロールセスキオレエート(SO750)、デカグリセロールデカオレエート(DA0750)が挙げられるがそれに限定されない。通常はエタノール、1-プロパノール、および1-ブタノールなどの短鎖アルコールである補助界面活性剤は、界面活性剤膜に侵入し、結果的に、界面活性剤分子の間で発生する空隙による不規則な膜を作り出すことで、界面流動性を増加させる役割を果たす。しかし、マイクロエマルジョンは補助界面活性剤の使用なしで調製することができ、アルコールを含まない自己乳化マイクロエマルジョン系は当技術分野にお

10

20

30

40

50

いて公知である。水相は通常、水、薬物の水溶液、グリセリン、PEG300、PEG400、ポリグリセリン、プロピレングリコール、およびエチレングリコール誘導体でありうるがそれに限定されない。油相としてはCaptex 300、Captex 355、Capmul MCM、脂肪酸エステル、中鎖(C8~C12)モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド、ポリオキシエチル化グリセリル脂肪酸エステル、脂肪アルコール、ポリグリコール化グリセリド、飽和ポリグリコール化C8~C10グリセリド、植物油、ならびにシリコン油などの材料を挙げることができるがそれに限定されない。

【0110】

マイクロエマルジョンは薬物の安定化および薬物の吸収向上の観点から特に関心の対象となる。脂質ベースマイクロエマルジョン(o/wおよびw/oの両方)が、ペプチドを含む薬物の経口バイオアベイラビリティを向上させることが提起された(例えば米国特許第6,191,105号; 第7,063,860号; 第7,070,802号; 第7,157,099号; Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205を参照)。マイクロエマルジョンは、改善された薬物安定化、酵素加水分解からの薬物の保護、界面活性剤によって誘導される膜流動性および膜透過性の改変による薬物吸収のありうる向上、調製の容易さ、固体剤形に比べての経口投与の容易さ、改善された臨床効力、ならびに減少した毒性といった利点を与える(例えば米国特許第6,191,105号; 第7,063,860号; 第7,070,802号; 第7,157,099号; Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho et al., J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143を参照)。多くの場合、マイクロエマルジョンは、それらの成分が周囲温度で一緒になる際に自発的に形成されうる。これは、熱不安定性の薬物を製剤化する際に特に有利でありうる。また、マイクロエマルジョンは、化粧品用途および薬学的用途の両方における有効成分の経皮送達において有効であった。本発明のマイクロエマルジョン組成物および製剤が、胃腸管からの白金系化合物の全身吸収の増加を促進し、かつ本明細書に開示される白金系化合物の局所的細胞取り込みを改善すると予想される。

【0111】

理論に拘束されることは望ましくないが、本明細書に開示されるナノ粒子はシスプラチンおよびオキサリプラチンに比べて高いがん細胞中での白金取り込みを示す。いくつかの態様では、本明細書に開示されるナノ粒子は、同じ投与量のシスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて約25%、約50%、約75%、約1倍、約5倍、約10倍、約15倍、約20倍、約25倍、またはそれ以上のがん細胞中での白金取り込みを示す。

【0112】

さらに、本明細書に開示されるナノ粒子はまた、同じ量で投与される場合のシスプラチンおよびオキサリプラチンに比べて高い、腫瘍などであるがそれに限定されない組織中での白金蓄積を示す。例えば、本明細書に開示されるナノ粒子は、同じ量で投与される場合のシスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて約25%、約50%、約75%、約1倍、約5倍、約10倍、約15倍、約20倍、約25倍、またはそれ以上の組織中での白金取り込みを示す。

【0113】

オキサリプラチンナノ粒子の設計および合成は、それらの構造-活性関係に基づく。本開示では、官能基交換化学反応による様々な白金系両親媒性分子の合成が記載される。特定の態様では、カルバメート結合を得るために、クロロギ酸コレステリルを出発原料として使用し、この出発原料にエチレンジアミン(a)(リンカー)を加えることで、エチレンジアミンの一方のアミン基がコレステロールとのカルバメート結合を形成しかつ他方のアミンが遊離した、エチレンジアミン結合コレステロールが得られる(図1A)。次の工程では、遊離アミンが無水コハク酸(b)(7員環分子を形成可能なジカルボニル誘導体)の一方のカルボキシル基と反応することでアミド結合が形成され、他方の遊離カルボン酸基が白金配位に残される(図1A)。ジクロロジアミノ白金(II)[RR異性体]を硝酸銀と共に終夜水和させることでアクア化オキサリプラチンが得られ(図1B)、これはモノカルボキシラト共有結合およびアミド酸素の別の配位結合の形成によって中間体II/III/IV(図1Aに示す)との付加体を形成する(図1C)。

10

20

30

40

50

【0114】

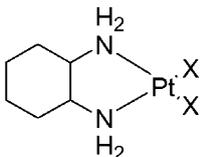
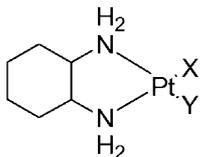
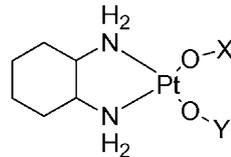
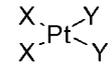
同様に、さらに別の態様では、コレステロール分子が官能基交換によって中間体Iに最初に変換される(図2A)、エーテル結合白金両親媒性分子の合成が、図2に要約されている。この中間体Iは中間体IIに変換され、中間体IIは、上記のカルバメート結合の合成に使用したものと同様の反応工程によって最終付加体になる。同様に、上記の6員環分子および5員環分子を合成するために、マロン酸およびシュウ酸のモノエステルをそれぞれカルバメート結合およびエーテル結合白金両親媒性分子の両方の合成(図1Aおよび図2A)に使用した後、エチルエステル脱保護を行う。

【0115】

合成後、最終白金付加体を、大豆PC、DOPE、DOPCなどより選択される異なる共脂質およびDSPE-PEG-OMeなどより選択される異なる安定剤と共にナノ粒子に製剤化する。さらに、すべての中間体の特性評価を¹HNMRによって行い、最終オキサリプラチン両親媒性分子の特性評価をそれぞれ¹HNMRおよびMALDI-TOFを使用して行う。

【0116】

(表1) 配位環境に基づく白金(II)化合物(式IIIの化合物を含む)の分類

<p><u>クラス-I</u></p> <p><u>一方にDACHを有する</u> <u>対称配位</u></p>  <p>X = O, P, S, Se</p>	<p><u>クラス-II</u></p> <p><u>一方にDACHを有する</u> <u>非対称配位</u></p>  <p>X, Y = O, P, S, Se</p>	<p><u>クラス-III</u></p> <p><u>一方にDACHおよび</u> <u>他方にO-O配位を</u> <u>有する対称配位、</u> 但し、非対称性は <u>第二の原子によって</u> <u>導入され、Ptとは</u> <u>接続されていない</u></p> <p>[クラス-I(a)の サブクラス]</p>  <p>X, Y = C, P, S, N</p>	<p><u>クラス-IV</u></p> <p><u>DACHを有さない</u> <u>対称配位</u></p>  <p>X, Y = O, Cl, S, Se</p>	<p><u>クラス-V</u></p> <p><u>DACHを</u> <u>有さない</u> <u>非対称配位</u></p>
<p>a) 「Pt」が2個の 「O」に接続される</p> <p>化合物 52, 55, 65, 74, 75, 76, 79</p>	<p>a) 「Pt」が 「P」および「O」 に接続される</p> <p>化合物 46, 49</p>	<p>a) 一つの「O」が 「S」に接続され、 他の「O」が 「CO」に接続される</p> <p>化合物 63, 69, 70</p>	<p>a) 一方が2個の「O」、 他方が2個の「Cl」</p> <p>化合物 58</p>	

10

20

30

40

b)「Pt」が2個の「P」に接続される 化合物 43, 44, 45	b)「Pt」が「P」および「S」に接続される 化合物 47, 50	b)一つの「O」が「C=O」に接続され、他の「O」が「C=C」に接続される 化合物 66, 67, 68	b)一方が2個の「S」、他方が2個の「Cl」 化合物 59	b)テルピリジン基および1個の「O」配位を有する 化合物 95	
c)「Pt」が2個の「S」に接続される 化合物 53, 56, 64	c)「Pt」が「P」および「Se」に接続される 化合物 48, 51	c)一つの「O」が「C=O」に接続され、他の「O」が「P」に接続される 化合物 71	c)一方が2個の「S」、他方が2個の「O」 化合物 61		10
d)「Pt」が2個の「Se」に接続される 化合物 54, 57	d)「Pt」が「O」および「S」に接続される 化合物 73, 82, 84, 85	d)一つの「O」が「C=O」に接続され、他の「O」が「N」に接続される 化合物 72	d)一方が2個の「Se」、他方が2個の「Cl」 化合物 60		20
	e)「Pt」が「O」および「Cl」に接続される 化合物 77, 78, 81	e)一つの「O」が「S」に接続され、他の「O」が「C」に接続される 化合物 80	e)一方が2個の「Se」、他方が2個の「O」 化合物 62		30
	f)「Pt」が「S」および「Cl」に接続される 化合物 83				

【 0 1 1 7 】

理論に拘束されることは望ましくないが、本開示のナノ粒子組成物は有意ながん細胞死滅に関して有効性を示す。例示的なナノ粒子を異なるがん細胞系において試験したところ、本化合物が従来公知の白金薬物オキサリプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、パラプラチン、およびサトラプラチンなどの対照化合物よりも有意に優れた細胞死滅有効性を示したことが観察された。

40

【 0 1 1 8 】

したがって、別の局面では、がんを処置する方法が本明細書に記載され、一般的には、本方法は、それを必要とする対象に治療有効量の明細書に開示される白金系化合物を投与する段階を含む。

【 0 1 1 9 】

本明細書において使用される「治療有効量」という語句は、任意の医学的処置に適用可

50

能である妥当なベネフィット/リスク比で、動物中の細胞の少なくとも亜集団中で何らかの所望の治療効果を生成するために有効な、本発明の化合物を含む化合物、材料、または組成物の量を意味する。治療有効量の決定は十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、治療有効量は対象の病歴、年齢、状態、性別、ならびに対象中の医学的状态の重症度および種類に応じて変動しうるし、他の剤の投与が、処置すべき疾患または状態を軽減することがある。

【0120】

通常、有効化合物の量は製剤の0.1~95重量%、非経口用製剤中では好ましくは0.2~20重量%、経口投与用製剤中では好ましくは1~50重量%である。

【0121】

毒性および治療有効性は、例えばLD₅₀(集団の50%に対する致死量)およびED₅₀(集団の50%における治療有効量)を決定するための、細胞培養液または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比を治療指数とし、それはLD₅₀/ED₅₀比で表すことができる。大きい治療指数を示す組成物が好ましい。本明細書において使用されるEDという用語は有効量を意味し、動物モデルに関して使用される。ECという用語は有効濃度を意味し、インビトロモデルに関して使用される。

【0122】

細胞培養アッセイおよび動物試験より得られるデータを、ヒトにおいて使用される、ある範囲の投与量を製剤化することに使用することができる。そのような化合物の投与量は、ほとんどまたは全く毒性を伴わないED₅₀を含む、ある循環濃度の範囲内にあることが好ましい。投与量は、使用する剤形および利用する投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。

【0123】

治療有効量は細胞培養アッセイによって最初に推定することができる。細胞培養液中で決定されるIC50(すなわち症状の最大半減阻害を実現する治療薬の濃度)を含む循環血漿中濃度範囲を実現するために、動物モデルにおいて用量を決めることができる。血漿中レベルを例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。任意の特定の投与量の効果を、好適なバイオアッセイによってモニタリングすることができる。

【0124】

投与量は、医師により決定することができ、観察される処置効果に適合するように必要に応じて調整することができる。一般に、組成物は、剤が1 μg/kg ~ 150mg/kg、1 μg/kg ~ 100mg/kg、1 μg/kg ~ 50mg/kg、1 μg/kg ~ 20mg/kg、1 μg/kg ~ 10mg/kg、1 μg/kg ~ 1mg/kg、100 μg/kg ~ 100mg/kg、100 μg/kg ~ 50mg/kg、100 μg/kg ~ 20mg/kg、100 μg/kg ~ 10mg/kg、100 μg/kg ~ 1mg/kg、1mg/kg ~ 100mg/kg、1mg/kg ~ 50mg/kg、1mg/kg ~ 20mg/kg、1mg/kg ~ 10mg/kg、10mg/kg ~ 100mg/kg、10mg/kg ~ 50mg/kg、または10mg/kg ~ 20mg/kgの用量で与えられるように投与される。ここで示される範囲がすべての中間範囲を含み、例えば範囲1 μg/kg ~ 10mg/kgが1mg/kg ~ 2mg/kg、1mg/kg ~ 3mg/kg、1mg/kg ~ 4mg/kg、1mg/kg ~ 5mg/kg、1mg/kg ~ 6mg/kg、1mg/kg ~ 7mg/kg、1mg/kg ~ 8mg/kg、1mg/kg ~ 9mg/kg、2mg/kg ~ 10mg/kg、3mg/kg ~ 10mg/kg、4mg/kg ~ 10mg/kg、5mg/kg ~ 10mg/kg、6mg/kg ~ 10mg/kg、7mg/kg ~ 10mg/kg、8mg/kg ~ 10mg/kg、9mg/kg ~ 10mg/kgなどを含むということを理解すべきである。さらに、上記に示される範囲の中間の範囲、例えば範囲1mg/kg ~ 10mg/kgにおいて、2mg/kg ~ 8mg/kg、3mg/kg ~ 7mg/kg、4mg/kg ~ 6mg/kgなどの用量範囲が、本発明の範囲内であるということを理解すべきである。

【0125】

いくつかの態様では、組成物は、剤が投与時間の15分、30分、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、またはそれ以上後にインビボ濃度500nM未満、400nM未満、300nM未満、250nM未満、200nM未満、150nM未満、100nM未満、50nM未満、25nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満、1nM未満、0.5nM未満、0.1nM未満、0.05nM未満、0.01nM未満、0.005nM未満、0.001nM未満を有するような投与量で投与される。

10

20

30

40

50

【0126】

処置期間および処置頻度に関して、熟練した医師は、通常、処置によっていつ治療効果が与えられるかを決定するために、かつ、投与量を増加させるか減少させるか、投与頻度を増加させるか減少させるか、処置を中断するか否か、処置を再開するか否か、または処置レジメンに他の改変を加えるか否かを決定するために、対象をモニタリングする。投薬スケジュールは、ポリペプチドに対する対象の感受性などのいくつかの臨床因子に応じて週1回から1日1回まで変動しうる。所望の用量を毎日、または3日毎、4日毎、5日毎、もしくは6日毎に投与することができる。所望の用量を一度に投与してもよく、副用量、例えば2~4つの副用量に分けてある期間にわたって、例えば1日または他の適切なスケジュールを通じて適切な間隔で投与してもよい。そのような副用量は単位剤形として投与することができる。本明細書に記載の局面のいくつかの態様では、投与は長期的な、例えば数週間または数ヶ月にわたる1日1つまたは複数の用量である。投薬スケジュールの例としては、1週間、2週間、3週間、4週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、もしくは6ヶ月、またはそれ以上にわたる、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回以上の投与がある。

10

【0127】

いくつかの態様では、白金系化合物を薬学的有効剤、例えば第2の治療薬との組み合わせで対象に投与することができる。例示的な薬学的有効化合物としてはHarrison's Principles of Internal Medicine, 13th Edition, Eds. T.R. Harrison et al. McGraw-Hill N.Y., NY; Physicians Desk Reference, 50th Edition, 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co.; Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Goodman and Gilman, 1990; およびUnited States Pharmacopeia, The National Formulary, USP XII NF XVII, 1990に見られる化合物が挙げられるがそれに限定されず、これらすべての全内容が参照により本明細書に組み入れられる。白金化合物および第2の治療薬を対象に同一の薬学的組成物中で投与してもよく、異なる薬学的組成物中で(同時にまたは異なる時間に)投与してもよい。

20

【0128】

本明細書において使用される「投与する」という用語は、所望の効果が生成されるように所望の部位において組成物の少なくとも部分的な局在化を生じさせる方法または経路によって組成物を対象中に配置することを意味する。本明細書に記載の化合物または組成物は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、経皮投与、気道投与(エアロゾル投与)、肺内投与、経鼻投与、直腸投与、ならびに局所投与(頬側投与および舌下投与を含む)を含む経口経路または非経口経路を含むがそれに限定されない、当技術分野において公知である任意の適切な経路によって投与することができる。

30

【0129】

例示的な投与様式としては注射、注入、滴下、吸入、または経口摂取が挙げられるがそれに限定されない。「注射」としては静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、脳室内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、脳脊髄内、および胸骨内の注射および注入が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、本組成物は静脈内注入または静脈内注射により投与される。

40

【0130】

本明細書において使用される「がん」という用語は、身体の臓器および系の正常な機能に干渉しうる細胞の無規律の増殖を意味する。当初の位置から遊走して必須臓器に播種されるがんは、罹患した臓器の機能低下を介した対象の死を最終的に導くことがある。転移とは、原発腫瘍から身体の他の部分へのがん細胞の播種により生じる、原発腫瘍の位置とは異なるがん細胞またはがん細胞群のことである。原発腫瘍の診断時点で、対象はイントランジット転移、例えば播種過程中的がん細胞の存在についてモニタリングされる。本明細書において使用される、がんという用語は、以下の種類のがんを含むがそれに限定されない: 乳がん、胆道がん、膀胱がん、神経膠芽腫および髄芽腫を含む脳腫瘍; 子宮頸がん; 絨毛がん; 結腸がん; 子宮内膜がん; 食道がん、胃がん; 急性リンパ球性白血病および骨髄性白血病を含む血液腫瘍; T細胞急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫; ヘアリーセル白

50

血病；慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫；AIDS関連白血病および成人T細胞白血病/リンパ腫；ボーエン病およびパジェット病を含む上皮内腫瘍；肝がん；肺がん；ホジキン病およびリンパ球性リンパ腫を含むリンパ腫；神経芽腫；扁平上皮がんを含む口腔がん；上皮細胞、間質細胞、胚細胞、および間葉系細胞から生じる卵巣がんを含む卵巣がん；膵がん；前立腺がん；直腸がん；平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および骨肉腫を含む肉腫；黒色腫、メルケル細胞がん、カポジ肉腫、基底細胞がん、および扁平上皮がんを含む皮膚がん；精上皮腫、非精上皮腫(奇形腫、絨毛がん)、間質腫瘍、および胚細胞腫瘍などの胚腫瘍を含む精巣がん；甲状腺の腺がんおよび髄様がんを含む甲状腺がん；ならびに腺がん、ウィルムス腫瘍を含む腎がん。がんの例としては、腺がん、リンパ腫、芽腫、黒色腫、肉腫、および白血病を含む細胞腫が挙げられるがそれに限定されない。そのよ

10

【0131】

本明細書において使用される「がん」という用語は、固形腫瘍および血液由来腫瘍を含むがそれに限定されない。がんという用語は皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液、および血管の疾患を意味する。さらに、「がん」という用語は原発がんおよび転移性がんを包含する。本発明の化合物によって処置可能ながんの例としては以下が挙げられるがそれに限定されない：膀胱がん、乳がん、結腸がん、腎がん、肺がん、卵巣がん、膵がん、胃がん、子宮頸がん、甲状腺がん、および扁平上皮がんを含む皮膚がんを含む細胞腫；白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫、およびパーキットリンパ腫を含むがそれに限定されないリンパ系の造血器腫瘍；急性および慢性の骨髄性白血病および前骨髄球性白血病を含むがそれに限定されない骨髄系の造血器腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫、および骨肉腫を含むがそれに限定されない間葉起源の腫瘍；黒色腫、精上皮腫、奇形がん、神経芽腫、および神経膠腫を含む他の腫瘍；星状細胞腫、神経芽腫、神経膠腫、およびシュワン腫を含むがそれに限定されない中枢神経系および末梢神経系の腫瘍；ならびに色素性乾皮症、ケラトアkantoma、甲状腺濾胞がん、および奇形がんを含むがそれに限定されない他の腫瘍。本明細書に開示される方法は、過去にがんを処置された患者、および過去にがんを処置されていない患者を処置するために有用である。実際、本発明の方法および組成物を第一選択および第二選択のがん処置において使用することができる。

20

30

【0132】

本明細書において使用される「前がん状態」という用語は、その普通の意味、すなわち、転移を伴わない無規律の増殖という意味を有し、様々な形態の過形成および良性肥大を含む。したがって、「前がん状態」とは、処置されないままである場合にがんにつながる可能性がある疾患、症候群、または所見のことである。それは、がんの危険性の著しい増加に関連する全身状態である。前悪性病変とは、明らかに正常な対応する組織に比べてがんが生じやすい、形態が改変された組織のことである。前悪性状態の例としては口腔白板症、日光性角化症(日光角化症)、パレット食道、萎縮性胃炎、良性前立腺肥大症、結腸または直腸の前がん性ポリープ、胃上皮異形成、腺腫様異形成、遺伝性非ポリポーシス結腸がん症候群(HNPCC)、パレット食道、膀胱異形成、前がん性子宮頸部状態、および子宮頸部異形成が挙げられるがそれに限定されない。

40

【0133】

いくつかの態様では、がんは乳がん；卵巣がん；神経膠腫；胃腸がん；前立腺がん；細胞腫、肺がん、肝細胞がん；精巣がん；子宮頸がん；子宮内膜がん；膀胱がん；頭頸部がん；肺がん；胃食道がん、および婦人科がんからなる群より選択される。

50

【0134】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、がんを有する対象またはがんを有すると診断された対象を処置することに関する。がんを有する対象は、医師が、がんを診断する現行の方法を使用することで同定することができる。これらの状態を特徴づけかつ診断に役立つ、がんの症状および/または合併症は、当技術分野において公知であり、腫瘍の増殖、がん細胞を抱える臓器または組織の機能障害、などを含むがそれに限定されない。例えばがんの診断に役立つ試験としては組織診および組織学的検査が挙げられるがそれに限定されない。がんの家族歴、またはがんの危険因子(例えばタバコ製品、放射線など)への曝露も、対象ががんを有しやすいか否かを決定すること、またはがんの診断を行うことに役立つ。

10

【0135】

いくつかの態様では、本方法はさらに、1つまたは複数のさらなる抗がん治療を患者に同時実行する段階を含む。いくつかの態様では、さらなる治療は手術、化学療法、放射線療法、温熱療法、免疫療法、ホルモン療法、レーザー療法、抗血管新生療法、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。いくつかの態様では、さらなる治療は、抗がん剤を患者に投与する段階を含む。いくつかの態様では、本方法は、結合体および抗がん剤または化学療法剤を対象に同時投与する段階を含む。本明細書において使用される「抗がん剤」という用語は、がんを処置するために使用可能な任意の化合物(その類似体、誘導体、プロドラッグ、および薬学的塩を含む)または組成物を意味する。本発明において使用される抗がん化合物としてはトポイソメラーゼIおよびII阻害剤、アルキル化剤、微小管阻害剤(例えばタキソール)、ならびに血管新生阻害剤が挙げられるがそれに限定されない。例示的な抗がん化合物としては以下が挙げられるがそれに限定されない: パクリタキセル(タキソール); ドセタキセル; ゲムシタピン; アルデスロイキン; アレムツズマブ; アリトレチノイン; アロプリノール; アルトレタミン; アミホスチン; アナストロゾール; 亜ヒ酸; アスパラギナーゼ; BCG Live; ベキサロテンカプセル; ベキサロテンゲル; プレオマイシン; 静脈内ブスルファン; 経口ブスルファン; カルステロン; カベシタピン; プラチネート; カルムスチン; ポリフェプロザンインプラント付きカルムスチン; セレコキシブ; クロラムブシル; クラドリピン; シクロホスファミド; シタラピン; シタラピンリポソーム; ダカルバジン; ダクチノマイシン; アクチノマイシンD; ダルベポエチンアルファ; ダウノルピシンリポソーム; ダウノルピシン、ダウノマイシン; デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサソール; ドセタキセル; ドキソルピシン; ドキソルピシンリポソーム; プロピオン酸ドロスタノロン; エリオットB溶液; エピルピシン; エポエチンアルファ、エストラムスチン; エトポシドホスフェート; エトポシド(VP-16); エキセメスタン; フィルグラスチム; フロクスウリジン(動脈内); フルダラビン; フルオロウラシル(5-FU); フルベストラント; ゲムツズマブオゾガマイシン; 酢酸ゴセレリン; ヒドロキシ尿素; イブリツモマブチウキセタン; イダルピシン; イホスファミド; メシル酸イマチニブ; インターフェロン γ -2a; インターフェロン γ -2b; イリノテカン; レトロゾール; ロイコボリン; レバミソール; ロムスチン(CCNU); メクロレタミン(ナイトロジェンマスタード); 酢酸メゲストロール; メルファラン(L-PAM); メルカプトプリン(6-MP); メスナ; メトトレキサート; メトキサレン; マイトマイシンC; ミトタン; ミトキサントロン; フェンプロピオン酸ナンドロロン; ノフェツモマブ(Nofetumomab); L0ddC; オブレルベキン; パミドロネート; ペガデマゼ; ペグアスパルガーゼ; ペグフィルグラスチム; ペントスタチン; ピボプロマン; プリカマイシン; ミスラマイシン; ポルフィマーナトリウム; プロカルバジン; キナクリン; ラスプリカーゼ; リツキシマブ; サルグラモスチム; ストレプトゾシン; テルピブジン(LDT); タルク; タモキシフェン; テモゾロミド; テニポシド(VM-26); テストラクトン; チオグアニン(6-TG); チオテパ; トポテカン; トレミフェン; トシツモマブ; トラスツズマブ; トレチノイン(ATRA); ウラシルマスタード; バルルピシン; バルトルシタピン(monoval LDC); ビンブラスチン; ビノレルピン; ゾレドロネート; およびそれらの任意の混合物。いくつかの態様では、抗がん剤は、その内容が参照により全体として本明細書に組み入れられる米国特許第6,218,367号に記載のバク

20

30

40

50

リタキセル-炭水化物結合体、例えばパクリタキセル-グルコース結合体である。

【0136】

本発明の方法は、細胞周期の異なる相において作用する第2の薬物を投与する段階を包含する抗がん処置との組み合わせで特に有用である。

【0137】

対象への投与では、白金系化合物、および/または該白金系化合物を含む粒子は、薬学的に許容される組成物中で与えられる。したがって、本開示はまた、本明細書に開示される白金系化合物または粒子を含む薬学的組成物を提供する。これらの薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体(添加剤)および/または希釈剤と共に製剤化された、治療有効量の明細書に記載の1つまたは複数の白金系化合物あるいは粒子を含む。本発明の前記薬学的組成物は、以下のために適した形態を含む固体形態または液体形態での投与用に特に製剤化される：(1) 経口投与、例えば水薬(水性または非水性の溶液剤または懸濁液剤)、舐剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、錠剤(例えば頬側吸収、舌下吸収、および全身吸収を目的とした錠剤)、ポーラス剤、散剤、顆粒剤、舌に適用されるペースト剤；(2) 例えば皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、または硬膜外注射による、例えば滅菌溶液剤もしくは滅菌懸濁液剤または持続放出製剤としての非経口投与；(3) 例えばクリーム剤、軟膏剤、または皮膚に適用される制御放出パッチ剤もしくは噴霧剤としての局所適用；(4) 例えば腔坐薬、クリーム剤、またはフォーム剤としての腔内投与または直腸内投与；(5) 舌下投与；(6) 眼内投与；(7) 経皮投与；(8) 経粘膜投与；あるいは(9) 経鼻投与。さらに、本開示の化合物を患者に埋め込むかまたは薬物送達システムを使用して注入することができる。

10

20

【0138】

本明細書において使用される「薬学的に許容される」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用する上で好適であり、妥当なベネフィット/リスク比に相応している、化合物、原料、組成物、および/または剤形を意味する。

【0139】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、対象化合物を1つの臓器、または身体の一部から別の臓器、または身体の別の部分に運搬または輸送することに関与する、液体充填剤もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、製造助剤(例えば潤滑剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、もしくはステアリン酸亜鉛、またはステアリン酸)、あるいは溶媒封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、または媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分に適合性がある患者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役割を果たしうる材料のいくつかの例としては以下が挙げられる：(1) ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖；(2) コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；(3) セルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、結晶セルロース、および酢酸セルロースなどのその誘導体；(4) トラガント末；(5) 麦芽；(6) ゼラチン；(7) ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム塩、およびタルクなどの潤滑剤；(8) カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤；(9) ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油などの油；(10) プロピレングリコールなどのグリコール；(11) グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール(PEG)などのポリオール；(12) オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；(13) 寒天；(14) 水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；(15) アルギン酸；(16) パイロジェンフリー水；(17) 等張食塩水；(18) リンガー液；(19) エチルアルコール；(20) pH緩衝液；(21) ポリエステル、ポリカーボネート、および/またはポリ無水物；(22) ポリペプチドおよびアミノ酸などの増量剤；(23) 血清アルブミン、HDL、およびLDLなどの血清成分；(22) エタノールなどのC2~C12アルコール；ならびに(23) 薬学的製剤中で使用される無毒で適合性のある他の物質。湿潤剤、着色料、放出剤

30

40

50

、コーティング剤、甘味料、香味料、芳香剤、保存料、および抗酸化剤も製剤中に存在しうる。「賦形剤」、「担体」、「薬学的に許容される担体」などの用語は、本明細書では互換的に使用される。

【0140】

いくつかの態様では、白金系化合物を含む薬学的組成物は非経口剤形でありうる。非経口剤形の投与が混入物に対する患者の自然防御を通常はバイパスすることから、非経口剤形は無菌であるか、または患者への投与前に滅菌可能であることが好ましい。非経口剤形の例としては、注射向けに用意された溶液剤、薬学的に許容される注射用媒体に溶解または懸濁するように用意された乾燥製剤、注射向けに用意された懸濁液剤、および乳剤が挙げられるがそれに限定されない。さらに、DUROS(登録商標)型剤形および用量ダンピングを含むがそれに限定されない制御放出非経口剤形を患者への投与向けに用意することができる。

10

【0141】

本明細書に記載の組成物の非経口剤形を与えるために使用することができる好適な媒体は、当業者に周知である。例としては以下が挙げられるがそれに限定されない：滅菌水；注射用水USP；食塩水；グルコース溶液；塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖および塩化ナトリウム注射液、ならびに乳酸加リンガー注射液などであるがそれに限定されない水性媒体；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールなどであるがそれに限定されない水混和性媒体；ならびにトウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルなどであるがそれに限定されない非水性媒体。また、薬学的に許容される塩の溶解度を改変または調整する化合物を、従来の制御放出非経口剤形を含む本開示の非経口剤形に組み込むことができる。

20

【0142】

また、薬学的組成物を、経口投与に適するように、例えば錠剤(割線入り錠剤もしくはコーティング錠剤を含むがそれに限定されない)、丸剤、カプレット剤、カプセル剤、咀嚼錠剤、散剤小包、カシェ剤、トローチ剤、オブラート剤、エアロゾル噴霧剤などであるがそれに限定されない分離した剤形、あるいは、エリキシル剤、水性液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤、非水性液剤、水中油型乳剤、または油中水型乳剤などであるがそれに限定されない液剤として製剤化することができる。そのような組成物は、所定量の開示される化合物の薬学的に許容される塩を含有するものであり、当業者に周知の製薬法により調製することができる。一般的にはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia PA. (2005)を参照。

30

【0143】

一般に、従来の剤形は製剤からの急速なまたは即時の薬物放出を示す。薬物の薬理作用および薬物動態によっては、従来の剤形の使用は、患者の血液および他の組織中での薬物の濃度の大幅な変動につながることもある。これらの変動は、投薬頻度、作用発現、有効期間、血中治療レベルの維持、毒性、副作用などのいくつかのパラメータに影響しうる。有利なことに、薬物の作用発現、作用期間、治療濃度域内の血漿中レベル、および血中ピークレベルを制御するために制御放出製剤を使用することができる。特に、薬物の過少量投与(すなわち最小治療レベル未満になること)および薬物の毒性レベルを超えることの両方により生じうる潜在的な有害作用および安全上の懸念を最小化しながら、薬物の最大有効性が実現されることを確実にするために、制御放出または長期放出の剤形または製剤を使用することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物を持続放出製剤中で投与することができる。

40

【0144】

薬学的制御放出製剤は、対応する非制御放出製剤が実現する薬物治療に比べて薬物治療を改善するという共通の目標を有する。理想的には、医学的処置における最適に設計された制御放出製剤の使用は、最小量の時間で状態を治癒または制御するために使用される最小限の原薬を特徴とする。制御放出製剤の利点としては以下が挙げられる：1) 薬物の活

50

性の長期化；2) 投薬頻度の減少；3) 患者コンプライアンスの増加；4) 薬物全使用量の減少；5) 局所副作用または全身副作用の減少；6) 薬物蓄積の最小化；7) 血中レベル変動の減少；8) 処置有効性の改善；9) 薬物活性の増強または損失の減少；および10) 疾患または状態の制御速度の改善。Kim, Chong-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 2 (Technomic Publishing, Lancaster, Pa.: 2000)。

【0145】

大部分の制御放出製剤は、所望の治療効果を迅速に生成する量の薬物(有効成分)を最初に放出するように、かつ長期間にわたってこのレベルの治療効果または予防効果を維持する他の量の薬物を徐々に連続して放出するように設計される。この一定の薬物レベルを体内で維持するには、身体から代謝および排泄される薬物の量を置き換える速度で、薬物を剤形から放出しなければならない。有効成分の制御放出は、pH、イオン強度、浸透圧、温度、酵素、水、および他の生理条件または化合物を含むがそれに限定されない様々な条件によって刺激することができる。

10

【0146】

種々の公知の制御放出または長期放出の剤形、製剤、および装置を、本開示の塩および組成物での使用に適応させることができる。例としては米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；第5,733,566号；および第6,365,185 B1号に記載のものが挙げられ、これらの特許はいずれも参照により本明細書に組み入れられる。これらの剤形は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透膜、浸透圧システム(OROS(登録商標)(米国カリフォルニア州マウンテンビュー、Alza Corporation)などの)、または所望の放出プロファイルを与える様々な割合でのそれらの組み合わせを例えば使用して1つまたは複数の有効成分の緩徐放出または制御放出を行うために使用することができる。

20

【0147】

本明細書に記載の様々な局面の態様を、以下のいずれかの番号付き段落において規定することができる。

1 .

(a) 白金部分と；

(b) 該白金部分に接続された脂質と

30

を含む化合物。

2 .

カルボニル部分を含む、項1記載の化合物。

3 .

カルボニル部分が、コハク酸、マロン酸、シュウ酸、ケト酸、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるカルボン酸である、項2記載の化合物。

4 .

白金原子または白金部分が、共有結合、配位結合、またはそれらの組み合わせによって前記脂質に結合している、項1~3のいずれかに記載の化合物。

5 .

白金部分と脂質との間の少なくとも1つのリンカーを含む、項1~4のいずれかに記載の化合物。

40

6 .

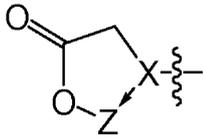
以下の式(VIII)である、項1~5のいずれかに記載の化合物：

Q - リンカー - 脂質 (VIII)

式中、

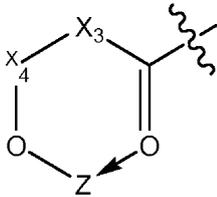
Qは下記式である：

(i)



式中、XはNHまたは $N(\text{CH}_2\text{COO}^-)$ であり；Zは、白金が環の一部を形成する白金含有化合物である；

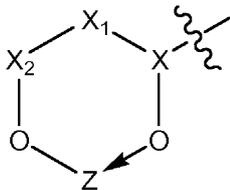
(ii)



10

式中、 X_3 は、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ 、および C_4H_8 を含む群より選択され； X_4 は CO または -CH-CH_3 であり；Zは、白金が環の一部を形成する白金含有化合物であり；nは、0、1、または2である；

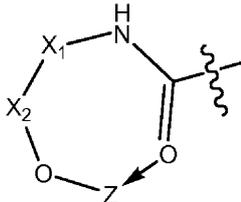
(iii)



20

式中、Xは、 S^+ 、C、 $\text{S}^+=\text{O}$ 、 N^+H 、および $\text{P}=\text{O}$ を含む群より選択され； X_1 は、 -CH 、 -CH_2 、および $\text{-CH}_2\text{O}$ を含む群より選択され； X_2 は $\text{C}=\text{O}$ であり；Zは、白金が環の一部を形成する白金含有化合物である；

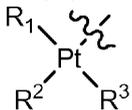
(iv)



30

式中、 X_1 は $(\text{CH}_2)_n$ であり； X_2 は $\text{C}=\text{O}$ であり；Zは、白金が環の一部を形成する白金含有化合物であり；nは、0、1、または2である；

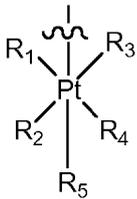
(v)



式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、-リンカー-脂質、またはそれらの任意の組み合わせであり、あるいは、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、または R_2 および R_3 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、あるいは、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、かつ R_2 および R_3 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する；あるいは

40

(vi)

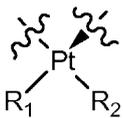


式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、-リンカー-脂質、またはそれらの任意の組み合わせであり、 R_1 および R_2 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、あるいは、 R_3 および R_4 はPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する。

10

7 .

Zが

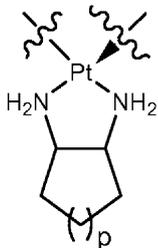


であり、 R_1 および R_2 が独立してハロゲン、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキル、O-アシル、またはそれらの任意の組み合わせであり、あるいは、 R_1 および R_2 がPt原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクリルまたはヘテロシクリルを形成する、項6記載の化合物。

20

8 .

Zが



であり、 p が、0、1、2、または3である、項7記載の化合物。

30

9 .

p が2である、項8記載の化合物。

10 .

リンカーが以下からなる群より選択される、項1~9のいずれかに記載の化合物：

(i) $-X-CH_2-X_2-X_1-$ 、式中、 X はNHであり； X_1 は、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 $O(CH_2)-O$ 、 NH 、または0であり； X_2 は $(CH_2)_n$ または $C(O)$ であり； n は、0、1、2、3、4、または5である；

(ii) $-(CH_2)_nO-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)O-$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)NH-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NH(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_nO(O)-$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)(CH_2)_mO-$ 、または $-(CH_2)_nC(O)O-$ ；式中、 n および m は独立して0、1、2、3、4、または5である；

40

(iii) $-X_3-X_4X_5-X_6-$ 、式中、 X_3 は、 CH 、 CH_2 、または0であり； X_4 、 X_5 、および X_6 は独立して同一であるかまたは異なっており、 $-CH_2O-$ または0である；ならびに

(iv) (i) ~ (iii)の任意の組み合わせ。

11 .

リンカーが、結合、エチレンジアミン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,3-プロパンジオール、グリシン、アラニン、 $-O-$ 、 $-CH_2O-NHCH_2CH_2NHC(O)-$ 、 $-NHCH_2CH_2NHC(O)O-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2O-$ 、 $-NHCH_2C(O)-$ 、 $-NHCH_2C(O)O-$ 、 $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-NHCH_2C(O)NH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $=CH-CH$

50

=CH₂-、=CH-CH=CHCH₂O-、-CH=CHCH₂-、-CH=CHCH₂O-、-OCH₂CH₂O-、-CH₂-、-CH₂O-、-NHC(O)CH₂-、-NHC(O)CH₂O-、-C(O)CH₂-、-C(O)CH₂O-、-OC(O)CH₂-、-OC(O)CH₂O-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂O-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂O-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-、-C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)O-、-OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)O-、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項1~10のいずれかに記載の化合物。

12.

脂質が、脂肪、ワックス、ステロール、ステロイド、胆汁酸、脂溶性ビタミン、モノグリセリド、ジグリセリド、リン脂質、糖脂質、硫脂質、アミノ脂質、色素脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、プレノール脂質、サッカロ脂質、ポリケチド、および脂肪酸、またはそれらの任意の組み合わせ、好ましくは、コレステロール、クロロギ酸コレステロール、またはその誘導体、およびそれらの任意の組み合わせより選択されるステロールより選択される、項1~11のいずれかに記載の化合物。

10

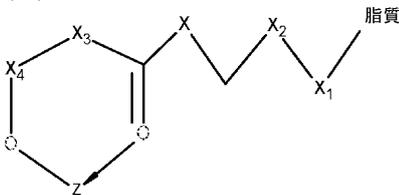
13.

脂質がコレステロールまたは -トコフェロールである、項12記載の化合物。

14.

下記式で表される、項1~13のいずれかに記載の化合物：

(i) 式I：



(I)

20

式中、

XはNHであり；

X₁は、COOH、CONH₂、O-(CH₂)_n-OH、NH₂、およびOHを含む群より選択され；

X₂は(CH₂)_nまたはCOであり；

X₃は、(CH₂)_n、CH₂-NH、およびC₄H₈を含む群より選択され；

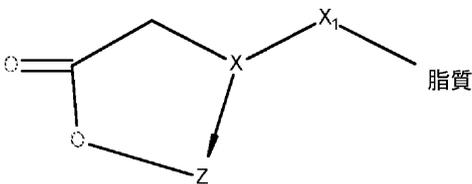
X₄はCOまたは-CH-CH₃であり；

30

Zは、白金が式Iの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

nは、0、1、または2である；

(ii) 式II：



(II)

40

式中、

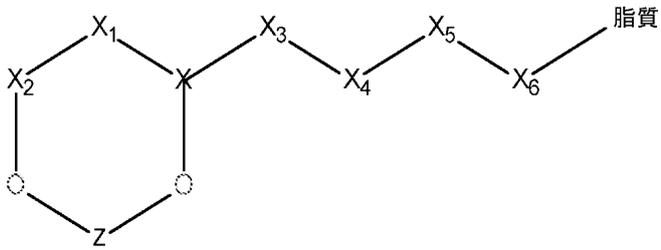
XはNHまたはN-CH₂COO⁻であり；

X₁は、-(CH₂)_nOH、-(CH₂)_nNHCOOH、-(CH₂)_nCONH(CH₂)_nOH、(CH₂)_nO(CH₂)_nOH、(CH₂)_nC=O、-(CH₂)_nNHCO(CH₂)_nOH、および(CH₂)_n-COOHを含む群より選択され；

Zは、白金が式IIの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

nは、0、1、または2である；

(iii) 式III：



(III)

式中、

Xは、 S^+ 、C、 $S^+=O$ 、 N^+H 、および $P=O$ を含む群より選択され；

10

X_1 は、 $-CH$ 、 $-CH_2$ 、および $-CH_2O$ を含む群より選択され；

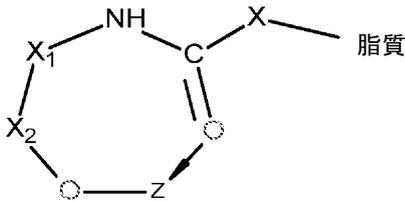
X_2 は $C=O$ であり；

X_3 は、 CH 、 CH_2 、または O より選択され；

X_4 、 X_5 、 X_6 は $-CH_2O$ または O より選択され；

Zは、白金が式IIIの環の一部を形成する白金含有化合物である；

(iv) 式IV:



(IV)

20

式中、

Xは CH_2OH であり；

X_1 は $(CH_2)_n$ であり；

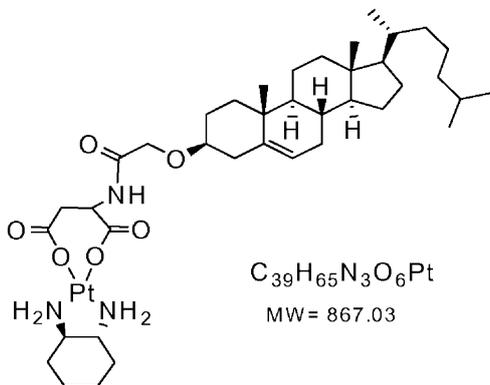
X_2 は $C=O$ であり；

Zは、白金が式IVの環の一部を形成する白金含有化合物であり；

nは、0、1、または2である；

(v) 式VI:

30

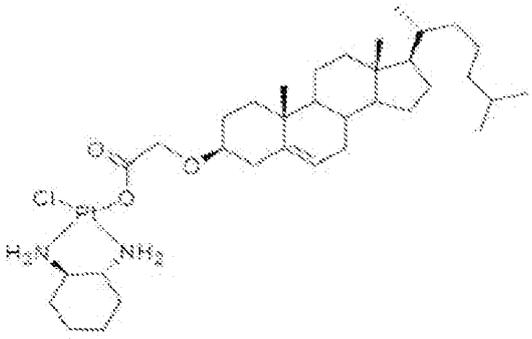


(VI)

40

；

(vi) 式VII:



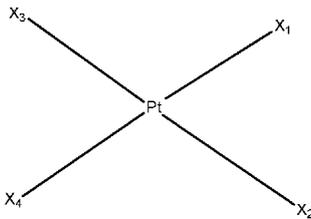
(VII)

10

。

15 .

式(V)の化合物：



(V)

20

式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 は独立してO、P、S、Se、Cl、N、C、O-A、O-B、DACH、ハロゲン化合物、およびキレート化または非キレート化ジカルボキシラト結合基、ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択され；

AおよびBは独立してC、P、S、N、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択され；

X_4 は任意的である。

16 .

白金部分と；

該白金に接続された脂質と

を含む化合物を調製する方法であって、

脂質と白金部分とを結合させることで該化合物を得る工程を含む、方法。

30

17 .

(a) 脂質とリンカーとを反応させることで第1の化合物を得る工程；

(b) 任意で、工程(a)の第1の化合物とカルボニル部分とを反応させることで第2の化合物を得る工程；および

(c) 工程(a)の第1の化合物または工程(b)の第2の化合物と白金部分とを結合させることで前記化合物を得る工程

をさらに含む、項16記載の方法。

18 .

化合物が項1～15のいずれかに記載の化合物である、項16または17記載の方法。

40

19 .

(a) 白金部分と；

(b) 該脂質に接続された脂質と

を含む化合物を含有するナノ粒子。

20 .

化合物が項1～15のいずれかに記載の化合物である、項19記載のナノ粒子。

21 .

共脂質および/または安定剤をさらに含む、項19または20記載のナノ粒子。

22 .

50

化合物対共脂質および/または安定剤の比が、99:1～1:99(w/w)、(mol/mol)、または(vol/vol)の範囲である、項21記載のナノ粒子。

23.

ナノ粒子が、大豆-ホスファチジルコリンおよび1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000]を共脂質として含み、化合物と共脂質との比が約1:1:0.01～約1:4:3の範囲である、項21記載のナノ粒子。

24.

項19～23のいずれかに記載のナノ粒子を含む薬学的組成物。

25.

項1～15のいずれかに記載の化合物を含む薬学的組成物。

10

26.

賦形剤が、造粒剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、甘味料、滑剤、抗接着剤、帯電防止剤、界面活性剤、抗酸化剤、ゴム、コーティング剤、着色料、香味料、コーティング剤、可塑剤、保存料、懸濁化剤、乳化剤、セルロース系植物材料、スフェロイド形成剤、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される、項24または25記載の薬学的組成物。

27.

注射液剤、錠剤、凍結乾燥散剤、リボソーム懸濁液剤、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される剤形に製剤化される、項24～26記載の薬学的組成物。

28.

対象におけるがんを処置または管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の項1～15のいずれかに記載の化合物または項19～23のいずれかに記載のナノ粒子を投与する段階を含む、方法。

20

29.

がんが、乳がん、頭頸部がん、卵巣がん、精巣がん、膵がん、口腔・食道がん、胃腸がん、肝がん、胆嚢がん、肺がん、黒色腫、皮膚がん、肉腫、血液がん、脳腫瘍、神経膠芽腫、神経外胚葉性腫瘍、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項28記載の方法。

30.

投与する段階が、静脈内投与、関節内投与、膵十二指腸動脈投与、腹腔内投与、肝門脈投与、筋肉内投与、またはそれらの任意の組み合わせによる、項28または29記載の方法。

30

31.

がん細胞中で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて増加した白金の細胞取り込みを示す、項19～23のいずれかに記載のナノ粒子。

32.

シスプラチンまたはオキサリプラチンと同じ投与量で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて腫瘍中でより高い白金の蓄積を示す、項19～23および31のいずれかに記載のナノ粒子。

33.

がん細胞中で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて増加した白金の細胞取り込みを示す、項1～15のいずれかに記載の化合物。

40

34.

シスプラチンまたはオキサリプラチンと同じ投与量で、シスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて腫瘍中でより高い白金の蓄積を示す、項1～15および33のいずれかに記載の化合物。

35.

ナノ粒子を調製するための方法：

(a)白金部分と該白金部分に接続された脂質とを含む白金化合物を提供する工程；および
(b)該化合物と共脂質とを溶媒の存在下で反応させることでナノ粒子を得る工程。

36.

白金化合物が項16～18のいずれかに記載の方法に従って調製される、項35記載の方法。

50

37.

溶媒が、クロロホルム、メタノール、ジクロロメタン、エタノール、およびそれらの任意の組み合わせを含む群より選択される、項35または36記載の方法。

38.

共脂質が、s大豆ホスファチジルコリン(完全水素添加)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000]、ジオレオイルホスファチジルコリン(DOPC)、DSPE-PEG-OMe、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項35~37記載の方法。

39.

工程(b)が、乾燥工程、インキュベーション工程、および任意での安定剤の添加の工程をさらに含む、項35~38記載の方法。

40.

安定剤が、DSPE-PEG-OMe、DSPE-PEG-NH₂、PEG、無機塩、炭水化物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項39記載の方法。

41.

無機塩が、塩化アンモニウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項40記載の方法。

42.

炭水化物が、グルコース、デキストロース、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項40または41記載の方法。

43.

共脂質が、大豆ホスファチジルコリンおよび1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000]である、項35~42のいずれかに記載の方法。

44.

白金化合物と共脂質との比が約1:1:0.01~約1:4:3である、項35~43のいずれかに記載の方法。

【0148】

いくつかの選択された定義

便宜的に、本明細書、実施例、および添付の特許請求の範囲において使用される特定の用語をここにまとめる。別途記述がない限り、または文脈から暗示されない限り、以下の用語および語句は以下に示される意味を含む。別途明白な記述がない限り、または文脈から明白でない限り、以下の用語および語句は、用語または語句が属する技術分野においてその用語または語句が獲得した意味を排除しない。定義は、特定の態様を記述することに役立つように示されるものであり、本発明の範囲が特許請求によってのみ限定されることから、特許請求される本発明を限定するようには意図されていない。さらに、文脈により別途必要とされない限り、単数形の用語は複数形を含むものとし、複数形の用語は単数形を含むものとする。

【0149】

別途定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同一の意味を有する。任意の公知の方法、装置、および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、これに関する方法、装置、および材料をここに記載する。

【0150】

本明細書において使用される「含む(comprising)」または「含む(comprises)」という用語は、本発明に必須である組成物、方法、およびそれらの各構成要素に関して使用されるが、未指定の要素を必須であれそうでない場合であれ包含することに関して許容的である。

10

20

30

40

50

【0151】

単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈上別途明らかな指示がない限り、複数の参照対象を含む。同様に、「または」という語は、文脈上別途明らかな指示がない限り、「および」を含むように意図されている。

【0152】

実施例以外において、または別途指示される場合以外において、本明細書において使用される成分または反応条件の量を表すすべての数字は、すべての場合で「約」という用語によって変更されるものと理解すべきである。パーセントに関して使用される場合の「約」という用語は、言及される値の±5%を意味しうる。例えば、約100とは95~105を意味する。

10

【0153】

本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を本開示の実施または試験において使用することができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。「含む(comprises)」という用語は「含む(contains)」を意味する。「e.g.」という用語はラテン語の *exempli gratia* に由来するものであり、本明細書では非限定的な例を示すために使用される。したがって、「e.g.」という略語は「例えば」という用語と同義である。

【0154】

「減少させる(decrease)」、「減少した(reduced)」、「減少(reduction)」、「減少させる(decrease)」、または「阻害する」という用語はいずれも、統計的に有意な量の減少を一般に意味するように本明細書において使用されている。しかし、不確実性を回避する目的で、「減少した(reduced)」、「減少(reduction)」、もしくは「減少させる(decrease)」または「阻害する」とは、基準レベルに比べて少なくとも10%の減少、例えば基準レベルに比べて少なくとも約20%の減少、または少なくとも約30%の減少、または少なくとも約40%の減少、または少なくとも約50%の減少、または少なくとも約60%の減少、または少なくとも約70%の減少、または少なくとも約80%の減少、または少なくとも約90%の減少、または最大100%の減少(例えば基準試料に比べて非存在のレベル)、または10~100%の間の任意の減少を意味する。

20

【0155】

「増加した(increased)」、「増加させる(increase)」、または「向上させる」もしくは「活性化する」という用語はいずれも、統計的に有意な量の増加を一般に意味するように本明細書において使用されており、あらゆる不確実性を回避する目的で、「増加した(increased)」、「増加させる(increase)」、または「向上させる」もしくは「活性化する」という用語は基準レベルに比べて少なくとも10%の増加、例えば基準レベルに比べて少なくとも約20%の増加、または少なくとも約30%の増加、または少なくとも約40%の増加、または少なくとも約50%の増加、または少なくとも約60%の増加、または少なくとも約70%の増加、または少なくとも約80%の増加、または少なくとも約90%の増加、または最大100%の増加、または10~100%の間の任意の増加、あるいは基準レベルに比べて少なくとも約2倍の増加、または少なくとも約3倍の増加、または少なくとも約4倍の増加、または少なくとも約5倍の増加、または少なくとも約10倍の増加、または2倍~10倍以上の間の任意の増加を意味する。

30

40

【0156】

「統計的に有意な」または「有意に」という用語は統計的有意性を意味し、基準レベルから少なくとも2つの標準偏差(2SD)を一般に意味する。この用語は、差異が存在する統計的証拠を意味する。それは、帰無仮説が実際に正しい場合に帰無仮説を拒絶する決定を行う可能性として規定される。

【0157】

本明細書において使用される「処置する」、「処置」、「処置すること」、または「寛解」という用語は、目的が疾患または障害、例えばがんに関連する状態を逆転させるか、軽減するか、寛解させるか、阻害するか、減速させるか、またはその進行もしくは重症度を停止させることにある、治療的処置を意味する。「処置すること」という用語は、がん

50

に関連する状態、疾患、または障害の少なくとも1つの有害作用または症状を減少させるかまたは軽減することを含む。処置は、1つまたは複数の症状または臨床マーカーが減少する場合に、一般に「有効」である。あるいは、疾患の進行が減少または中止した場合に、処置は有効である。すなわち、「処置」は、症状またはマーカーの改善だけでなく、処置の非存在下で予想される場合に比べての症状の停止、または少なくとも症状の進行もしくは悪化の減速も含む。有益なまたは所望の臨床結果としては、検出可能であれ検出不可能であれ、1つまたは複数の症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患の安定化した(すなわち悪化していない)状況、疾患進行の遅延または減速、疾患状態の寛解または緩和、緩解(部分的であれ全面的であれ)、および/あるいは死亡率の減少が挙げられるがそれに限定されない。疾患の「処置」という用語は、疾患の症状または副作用の軽減を与えること(対症処置を含む)も含む。

10

【0158】

本明細書において使用される「管理」または「管理すること」とは、対象において疾患または障害が生じることを予防すること、疾患または障害による死亡の危険性を減少させること、疾患または障害の発症を遅延させること、疾患または障害の進行を阻害すること、疾患または障害、および/あるいは該疾患または障害に起因しうる有害作用の部分的または完全な治癒、所望の薬理効果および/または生理効果を得ること(この効果は、障害もしくは疾患もしくは状態、またはその症状を完全にまたは部分的に予防するという点で予防的でありうるし、かつ/あるいは、疾患もしくは障害、および/または該疾患もしくは障害に起因しうる有害作用の部分的または完全な治癒という点で治療的でありうる)、疾患または障害を軽減すること(すなわち疾患または障害の後退を引き起こすこと)を意味する。さらに、本開示はまた、本開示の治療用組成物を投与することで前記疾患を処置することを想定する。

20

【0159】

「対象」および「個体」という用語は本明細書において互換的に使用され、ヒトまたは動物を意味する。通常、動物は霊長類、げっ歯類、飼育動物、または狩猟動物などの脊椎動物である。霊長類としてはチンパンジー、カニクイザル、クモザル、およびマカク、例えばアカゲザルが挙げられる。げっ歯類としてはマウス、ラット、マーモット、ケナガイタチ、ウサギ、およびハムスターが挙げられる。飼育動物および狩猟動物としては雌ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、水牛、ネコ種、例えばイエネコ、イヌ種、例えばイヌ、キツネ、オオカミ、トリ種、例えばニワトリ、エミュー、ダチョウ、ならびに魚、例えばマス、ナマズ、およびサケが挙げられる。患者または対象は、前述の患者または対象の、例えば上記のうちすべての、但しヒト、霊長類、またはげっ歯類などの1つまたは複数の群または種を排除する、任意のサブセットを含む。特定の態様では、対象は哺乳動物、例えば霊長類、例えばヒトである。「患者」および「対象」という用語は本明細書において互換的に使用される。「患者」および「対象」という用語は本明細書において互換的に使用される。

30

【0160】

好ましくは、対象は哺乳動物である。哺乳動物はヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、または雌ウシでありうるが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物を、がんの動物モデルを代表する対象として有利に使用することができる。さらに、本明細書に記載の方法を、飼育動物および/またはペットを処置するために使用することができる。対象は男性または女性でありうる。対象は、がんと既に診断されたかまたはがん罹患していると既に同定されているが、既に処置を受けたとは限らない、対象でありうる。

40

【0161】

本開示の態様の記載は、網羅的であるようには、または開示された正確な形態に本開示を限定するようには意図されていない。本開示の具体的な態様または本開示の例が例示目的で本明細書に記載されているが、当業者が認識する通り、様々な同等の修正が本開示の範囲内で可能である。例えば、方法工程または機能が所与の順序で提示されているが、代

50

替態様では機能を異なる順序で行ってもよく、機能を実質的に同時に行ってもよい。本明細書に示される本開示の教示を適宜、他の手順または方法に適用することができる。本明細書に記載の様々な態様を組み合わせることでさらなる態様を実現することができる。本開示の局面を、必要であれば上記参考文献および出願の組成物、機能、および概念を使用するように修正することで、本開示のなおさらなる態様を実現することができる。詳細な説明に照らして、これらのおよび他の変更を本開示に対して行うことができる。すべてのそのような修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるように意図されている。

【0162】

前述のいずれかの態様の特定の要素を組み合わせるかまたは他の態様における要素に置き換えることができる。さらに、本開示の特定の態様に関連する利点をこれらの態様に関して記載してきたが、他の態様もそのような利点を示しうるものであり、本開示の範囲内にあるすべての態様が必ずしもそのような利点を示すわけではない。

10

【実施例】

【0163】

以下の実施例は本発明のいくつかの態様および局面を示す。当業者には、様々な修正、付加、置換などを本発明の真意または範囲を改変することなく行うことができること、および、そのような修正および変形が、以下の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲内に包含されることは明らかであろう。以下の実施例は本発明を決して限定するものではない。

20

【0164】

実施例1

カルバメート結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物[式I]の合成

カルバメート結合を含むコレステロール-オキサリプラチン複合体を以下のように合成した(図1)。

【0165】

パートA(図1A)

(工程a)

250mL丸底フラスコ中でエチレンジアミン(約22.2mL、30当量)を乾燥DCM(ジクロロメタン)約50mLに加えた。反応フラスコを氷浴下で約0℃に冷却した。固体クロロギ酸コレステリル(約5.0g、11.14mmol)の別の乾燥DCM 50mL中溶液を滴下漏斗によって反応フラスコに約30分~約45分間激しく攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温(25℃)で終夜(約8時間~12時間)攪拌した。その後、溶液をクロロホルム(約100mL)に取り込み、水(3x50mL)およびブライン(1x50mL)で約1回~3回順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液から溶媒を回転蒸発により除去した。残渣を、1%メタノール-クロロホルム(v/v)を溶離液として使用する60~120メッシュシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー精製に供して純粋な中間体I[図1、パートA]0.4.12g(78%)を得た。(R_f = 0.2、10%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

30

【0166】

中間体(I)の特性決定をプロトンNMRにより行ったところ、結果は以下の通りである。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (s, 1H, -C=CH), 5.05 (s, 1H, -O-

40

CO-NH), 4.42 (s, 1H, -CH-O-), 3.18 (s, 2H, -HN-CH₂-CH₂-), 2.79 (s, 2H, -O-CO-NH-CH₂),

2.35-0.60 (m, 45H, コレステロール骨格)

【0167】

(工程b)

工程(a)で得た中間体I(約1.0g、2.12mmol)および無水コハク酸(約1.04g、10.57当量)と一緒に乾燥DCM(約20mL)に溶解させ、室温(25℃)で約15分~約30分の範囲の期間攪拌した。ピリジン(約3.41mL、20当量)を滴下し、反応混合物を終夜(約8時間~12時間)攪拌した。次に反応混合物をクロロホルム約50mLで希釈し、0.1N HCl(3x100mL)およびブライン(1x

50

100mL)で約3回洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液から溶媒を回転蒸発により除去した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体II約1.06g(87%)を得た。(R_f = 0.2、20%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

【0168】

中間体IIの特性決定をプロトンNMRにより行ったところ、結果は以下の通りである。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H, NH), 5.32 (s, 1H, -C=CH),

5.09 (s, 1H, NH), 4.42 (s, 1H, CH-O-), 3.35-3.18 (m, 4H, -CO-NH-CH₂, CO₂H-CH₂-), 2.65

(s, 2H, -O-CO-NH-CH₂-), 2.48 (s, 2H, -NH-CO-CH₂-), 2.25-0.62 (m, 43H, コレステロール

骨格). ESIMS m/z= 572 [M+1]⁺ for C₃₄H₅₆N₂O₅

10

【0169】

(工程c)

50ml一つ口丸底フラスコ中にマロン酸モノエチル約0.15ml(1.27mmol)をHOBt約185mg(1.37mmol)およびEDCI約263mg(1.37mmol)と共に取り込んだ。乾燥DCM約7mlを加え、反応混合物をN₂雰囲気下で約20分~30分間連続的に攪拌した。0 で、工程(a)[実施例1]で得た中間体I約500mg(1.06mmol)の乾燥DCM約5ml(20mL)溶液を反応混合物に加えた。反応混合物のpHがアルカリ性に達するまでDIPEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)を滴下した。反応液を室温(約20 ~ 25)で終夜(約8時間~12時間)連続的に攪拌した。その後、反応混合物を0.1N HCl(1x30ml)、飽和NaHCO₃(1x50ml)、およびブライン(1x30ml)で約3回洗浄した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発をロータリーエバポレーター中で行った。カラムクロマトグラフィー精製(1.5%クロロホルム-メタノール)を行って、収量約530mg(85%)の中間体IIIi生成物を得た。(R_f = 0.6、10%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

20

【0170】

上記で得た中間体生成物IIIiの特性決定をプロトンNMRにより行ったところ、結果は以下の通りである。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1H, -

CH₂-NH-CO-), 5.30 (s, 1H, -CH₂-CH=C-), 4.90 (s, 1H, -OCO-NH-CH₂-), 4.42 (s, 1H, -CH-

OCO-), 4.14 (m, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.48 - 3.27 (m, 6H), 2.37 - 0.61 (m, 46H, コレステロール

骨格)

30

【0171】

(工程d)

50ml一つ口丸底フラスコ中で、工程(c)[実施例1]で得た中間体約1.03g(1.75mmol)をTHF:H₂O(15ml:5ml)に取り込み、混合物を室温(約20 ~ 25)で約5分間攪拌した。この反応混合物にLiOH(水酸化リチウム)約146mg(3.50mmol)を加え、混合物を室温(約25)でさらに約2~3時間攪拌した。反応の完了後、混合物をクロロホルム(約100ml)で希釈し、希HCl(0.1N)約50mlで酸性化した。得られた有機層をNaHCO₃溶液(約50ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー精製(4%メタノール-クロロホルム)を行って中間体III約631mg(64%)を得た。(R_f = 0.4、20%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

40

【0172】

(工程e)

50ml一つ口丸底フラスコ中にシュウ酸モノエチル約0.12ml(1.27mmol)をHOBt約185mg(1.37mmol)およびEDCI約263mg(1.37mmol)と共に取り込んだ。乾燥DCM約7mlを加え、反応混合物をN₂雰囲気下で約20分~約30分間連続的に攪拌した。0 で、工程(a)[実施例1]で得た中間体I約500mg(1.06mmol)の乾燥DCM約5ml(約20mL)溶液を反応混合物に加えた。反応混合

50

物のpHがアルカリ性に達するまでDIPEAを滴下した。反応混合物を室温で終夜連続的に攪拌した。反応混合物を0.1N HCl(1x30ml)、飽和NaHCO₃(1x50ml)、およびブライン(1x30ml)で洗浄した。得られた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーター中で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー精製(1.5%メタノール-クロロホルム)を行って中間体生成物IVi約570mg(94%)を得た。(R_f = 0.6、10%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

【0173】

上記で得た中間体生成物IViの特性決定をプロトンNMRにより行ったところ、結果は以下の通りである。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H, -CO-NH-CH₂-), 5.28 (s, 1H, -CH=C-), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 3.52 (d, J = 3.7 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 3.46 (d, J = 4.2 Hz, 2H, -NH-CH₂-CH₂-), 3.11 (t, J = 11.0 Hz, 1H, -O-CH-CH₂-), 2.33-0.55 (m, 47H, コレステロール骨格)

【0174】

(工程d')

50ml一ツ口丸底フラスコ中で、工程(e)[実施例1]で得た中間体約500mg(.87mmol)をTHF:H₂O(15ml:5ml)に取り込み、室温で約5分間攪拌した。この反応混合物にLiOH約75mg(1.75mmol)を加え、混合物を室温でさらに約2時間攪拌した。反応の完了後、混合物をクロロホルム(約50ml)で希釈し、希HCl(0.1N)約50mlで酸性化した。有機層をNaHCO₃溶液(50ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー精製(4%メタノール-クロロホルム)を行って中間体IV約180mg(38%)を得た。(R_f = 0.2、10%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

【0175】

パートB(図1B)

(工程f)

ジクロロ(1,2-ジアミノ-シクロヘキサン)白金(II)(約300mg、0.79mmol)をH₂O約40.0mLに部分的に溶解させた。溶液に硝酸銀(約340mg、1.58mmol)を加え、得られた反応混合物を室温で約24時間攪拌した。混合物が乳白色に見えた時点で、約12000rpmで約30分間遠心分離することで塩化銀を除去した。最後に、0.2μmフィルターを通じた濾過によってアクア化オキサリプラチンVを得た。

【0176】

パートC(図1C)

(工程g)

化合物1の合成

工程b(実施例1、パートA)で得た中間体II(約407mg、0.71mmol)をDMF約1.5mLに溶解させた。溶液に、工程f(実施例1、パートB)で得たアクア化オキサリプラチンV約40.0mL(0.09mmol)を加え、反応混合物を約24時間攪拌した。反応混合物の凍結乾燥によりコレステロール-オキサリプラチン化合物である化合物1を得た。

【0177】

化合物1の特性評価結果(プロトンNMRおよびMALDI-TOF MS)は以下の通りである。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (s, 1H, NH), 5.30 (s, 1H, -C=CH), 5.01 (s, 1H, NH), 4.42 (s, 1H, CH-O-), 3.42 (s, 2H, Pt-NH₂-CH-), 3.38-3.18 (m, 4H, -CO-NH-CH₂, CO₂H-CH₂-), 2.65 (s, 2H, -O-CO-NH-CH₂-), 2.48 (s, 2H, -NH-CO-CH₂-), 2.30-0.58 (m, 55H, コレステロール骨格およびアミノシクロヘキサン). MALDI-TOF MS= 880.4784 [M]⁺
for C₄₀H₆₉N₄O₅Pt

【0178】

10

20

30

40

50

工程(g')化合物2の合成

工程d(実施例1、パートA)で得た中間体III(約58mg、0.11mmol)をDMF約1.5mLに溶解させた。溶液に、工程f(実施例1、パートB)で得たアクア化オキサリプラチンV約8.0mL(0.11mmol)を加え、反応混合物を約24時間攪拌した。反応混合物の凍結乾燥によりコレステロール-オキサリプラチン化合物である化合物2を得た。

【0179】

化合物2の特性評価結果(プロトンNMRおよびMALDI-TOF MS)は以下の通りである。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.40 (s, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-$), 5.07 (s, 1H, $-\text{OCO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 4.49 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{OCO}-$), 3.48 – 3.27 (m, 6H), 2.88 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{NH}_2$), 2.81 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{NH}_2$), 2.30 - 0.51 (m, 46H, コレステロール骨格およびアミノシクロヘキサン). MALDI-TOF MS= 886.5048 $[\text{M}]^+$ for $\text{C}_{39}\text{H}_{67}\text{N}_4\text{O}_5\text{Pt}$

10

【0180】

工程(g'')化合物3の合成

工程d'(実施例1、パートA)で得た中間体IV(約57mg、0.11mmol)をDMF約1.5mLに溶解させた。溶液に、工程f(実施例1、パートB)で得たアクア化オキサリプラチンV約8.0mL(0.11mmol)を加え、反応混合物を約24時間攪拌した。反応混合物の凍結乾燥によりコレステロール-オキサリプラチン化合物である化合物3を得た。

20

【0181】

化合物3の特性評価結果(プロトンNMRおよびMALDI-TOF MS)は以下の通りである。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.31 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.89 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 4.44 (s, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 3.48-3.40 (m, 2H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 3.37-3.28 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 2.91 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.83 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.33-0.56 (m, 55H, コレステロール骨格およびシクロヘキサン環プロトン). MALDI-TOF MS= 853.4823 $[\text{M}]^+$ for $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{N}_4\text{O}_5\text{Pt}$

30

【0182】

実施例2

エーテル結合を有するコレステロール-オキサリプラチン化合物[式I]の合成

エーテル結合を含むコレステロール-オキサリプラチン複合体を以下のように合成した(図2)。

パートA(図2A)

(工程a~e)

アミン中間体(II)の合成

工程a~eを実施例3(工程1~5; 化合物25の合成)に記載のように行った。

40

【0183】

(工程f)

100mL一ツ口丸底フラスコ中で、工程(a~e)[実施例2、パートA]の後に得られた中間体I(アミン500mg、1.164mmol)を N_2 雰囲気下でDCM(約10mL)に取り込み、室温で約5分~約10分の範囲の期間攪拌した。反応混合物を約0℃に冷却し、無水コハク酸(約570mg、5.82mmol)、続いてピリジン(約1.88ml、23.3mmol)を加え、反応混合物を再度室温で約24時間攪拌した。

【0184】

攪拌プロセスの完了(TLCにより点検)後、反応混合物を CH_2Cl_2 (約20mL)で希釈し、0.1N HCl(約500mL、ピリジンを完全に除去するため)で洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。

50

有機層を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、必要な中間体IIIを収率95%(約585mg)で得た。

【0185】

中間体IIIの特性決定をプロトンNMRにより行ったところ、結果は以下の通りである。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.18 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.28 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 3.49 (d, $J=4.4$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.38 (d, $J=4.4$ Hz, 2H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.11 (t, $J=11.1$ Hz, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_1-$), 2.63 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), 2.47 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, $\text{HOOC}-\text{CH}_2-$), 2.31-0.55 (m, 43H, コレステロール骨格)

10

【0186】

(工程g)

50ml一つ口丸底フラスコ中にマロン酸モノエチル約0.07ml(0.64mmol)をHOBt約74mg(0.64mmol)およびEDCI約134mg(0.69mmol)と共に取り込んだ。乾燥DCM約7mlを加え、反応混合物を N_2 雰囲気下で約20分~30分間連続的に攪拌した。約0 で、工程(a~e)[実施例2、パートA]の後に得られた中間体II約250mg(0.58mmol)の乾燥DCM(20mL)約5ml溶液を反応混合物に加えた。反応混合物のpHがアルカリ性になるまでDIPEAを滴下した。反応混合物を室温近くで終夜連続的に攪拌し、0.1N HCl(1x30ml)、飽和 NaHCO_3 (1x50ml)、およびブライン(1x30ml)で約3~4回順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発をロータリーエバポレーター中で行った。カラムクロマトグラフィー精製(1.5%メタノール-クロロホルム)を行って中間体IVi化合物約290mg(純度92%)を得た。(R_f = 0.5、5%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

20

【0187】

上記で得た中間体生成物IViの特性決定をプロトンNMRにより行ったところ、結果は以下の通りである。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.28 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.49 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.40 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.25 (s, 2H, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3.10 (t, $J=10.9$ Hz, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.34-0.55 (m, 46H, コレステロール骨格)

30

【0188】

(工程h)

25ml一つ口丸底フラスコ中で、工程(g)[実施例2]で得た中間体IVi約250mg(0.46mmol)をTHF:H₂O(9ml:3ml)に取り込み、混合物を室温で約5分間攪拌した。この反応混合物にLiOH約58mg(1.38mmol)を加え、混合物を室温(約20 ~ 25)でさらに約3時間攪拌した。反応の完了後、混合物をクロロホルム(約50ml)で希釈し、希HCl(0.1N)約10mlで酸性化した。有機層を NaHCO_3 溶液(約20ml)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー精製(4%メタノール-クロロホルム)を行って中間体IV約228mg(96%)を得た。(R_f = 0.4、20%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

40

【0189】

(工程i)

50ml一つ口丸底フラスコ中にシュウ酸モノエチル約0.06ml(10.64mmol)をHOBt約74mg(0.64mmol)およびEDCI約145mg(0.76mmol)と共に取り込んだ。乾燥DCM約7mlを加え、反応混合物を N_2 雰囲気下で約20分~約30分間連続的に攪拌した。0 で、工程(a~e)の後に得られた中間体II約250mg(0.58mmol)の乾燥DCM約5ml(20mL)溶液を反応混合物に加えた。反応混合物のpHがアルカリ性になるまでDIPEAを滴下した。反応混合物を室温で終夜連続的に攪拌した後、0.1N HCl(1x30ml)、飽和 NaHCO_3 (1x50ml)、およびブライン(1x30ml)で順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーター中で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー精製(1.5%メタノール-クロロホルム)を行って中間体VII化合物約12

50

8mg (41%)を得た。(R_f = 0.5、10%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

【0190】

上記で得た中間体生成物VIIの特性決定をプロトンNMRにより行ったところ、結果は以下の通りである。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H, -CO-NH-CH₂-), 5.28 (s, 1H, -CH=C-), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 3.52 (d, J = 3.7 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 3.46 (d, J = 4.2 Hz, 2H, -NH-CH₂-CH₂-), 3.11 (t, J = 11.0 Hz, 1H, -O-CH₂-CH₂-), 2.33-0.55 (m, 47H, コレステロール骨格)

10

【0191】

工程(h')

25ml一ツ口丸底フラスコ中で、上記工程(i)[実施例2]で得た中間体約128mg(0.22mmol)をTHF:H₂O(3ml:1ml)に取り込み、室温で約5分間攪拌した。この反応混合物にLiOH約18mg(0.45mmol)を加え、反応混合物を室温でさらに約2時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物をクロロホルム(約15ml)で希釈し、続いて希HCl(0.1N)約10mlで酸性化した。有機層をNaHCO₃溶液(約20ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。カラムクロマトグラフィー精製(4%メタノール-クロロホルム)を行って中間体V約79mg(純度66%)を得た。(R_f = 0.2、10%メタノール-クロロホルムv/vをTLC展開溶媒として使用)。

20

【0192】

パートB(図2B)

工程(j)

ジクロロ(1,2-ジアミノ-シクロヘキサン)白金(II)(約300mg、0.79mmol)をH₂O約40.0mLに部分的に溶解させた。硝酸銀(約340mg、1.58mmol)をそこに加え、得られた反応混合物を室温で約24時間攪拌した。乳白色の出現後、約12000rpmで約30分間遠心分離することで塩化銀を除去した。最後に、0.2μmフィルターを通じた濾過によってアクア化オキサリプラチンVIを得た。

【0193】

パートC(図2C)

工程(k)

化合物4の合成

工程(f)(実施例2、パートA)で得た中間体III(約69mg、0.13mmol)をDMF約1.5mLに溶解させた。その後、工程(j)(実施例2、パートB)で得たアクア化オキサリプラチンVI約10mL(0.13mmol)を加え、反応混合物を約24時間攪拌した。反応混合物の凍結乾燥によりコレステロール-オキサリプラチン化合物である化合物4を得た。

30

【0194】

化合物4の特性評価結果(プロトンNMRおよびMALDI-TOF MS)は以下の通りである。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.12 (s, 1H, -CO-NH-CH₂-), 5.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H, -CH=C-), 3.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 3.43 – 3.35 (m, 2H, -NH-CH₂-CH₂-), 3.17 – 3.05 (m, 1H, -O-CH-CH₂-), 2.91 (s, 1H, NH₂-CH-), 2.84 (s, 1H, NH₂-CH-), 2.65 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 2H, -O-CO-CH₂-CH₂-), 2.56 – 2.46 (m, 2H, -NH-CO-CH₂-), 2.30-0.56 (m, 55H, コレステロール骨格およびシクロヘキサン環プロトン). MALDI-TOF MS = 837.5227 [M]⁺ for C₃₉H₆₈N₃O₄Pt

40

【0195】

工程(k')

化合物5の合成

50

工程h(実施例2、パートA)で得た中間体IV(27mg、0.05mmol)をDMF約1.5mLに溶解させた。その後、工程j(実施例2、パートB)で得たアクア化オキサリプラチンVI約10mL(0.05mmol)を加え、反応混合物を約24時間攪拌した。反応混合物の凍結乾燥によりコレステロール-オキサリプラチン化合物である化合物5を得た。

【0196】

化合物5の特性評価結果(プロトンNMRおよびMALDI-TOF MS)は以下の通りである。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (s, 1H, -CO-NH-CH₂-), 5.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H, -CH=C-), 3.51 (t, J = 4.5 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 3.41 (m, 2H, -NH-CH₂-CH₂-), 3.27 (s, 2H, -CO-CH₂-CO-), 3.17 – 3.02 (m, 1H, -O-CH-CH₂-), 2.89 (s, 1H, NH₂-CH-), 2.82 (s, 1H, NH₂-CH-), 2.30-0.56 (m, 55H, コレステロール骨格およびシクロヘキサン環プロトン). MALDI-TOF MS = 823.5242 [M]⁺ for C₃₈H₆₆N₃O₄Pt

【0197】

工程(k')

化合物6の合成

工程h'(実施例2、パートA)で得た中間体V(26mg、0.05mmol)をDMF約1.5mLに溶解させた。その後、工程e(実施例2、パートB)で得たアクア化オキサリプラチンVI約5mL(0.05mmol)を加え、反応混合物を約24時間攪拌した。反応混合物の凍結乾燥によりコレステロール-オキサリプラチン化合物である化合物6を得た。

【0198】

化合物6の特性評価結果(プロトンNMRおよびMALDI-TOF MS)は以下の通りである。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H, -CO-NH-CH₂-), 5.28 (s, 1H, -CH=C-), 3.61 – 3.42 (m, 4H, -OCH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂), 3.18 – 3.02 (m, 1H, -OCH-CH₂-), 2.90 (s, 1H, NH₂-CH-), 2.82 (s, 1H, NH₂-CH-), 2.31-0.56 (m, 55H, コレステロール骨格およびシクロヘキサン環プロトン). MALDI-TOF MS = 809.5258 [M]⁺ for C₃₇H₆₄N₃O₄Pt

【0199】

上記の合成手順と同様に、化合物7~21を必要なカルボン酸、リンカー分子、脂質、および白金分子を使用して調製した。

【0200】

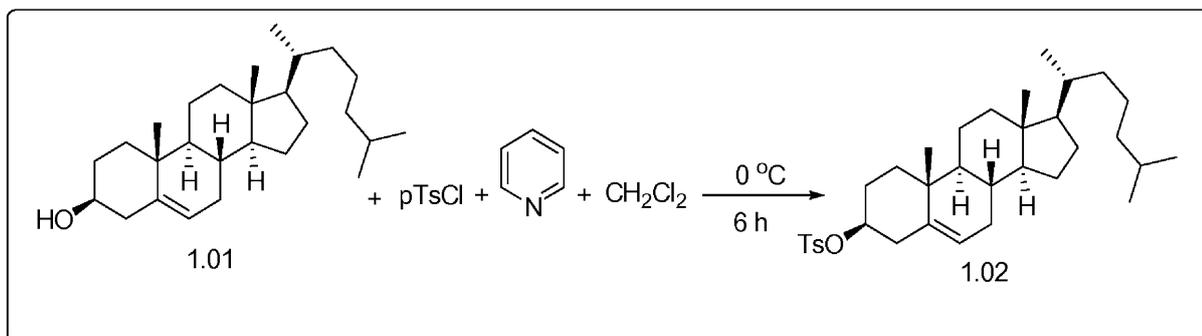
実施例3

式IIの化合物の合成

化合物25の合成

工程1

コレステロール1.01(約10g、0.026mol)のCH₂Cl₂(約45mL)中氷冷溶液にピリジン(約15mL)を加え、約15分間攪拌する。この溶液に塩化p-トルエンスルホニル(約9.8g、0.052mol)を加え、約0 で約6時間攪拌した後、TLCを点検する。完了後、反応混合物をCHCl₃(約20mL)で希釈し、約1N HCl(3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して中間体1.02を得て、該中間体をさらに精製せずに次の反応に直接供する。

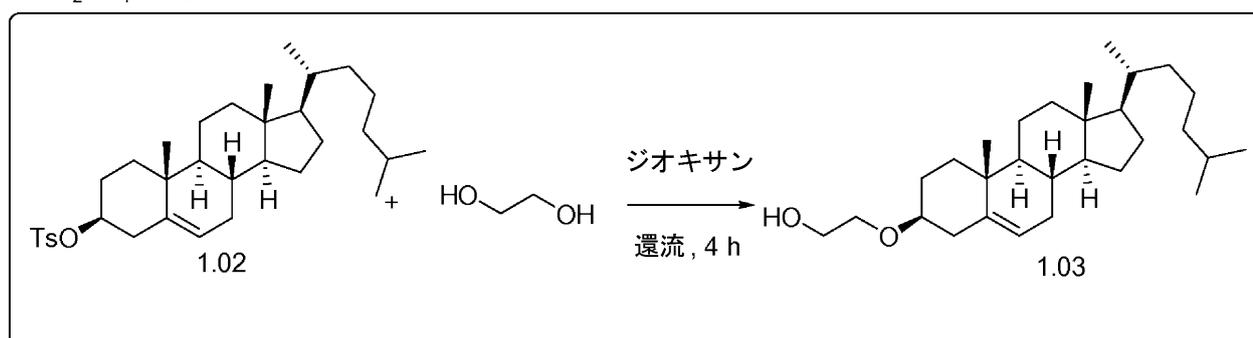


【 0 2 0 1 】

10

工程2

トシル化コレステロール1.02(約10g、0.018mol)のジオキサン(約45mL)溶液にエチレングリコール(約15mL)を加え、約4時間還流させる。TLCを点検する。完了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水(約3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、カラム精製して中間体1.03を得る。



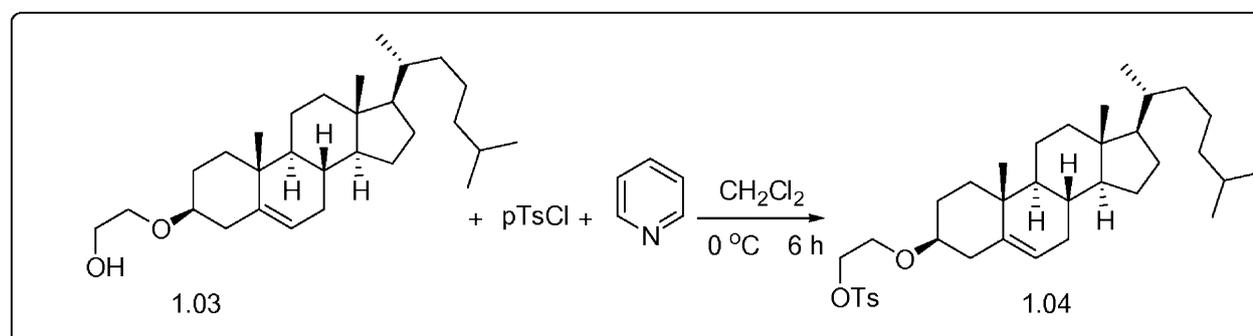
20

【 0 2 0 2 】

工程3

コレステリルエチレングリコール1.03(約6.95g、16.13mmol)のジクロロメタン(約15ml)中氷冷溶液にピリジン(約13mL)を窒素雰囲気下に加え、約15分間攪拌する。この溶液に塩化p-トルエンスルホニル(約3.7g、19.35mmol)を加え、約0°Cで約5時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物をCHCl₃(約20mL)で希釈し、約1N HCl(3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.04を得る。

30

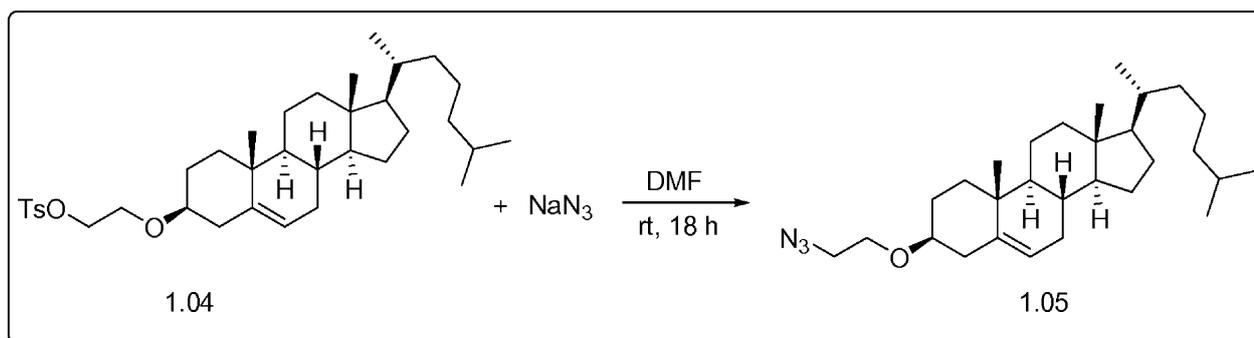


40

【 0 2 0 3 】

工程4

50mL丸底フラスコ中で、化合物1.04(約6g、10.26mmol)をDMF(約20ml)に窒素雰囲気下で取り込み、約30分間攪拌して透明溶液を得る(必要であれば昇温)。この溶液にアジ化ナトリウム(約3.4g、51.33mmol)を加え、室温で約18時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して中間体1.05を得る。

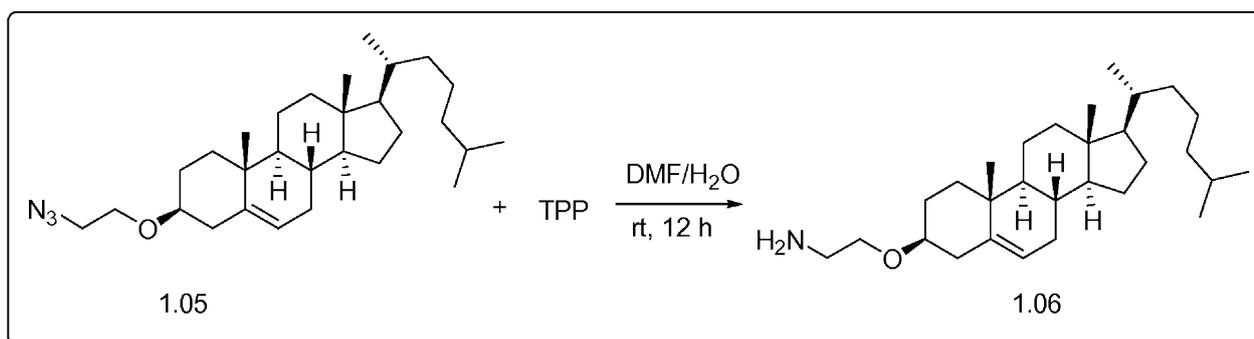


【0204】

10

工程5

アジド1.05(約3g、7.6mmol)の乾燥DMF(約15ml)溶液にTPP(約1.5g、15.2mmol)を窒素雰囲気下に加える。反応液を室温で約6時間攪拌し、水約2mLを反応混合物に加える。反応混合物をさらに約6時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物を減圧濃縮し、メタノール/クロロホルムを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアミン中間体1.06を得る。



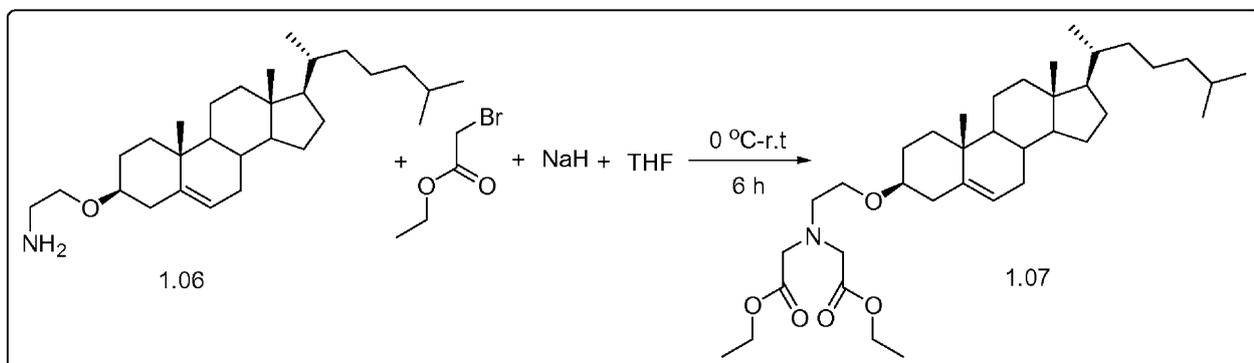
20

【0205】

工程6

アミン1.06(約300mg、0.698mmol)のTHF(約5mL)中氷冷溶液にNaH(約120mg、2.094mmol)を約10分かけて少しずつ加える。得られた溶液を約20分間攪拌し、プロモ酢酸エチルを加え、室温で約6時間攪拌する。完了後、反応混合物を約0℃に冷却し、水で反応停止させ、化合物を酢酸エチル(約2X20mL)で抽出する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してジエステル中間体1.07を収率約52%で得る。

30

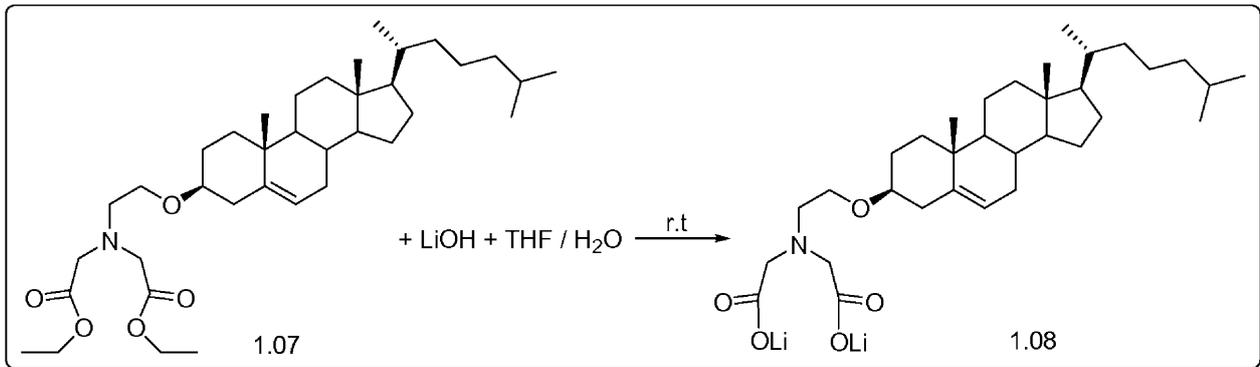


40

【0206】

工程7

50mL一口丸底フラスコ中でジエステル化合物1.07(約218mg、0.363mmol)をTHF/水(約4mL、約3:1の比で)に取り込み、約0℃に冷却する。この冷却溶液にLiOH(約34mg、1.45mmol)を加え、室温でさらに6時間攪拌する。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、水層を酢酸エチルで洗浄する。水層を凍結乾燥させて固体ジ-リチウム塩1.08を定量的収率で得る。



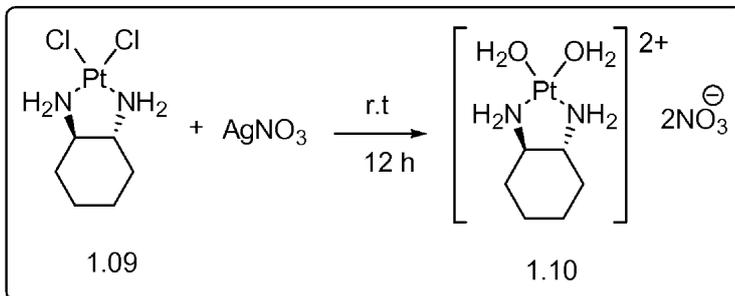
10

【 0 2 0 7 】

工程8

DACH-Pt(H₂O)₂の合成

50mL一ツ口丸底フラスコ中でジクロロ(1,2-ジアミノ-シクロヘキサン)白金1.09(約200mg、0.526mmol)をH₂O約20.0mLに取り込む。この懸濁液に硝酸銀(約178.7mg、1.052mmol)を加え、反応混合物を室温で約24時間攪拌する。乳白色溶液を遠心分離し、溶液を0.22 μMシリンジフィルターを通じて濾過してアクア化DACH-Pt 1.10を定量的収率(約10mg/mL)で得る。



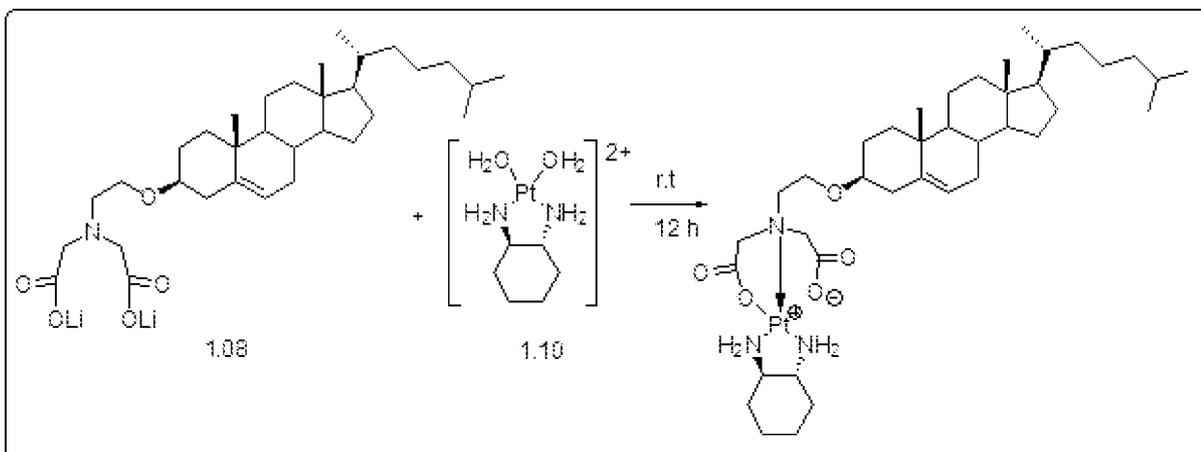
20

【 0 2 0 8 】

工程9

100mL一ツ口丸底フラスコ中で中間体1.08(約202mg、0.363mmol)を水約1.0mLに取り込む。この溶液に前工程で得たDACHPt(H₂O)₂(約13.8mL)を加え、さらに12時間攪拌する。固体残渣を濾過し、水(約20mL)で洗浄する。白色固体残渣を凍結乾燥させ、過剰のメタノールに溶解させ、濾過し、減圧濃縮してコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物25を収率約85%で得る。

30



40

【 0 2 0 9 】

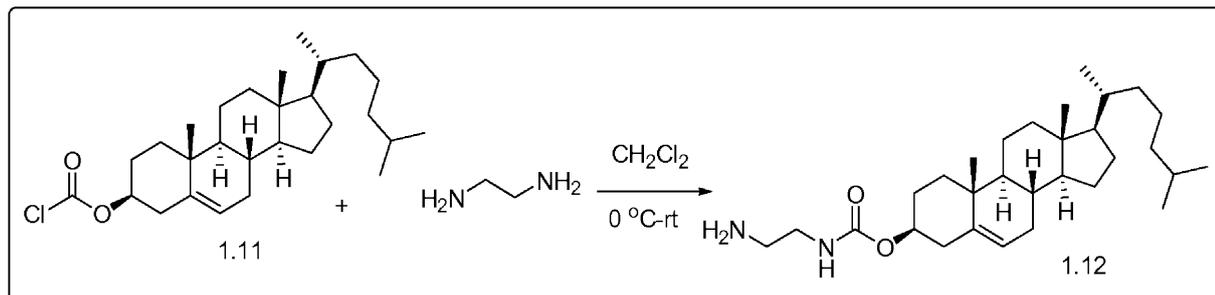
化合物26の合成

工程1

エチレンジアミン(約22.2mL)のCH₂Cl₂(約40mL)中氷冷溶液に化合物1.11(約5g)のCH₂Cl₂(約50mL)溶液を約45分かけて滴下し、反応混合物を同温で約1時間攪拌し、室温でさらに

50

約20時間攪拌する。完了後(TLCにより点検)、反応混合物を水で反応停止させ、ジクロロメタン(約4x50mL)で抽出し、一緒にした有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮する。残渣を、メタノール-クロロホルムを溶離液として利用するカラムクロマトグラフィーで精製して中間体1.12を得る。



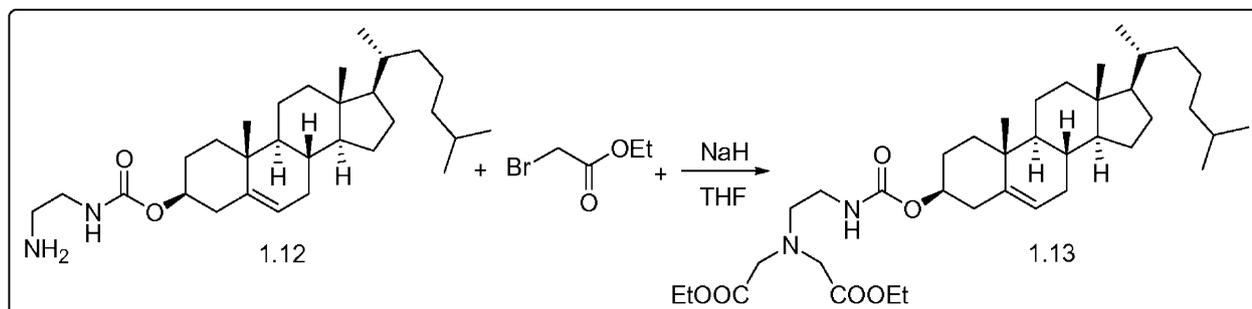
10

【0210】

工程2

50mL一ツ口丸底フラスコ中でアミン1.12(約300mg、0.634mmol)をTHF(約5mL)に窒素雰囲気下で取り込む。反応混合物を氷浴下で約0℃に冷却し、NaH(約130mg、3.17mmol)を約10分かけて少しずつ加える。得られた溶液を約20分間攪拌し、プロモ酢酸エチルを加える。反応混合物を室温で約2時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物を約0℃に冷却し、冷水(約5mL)で反応停止させ、酢酸エチル(約2x20mL)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、濃縮する。残渣を、メタノール-クロロホルムを溶離液として利用するカラムクロマトグラフィーで精製して中間体1.13を得る。

20

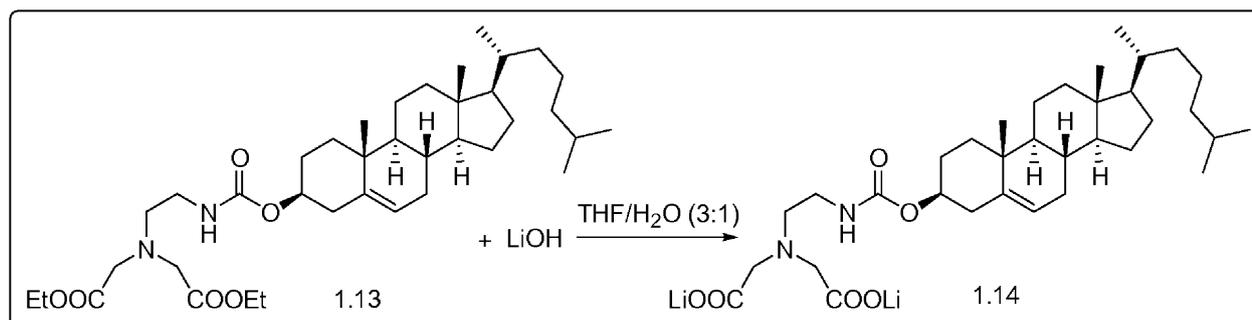


30

【0211】

工程3

50mL一ツ口丸底フラスコ中でジエステル1.13(約1.7g、2.63mmol)をTHF/水(約3:1)(約16mL)に取り込む。反応混合物を氷浴下で約0℃に冷却し、LiOH(約130mg、5.27mmol)を反応混合物に加える。得られた溶液を室温で約6時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、水(約5mL)で希釈する。水層を酢酸エチルおよびCH₂Cl₂で順次洗浄し、凍結乾燥させて中間体1.14を定量的収率で得る。



40

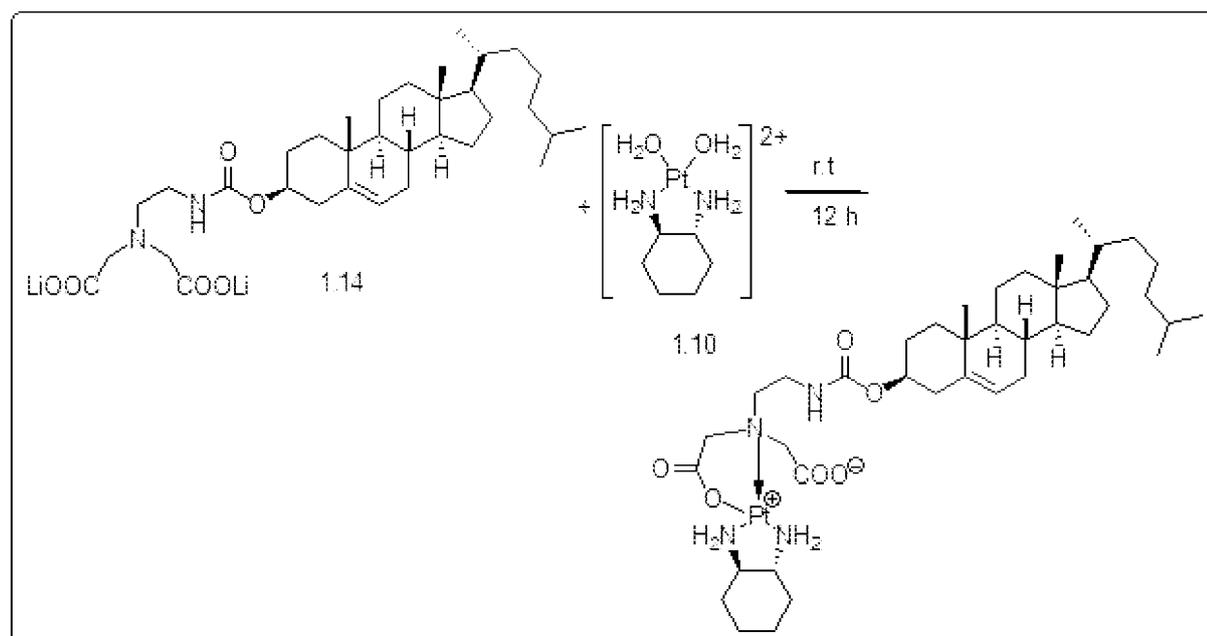
【0212】

工程4

100mL一ツ口丸底フラスコ中で中間体1.14を水約1.0mLに取り込む。この溶液にDACHPt(H₂O)₂を加え、さらに12時間攪拌する。得られた固体残渣を濾過し、水で洗浄し、凍結乾燥

50

させる。残渣を過剰のメタノールに溶解させ、濾過し、減圧濃縮してコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物26を得る。



10

20

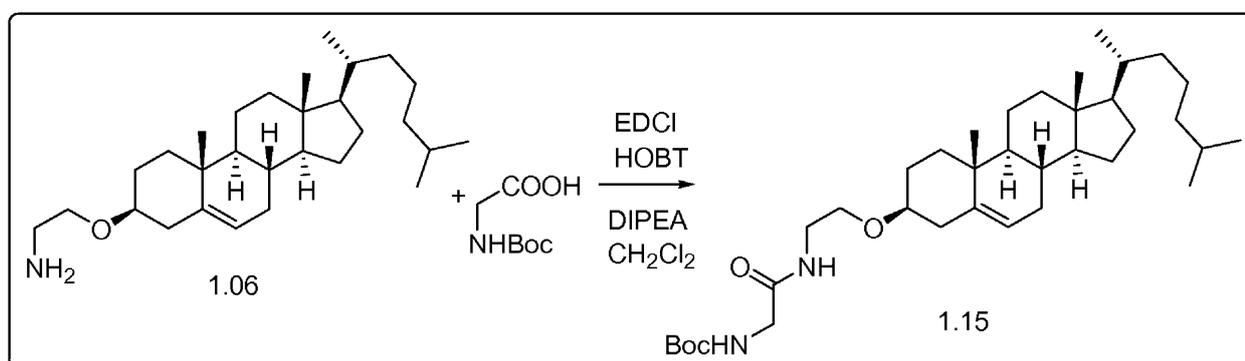
【0213】

化合物27の合成

工程1

50mL一ツ口丸底フラスコ中でBocHNCH₂COOH(約370mg、2.08mmol)をCH₂Cl₂(約10mL)に窒素雰囲気下で取り込む。固体EDCI(約400mg、2.08mmol)およびHOBT(約285mg、2.08mmol)を反応混合物に順次加える。DIPEAを加えて溶液をアルカリ性にし、反応混合物をさらに20分間攪拌する。この活性化酸溶液にアミン1.06(約450mg、1.04mmol)を加え、混合物を室温で約12時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、クロロホルムで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、濃縮する。残渣を、メタノール-クロロホルムを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.15を得る。

30

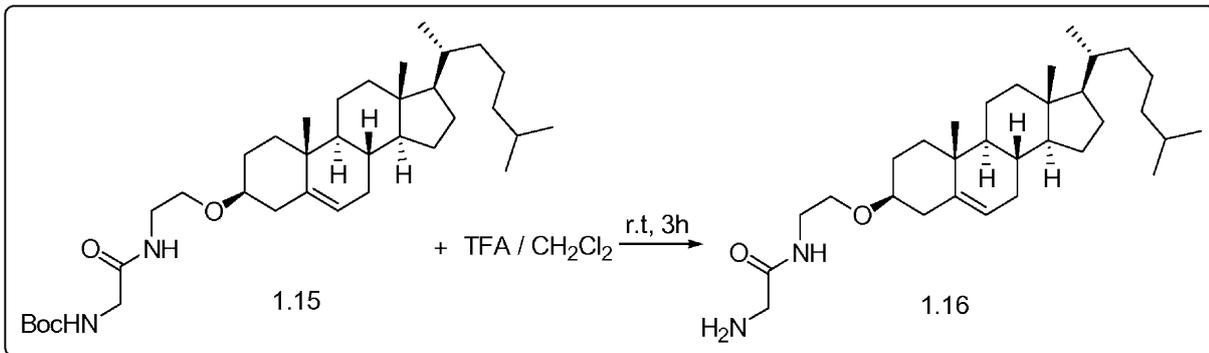


40

【0214】

工程2

50mL一ツ口丸底フラスコ中でBoc保護アミン1.15(約600mg、0.99mmol)をCH₂Cl₂に取り込み、フラスコを約0℃に冷却する。この溶液にTFAを加え、混合物を同温で約3時間攪拌する。完了後、反応混合物をロータリーエバポレーター下で濃縮し、粗生成物1.16をさらに精製せずに次の反応に利用する。

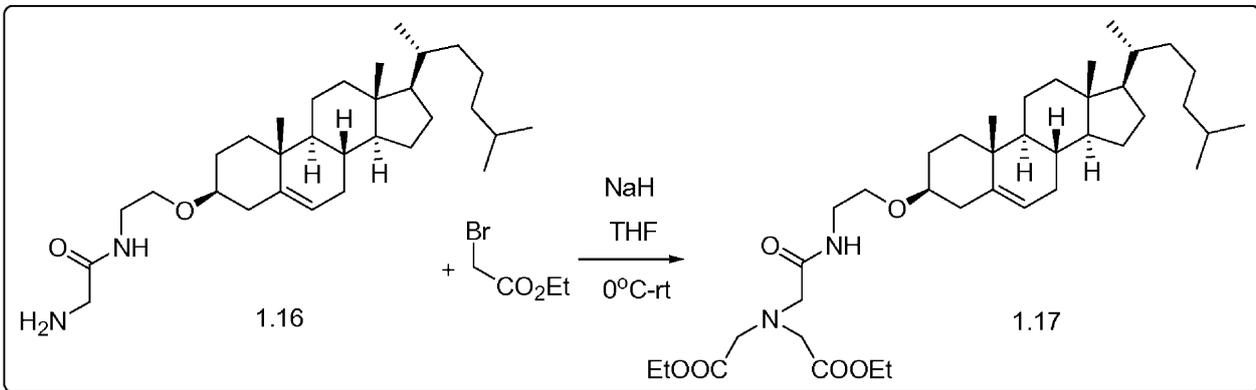


10

【 0 2 1 5 】

工程3

50mL一つ口丸底フラスコ中で粗アミン1.16(約400mg、0.821mmol)をTHF(約10mL)に窒素雰囲気下で取り込む。溶液を氷浴下で約0℃に冷却し、固体NaH(約160mg、4.10mmol)を約10分かけて少しずつ加える。得られた溶液をさらに20分間攪拌し、プロモ酢酸エチルを加える。完了後、反応混合物を約0℃に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮する。残渣を、メタノール-クロロホルムを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.17を得る。



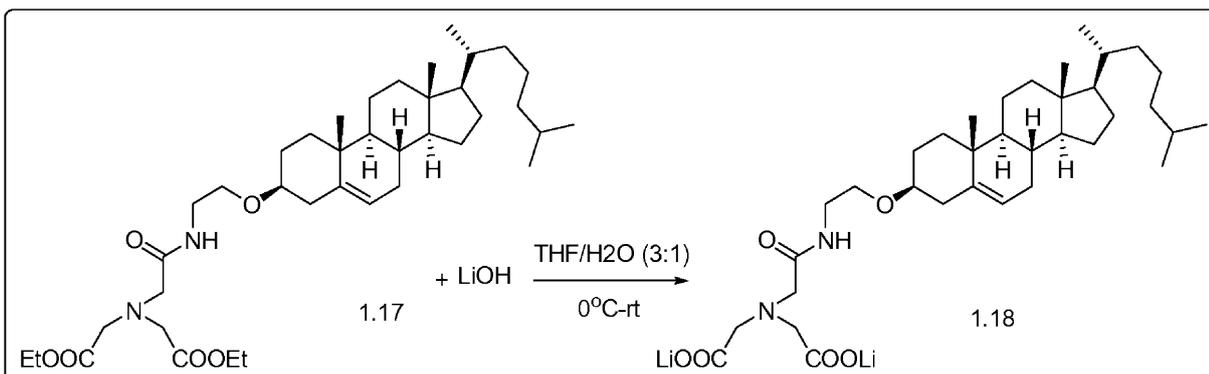
20

【 0 2 1 6 】

工程4

50mL一つ口丸底フラスコ中でジエステル1.17(約200mg、0.303mmol)をTHF/水(約3:1)(約4mL)に約0℃で取り込む。固体LiOH(約15mg、0.606mmol)を反応混合物に加え、室温で約6時間攪拌する。完了後、反応混合物を濃縮し、水(約4mL)で希釈する。水層を酢酸エチルおよびジクロロメタンで順次洗浄し、凍結乾燥させて酸塩1.18の固体粉末を定量的収率で得る。

30



40

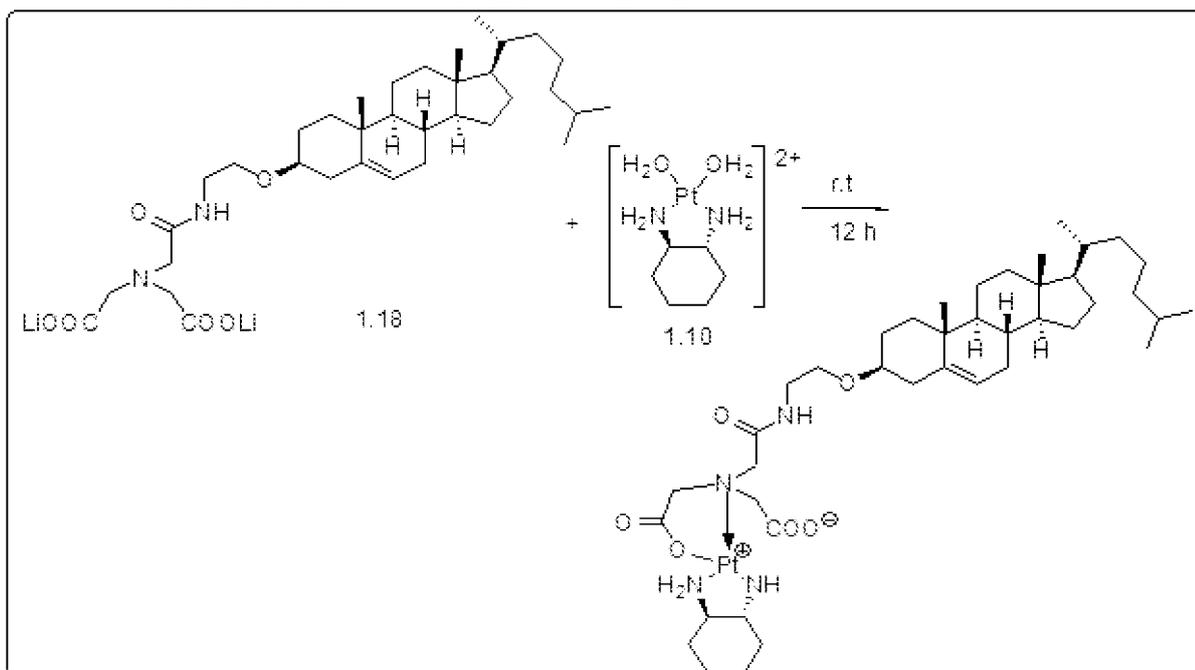
【 0 2 1 7 】

工程5

100mL一つ口丸底フラスコ中で中間体1.18を水約1.0mLに取り込む。この溶液にDACHPt(H₂O)₂を加え、さらに12時間攪拌する。固体残渣を濾過し、水で洗浄した後、凍結乾燥させ

50

る。残渣を過剰のメタノールに溶解させ、濾過し、減圧濃縮してコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物27を得る。



10

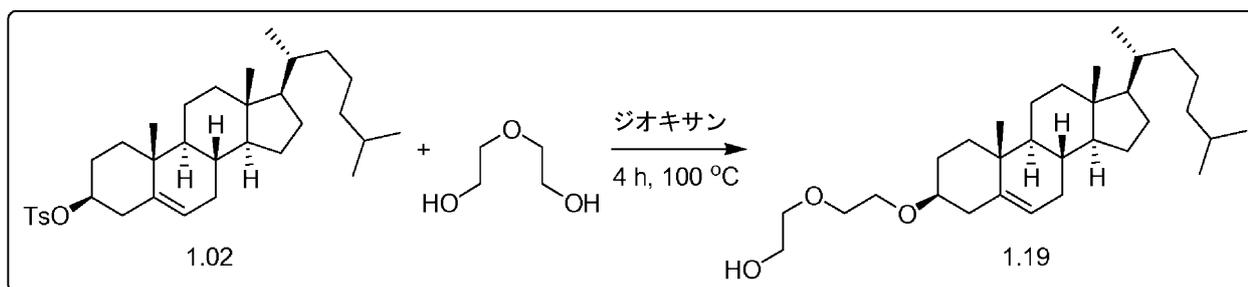
20

【0218】

化合物28の合成

工程1

中間体1.02(約6g、0.011mol)のジオキサン(約30mL)溶液にジエチレングリコール(約20mL)を加え、約4時間還流させる。完了後、反応混合物を水(約20mL)で反応停止させ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水(約3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させる。一緒にした有機層を減圧濃縮し、残渣を、メタノール-クロロホルムを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.19を得る。



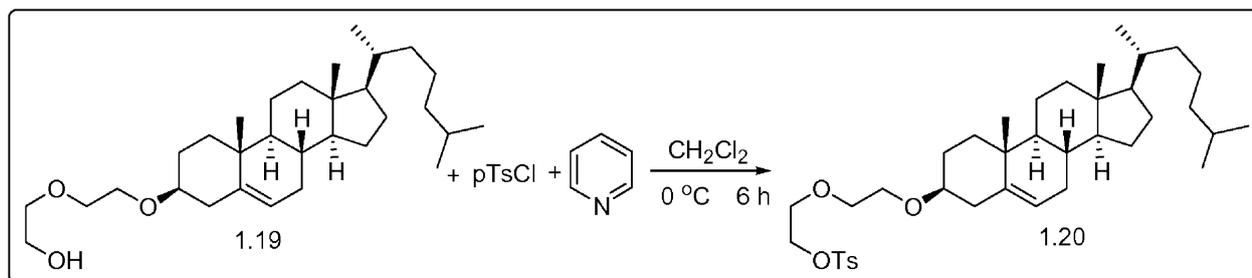
30

【0219】

工程2

コレステリルアルコール1.19(約5g、10.54mmol)および塩化p-トルエンスルホニル(約4g、21.09mmol)のDCM(約25ml)中氷冷溶液に窒素雰囲気下でピリジン(約13mL)を加える。溶液を約0 で約5時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、溶液をCHCl₃(約20mL)で希釈し、約10%硫酸銅(II)溶液(約3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮する。残渣を、酢酸エチル/ヘキサンを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.20を得る。

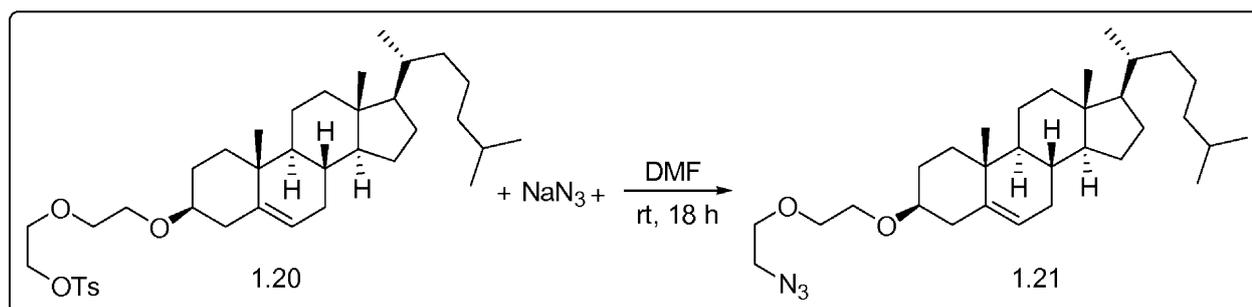
40



【 0 2 2 0 】

工程3

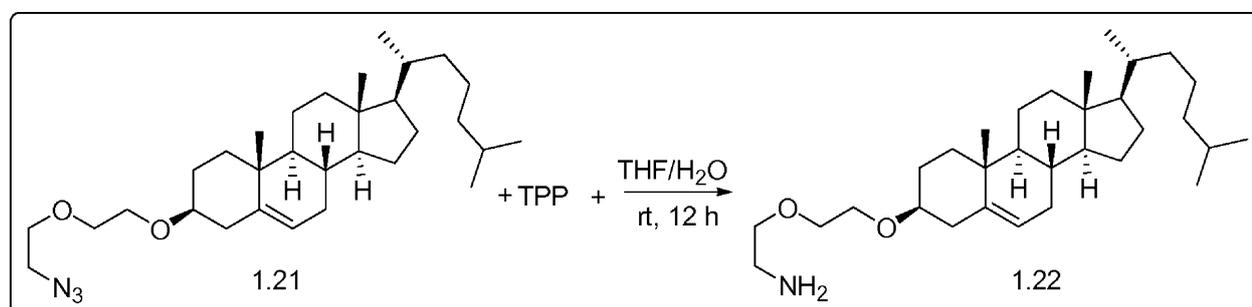
50mL丸底フラスコ中で、トシル化合物1.20(約3g、4.76mmol)をDMF(約15ml)に窒素雰囲気下で取り込み、約30分間攪拌して透明溶液を得る(必要であれば昇温)。この溶液に固体アジ化ナトリウム(約1.55g、23.84mmol)を加え、室温で約18時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物を水(約50mL)で希釈し、酢酸エチル(約3X20mL)で抽出する。有機層を水(約2X20mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄する。一緒にした有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して中間体1.21を得る。



【 0 2 2 1 】

工程4

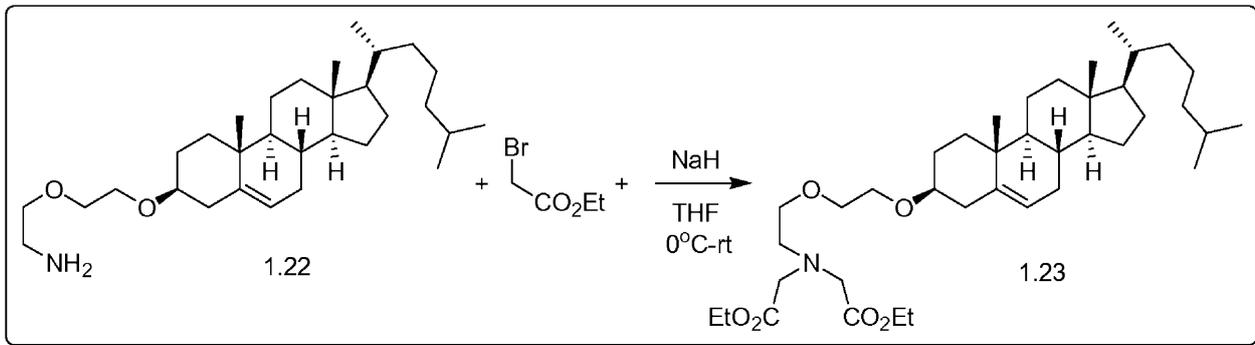
アジド1.21(約1g、2.01mmol)の乾燥DMF(約10ml)溶液にトリフェニルホスフィン(TPP)(約1.04g、4.02mmol)を窒素雰囲気下で加える。反応混合物を室温で約6時間攪拌し、水(約1mL)をそこに加える。得られた溶液を同温でさらに6時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、有機溶媒を減圧除去し、残渣を、メタノール/クロロホルムを溶離液として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアミン中間体1.22を得る。



【 0 2 2 2 】

工程5

アミン1.22(約800mg、1.68mmol)のTHF(約10mL)中氷冷溶液にNaH(約200mg、5.02mmol)を窒素雰囲気下で約10分かけて加える。得られた溶液を約20分間攪拌し、プロモ酢酸エチル(約0.78mL、6.72mmol)を加え、室温でさらに6時間攪拌する。完了後、反応混合物を約0に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチル(約2X20mL)で抽出する。一緒にした有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してジエステル中間体1.23を得る。

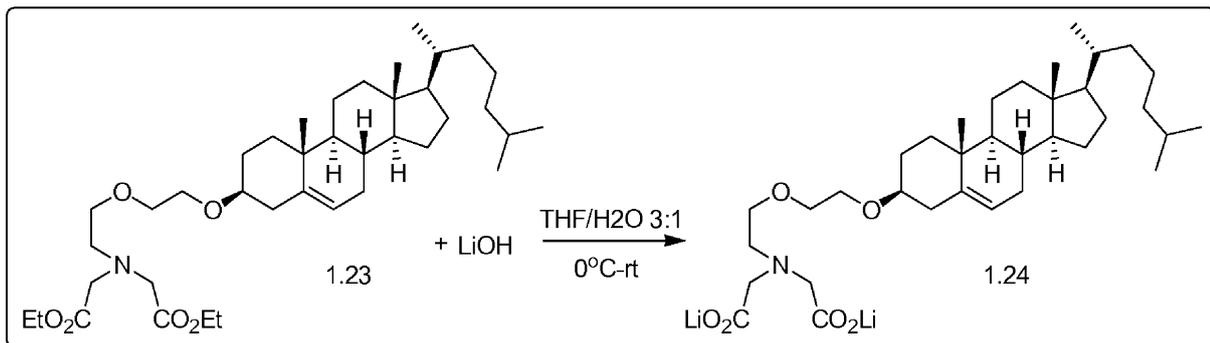


10

【 0 2 2 3 】

工程6

50mL一ツ口丸底フラスコ中でジエステル1.23(約220mg、0.340mmol)をTHF/水(約3:1)(約4mL)に約0 で取り込む。固体LiOH(約20mg、0.640mmol)を反応混合物に加え、室温で約6時間攪拌する。完了後、反応混合物を濃縮し、水(約4mL)で希釈する。水層を酢酸エチルおよびジクロロメタンで順次洗浄し、凍結乾燥させて酸塩1.24の固体粉末を定量的収率で得る。



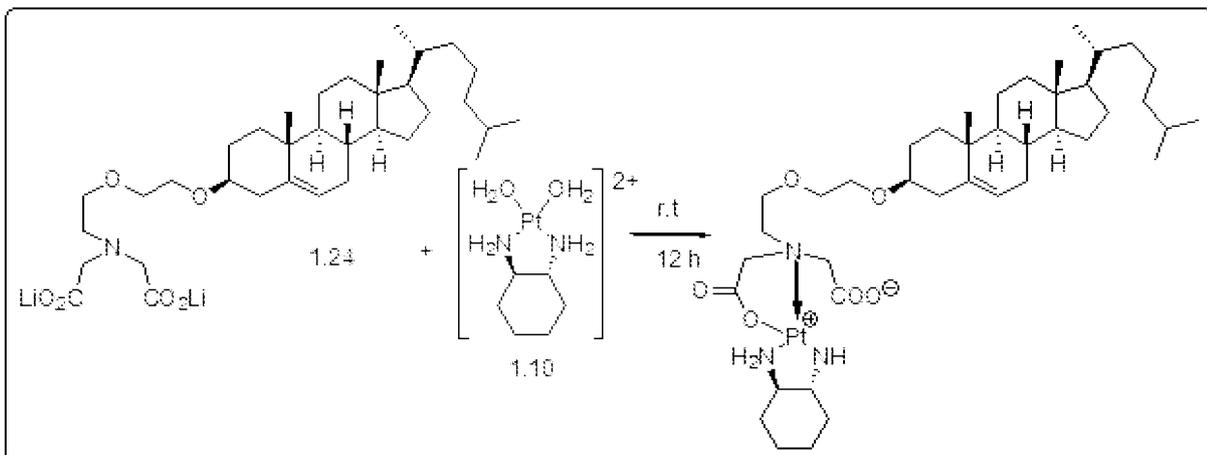
20

【 0 2 2 4 】

工程7

50mL一ツ口丸底フラスコ中でジリチウム塩1.24を水(約1.0mL)中に取り込む。この溶液にDACHPt(H₂O)₂を加え、さらに12時間攪拌した後、濾過する。溶液を凍結乾燥させてコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物28を得る。

30



40

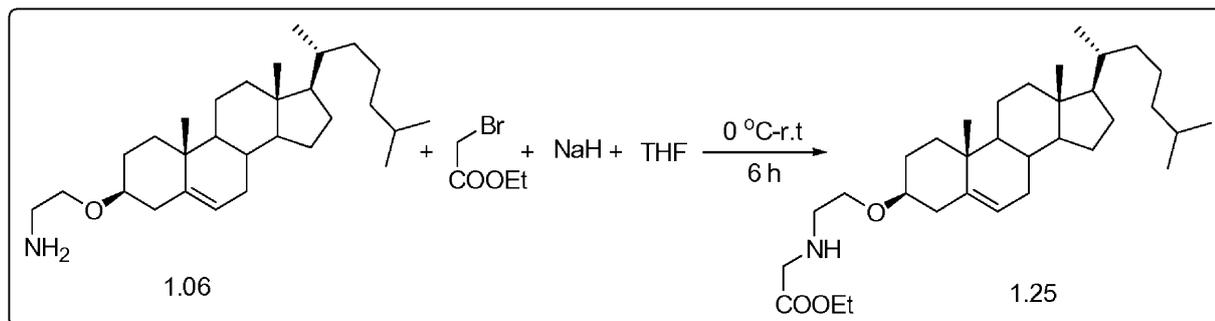
【 0 2 2 5 】

化合物29の合成工程1

アミン1.06(約300mg、0.673mmol)のTHF(約10mL)中氷冷溶液にNaH(約108mg、2.692mmol)を窒素雰囲気下で約10分かけて加える。得られた溶液を約20分間攪拌し、プロモ酢酸エチル(約0.1mL、0.874mmol)を加える。得られた溶液を室温でさらに6時間攪拌し、TLCを点検する。完了後、反応混合物を約0 に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチル(約2X15mL)で抽出する。一緒にした有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグ

50

ラフィーで精製してジエステル中間体1.25を得る。

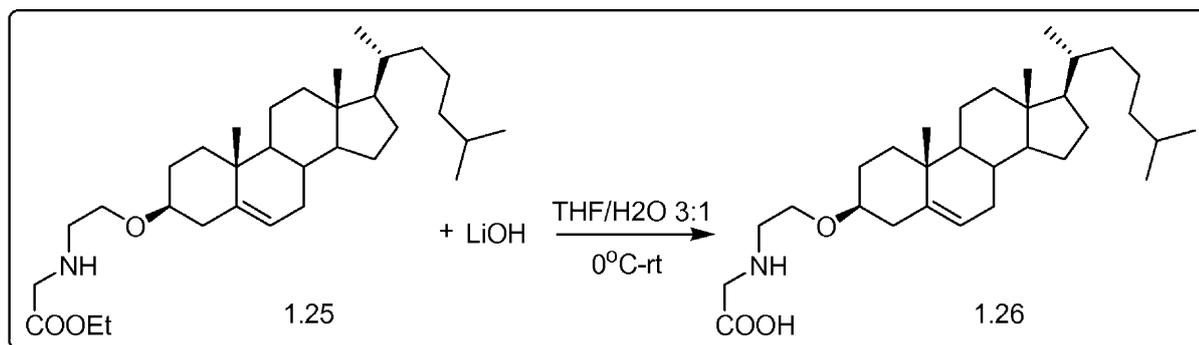


10

【0226】

工程2

50mL一ツ口丸底フラスコ中でジエステル1.25(約200mg、0.388mmol)をTHF/水(約3:1)(約4mL)に約0 で取り込む。固体LiOH(約38mg、1.55mmol)を反応混合物に加え、室温で約6時間攪拌する。完了後、反応混合物を濃縮し、水(約4mL)で希釈する。水層をNaHSO₄溶液で酸性化し、ジクロロメタン(約3X10mL)で抽出し、さらに濃縮して酸1.26の固体粉末を優れた収率で得る。



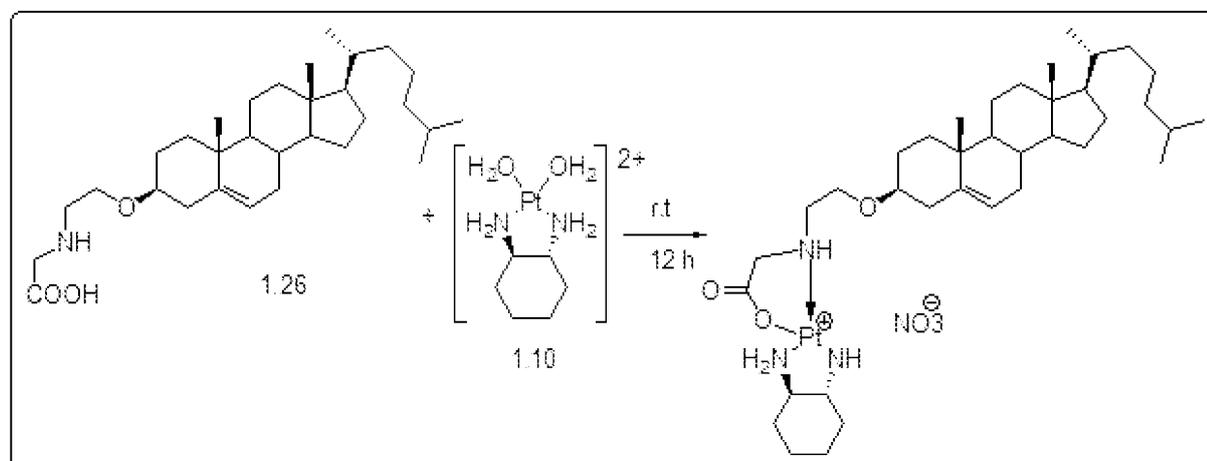
20

【0227】

工程3

50mL一ツ口丸底フラスコ中で酸1.26(約70mg、0.143mmol)をDMF約1.0mLに取り込む。この溶液にDACH-Pt(H₂O)₂を加え、さらに12時間攪拌する。反応混合物を凍結乾燥させてコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物29を得る。

30



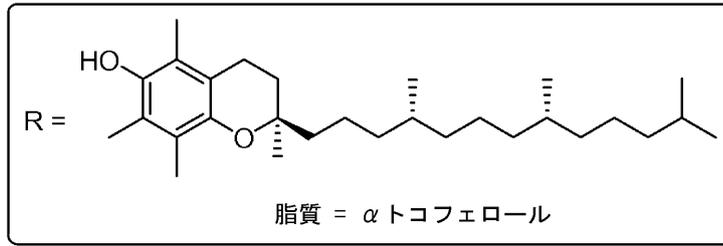
40

【0228】

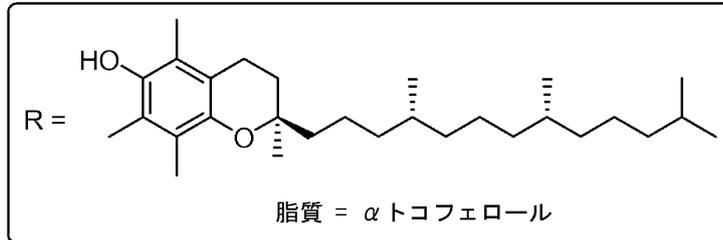
化合物38、39、40、41、および42の合成

化合物38、39、40、41、および42の合成方法は化合物25の合成方法と同様である。脂質部分は前記化合物において異なる。化合物38~42に存在する異なる脂質部分(R)は以下の通りである。

化合物 38:

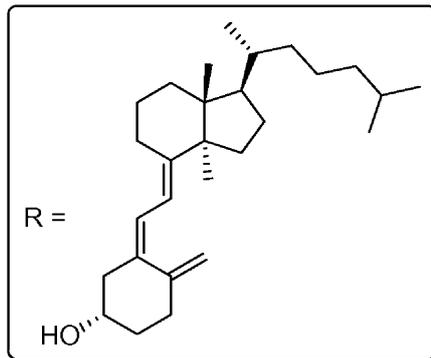


化合物 39:



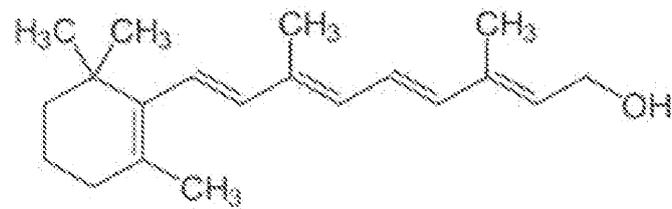
10

化合物 40:



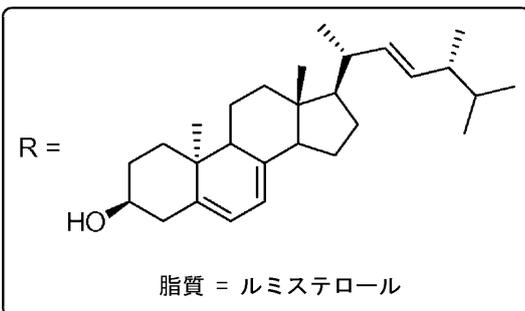
20

化合物 41:



30

化合物 42:



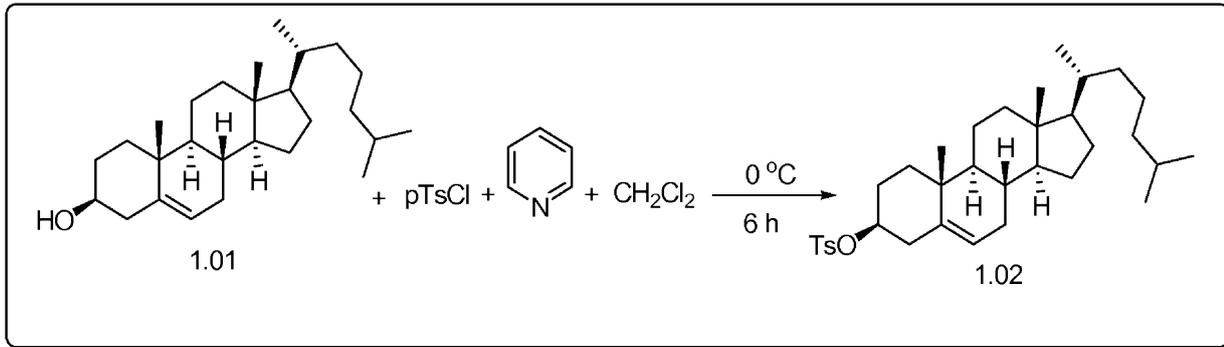
40

【 0 2 2 9 】

前記化合物38 ~ 42の合成経路を図4に示す。

【 0 2 3 0 】

化合物25の改良合成

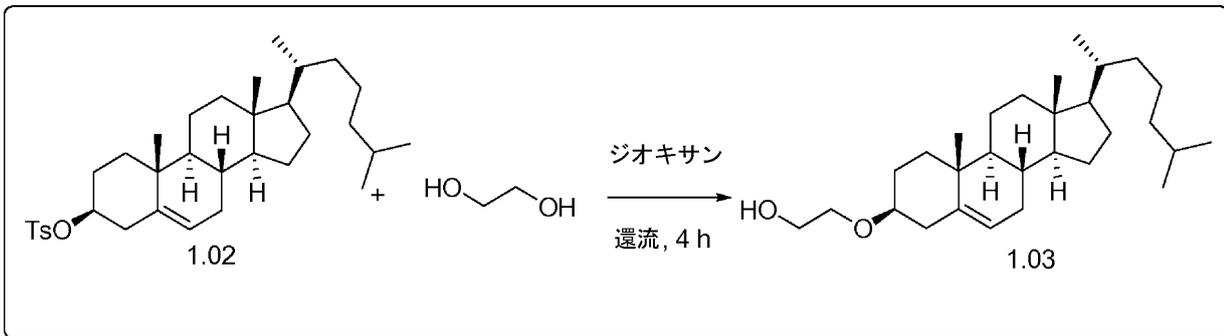


【 0 2 3 1 】

10

工程1

コレステロール1.01(約10g、0.026mol)のCH₂Cl₂(約45mL)中氷冷溶液にピリジン(約15mL)を加え、約15分間攪拌した。この溶液に塩化p-トルエンスルホニル(約9.8g、0.052mol)を加え、0 で約6時間攪拌した後、TLCを点検した。完了後、反応混合物をCHCl₃(約20mL)で希釈し、約1N HCl(3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して中間体1.02を得て、該中間体をさらに精製せずに次の反応に直接供した。



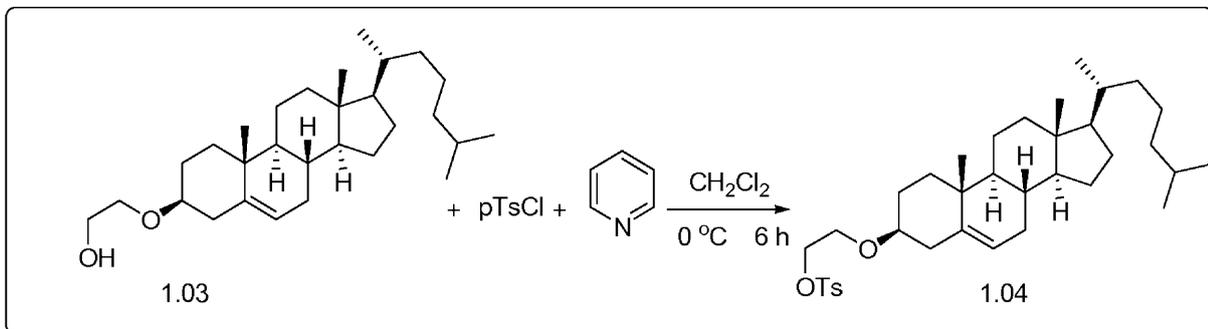
20

【 0 2 3 2 】

工程2

トシル化コレステロール1.02(約10g、0.018mol)のジオキサン(約45mL)溶液にエチレングリコール(約15mL)を加え、約4時間還流させた。TLCを点検した。完了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水(約3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、カラム精製して中間体1.03を得た。

30

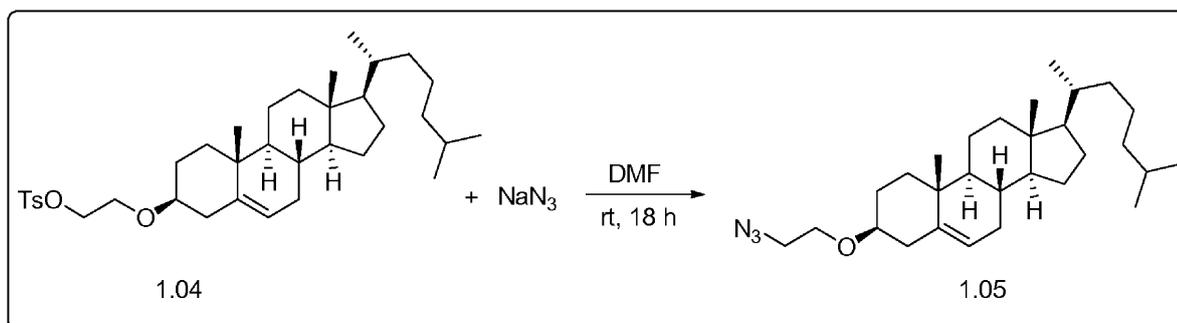


40

【 0 2 3 3 】

工程3

コレステリルエチレングリコール1.03(約6.95g、16.13mmol)のジクロロメタン(約15ml)中氷冷溶液にピリジン(約13mL)を窒素雰囲気下に加え、約15分間攪拌した。この溶液に塩化p-トルエンスルホニル(約3.7g、19.35mmol)を加え、約0 で約5時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物をCHCl₃(約20mL)で希釈し、約1N HCl(3X50mL)およびブライン(約20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.04を得た。

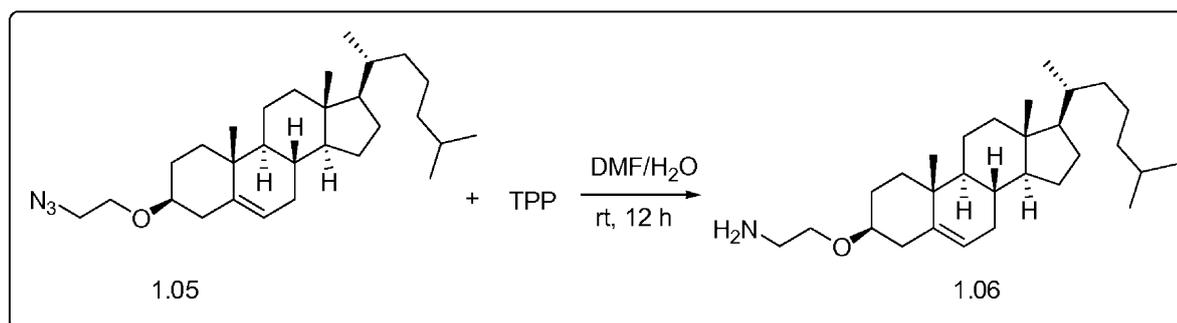


【 0 2 3 4 】

10

工程4

50mL丸底フラスコ中で、化合物1.04(約6g、10.26mmol)をDMF(約20ml)に窒素雰囲気下で取り込み、約30分間攪拌して透明溶液を得た(必要であれば昇温)。この溶液にアジ化ナトリウム(約3.4g、51.33mmol)を加え、室温で約18時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して中間体1.05を得た。



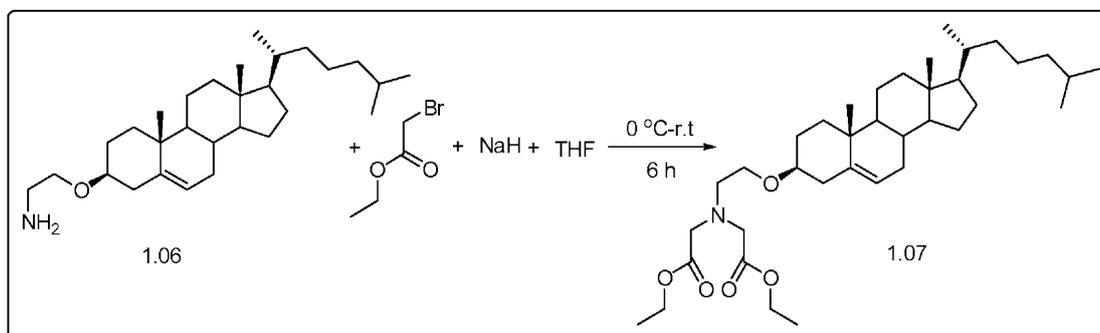
20

【 0 2 3 5 】

工程5

アジド1.05(約3g、7.6mmol)の乾燥DMF(約15ml)溶液にTPP(約1.5g、15.2mmol)を窒素雰囲気下で加えた。反応液を室温で約6時間攪拌し、水約2mLを反応混合物に加えた。反応混合物をさらに約6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を減圧濃縮し、メタノール/クロロホルムを移動相として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアミン中間体1.06を得た。

30



40

【 0 2 3 6 】

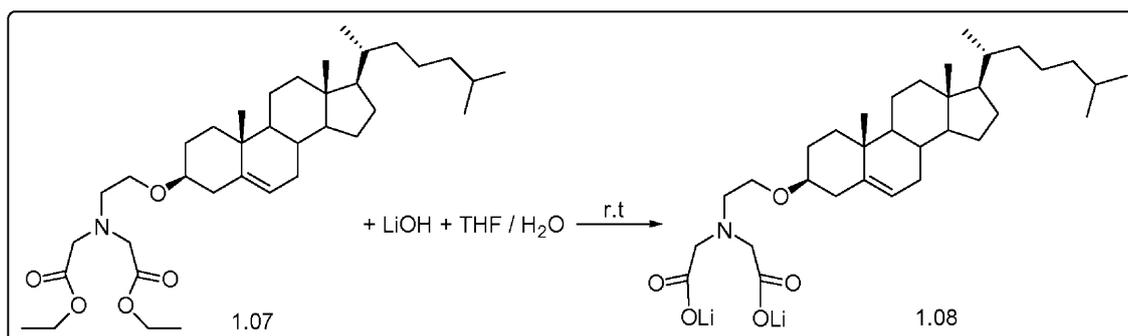
工程6

アミン1.06(約300mg、0.698mmol)のTHF(約5mL)中氷冷溶液にNaH(約120mg、2.094mmol)を約10分かけて少しずつ加えた。得られた溶液を約20分間攪拌し、プロモ酢酸エチルを加え、室温で約6時間攪拌した。完了後、反応混合物を約0°Cに冷却し、水で反応停止させ、化合物を酢酸エチル(約2X20mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してジエステル中間体1.07を収率約52%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.34 (dd, $J = 8.1, 5.5$

Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.73 – 3.61 (m, 6H), 3.14 (dt, $J = 15.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.02

(t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.28-0.64 (m, 49H, コレステロール骨格)



10

【 0 2 3 7 】

工程7

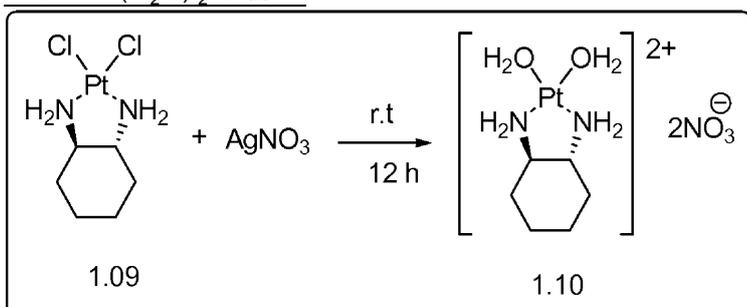
50mL一つ口丸底フラスコ中でジエステル化合物1.07(約218mg、0.363mmol)をTHF/水(約4 mL、約3:1の比で)に取り込み、約0℃に冷却した。この冷却溶液にLiOH(約34mg、1.45mmol)を加え、室温でさらに6時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層を凍結乾燥させて固体ジ-リチウム塩1.08を定量的収率で得た。

20

【 0 2 3 8 】

工程8

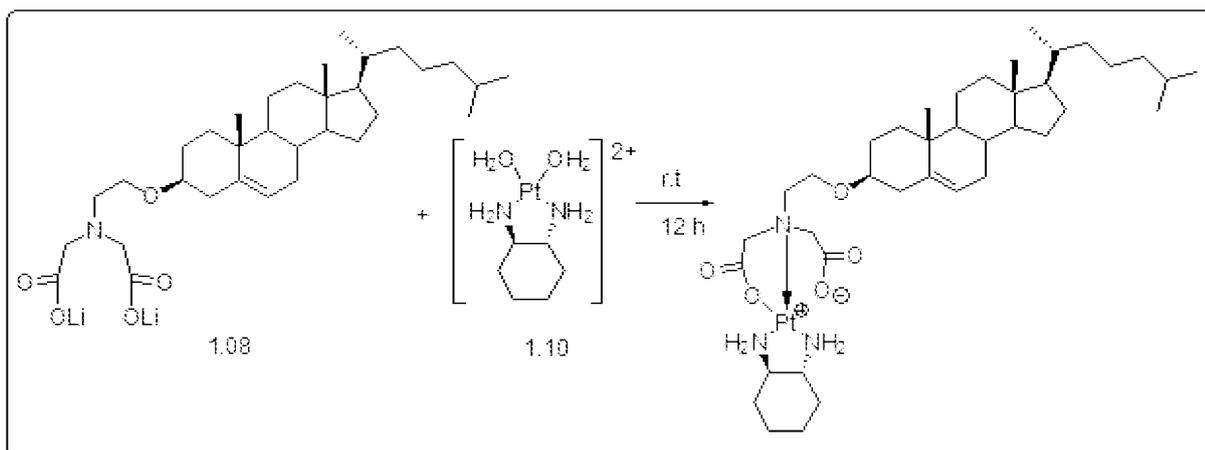
DACH-Pt(H₂O)₂の合成



30

50mL一つ口丸底フラスコ中でジクロロ(1,2-ジアミノ-シクロヘキサン)白金1.09(約200mg、0.526mmol)をH₂O約20.0mLに取り込んだ。この懸濁液に硝酸銀(約178.7mg、1.052mmol)を加え、反応混合物を室温で約24時間攪拌した。乳白色溶液を遠心分離し、溶液を0.22 μm シリンジフィルターを通じて濾過してアクア化DACH-Pt 1.10を定量的収率(約10mg/mL)で得た。

40



【 0 2 3 9 】

50

工程9

100mL一ツ口丸底フラスコ中で中間体1.08(約202mg、0.363mmol)を水約1.0mLに取り込んだ。この溶液に前工程で得たDACHPt(H₂O)₂(約13.8mL)を加え、さらに12時間攪拌した。固体残渣を濾過し、水(約20mL)で洗浄した。白色固体残渣を凍結乾燥させ、過剰のメタノールに溶解させ、濾過し、減圧濃縮してコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物25を収率約85%で得た。

¹H NMR, 化合物25 (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.36 (s, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.36 -0.62 (57 H, コレステロール骨格). ¹³C NMR, IO-

125_01 (125 MHz, CD₂Cl₂- CD₃OD) δ: 183.13, 182.80, 171.64, 171.35, 140.13, 122.08, 79.93, 56.73, 56.17, 50.19, 42.22, 39.75, 39.41, 38.87, 38.66,, 37.00, 36.71, 36.11, 35.75, 32.16, 31.84, 29.54, 28.24, 28.13, 28.08, 27.90, 24.34, 24.19, 24.13, 23.72, 22.31, 22.06, 20.97, 18.97, 18.94, 18.32, 11.44; IR, 化合物25 (KBr): 3416.28, 3162.69, 2933.20,

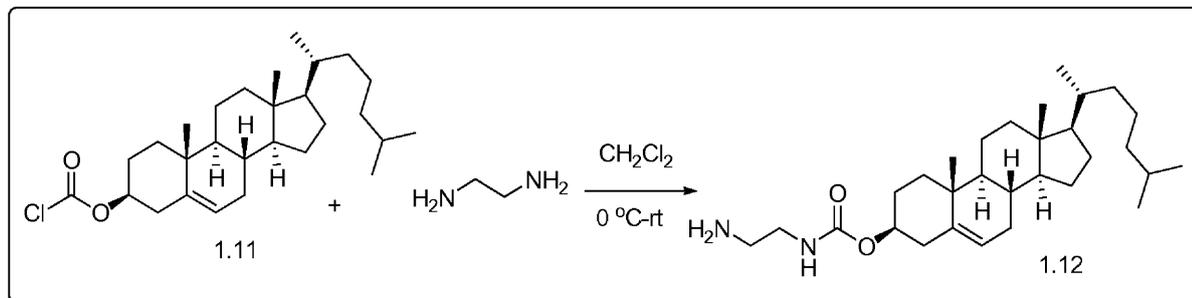
1654.62, 1599.66, 1455.99, 1377.89, 1317.14, 1174.44, 1091.51, 1061.62; MALDI-TOF MS, 化合物25 C₃₉H₆₇N₃O₅Pt (m/z) = 853.644 (M)⁺; ¹⁹⁵Pt, 化合物25 (108

MHz, CD₂Cl₂-MeOD) -2316.5 および -2341.82; 分析計算値(実測値)

C₃₉H₆₇N₃O₅Pt C, 52.63(54.91), H, 7.93(7.92), N, 4.21 (4.93)

【 0 2 4 0 】

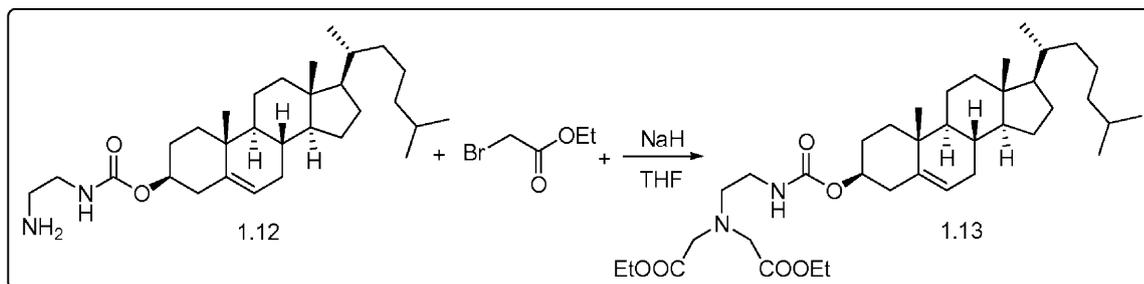
化合物26の改良合成



工程1

エチレンジアミン(約22.2mL)のCH₂Cl₂(約40mL)中氷冷溶液に化合物1.11(約5g)のCH₂Cl₂(約50mL)溶液を約45分かけて滴下し、反応混合物を同温で約1時間攪拌し、室温でさらに約20時間攪拌した。完了後(TLCにより点検)、反応混合物を水で反応停止させ、ジクロロメタン(約4x50mL)で抽出し、一緒にした有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、メタノール-クロロホルムを移動相として利用するカラムクロマトグラフィーで精製して中間体1.12を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.30 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.35-0.60 (m, 45H, コレステロール骨格)



【 0 2 4 1 】

工程2

10

20

30

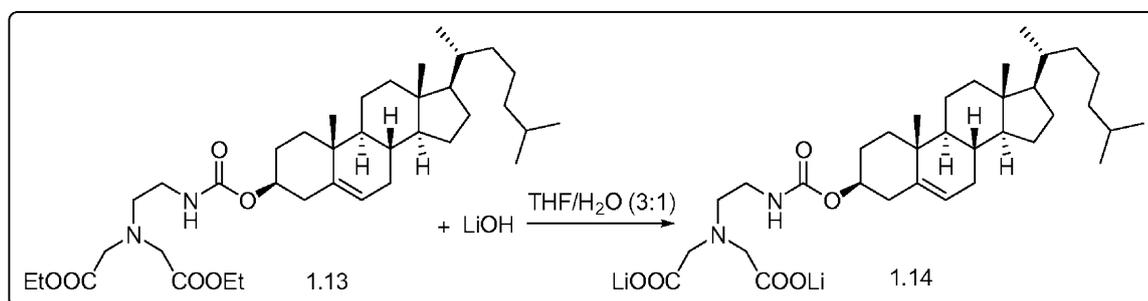
40

50

50mL一ツ口丸底フラスコ中でアミン1.12(約300mg、0.634mmol)をTHF(約5mL)に窒素雰囲気下で取り込んだ。反応混合物を氷浴下で約0℃に冷却し、NaH(約130mg、3.17mmol)を約10分かけて少しずつ加えた。得られた溶液を約20分間攪拌し、プロモ酢酸エチルを加えた。反応混合物を室温で約2時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を約0℃に冷却し、冷水(約5mL)で反応停止させ、酢酸エチル(約2X20mL)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、濃縮した。残渣を、メタノール-クロロホルムを移動相として利用するカラムクロマトグラフィーで精製して中間体1.13を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.85 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.30 (bs, 2H), 2.98 (bs, 2H), 2.44-0.71 (m, 49H),
コレステロール骨格)

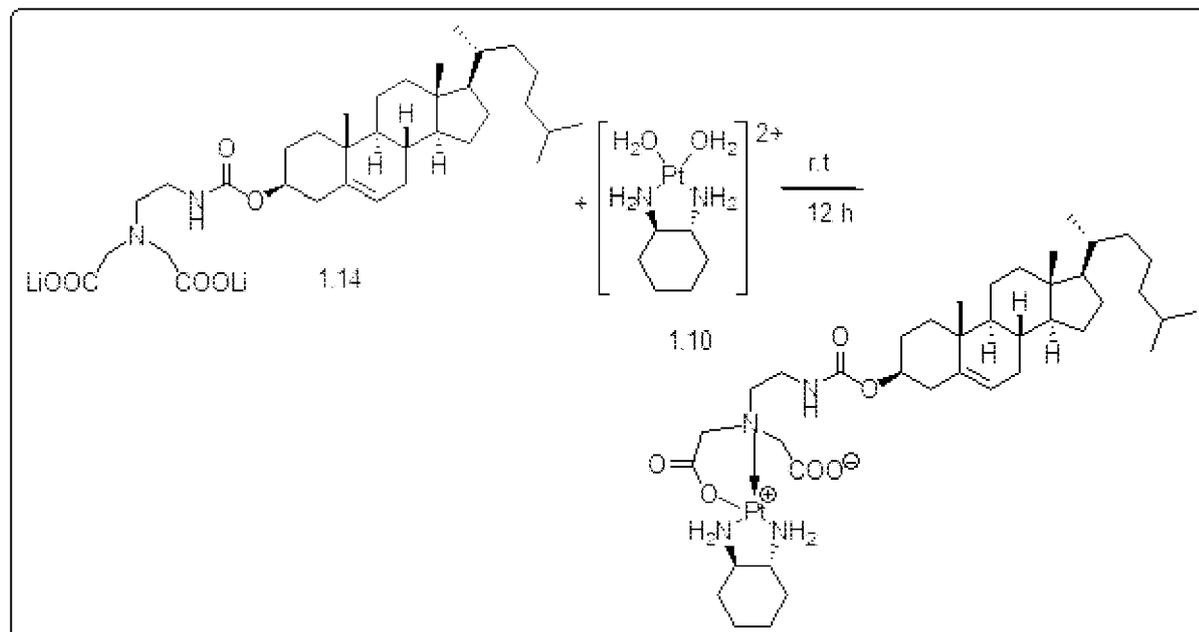
¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 171.32, 156.37, 140.00, 122.28, 74.14, 60.79, 56.66, 56.09, 55.16, 53.36, 49.97, 42.28, 39.71, 39.49, 38.57, 37.00, 36.54, 36.15, 35.77, 31.88, 31.85, 28.21, 28.14, 27.99, 24.26, 23.79, 22.80, 22.55, 21.01, 19.32, 18.68, 14.19, 11.83



【 0 2 4 2 】

工程3

50mL一ツ口丸底フラスコ中でジエステル1.13(約1.7g、2.63mmol)をTHF/水(約3:1)(約16mL)に取り込んだ。反応混合物を氷浴下で約0℃に冷却し、LiOH(約130mg、5.27mmol)を反応混合物に加えた。得られた溶液を室温で約6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、水(約5mL)で希釈した。水層を酢酸エチルおよびCH₂Cl₂で順次洗浄し、凍結乾燥させて中間体1.14を定量的収率で得た。



10

20

30

40

50

【 0 2 4 3 】

工程4

100mL一つ口丸底フラスコ中で中間体1.14を水約1.0mLに取り込んだ。この溶液にDACHPt (H₂O)₂を加え、さらに12時間攪拌した。得られた固体残渣を濾過し、水で洗浄し、凍結乾燥させた。残渣を過剰のメタノールに溶解させ、濾過し、減圧濃縮してコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物26を得た。

¹H NMR,

化合物 26 (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.40 (s, 1H), 4.89 (bS, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.61 (s, 4H),

3.40-3.28 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.44 -0.60 (57 H, コレステロール骨格). ¹³C NMR,

化合物 26 (125 MHz, CD₂Cl₂- CD₃OD) δ: 186.87, 186.49, 175.25, 174.91, 161.48,

161.24, 143.69, 126.49, 79.20, 60.62, 60.04, 53.92, 46.19, 43.62, 43.38, 42.4, 42.32, 40.86,

40.46, 40.05, 39.68, 36.13, 35.80, 35.73, 33.97, 32.10, 31.96, 31.87, 28.21, 28.14, 27.70,

26.58, 26.32, 23.09, 22.51, 15.66; IR, 化合物 26 (KBr): 3403.74, 2931.27, 1665.23,

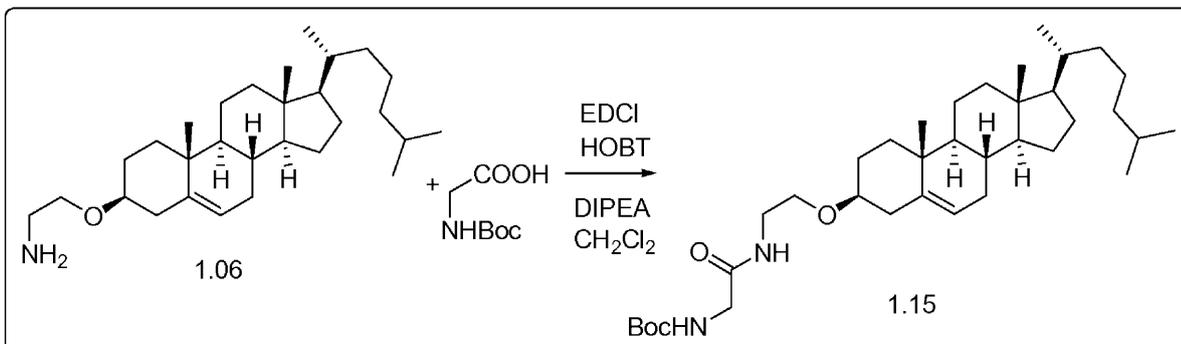
1632.45, 1444.42, 1382.71, 1131.05; MALDI-TOF MS , 化合物26 C₄₀H₆₈N₄O₆Pt

(m/z) = 896.5292 (M)⁺; ¹⁹⁵Pt, 化合物 26 (108 MHz, MeOD) -2280.34 および -2305.06;

分析計算値(実測値) C₄₀H₆₈N₄O₆Pt C, 51.96(53.62), H, 7.82(7.65), N, 5.39 (6.25)

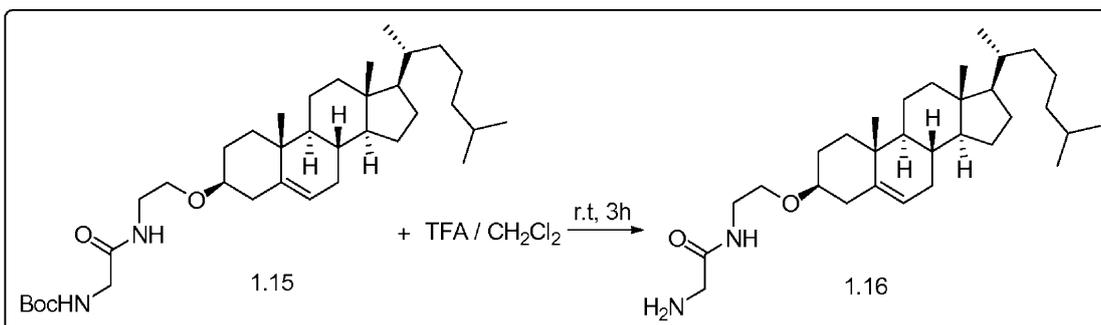
【 0 2 4 4 】

化合物27の改良合成



工程1

50mL一つ口丸底フラスコ中でBocHNCH₂COOH(約370mg、2.08mmol)をCH₂Cl₂(約10mL)に窒素雰囲気下で取り込んだ。固体EDCI(約400mg、2.08mmol)およびHOBT(約285mg、2.08mmol)を反応混合物に順次加える。DIPEAを加えて溶液をアルカリ性にし、反応混合物をさらに20分間攪拌した。この活性化酸溶液にアミン1.06(約450mg、1.04mmol)を加え、混合物を室温で約12時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、クロロホルムで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、濃縮した。残渣を、メタノール-クロロホルムを移動相として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.15を得た。



【 0 2 4 5 】

10

20

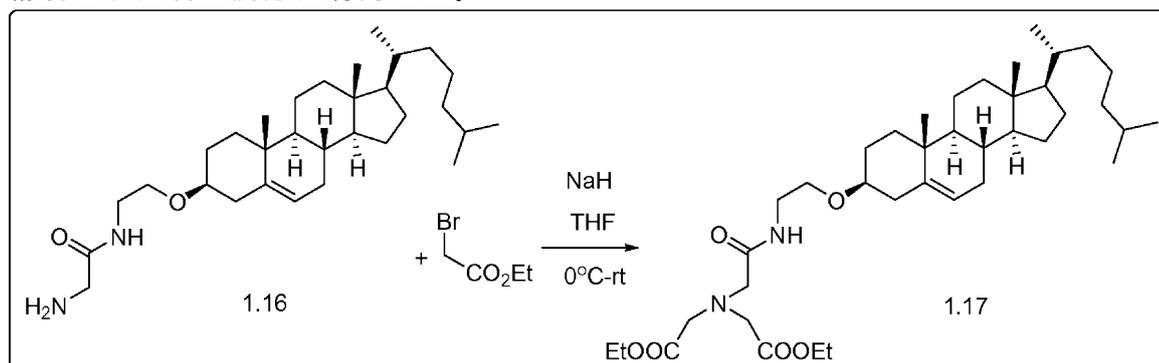
30

40

50

工程2

50mL一ツ口丸底フラスコ中でBoc保護アミン1.15(約600mg、0.99mmol)を CH_2Cl_2 に取り込み、フラスコを約0℃に冷却した。この溶液にTFAを加え、混合物を同温で約3時間攪拌した。完了後、反応混合物をロータリーエバポレーター下で濃縮し、粗生成物1.16をさらに精製せずに次の反応に利用した。



10

【0246】

工程3

50mL一ツ口丸底フラスコ中で粗アミン1.16(約400mg、0.821mmol)をTHF(約10mL)に窒素雰囲気下で取り込んだ。溶液を氷浴下で約0℃に冷却し、固体NaH(約160mg、4.10mmol)を約10分かけて少しずつ加えた。得られた溶液をさらに20分間攪拌し、プロモ酢酸エチルを加えた。完了後、反応混合物を約0℃に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を、メタノール-クロロホルムを移動相として利用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.17を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.33 – 5.29 (m, 1H), 4.19 – 4.12

(q, $J = 7.25$ Hz, 4H), 3.56 – 3.49 (m, 6H), 3.43 (dd, $J = 11.6, 5.9$ Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.14

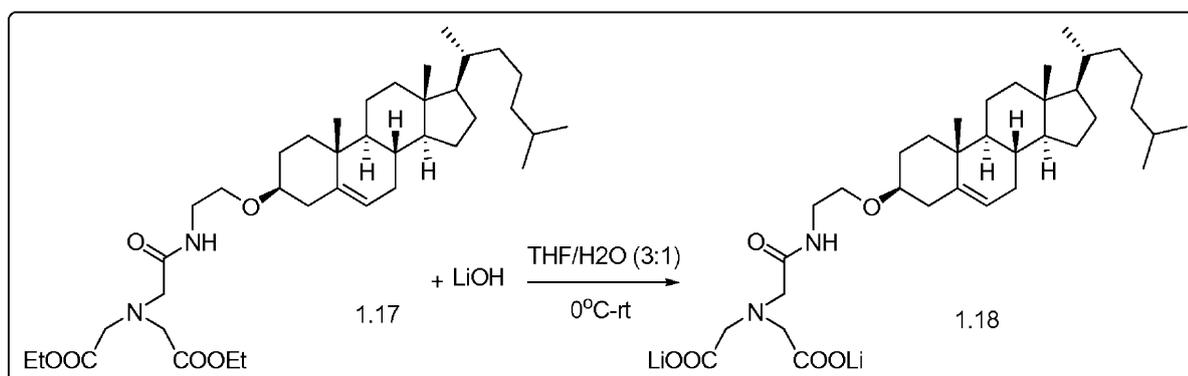
(m, 1H), 2.44-0.71 (m, 50H, コレステロール骨格). $^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ :

170.90, 170.66, 140.77, 121.54, 79.15, 66.33, 60.85, 58.82, 56.70, 56.09, 55.57, 50.12, 42.25,

39.71, 39.45, 39.35, 38.95, 37.14, 36.79, 36.12, 35.71, 31.87, 31.83, 28.26, 28.16, 27.93,

30

24.22, 23.75, 22.74, 22.49, 21.00, 19.29, 18.65, 14.15, 11.79

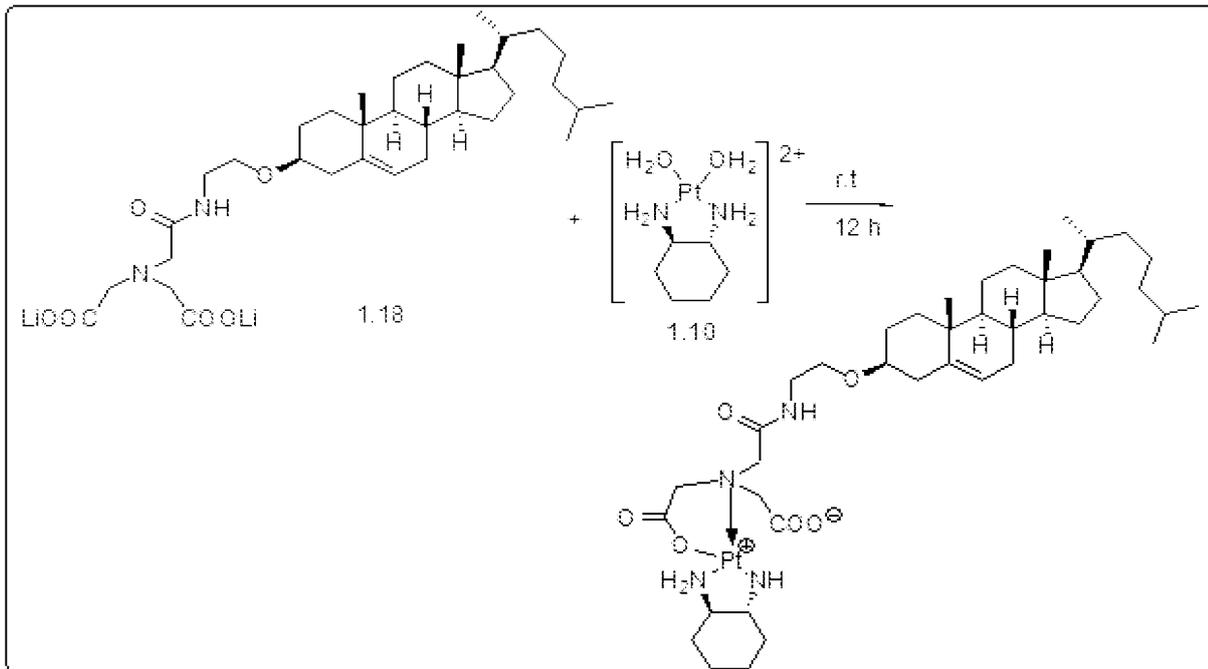


40

【0247】

工程4

50mL一ツ口丸底フラスコ中でジエステル1.17(約200mg、0.303mmol)をTHF/水(約3:1)(約4mL)に約0℃で取り込んだ。固体LiOH(約15mg、0.606mmol)を反応混合物に加え、室温で約6時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、水(約4mL)で希釈した。水層を酢酸エチルおよびジクロロメタンで順次洗浄し、凍結乾燥させて酸塩1.18の固体粉末を定量的収率で得た。



10

【 0 2 4 8 】

工程5

20

100mL一ツ口丸底フラスコ中で中間体1.18を水1mLに取り込んだ。この溶液にDACHPt(H₂O)₂を加え、さらに12時間攪拌した。固体残渣を濾過し、水で洗浄した後、凍結乾燥させた。残渣を過剰のメタノールに溶解させ、濾過し、減圧濃縮してコレステロール-オキサリプラチン両親媒性分子である化合物27を得た。

¹H NMR, 化合物 27 (500 MHz,

CDCl₃- CD3OD) δ: 5.28 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.65-3.25 (m, 8H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.44 -0.60 (57 H, コレステロール骨格). ¹³C NMR, 化合物 27 (125 MHz,

DMSOd6) δ: 180.1, 168.19, 166.47, 140.36, 121.06, 78.25, 65.47, 63.65, 61.23, 61.14, 60.31, 56.09, 55.48, 49.50, 41.76, 38.54, 36.57, 36.19, 35.56, 35.09, 31.32, 31.27, 28.88, 27.94, 27.68, 27.30, 23.77, 23.08, 22.58, 22.31, 20.51, 18.98, 18.46, 11.59; IR,

30

化合物 27 (KBr): 3447.72, 3245.64, 2935.69, 1617.40, 1392.53, 1096.25; MALDI-

TOF MS, 化合物 27 C₄₁H₇₀N₄O₆Pt (m/z) = 910.6240 (M)⁺; ¹⁹⁵Pt, 化合物 27

(108 MHz, MeOD) -2260.12 および -2271.67; 分析計算値(実測値) C₄₁H₇₀N₄O₆Pt C, 52.85(54.11), H, 7.77(7.75), N, 5.26 (6.16)

【 0 2 4 9 】

40

実施例4

式IIIの化合物の合成

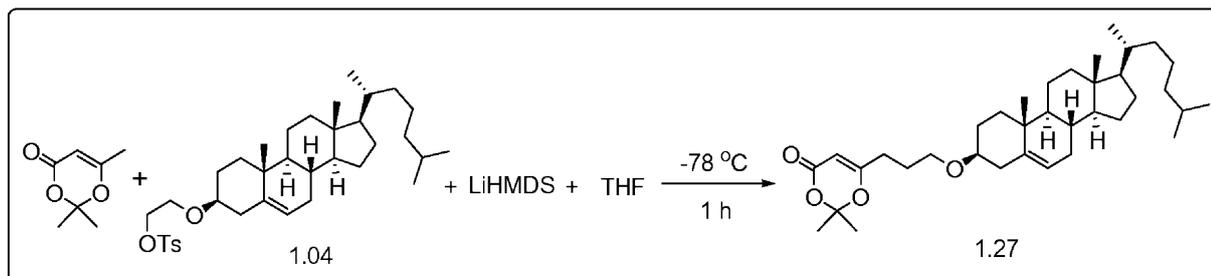
化合物31の合成

工程1

50mL一ツ口丸底フラスコ中でアセトニド保護ケト酸(約121.5mg、0.854mmol)を無水THF約2mLに取り込み、混合物を約-78℃に冷却する。この溶液にLiHMDS(約0.85mL、5当量、トルエン中1ミリモル溶液)を加え、混合物を同温で約15分間攪拌する。この溶液にトシル化合物1.04(約100mg、0.171mmol)のTHF(約2mL)溶液を加え、混合物を再度約-78℃で約2時間攪拌する。完了後、反応混合物を約0℃に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチル(約2X15 mL)で抽出する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ

50

ーで精製してジエステル中間体1.27を得る。

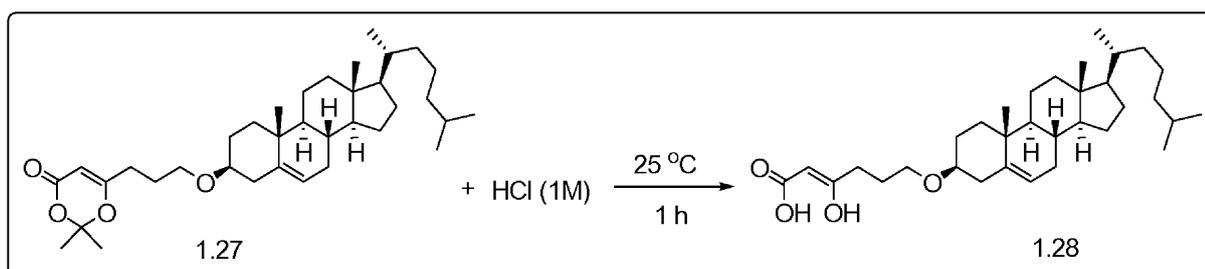


【0250】

10

工程2

50mL丸底フラスコ中でアセトニド保護化合物1.27をTHF約1mLに取り込み、HCl(約1M)を約0 で加える。反応混合物を室温で約3時間攪拌し、TLCを行う。完了後、反応混合物を水(約5mL)で希釈し、酢酸エチル(約20mL)で抽出する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体1.28を得る。

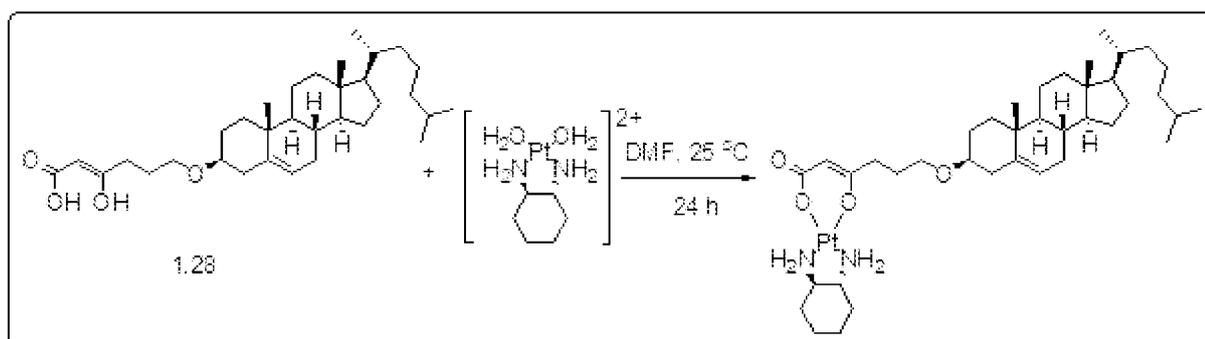


20

【0251】

工程3

50mL一つ口丸底フラスコ中でヒドロキシル酸AをDMF(約1mL)に取り込み、混合物を室温で約30分間攪拌する。アクア化DACHを反応混合物に室温で加え、混合物を約24時間攪拌した後、凍結乾燥させる。固体残渣を水(約5mL)で洗浄し、凍結乾燥させて最終白金付加体生成物である化合物31を得る。



30

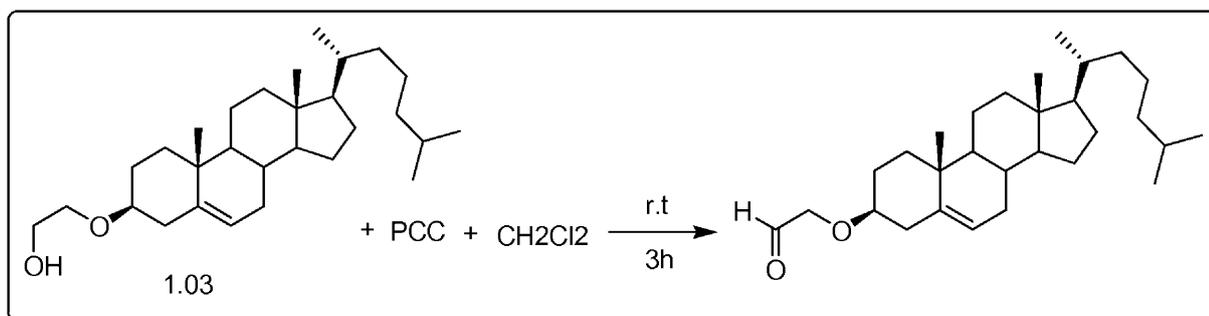
【0252】

化合物32の合成

40

工程1

50mL一つ口丸底フラスコ中でアルコール中間体1.03を無水 CH_2Cl_2 約5mLに取り込み、約0 に冷却する。この溶液に(クロロクロム酸ピリジニウム)PCCを加え、反応混合物を室温で約3時間攪拌した後、反応をTLCで点検する。完了後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してアルデヒド中間体を得る。

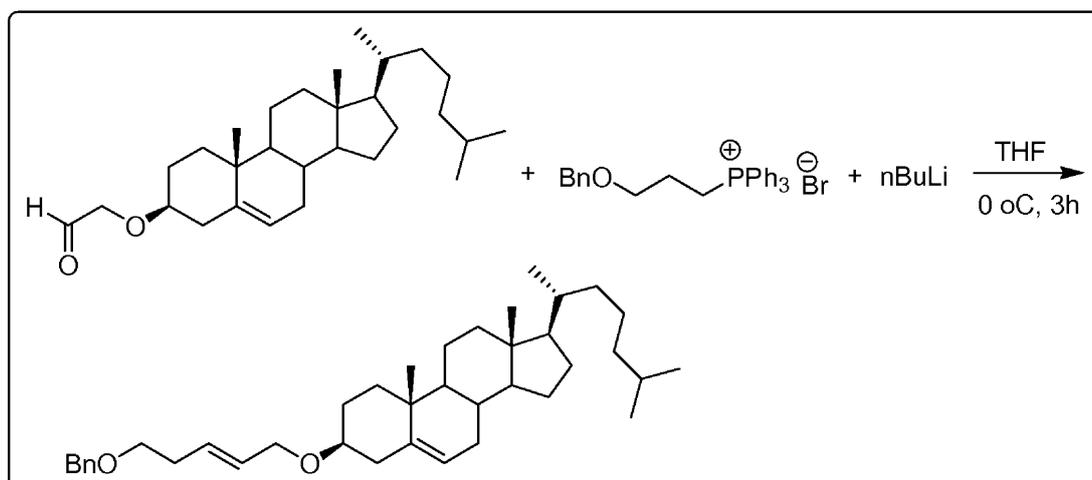


【 0 2 5 3 】

10

工程2

50mL一ツ口丸底フラスコ中でTPP(三リン酸ナトリウム)塩をTHFに取り込み、混合物を約0℃に冷却する。この溶液にnBuLiを加え、反応混合物を約1時間攪拌する。得られた溶液に、前工程で調製したアルデヒドのTHF(約5mL)溶液をゆっくりと加える。得られた溶液を約0℃でさらに3時間攪拌し、反応の進行をTLCで点検する。反応の完了後、反応混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出する。得られた一緒にした有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。



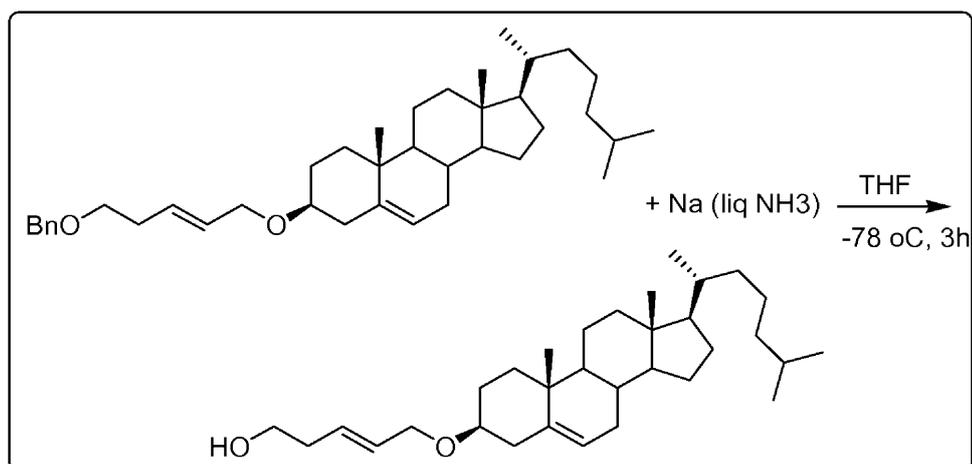
20

30

【 0 2 5 4 】

工程3

50mL一ツ口丸底フラスコ中で液体アンモニアをTHFに約-78℃で取り込む。この溶液に金属ナトリウムを約20分かけてゆっくりと加える。得られた青色溶液にベンジル保護化合物のTHF溶液を約10分かけて加える。得られた溶液を同温で約3時間攪拌し、反応の進行をTLCで確認する。反応の完了後、反応混合物を室温で約12時間放置し、その後塩化アンモニウム溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出し、最後に減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。



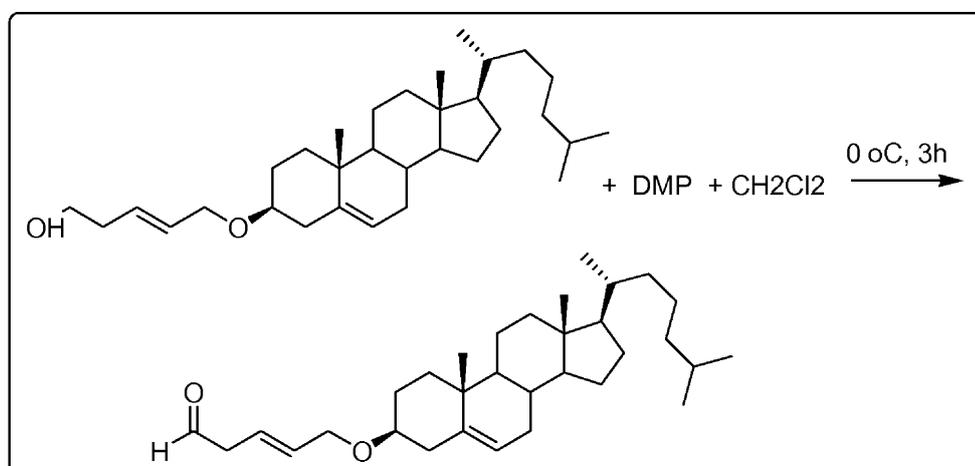
10

【 0 2 5 5 】

工程4

50mL一つ口丸底フラスコ中でヒドロキシル化合物をCH₂Cl₂に約0 で取り込む。この溶液に固体デス・マーチンペルヨージナン(DMP)を加え、混合物を約3時間攪拌し、反応をTLCでモニタリングする。反応の完了後、反応混合物を水で反応停止させ、CH₂Cl₂で抽出する。その後、有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

20



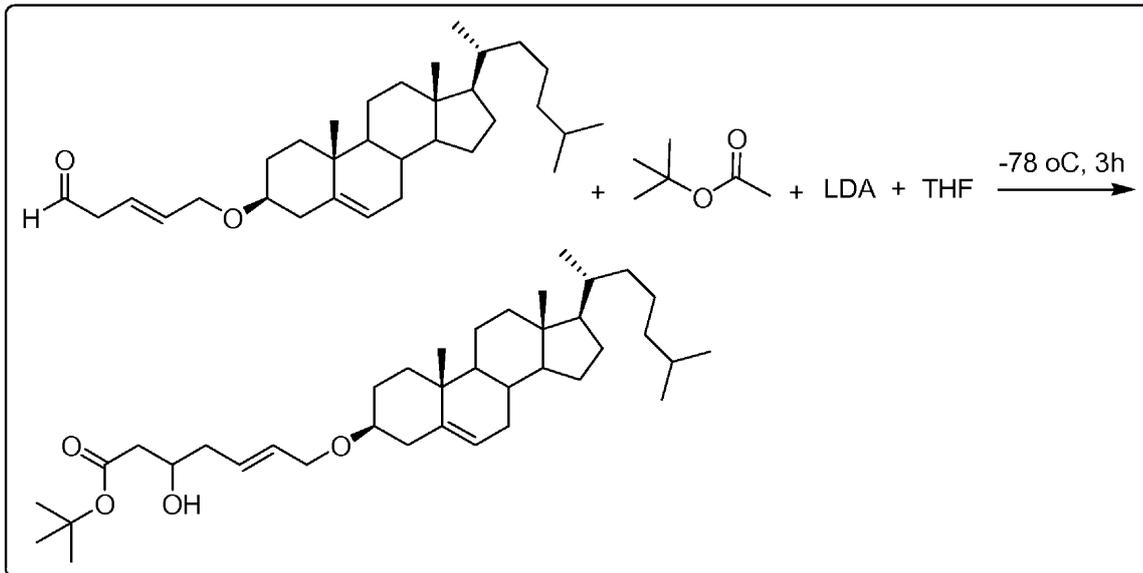
30

【 0 2 5 6 】

工程5

50mL一つ口丸底フラスコにリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を約-78 で加える。これに酢酸tert-ブチルのTHF溶液を加え、混合物を約0.5時間攪拌する。この溶液に、前工程で調製したアルデヒドのTHF(約5mL)溶液をゆっくりと加える。得られた溶液を約-78 でさらに2時間攪拌し、反応をTLCでモニタリングする。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出する。一緒にした有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

40



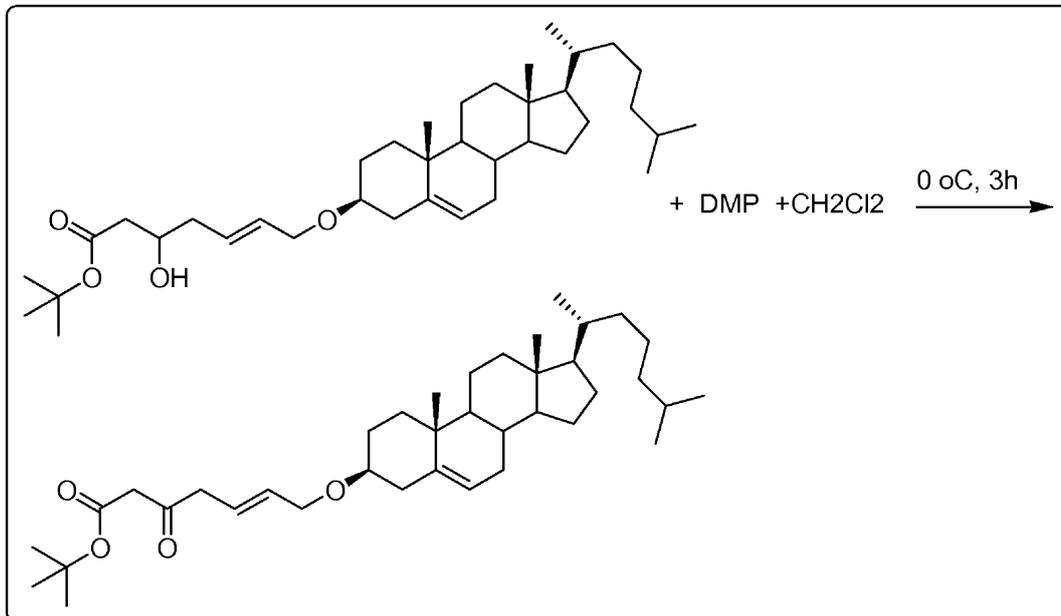
10

【 0 2 5 7 】

工程6

50mL一つ口丸底フラスコ中でヒドロキシル化合物を CH_2Cl_2 に約0 で取り込む。この溶液に固体デス・マーチンペルヨージナン(DMP)を加え、混合物を約3時間攪拌し、反応の進行をTLCで点検する。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、 CH_2Cl_2 で抽出する。得られた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

20



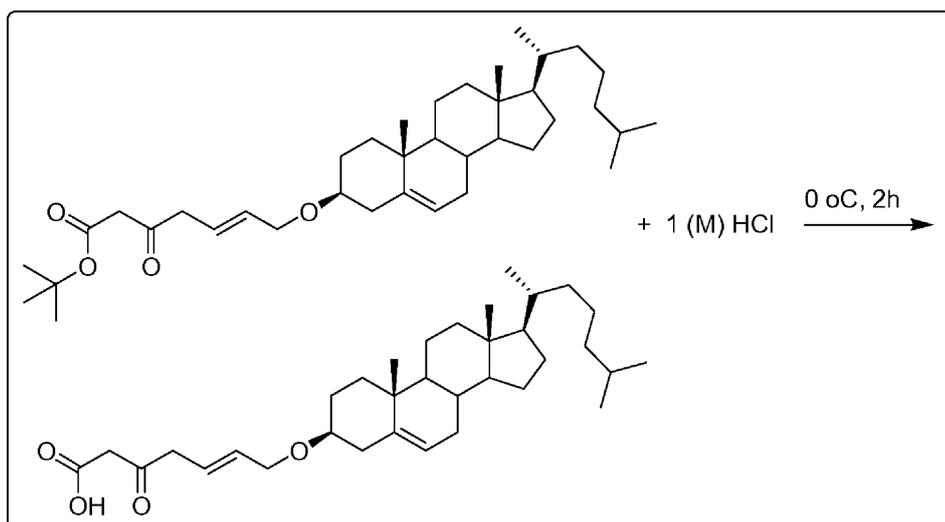
30

【 0 2 5 8 】

工程7

50mL一つ口丸底フラスコ中でtert-ブチルエステルをTHFに取り込み、溶液を約0 に冷却する。冷却溶液に約1(M)HClを加え、反応混合物を同温で約2時間攪拌する。反応の完了後、化合物を酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

40



10

【 0 2 5 9 】

工程8

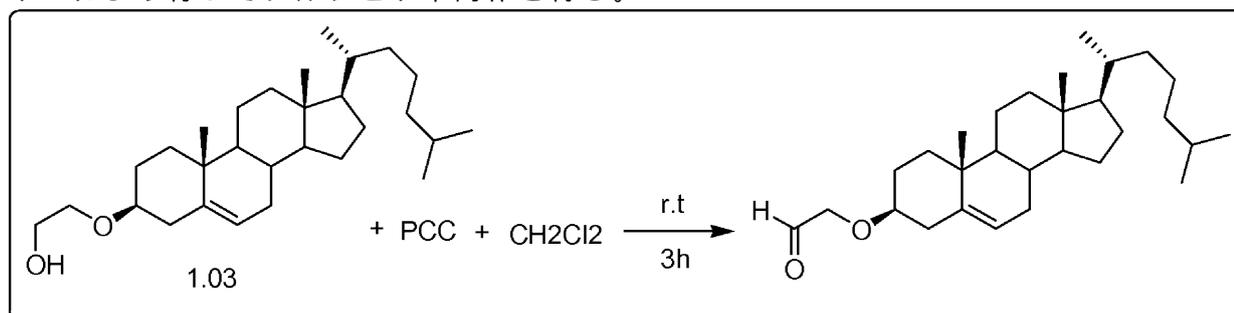
50mL一つ口丸底フラスコ中でヒドロキシル酸をDMF(約1mL)に取り込み、混合物を室温で約30分間攪拌する。アクア化DACHを反応混合物に室温に加え、約24時間攪拌した後、凍結乾燥させる。固体残渣を水(約5mL)で洗浄し、凍結乾燥させて最終白金付加体生成物である化合物32を得る。

20

【 0 2 6 0 】

化合物33の合成工程1

50mL一つ口丸底フラスコ中でアルコール中間体1.03を無水CH₂Cl₂約5mLに取り込み、約0°Cに冷却する。この溶液にPCCを加え、反応混合物を室温で約3時間攪拌し、反応の進行をTLCで点検する。完了後、反応混合物を濃縮し、その後精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行ってアルデヒド中間体を得る。



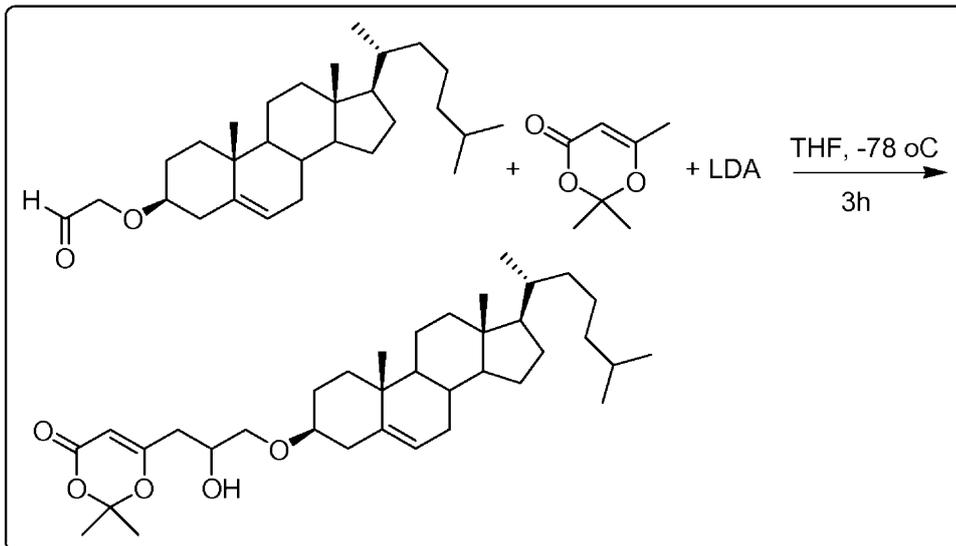
30

【 0 2 6 1 】

工程2

50mL一つ口丸底フラスコ中でLDAをTHF中にて約-78°Cで発生させる。この溶液に1,3-ジオキシノンのTHF溶液を加え、反応混合物を約0.5時間攪拌する。この溶液に、既に調製したアルデヒドのTHF(約5mL)溶液をゆっくりと加え、得られた溶液を約-78°Cでさらに2時間攪拌し、反応をTLCで点検する。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出する。一緒にした有機層を濃縮した後、精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行う。

40



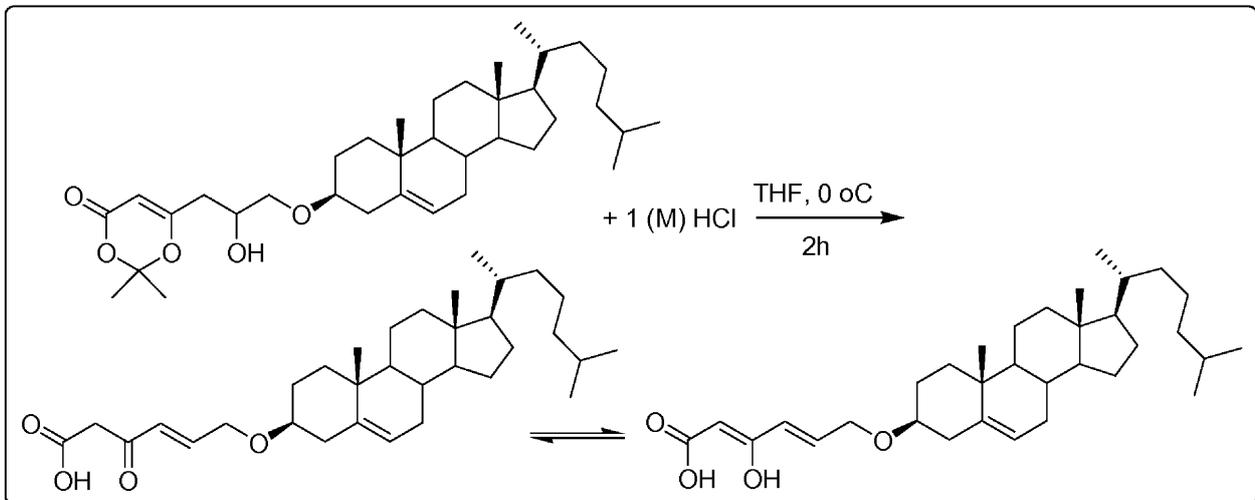
10

【 0 2 6 2 】

工程3

50mL一つ口丸底フラスコ中でアセトニド保護化合物をTHFに約0.5Mで取り込む。この溶液に1(M)HClを加え、反応混合物を同温で約2時間攪拌する。反応の完了後、化合物を酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

20



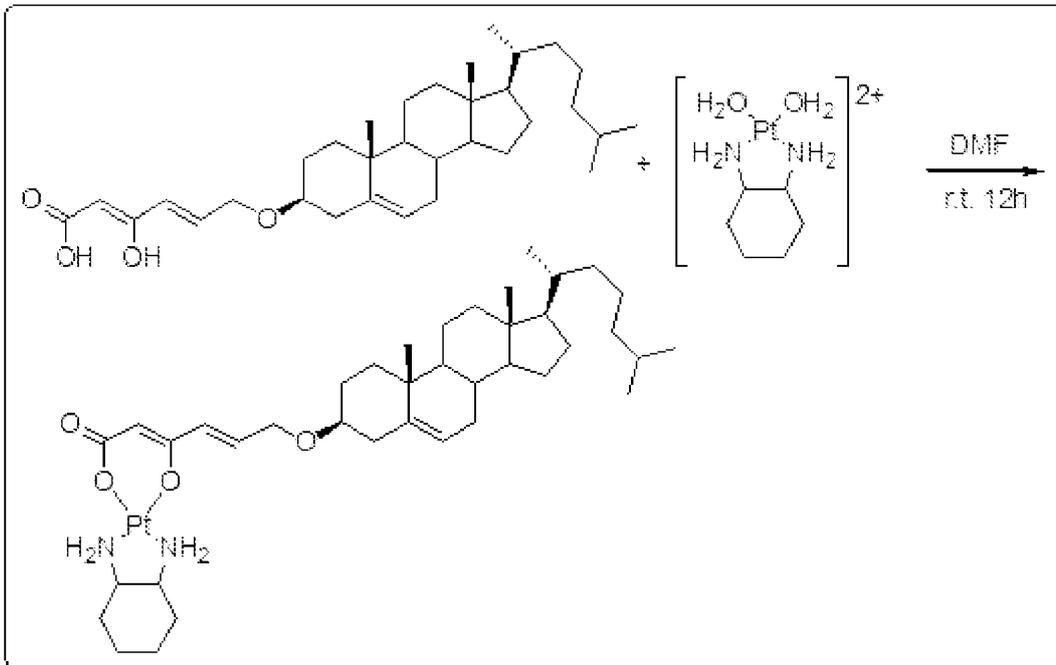
30

【 0 2 6 3 】

工程4

50mL一つ口丸底フラスコ中でヒドロキシル酸をDMF(約1mL)に取り込み、溶液を室温で約30分間攪拌する。アクア化DACH-Pt(H₂O)を反応混合物に室温に加え、反応混合物をさらに24時間攪拌した後、凍結乾燥させる。固体残渣を水(約5mL)で洗浄した後、凍結乾燥させて最終白金付加体生成物である化合物33を得る。

40



10

20

30

40

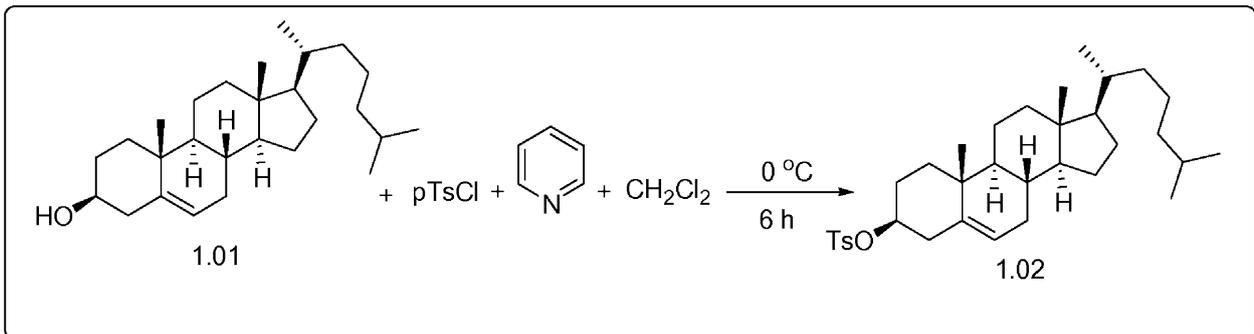
50

【0264】

化合物34[R = コレステロールまたは他の脂質]の合成

工程1

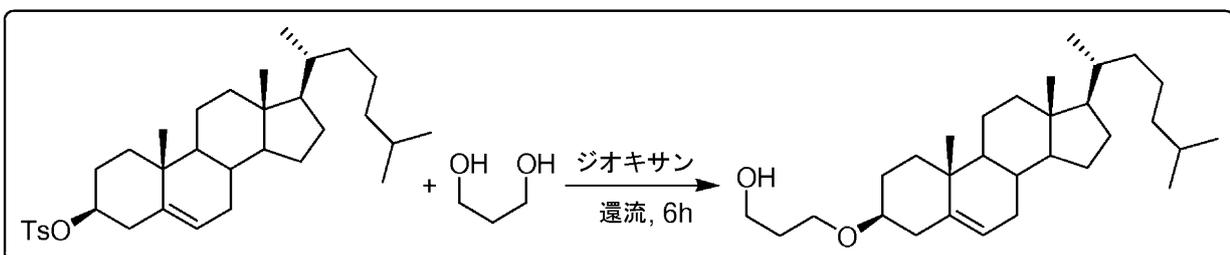
コレステロール1.01の CH_2Cl_2 中氷冷溶液にピリジンを加え、約15分間攪拌する。この溶液に塩化p-トルエンスルホニルを加え、約0 でさらに6時間攪拌する。完了後、反応混合物を CHCl_3 で希釈し、約1N HClおよびブラインで順次洗浄する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して中間体1.02を得て、該中間体をさらに精製せずに次の反応に使用する。



【0265】

工程2

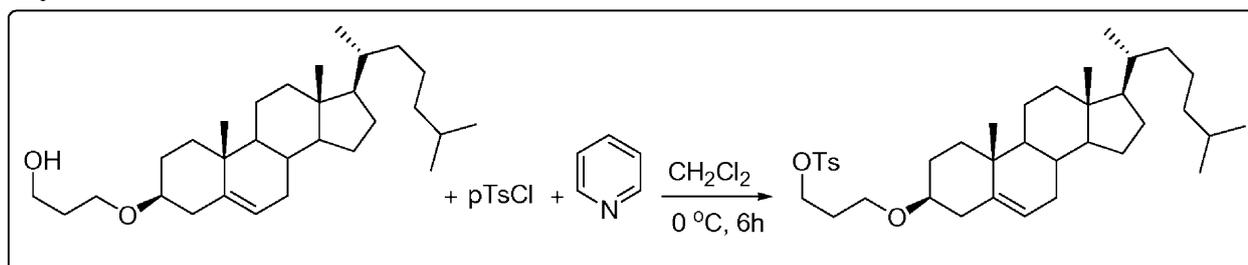
粗トシルコレステロール1.02のジオキサン溶液に1,3-プロパンジオールを加え、反応混合物を約4時間還流させる。完了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで順次洗浄する。有機層を無水 Na_2SO_4 で除去し、減圧濃縮し、最後に残渣をシリカゲルカラム上で精製してアルコール中間体を得る。



【0266】

工程3

アルコールの CH_2Cl_2 中氷冷溶液にピリジンを加え、約15分間攪拌する。この溶液に塩化p-トルエンシルホニルを加え、反応混合物を約0 でさらに6時間攪拌する。完了後、反応混合物を CHCl_3 で希釈し、約1N HClおよびブラインで順次洗浄する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上で精製してトシル中間体を得る。

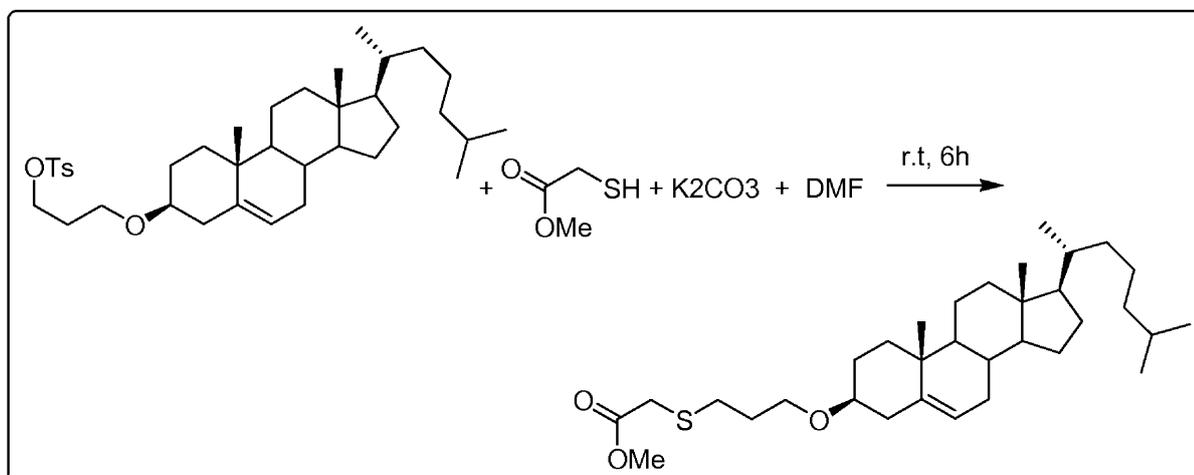


【 0 2 6 7 】

工程4

50mL一ツ口丸底フラスコ中で3-メルカプトプロピオン酸メチルをDMF(約10mL)に窒素雰囲気下、約0 で取り込む。炭酸カリウムを反応混合物に加えた後、トシル化合物を加える。混合物を室温でさらに24時間攪拌する。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、その後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮する。最後に残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製してスルフィド中間体を得る。

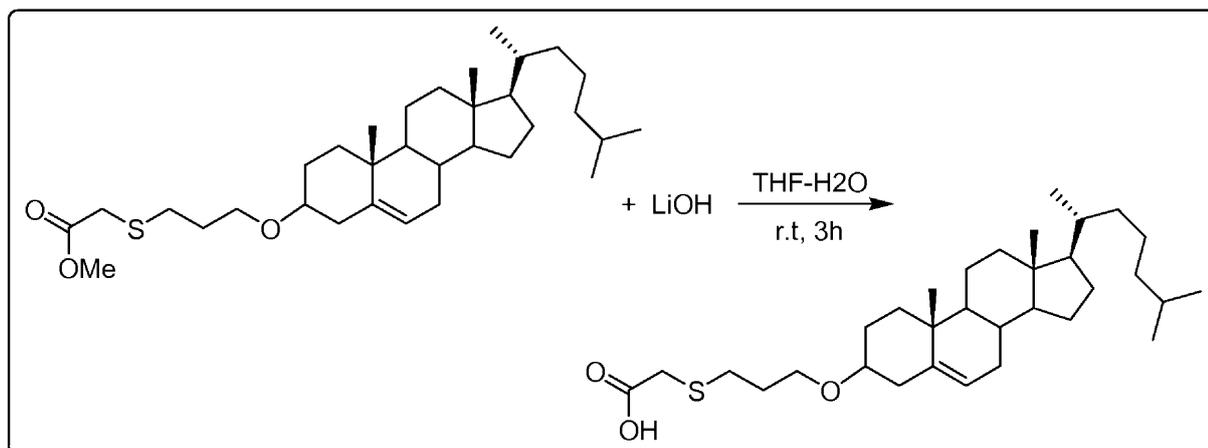
20



【 0 2 6 8 】

工程5

50mL一ツ口丸底フラスコ中でエステル化合物をTHF/水に取り込み、混合物を約0 に冷却する。この溶液にLiOHを加え、室温でさらに3時間攪拌する。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、酢酸エチルでさらに抽出する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、最後にシリカゲルクロマトグラフィーで精製して酸中間体を得る。

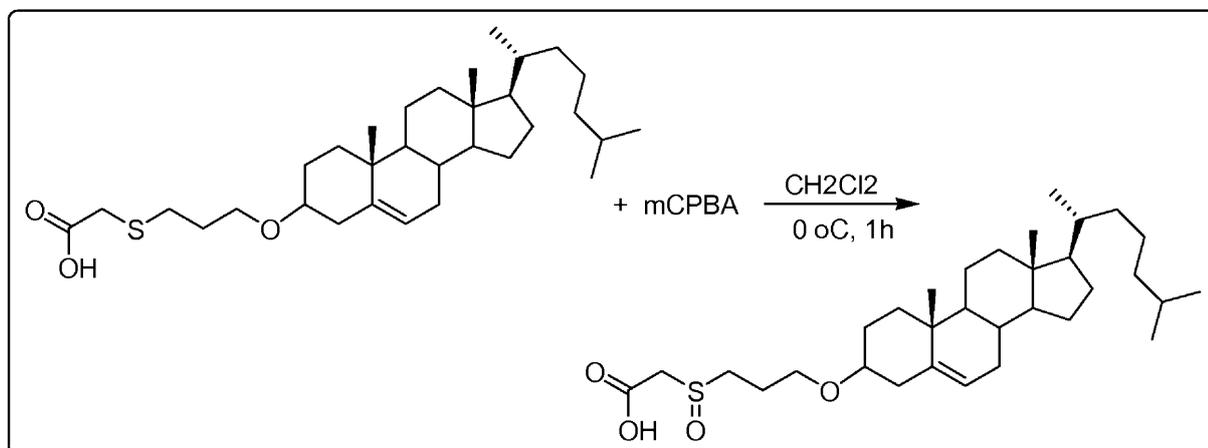


【 0 2 6 9 】

工程6

50mL一ツ口丸底フラスコ中で、前工程で得た酸中間体を CH_2Cl_2 に取り込み、混合物を約0℃に冷却する。この溶液に*m*-クロロ過安息香酸(*m*CPBA)(約0.9当量)を加え、反応混合物を同温(すなわち0℃)で約1時間攪拌し、反応の進行をTLCで点検する。反応の完了後、反応混合物を水で反応停止させ、 CH_2Cl_2 でさらに抽出する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して部分酸化中間体を得る。

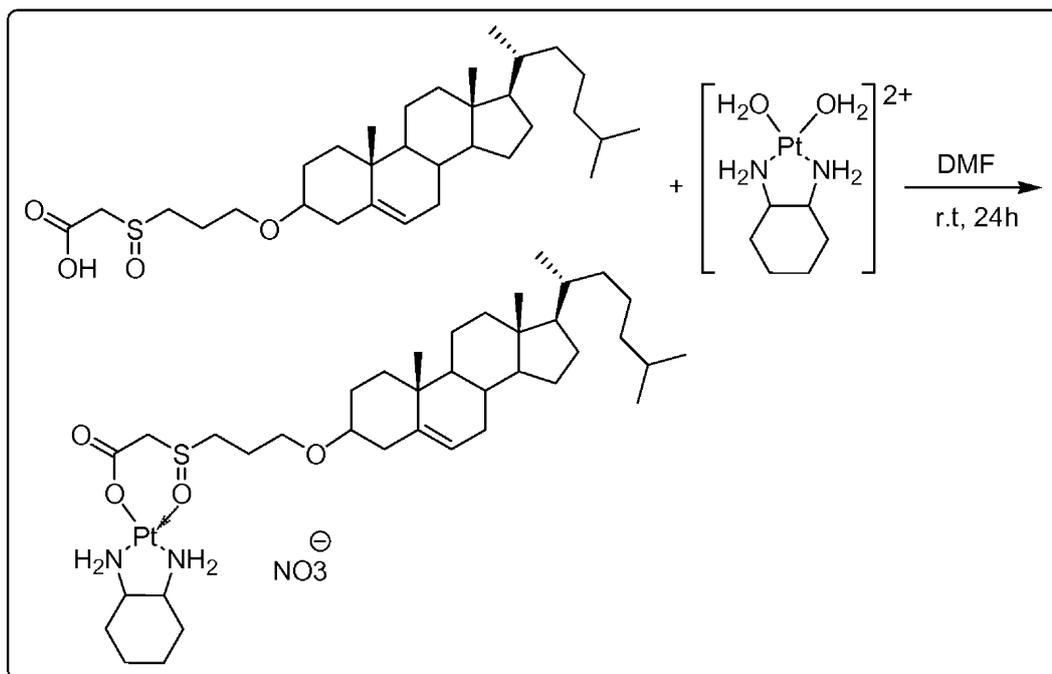
20



【 0 2 7 0 】

工程7

50mL一ツ口丸底フラスコ中で酸中間体をDMFに取り込み、混合物を室温で約15分間攪拌する。この溶液にDACHPt(H_2O)₂を加え、反応混合物をさらに24時間攪拌する。溶液を凍結乾燥させて両親媒性分子である化合物34を優れた収率で得る。



10

【 0 2 7 1 】

化合物35[R = コレステロールまたは他の脂質]の合成

20

工程1~5

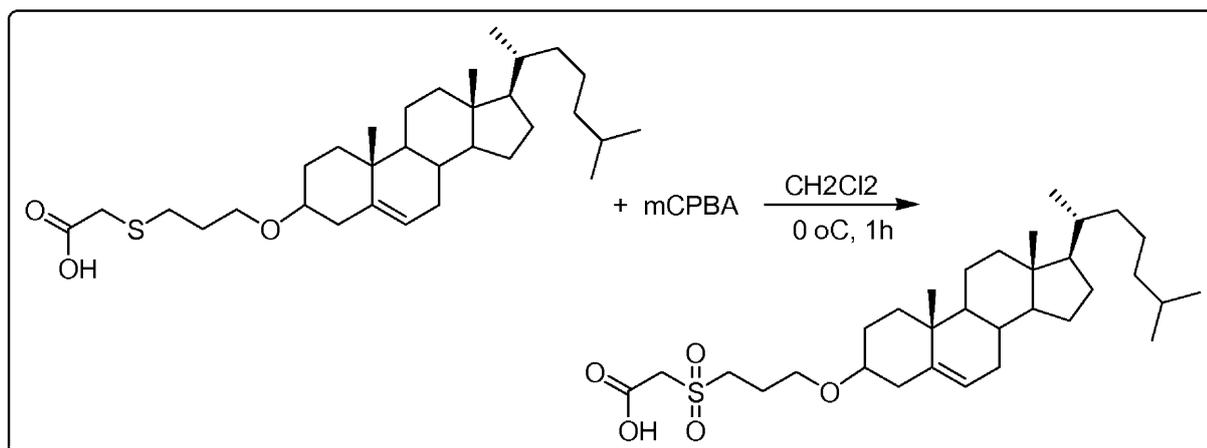
化合物34の合成(工程4および5)中に得たスルフィド中間体を出発反応物として供する。

【 0 2 7 2 】

工程6

50mL一つ口丸底フラスコ中で前記スルフィド中間体を CH_2Cl_2 に取り込み、混合物を約0に冷却する。この溶液にmCPBA(約1.8当量)を加え、反応混合物を同温で約1時間攪拌し、反応の進行をTLCで点検する。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、その後 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して完全酸化中間体を得る。

30

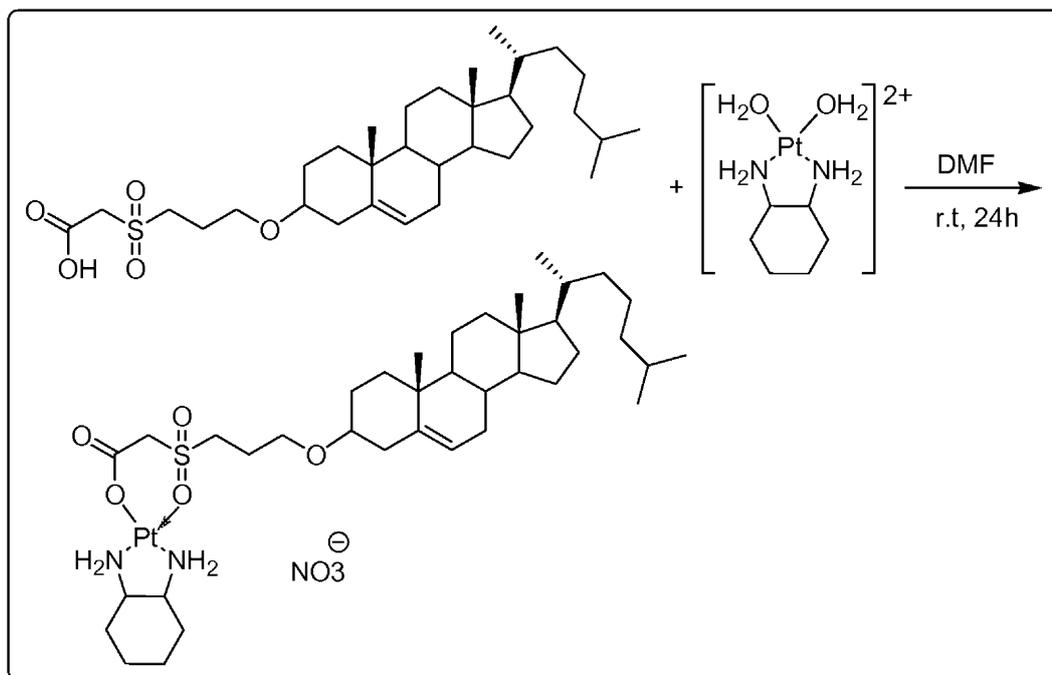


40

【 0 2 7 3 】

工程7

50mL一つ口丸底フラスコ中で酸中間体をDMFに取り込み、室温で約15分間攪拌する。この溶液にDACHPt(H_2O)₂を加え、反応混合物をさらに24時間攪拌する。溶液を凍結乾燥させて両親媒性分子である化合物35を優れた収率で得る。



10

【 0 2 7 4 】

化合物36[R = コレステロールまたは他の脂質]の合成

20

工程1~3

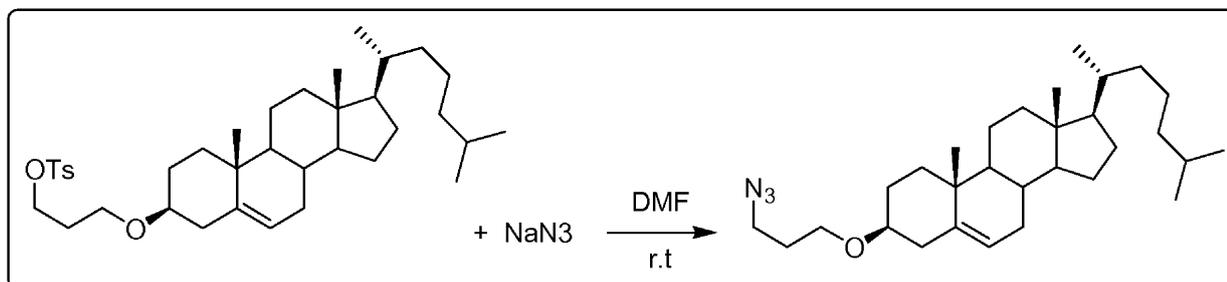
化合物34の合成(工程3)中に得たトシル中間体を出発反応物として供する。

【 0 2 7 5 】

工程4

50mL丸底フラスコ中でトシル中間体をDMF(約20ml)に窒素雰囲気下に加え、約30分間攪拌して透明溶液を得る(必要であれば昇温を行う)。この溶液にアジ化ナトリウムを加え、混合物を室温で約18時間攪拌し、TLCを使用して反応の進行をモニタリングする。反応の完了後に、反応混合物を水で希釈し、化合物を酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製してアジド中間体を得る。

30

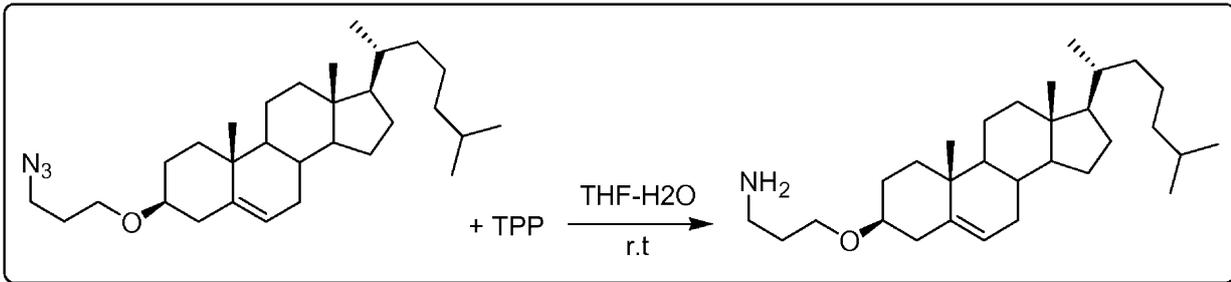


【 0 2 7 6 】

工程5

アジドの乾燥DMF溶液にトリフェニルホスフィン(TPP)を窒素雰囲気下に加える。反応混合物を室温で約6時間攪拌し、水をそこに加える。反応混合物を再度同温でさらに6時間攪拌し、TLCを使用して反応の進行をモニタリングする。反応の完了後、有機溶媒を減圧除去し、残渣を、メタノール/クロロホルムを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製してアミン中間体を得る。

40

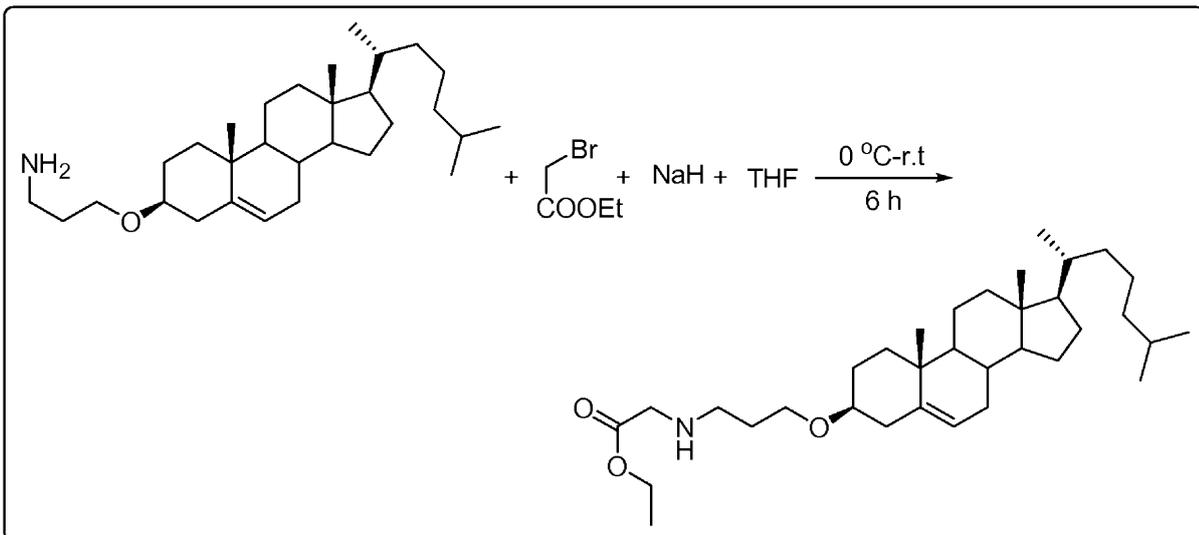


【 0 2 7 7 】

工程6

アミンのTHF中氷冷溶液にNaHを窒素雰囲気下で約10分かけて加える。得られた溶液を約20分間攪拌した後、ブromo酢酸エチルを加える。反応混合物を室温でさらに6時間攪拌し、TLCを使用して反応の進行をモニタリングする。反応の完了後、反応混合物を0℃に冷却し、水で反応停止させ、続いて酢酸エチルで抽出する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステル中間体を得る。

10



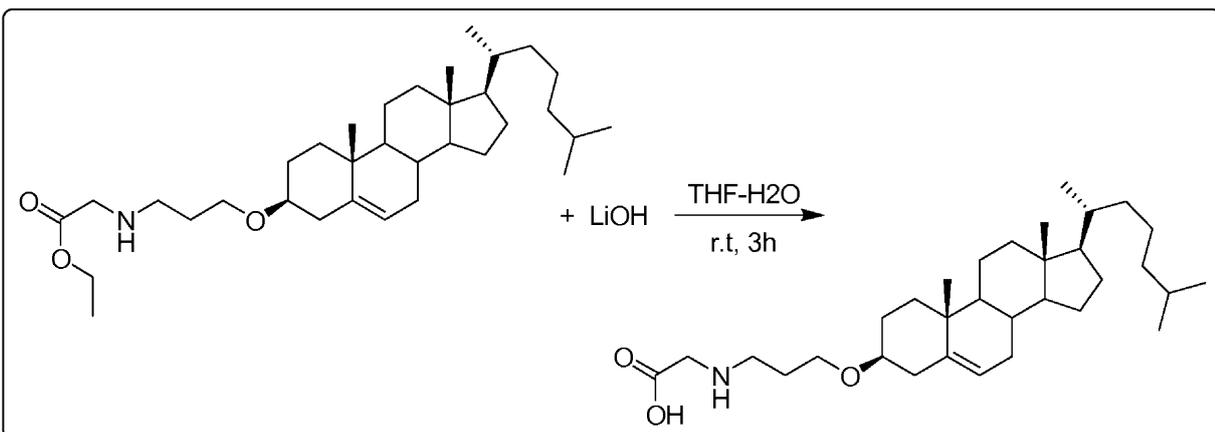
20

30

【 0 2 7 8 】

工程7

50mL一ツ口丸底フラスコ中でエステル化合物をTHF/水に取り込み、約0℃に冷却する。この溶液にLiOHを加え、反応混合物を室温で約3時間攪拌する。反応の完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、最後にシリカゲルクロマトグラフィーで精製して酸中間体を得る。



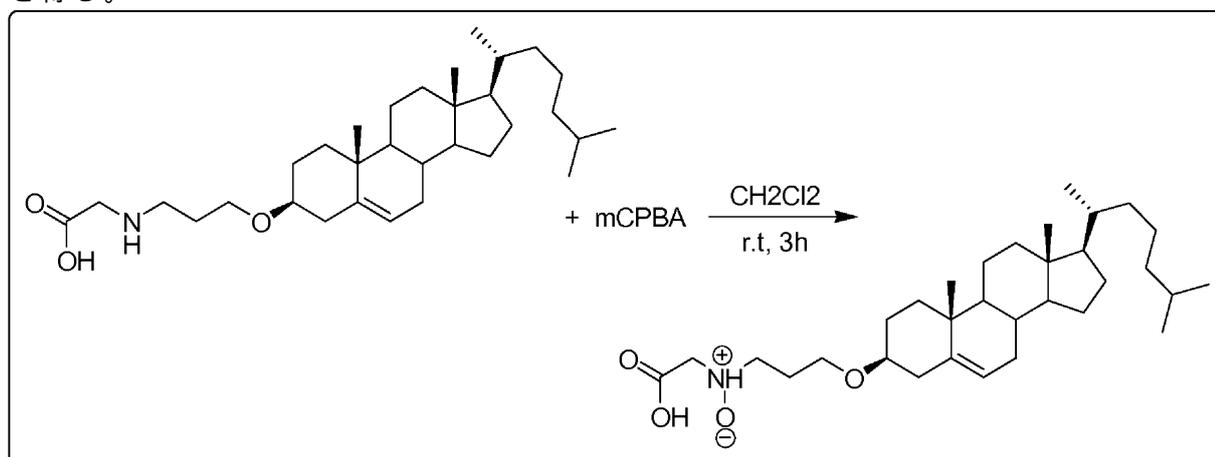
40

【 0 2 7 9 】

工程8

50

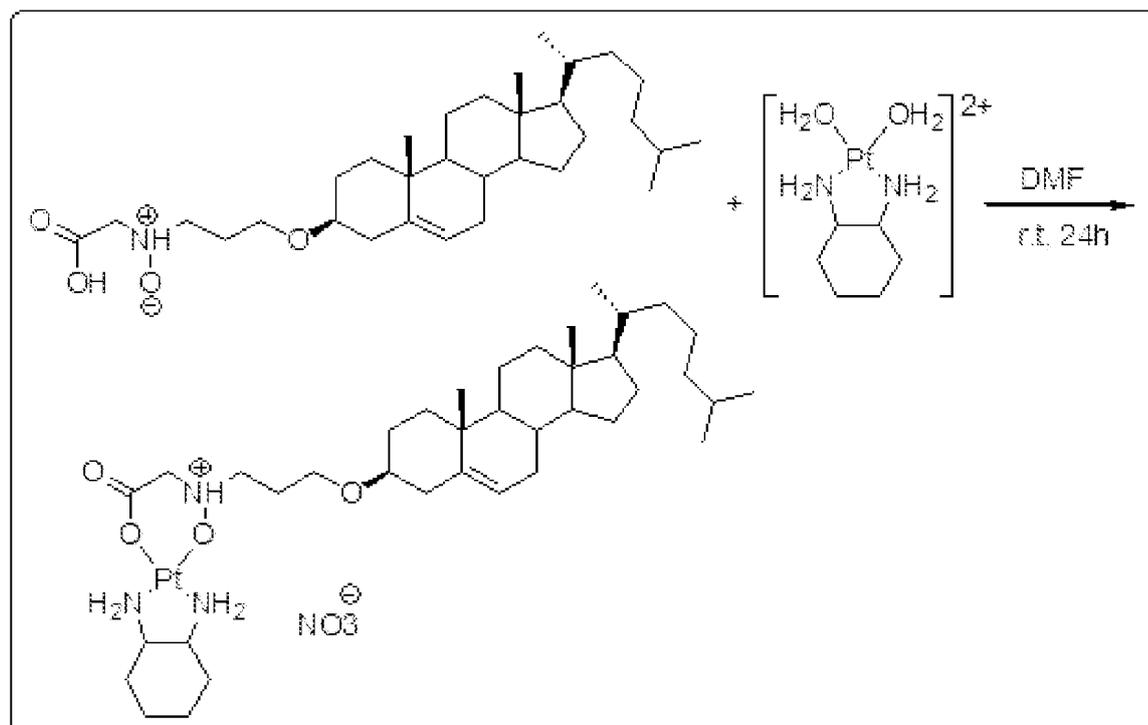
50mL一つ口丸底フラスコ中で酸を CH_2Cl_2 に取り込み、約0℃に冷却する。この溶液にmCPBA(約0.8当量)を加え、混合物を同温で約1時間攪拌し、反応の進行をTLCでモニタリングする。反応の完了後、反応混合物を水で反応停止させ、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してN-オキシド中間体を得る。



【0280】

工程9

50mL一つ口丸底フラスコ中でN-オキシド中間体をDMFに取り込み、混合物を室温で約15分間攪拌する。この溶液にDACHPt(H_2O)₂を加え、反応混合物を約24時間攪拌する。溶液を凍結乾燥させて化合物36を優れた収率で得る。



【0281】

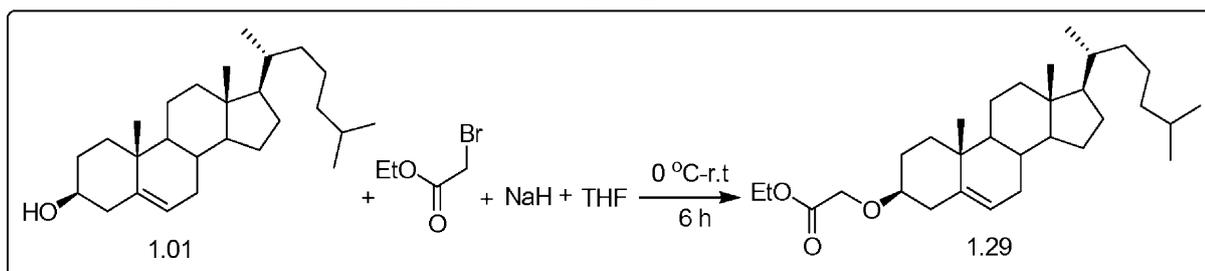
実施例5

化合物30の合成

工程1

50mL一つ口丸底フラスコ中でコレステロール1.01(約1.0g、2.59mmol)を無水THF 5mLに窒素雰囲気下に取り込み、約0℃に冷却する。この溶液にNaH(約414mg、10.344mmol)を加え、混合物を同温(すなわち0℃)で約30分間攪拌する。この溶液にプロモ酢酸エチル(約0.45mL、3.885mmol)のTHF(約2mL)溶液を加え、反応混合物を再度室温で約2時間攪拌する。完了後、反応混合物を約0℃に冷却し、水で反応停止させ、続いて酢酸エチル(約2X15mL)

で抽出する。得られた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステル中間体1.29を得る。

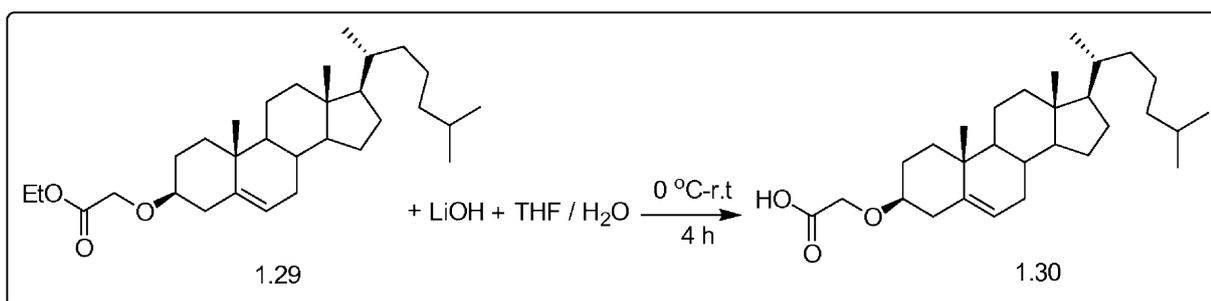


10

【 0 2 8 2 】

工程2

50mL一つ口丸底フラスコ中でエステル1.29(約220mg、0.465mmol)をTHF/水(約3:1)(約4mL)に約0 で取り込む。固体LiOH(約33mg、1.39mmol)を反応混合物に加え、室温で約6時間攪拌する。反応の完了後、反応混合物を飽和 NaHSO_4 でpH 3まで酸性化し、続いて CHCl_3 (約3X10mL)で抽出する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーター下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して純粋な酸中間体1.30を得る。



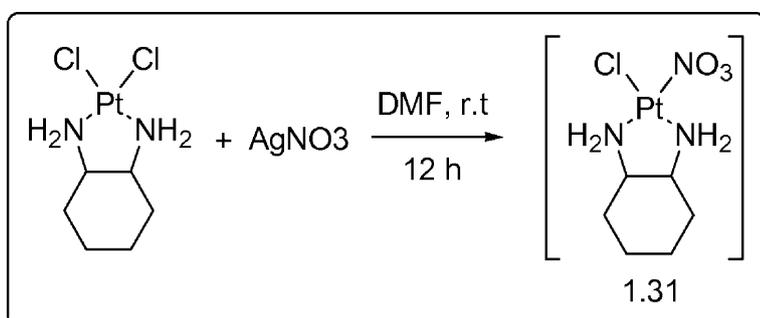
20

【 0 2 8 3 】

工程3

50mL一つ口丸底フラスコ中で $\text{DACH}(\text{Cl})_2\text{Pt}$ (約50mg、0.131mmol)をDMF(約5mL)に取り込み、約10分間攪拌する。 AgNO_3 (約22mg、0.131mmol)を反応混合物に室温に加え、約24時間攪拌する。完了後、固体 AgCl 析出物を遠心分離により除去し、続いて0.2 μm シリンジフィルターを通じて濾過してモノクロロ化合物1.31を得る。

30

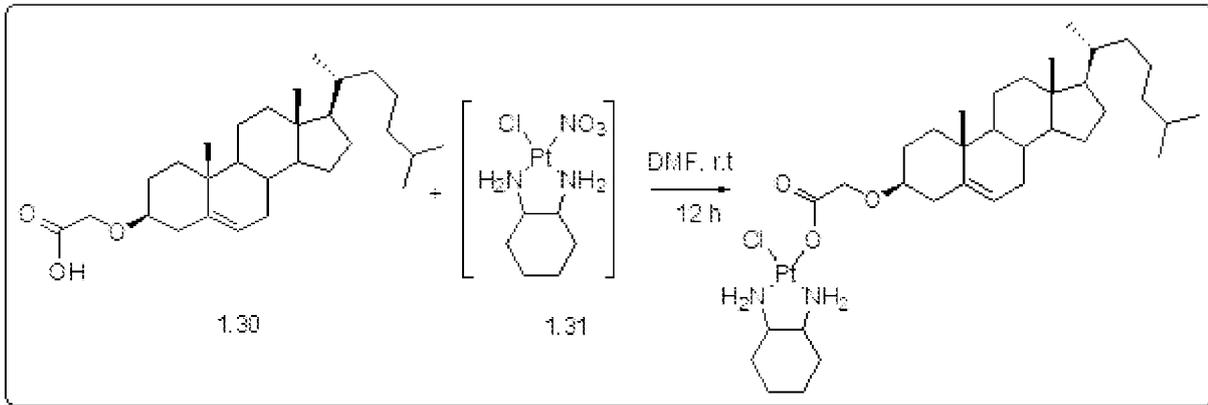


40

【 0 2 8 4 】

工程4

50mL一つ口丸底フラスコ中で酸1.30をDMF(約1mL)に取り込み、室温で約30分間攪拌する。モノクロロDACH白金1.31を反応混合物に室温に加え、約24時間攪拌する。固体残渣を水(約5mL)で洗浄し、凍結乾燥させて最終白金付加体生成物である化合物30を得る。



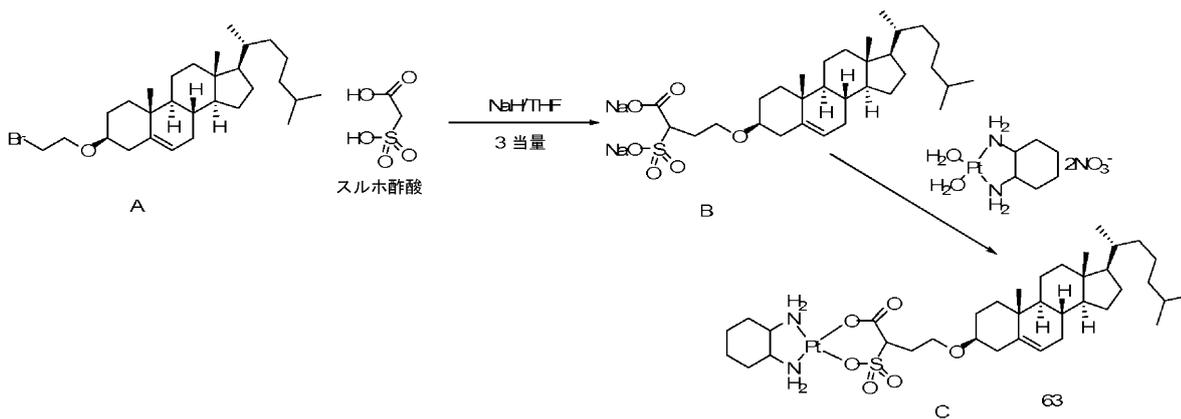
10

【 0 2 8 5 】

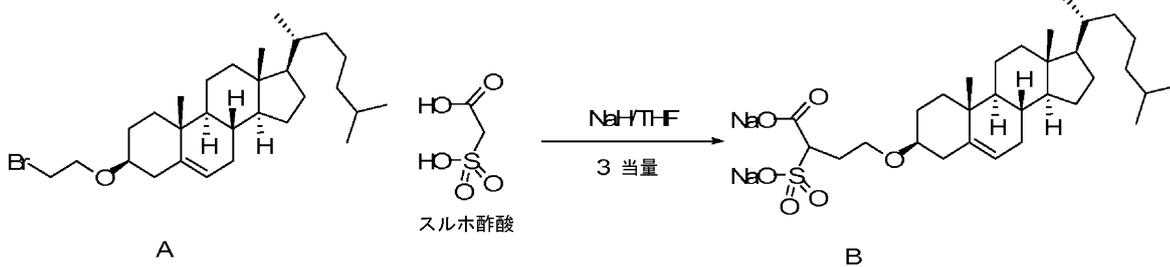
実施例6

例示的化合物の合成

化合物63の合成



20

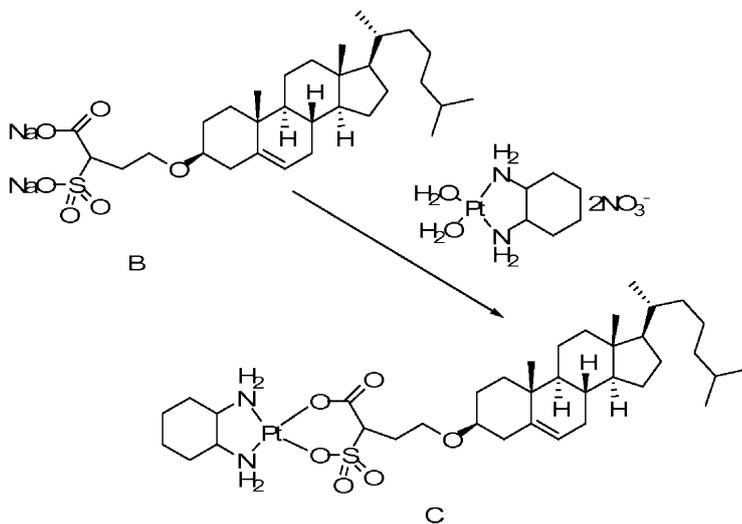


30

【 0 2 8 6 】

実験手順

化合物A(1.0mmol)をTHF 10mLに取り込む。これにスルホ酢酸(3.0mmol)を加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、未反応のAを酢酸エチルを使用して抽出する。水層を次の工程に使用する。



10

【0287】

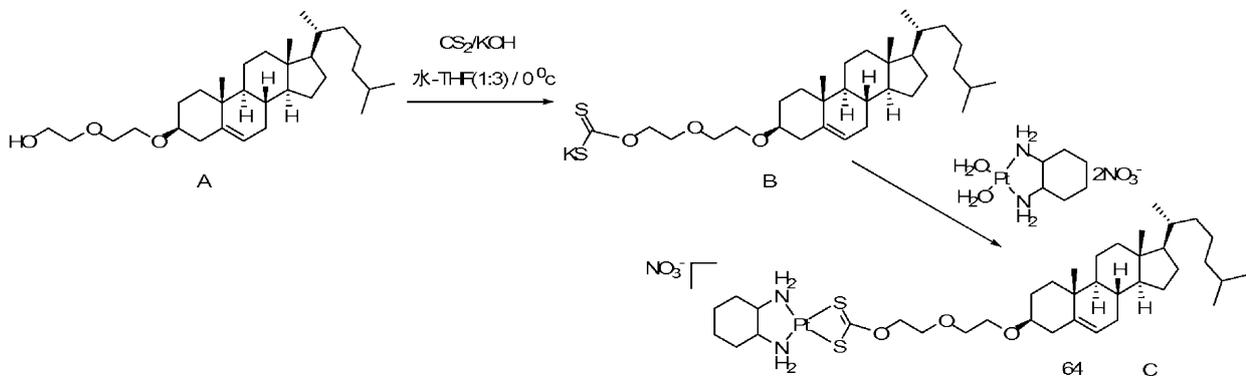
実験手順

50mL一つ口RBF中でアクア化DACH白金(0.1mmol、3mL、10mg/mL溶液)を取り込む。水10mLに取り込まれた化合物B(0.09mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。白色析出物が出現する。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物Cを得る。

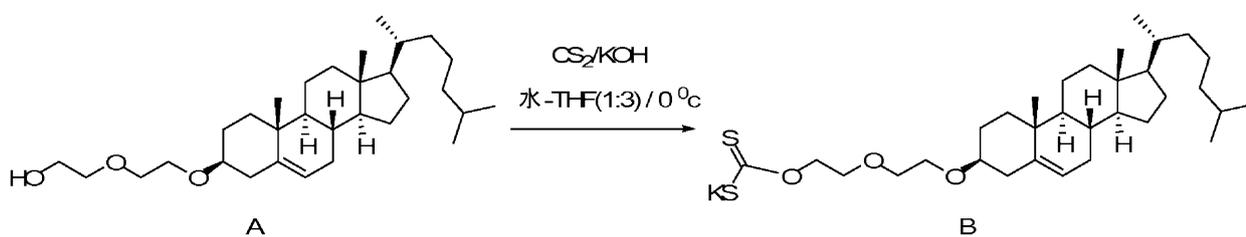
20

【0288】

化合物64の合成



30

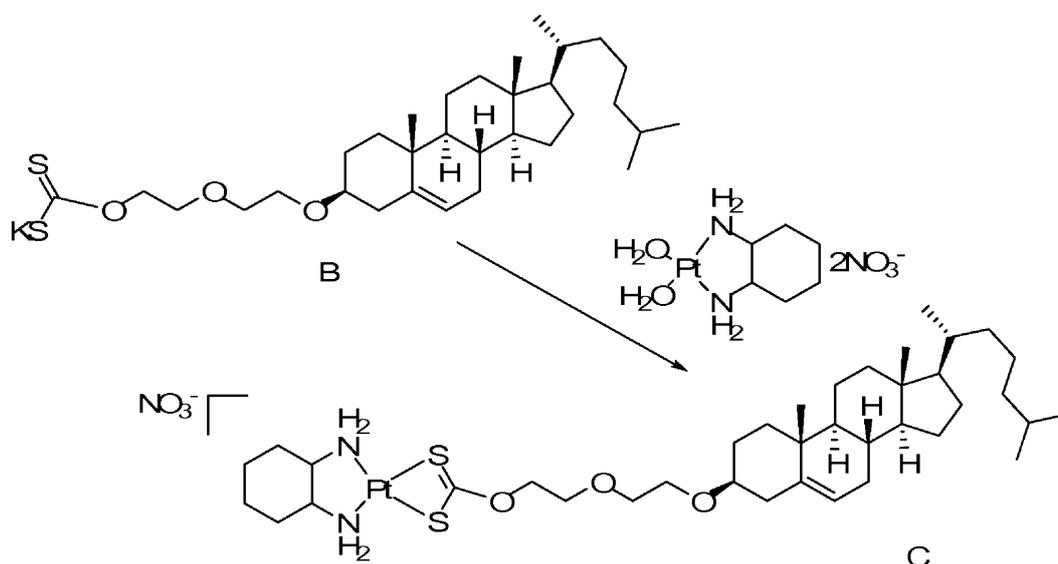


40

【0289】

実験手順

25mL一つ口RBF中で化合物B(1.0mmol)(化合物64aにおいて言及した手順に従って合成)をTHF 10mLに取り込む。これにセレン(1.0mmol)を加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、未反応のAを酢酸エチルを使用して抽出する。水層を次の工程に使用する。



10

20

30

40

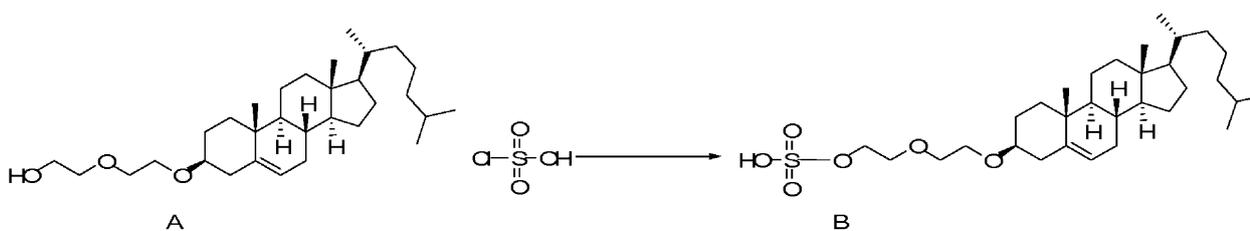
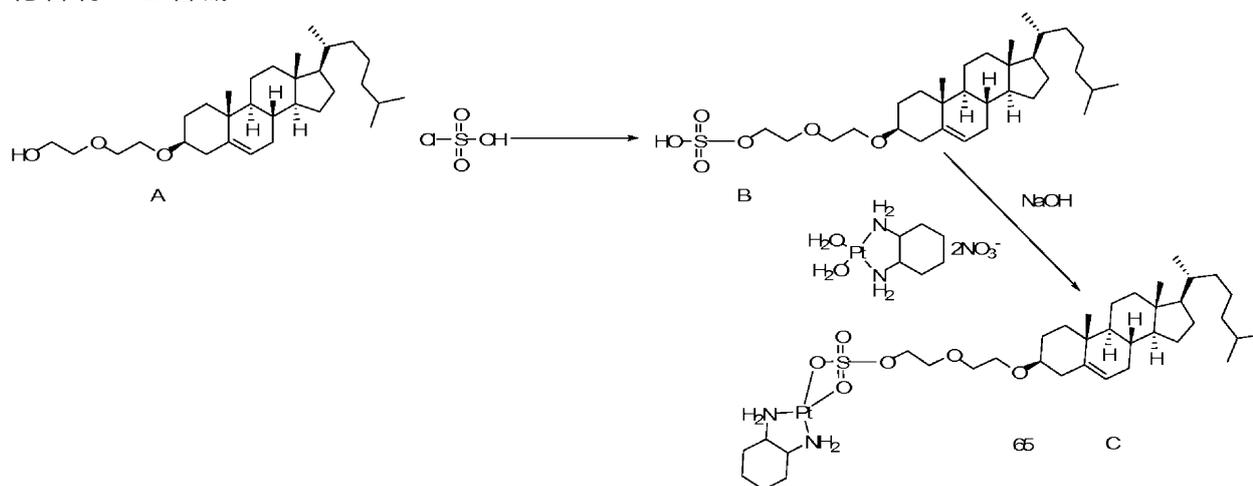
【0290】

実験手順

50mL一つ口RBF中でアクア化DACH白金(0.1mmol、3mL、10mg/mL溶液)を取り込む。THF 10 mLに取り込まれた化合物B(0.09mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検する。THFを蒸発させて淡黄色析出物を得る。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物Cを得る。

【0291】

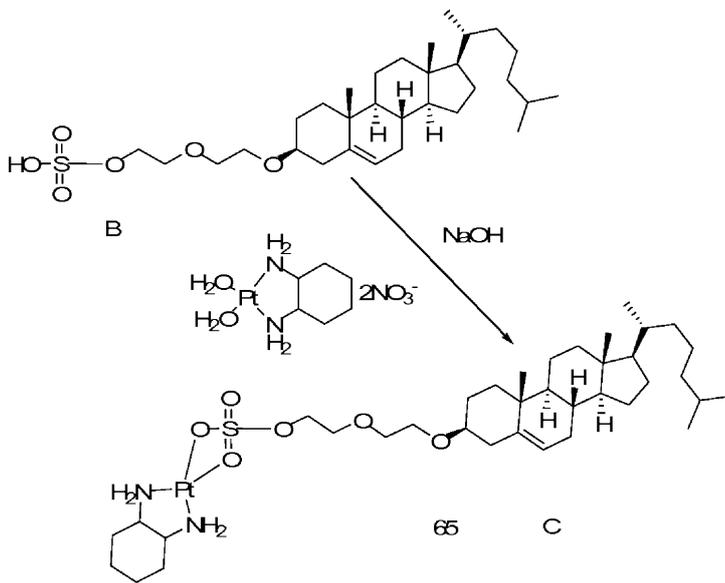
化合物65の合成



【0292】

実験手順

25mL一つ口RBF中で化合物B(1.0mmol)(化合物64aにおいて言及した手順に従って合成)をCCl₄ 10mLに取り込む。これにクロロスルホン酸(1.0mmol)を0 で滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、CCl₄を減圧蒸発させ、水50mLを加え、粗生成物をクロロホルム中で抽出してBを白色粉末として得る。



10

20

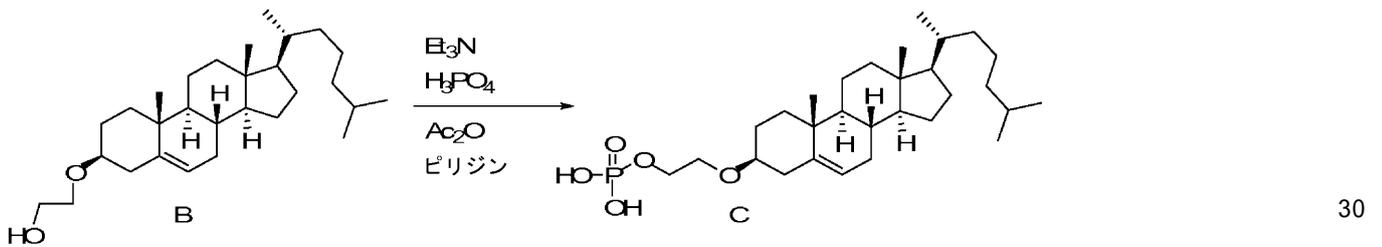
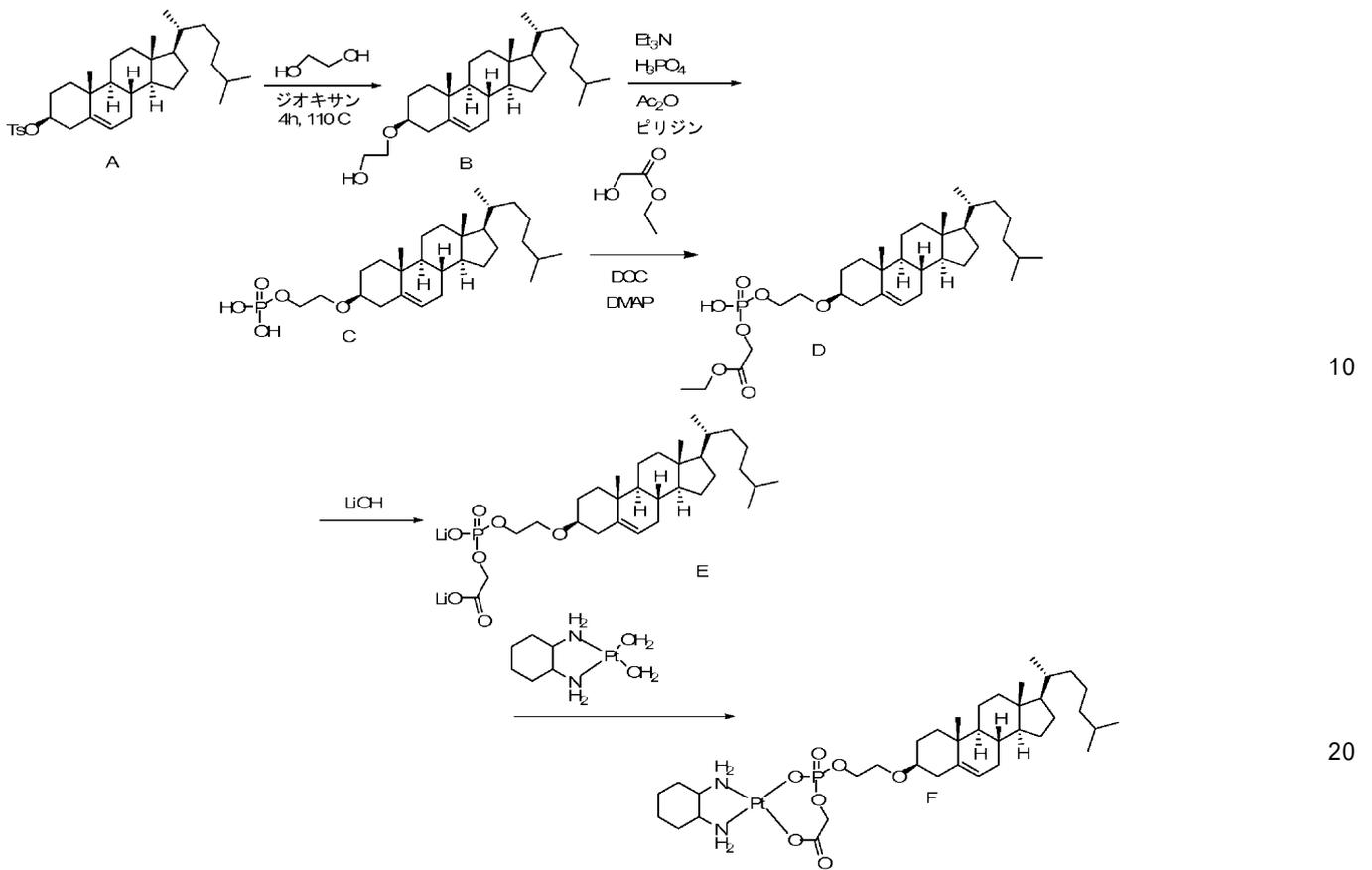
【 0 2 9 3 】

実験手順

RBF中でB(0.13mmol)の5mL(水:THF 1:3)溶液を0 にて水酸化ナトリウム0.13mmolで処理し、得られた溶液を15分間攪拌する。THFを蒸発させ、水層をアクア化白金のジアミノシクロヘキサン溶液(水15ml中0.13mmol)に滴下する。反応中に白色析出物が形成される。反応混合物を遠心分離し、析出物を水で洗浄してCを白色粉末として得た。

【 0 2 9 4 】

化合物37の合成



【 0 2 9 5 】

実験手順

25mL一ツ口RBF中で化合物B(1.0mmol)(化合物69において言及した手順に従って合成)をリン酸(H_3PO_3)(1.0mmol)、ピリジン(5mmol)、およびトリエチルアミン(Et_3N)(2mmol)と共に、透明溶液が得られるまで攪拌する。無水酢酸(2mmol)を加え、反応混合物を80 で4時間攪拌する。TLCにより示されるようにすべてのBが消費された後で、水5mLを反応混合物に加える。化合物Cをクロロホルム洗浄(25mLx3)により抽出する。溶媒を減圧濃縮してCを得る。

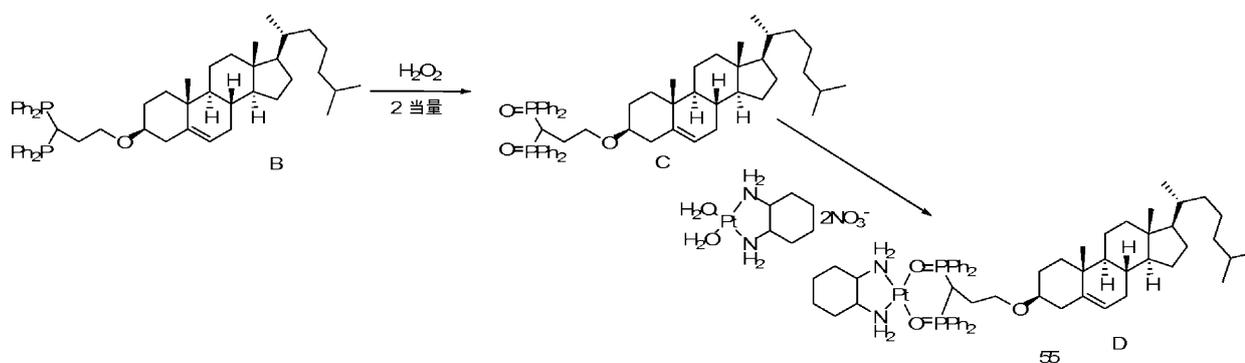
【 0 2 9 6 】

Fに到達するためのすべての連続する工程は、10-180_01の調製について記載の手順に従って行う。

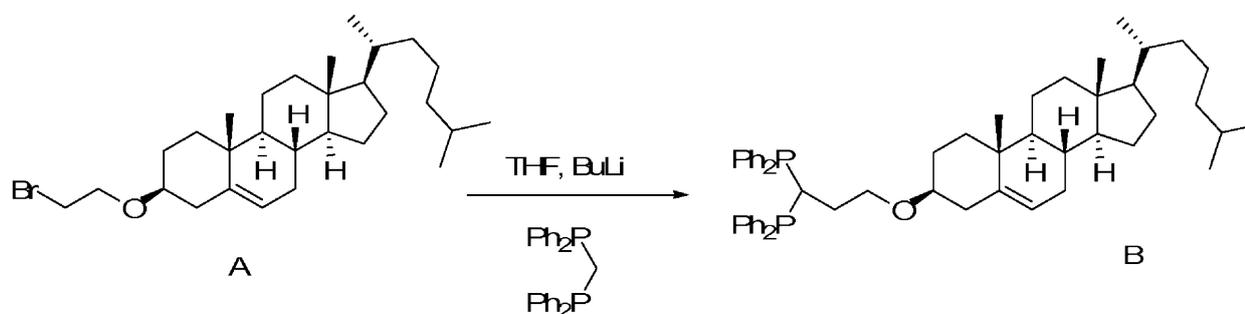
【 0 2 9 7 】

化合物55の合成

40



10

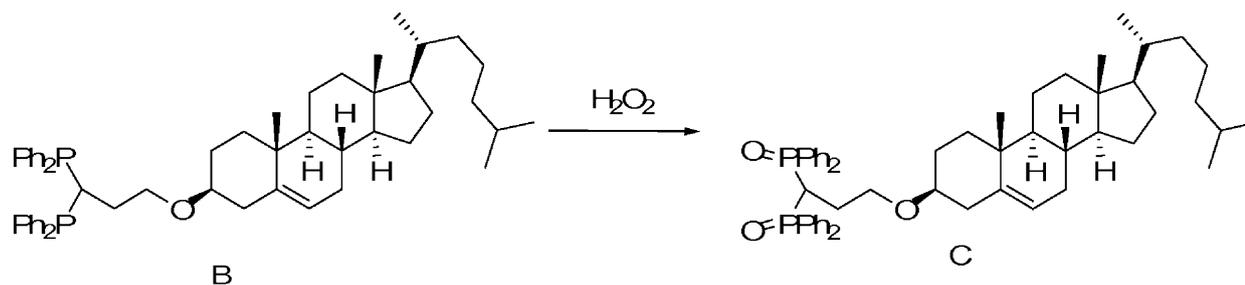


20

【0298】

実験手順

A(化合物Aを化合物69の合成において言及された手順に従って合成する)。25mL一つ口RB F中でジフェニルホスフィノメタン(DPPM)(5.0mmol)をTHF 30mLに取り込む。これにn-ブチル-リチウム(5.2mmol)を加え、得られた溶液を0 で15分間攪拌する。上記溶液に臭化コレステリル(A)(4.0mmol)を加え、反応液を16時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物を酢酸エチルを使用して抽出する。一緒にした有機層を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製。



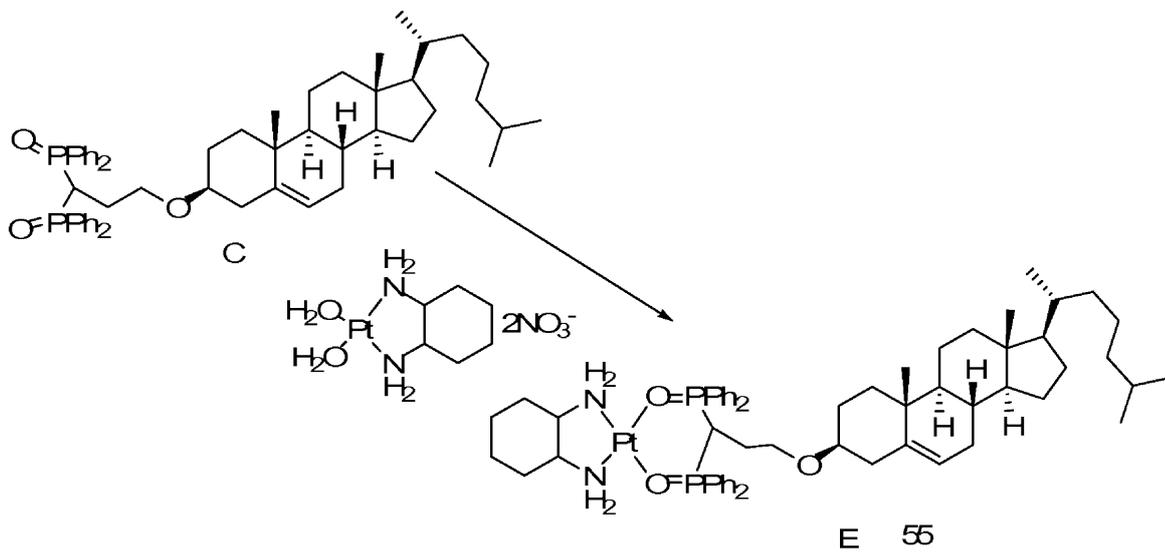
30

【0299】

実験手順

25mL一つ口RBF中で化合物B(1.0mmol)をTHF 30mLに取り込む。これに過酸化水素(2.2mmol、35%溶液)を加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物を酢酸エチルを使用して抽出する。一緒にした有機層を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製。

40



10

20

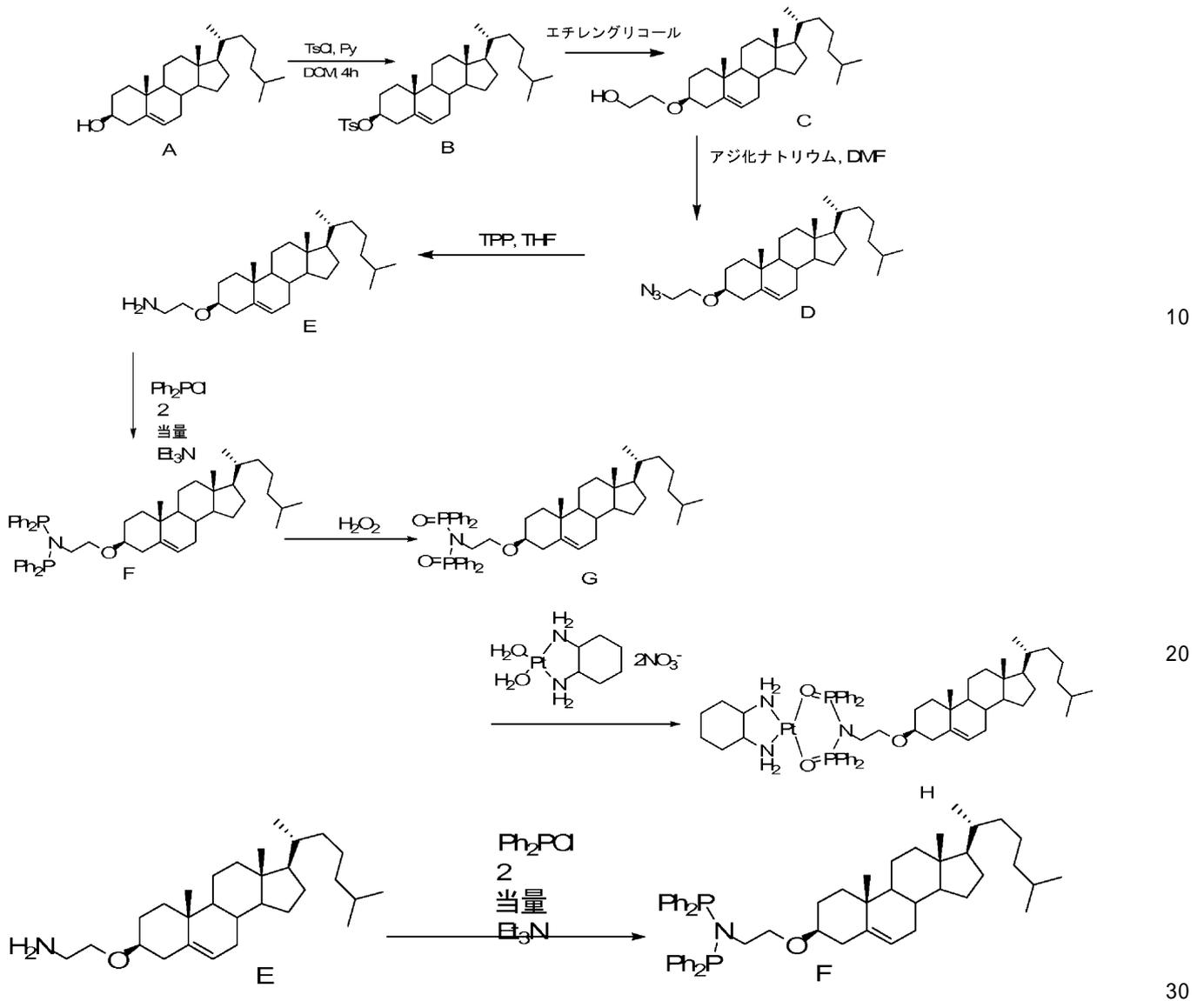
【0300】

実験手順

50mL一つ口RBF中でアクア化DACH白金(0.1mmol、3mL、10mg/mL溶液)を取り込む。THF 10 mLに取り込まれた化合物C(0.09mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検する。THFを蒸発させて淡黄色析出物を得る。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物Eを得る。

【0301】

化合物52の合成



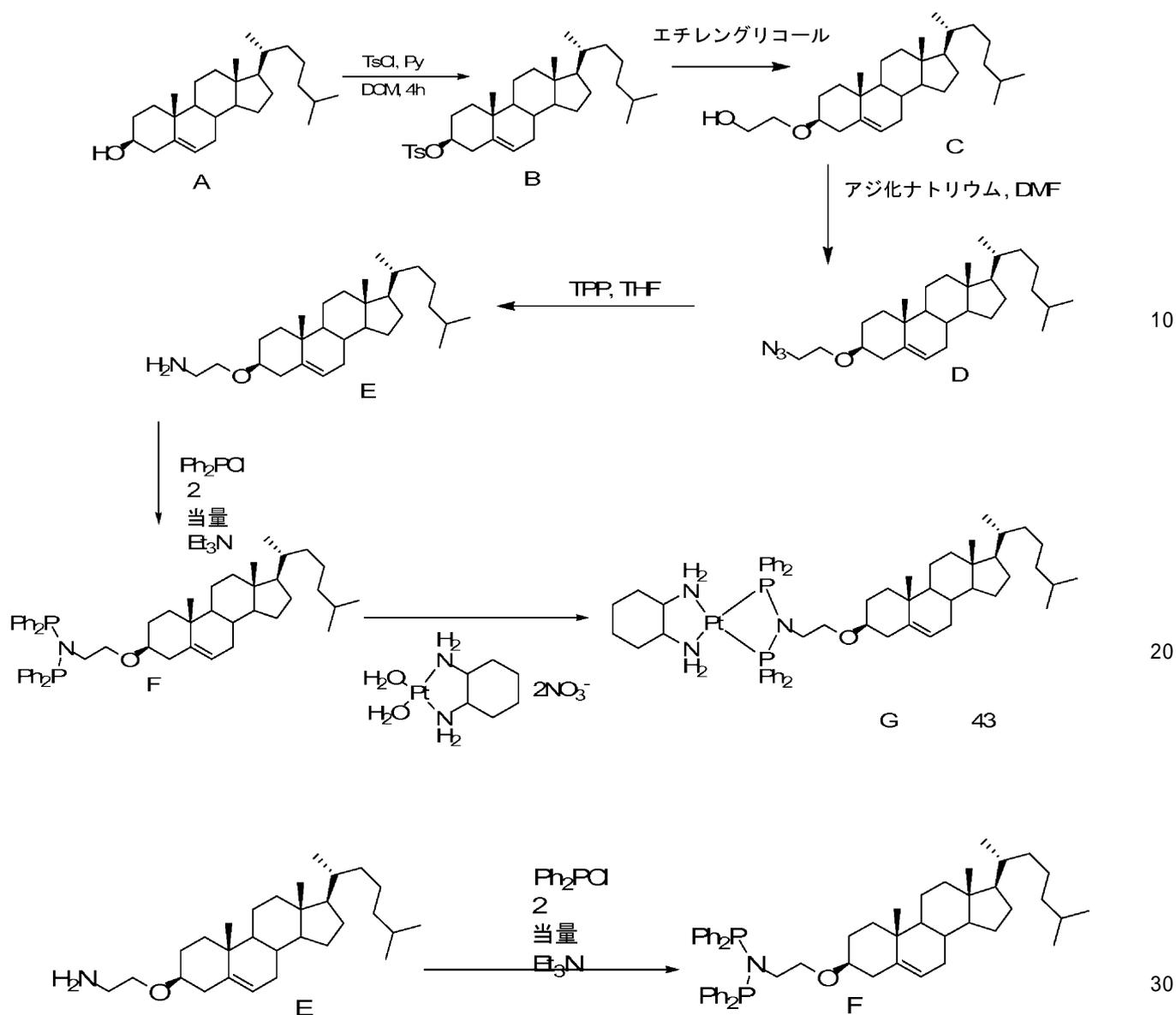
【0302】

実験手順

50mL-つ口RBF中でA(Aの合成は化合物25のリガンド調製において記載)(1mmol)を乾燥THF 10mLに取り込んだ。Ph₂PCl(2mmol)およびトリエチルアミン(2mmol)を加える。反応混合物を窒素下、室温で12時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーを行ってFを得る。

【0303】

F~Hの合成は化合物55の合成に記載のものと同様である。



【0304】

実験手順

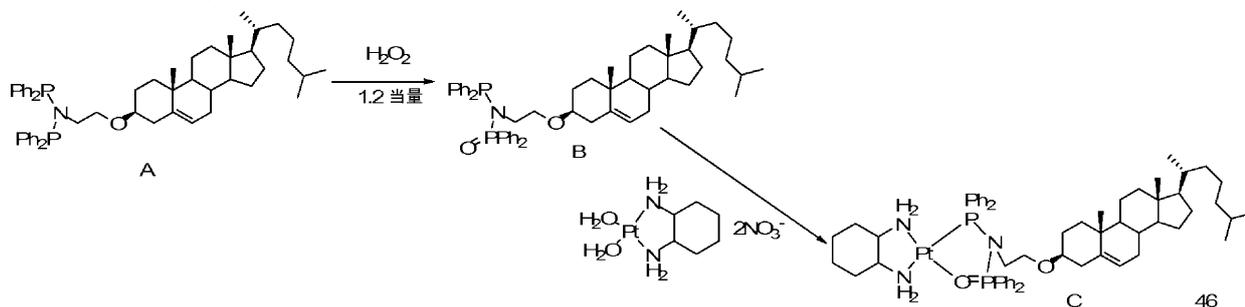
50mL一ツ口RBF中でA(合成は化合物25のリガンド調製において記載)(1mmol)を乾燥THF 10mLに取り込んだ。Ph₂PCl(2mmol)およびトリエチルアミン(2mmol)を加える。反応混合物を窒素下、室温で12時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーを行ってFを得る。

【0305】

化合物(G、43)の合成は化合物44の合成と同様である。

【0306】

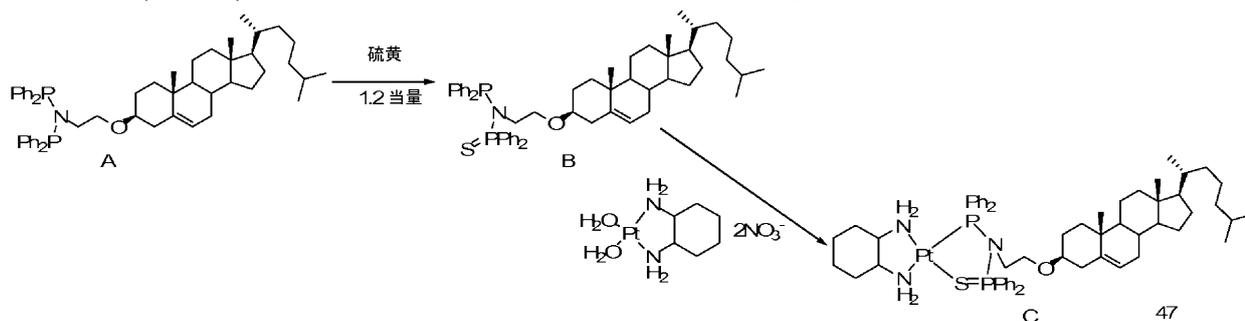
化合物46、47、および48の合成



【0307】

実験手順

化合物(C、46)の合成は化合物49の合成と同様である。

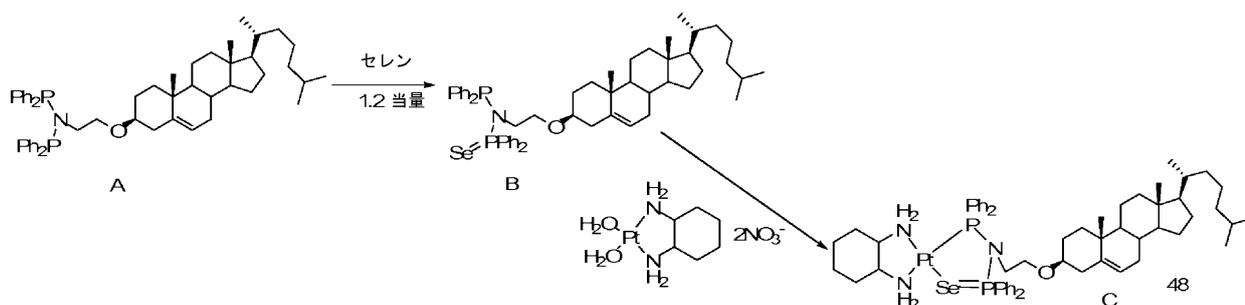


10

【0308】

実験手順

化合物(C、47)の合成は化合物50の合成と同様である。



20

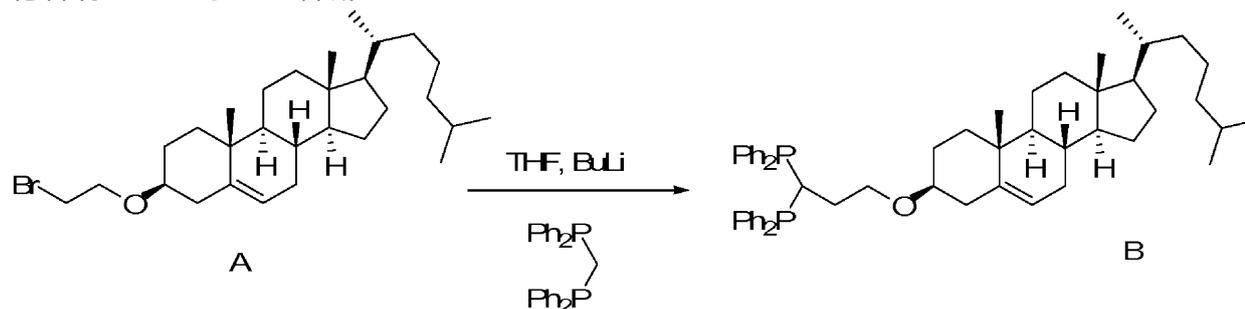
【0309】

実験手順

化合物(C、48)の合成は化合物50の合成と同様である。

【0310】

化合物44および49の合成



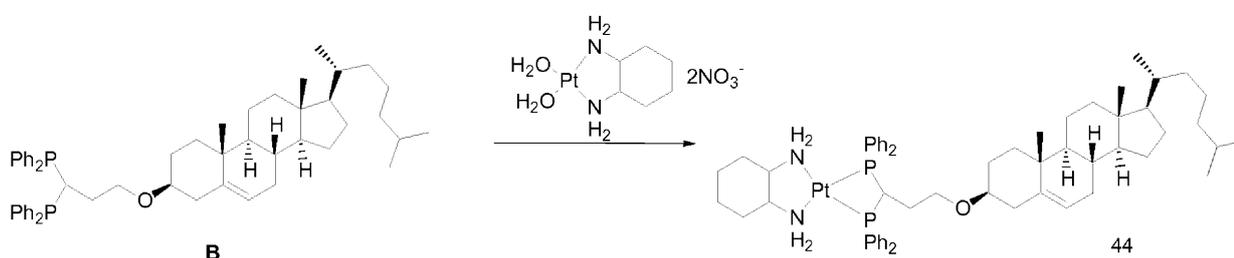
30

【0311】

実験手順

A(化合物Aを化合物69の合成において言及された手順に従って合成する)。25mL一つ口RB F中でジフェニルホスフィノメタン(DPPM)(5.0mmol)をTHF 30mLに取り込む。これにn-ブチル-リチウム(5.2mmol)を加え、得られた溶液を0 で15分間攪拌する。上記溶液に臭化コレステリル(A)(4.0mmol)を加え、反応液を16時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物を酢酸エチルを使用して抽出する。一緒にした有機層を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製。

40

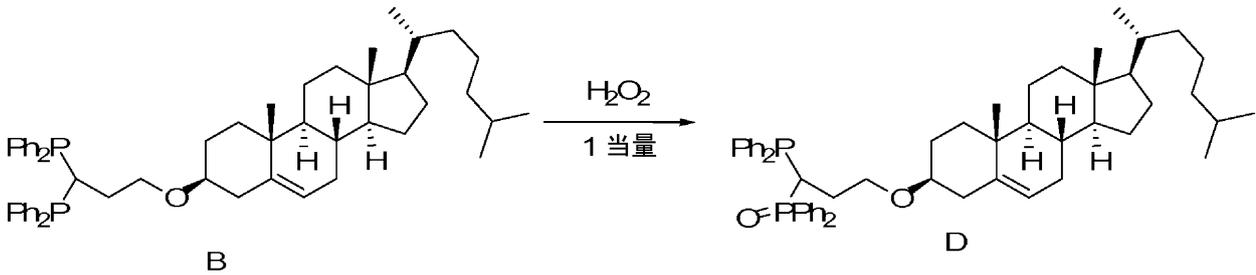


50

【0312】

化合物44の合成

25mL一つ口RBF中で化合物B(1.0mmol)をTHF 30mLに取り込む。これにアクア化Pt(DACH)(水10ml中1mmol)を加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。THFを濃縮して化合物44を析出物として得る。

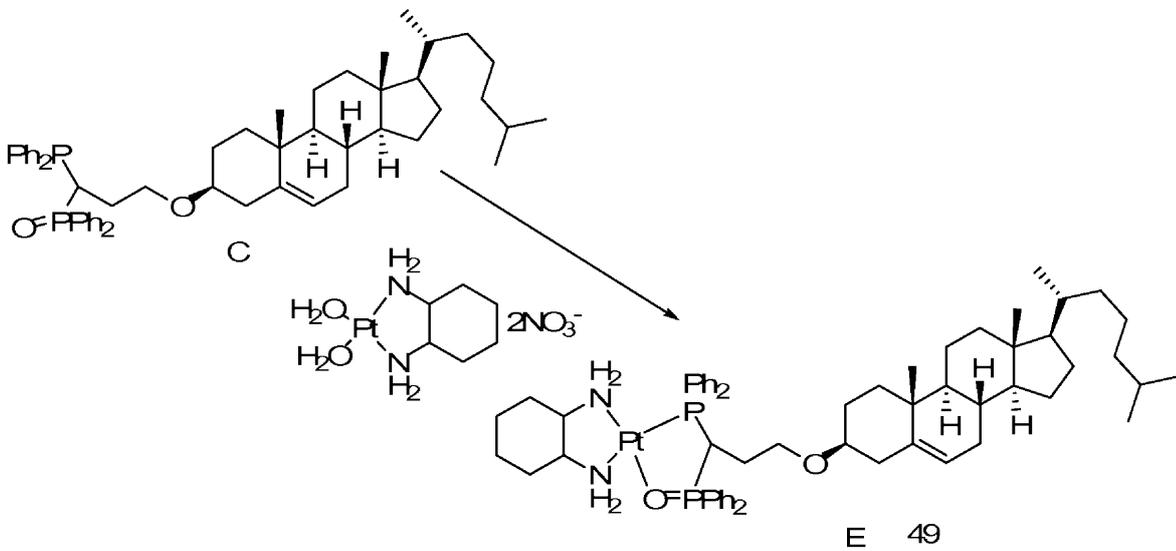


10

【0313】

実験手順

25mL一つ口RBF中で化合物B(1.0mmol)をTHF 30mLに取り込む。これに過酸化水素(1.2 mmol、35%溶液)を加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物を酢酸エチルを使用して抽出する。一緒にした有機層を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製。



20

30

【0314】

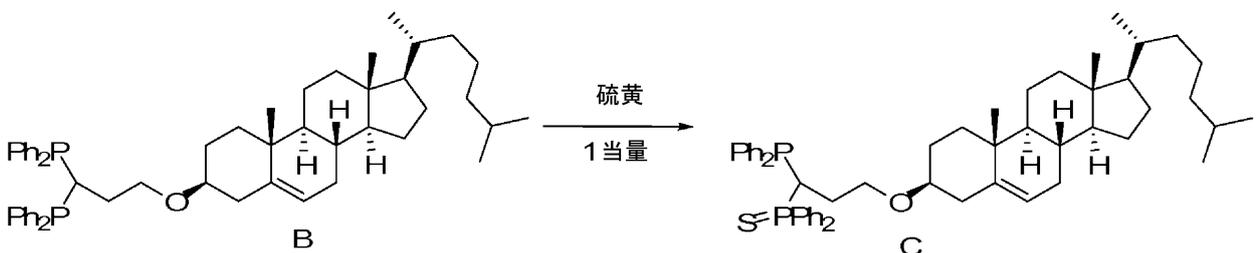
実験手順

50mL一つ口RBF中でアクア化DACH白金(0.1mmol、3mL、10mg/mL溶液)を取り込む。THF 10 mLに取り込まれた化合物C(0.09mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検する。THFを蒸発させて淡黄色析出物を得る。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物Eを得る。

40

【0315】

化合物50の合成

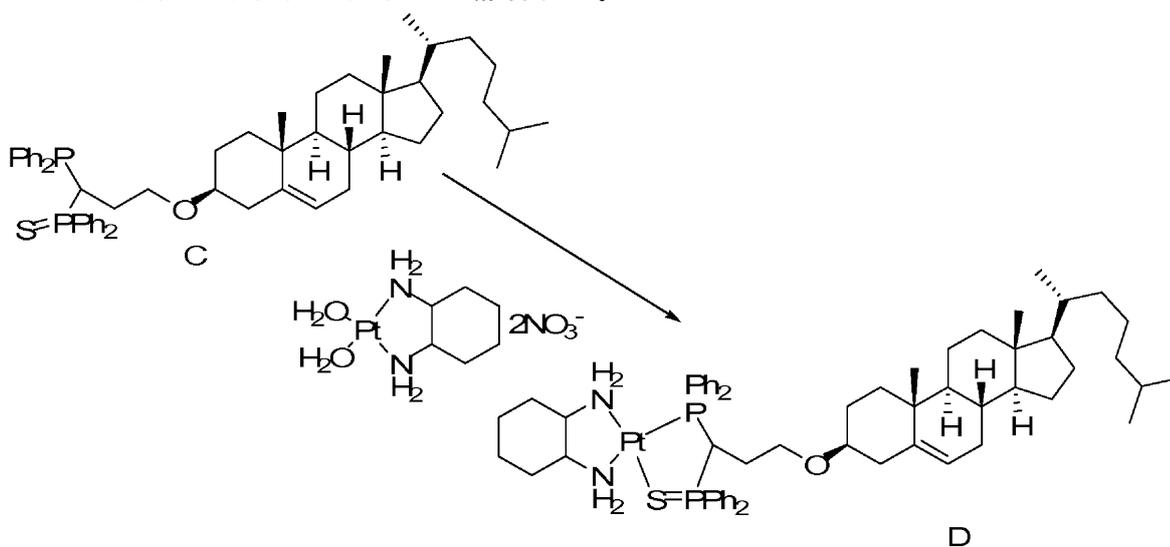


【0316】

50

実験手順

25mL一つ口RBF中で化合物B(1.0mmol)をTHF 30mLに取り込む。これに硫黄(1.0mmol)を加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物を酢酸エチルを使用して抽出する。一緒にした有機層を減圧濃縮する。化合物Dをカラムクロマトグラフィーで精製する。



10

20

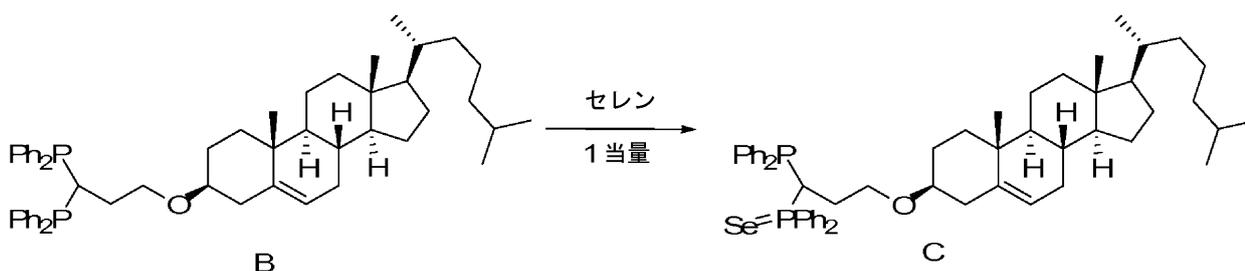
【0317】

実験手順

50mL一つ口RBF中でアクア化DACH白金(0.1mmol、3mL、10mg/mL溶液)を取り込む。THF 10mLに取り込まれた化合物C(0.09mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検する。THFを蒸発させて淡黄色析出物を得る。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物Dを得る。

【0318】

化合物51の合成



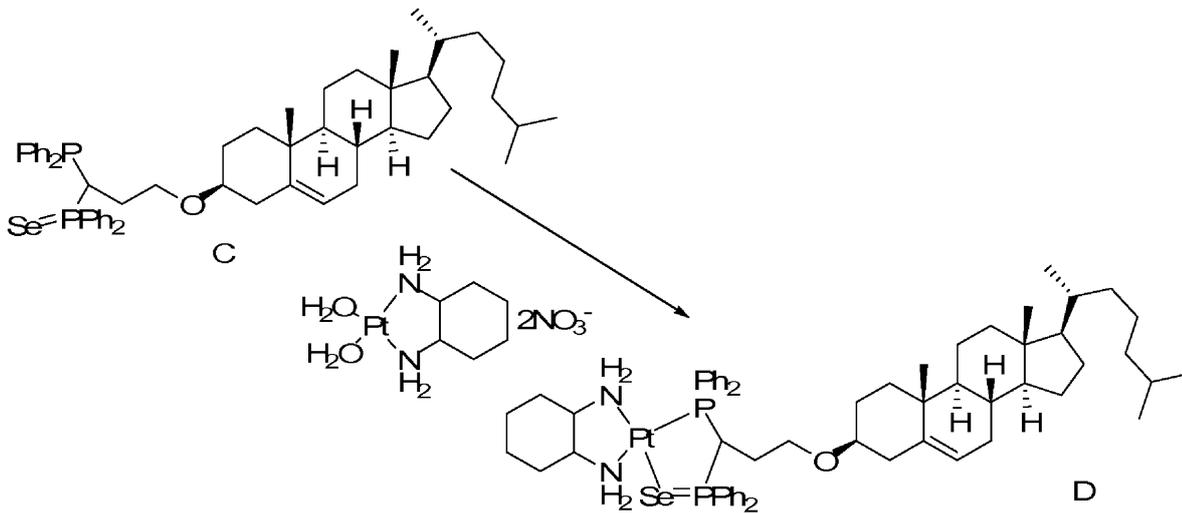
30

【0319】

実験手順

25mL一つ口RBF中で化合物B(1.0mmol)をTHF 30mLに取り込む。これにセレン(1.0mmol)を加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物を酢酸エチルを使用して抽出する。一緒にした有機層を減圧濃縮する。化合物Dをカラムクロマトグラフィーで精製する。

40



10

【0320】

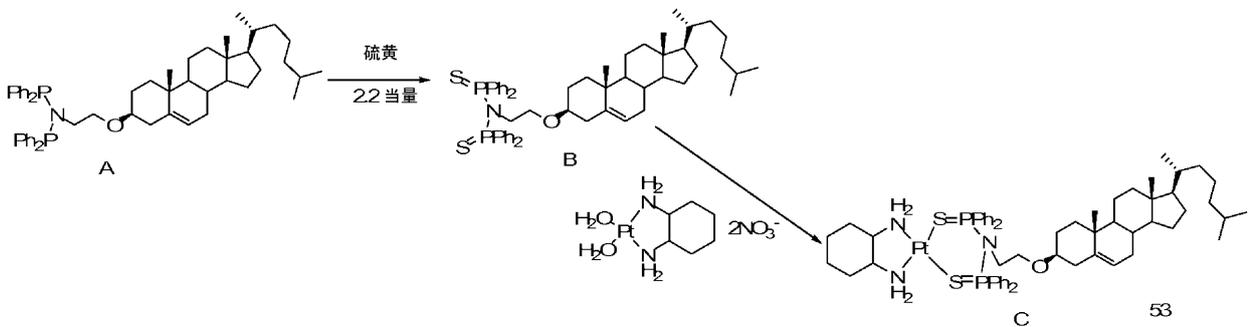
実験手順

50mL一つ口RBF中でアクア化DACH白金(0.1mmol、3mL、10mg/mL溶液)を取り込む。THF 10 mLに取り込まれた化合物C(0.09mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検する。THFを蒸発させて淡黄色析出物を得る。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物Dを得る。

20

【0321】

化合物54の合成

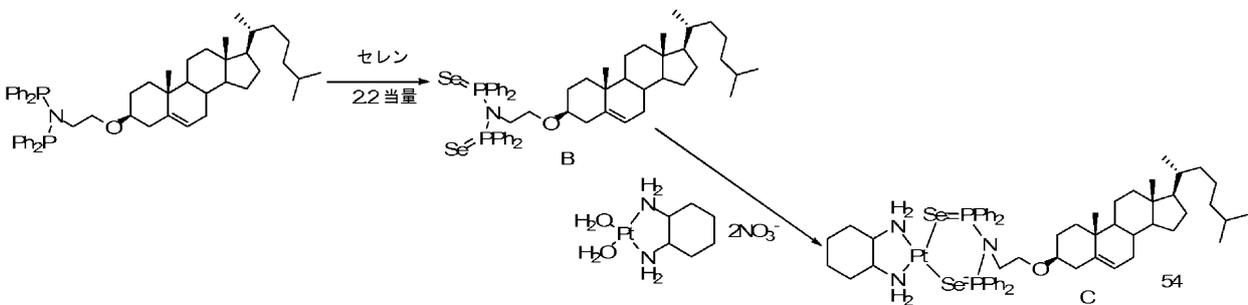


30

【0322】

実験手順

50と同じ、硫黄2当量を使用。



40

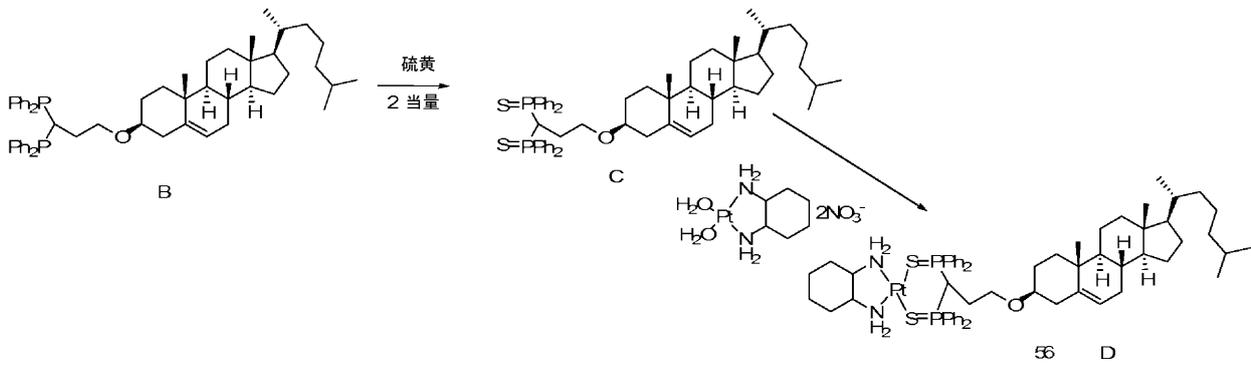
【0323】

実験手順

51と同じ、セレン2当量を使用。

【0324】

化合物57の合成

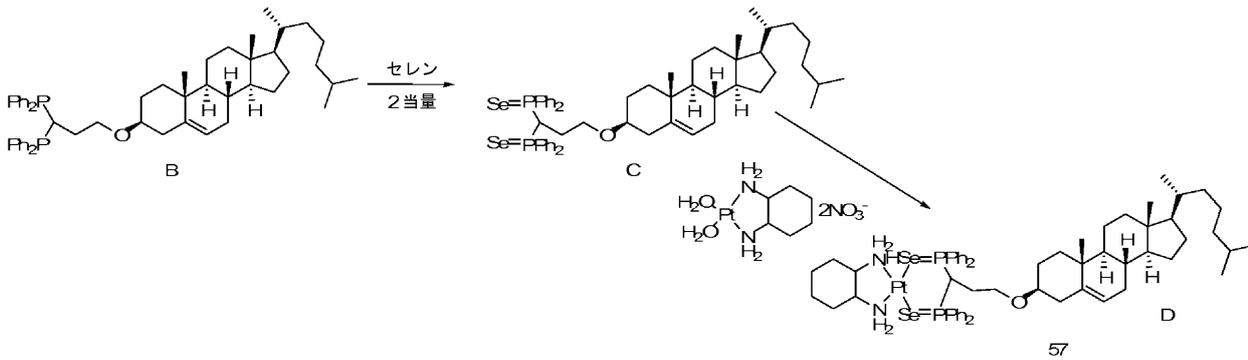


10

【 0 3 2 5 】

実験手順

50と同じ、硫黄2当量を使用。



20

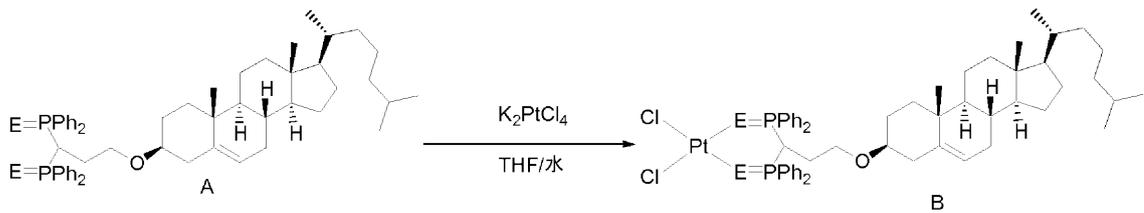
【 0 3 2 6 】

実験手順

51と同じ、セレン2当量を使用。

【 0 3 2 7 】

化合物58、59、60の合成



30

55 (E=O)、56 (E=S)、および57 (E=Se) に使用したリガンドと同じリガンド

E = O (58), S(59), Se(60)

【 0 3 2 8 】

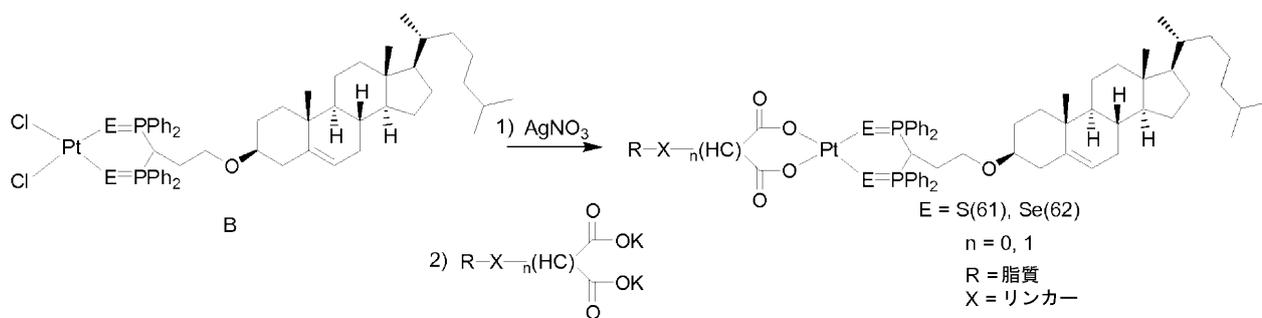
実験手順

50mL一つ口RBF中で K_2PtCl_4 (0.1mmol、3mL、10mg/mL溶液)を取り込む。THF 10mLに取り込まれた化合物A(0.1mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検する。THFを蒸発させて淡黄色析出物を得る。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物Dを得る。

40

【 0 3 2 9 】

化合物61および62の合成



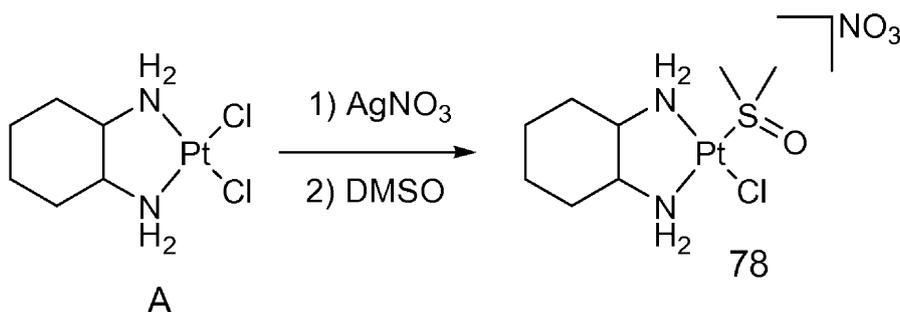
【0330】

実験手順

50mL一つ口RBF中で化合物B(1mmol、DMF 10ml中)を取り込む。硝酸銀(2mmol)を加え、24時間攪拌する。白色析出物を濾別する。水10mLに取り込まれた化合物C(1mmol)を濾液に滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。TLCを点検する。DMFを蒸発させて淡黄色析出物を得る。析出物を水で洗浄し、減圧乾燥させて化合物61/62を得る。

【0331】

化合物78の合成

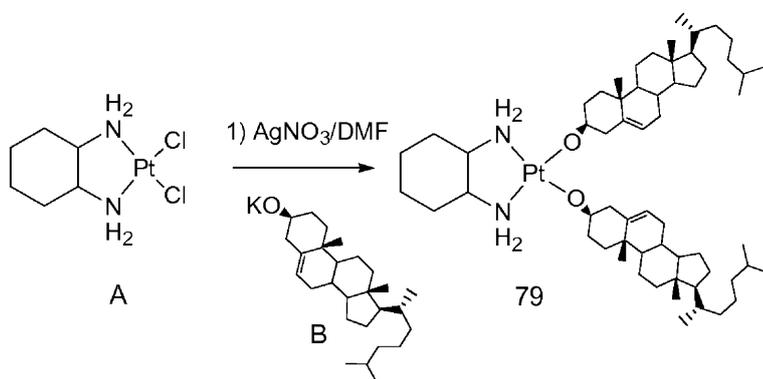


【0332】

化合物A(0.5mmol)を水20mlに取り込み、硝酸銀(1mmol)を加える。反応混合物を24時間攪拌し、濾過し、DMSO(0.5mmol)を加える。反応混合物を室温で2時間攪拌して黄色析出物を化合物78として得る。

【0333】

化合物79を得るための合成スキーム



【0334】

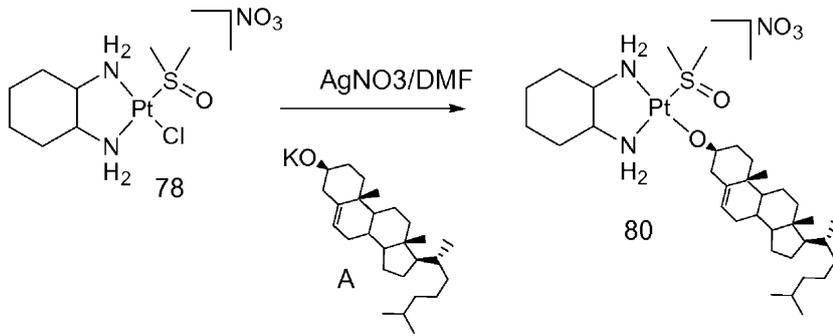
化合物80を得るための合成スキーム

10

20

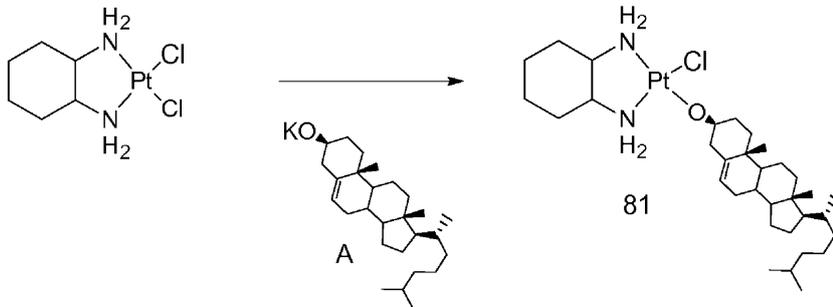
30

40



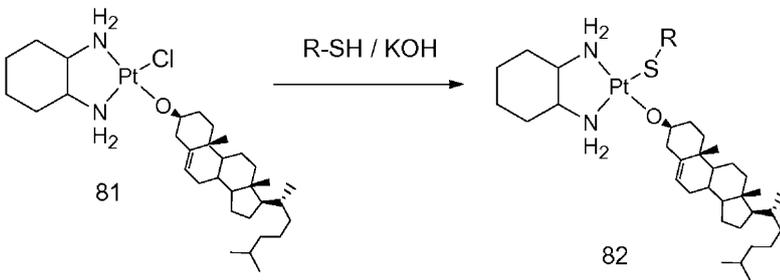
【 0 3 3 5 】

化合物81のための合成スキーム



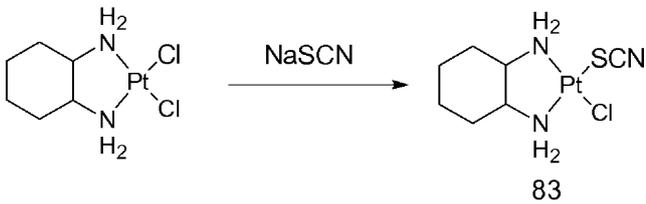
【 0 3 3 6 】

化合物82のための合成スキーム



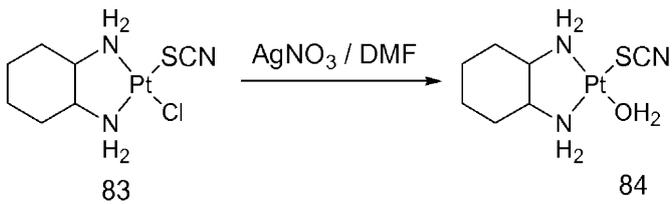
【 0 3 3 7 】

化合物83のための合成スキーム



【 0 3 3 8 】

化合物84のための合成スキーム



【 0 3 3 9 】

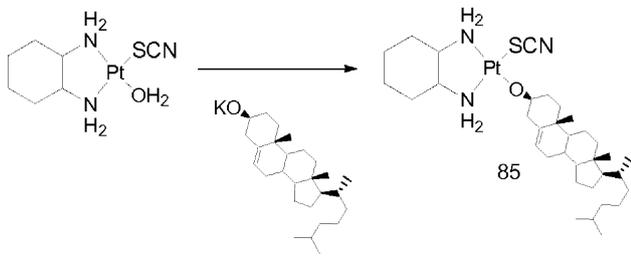
化合物85のための合成スキーム

10

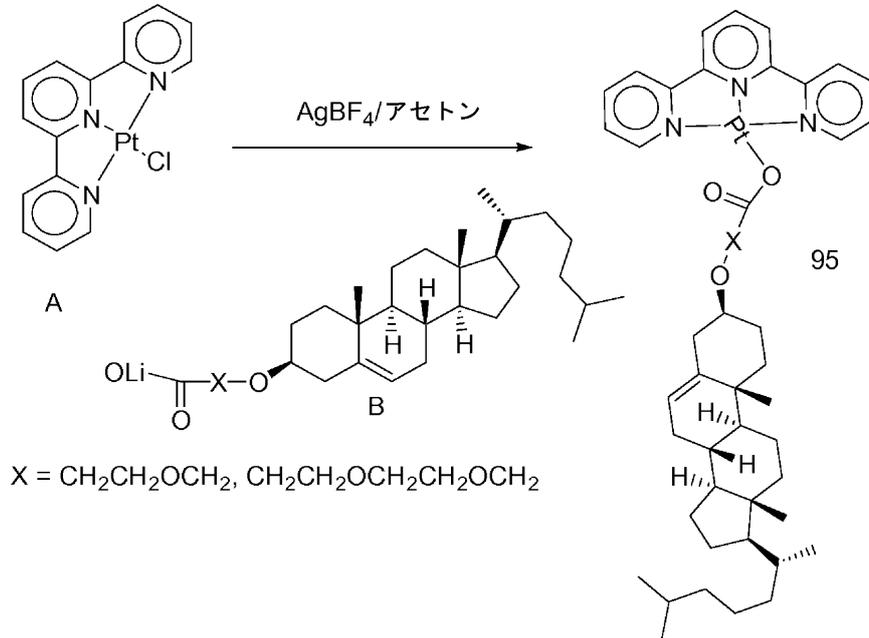
20

30

40



【 0 3 4 0 】
化合物95の合成



【 0 3 4 1 】

化合物A(1mmol)をTHF 10mlと共に50ml rbに取り込む。AgBF₄(1mmol)を加え、室温で24時間攪拌する。析出物を濾過し、化合物B(水10ml中1mmol)を濾液に滴下する。室温で24時間の攪拌後、THFを蒸発させ、得られた析出物を濾過し、水で洗浄して化合物95を得る。

【 0 3 4 2 】

実施例7

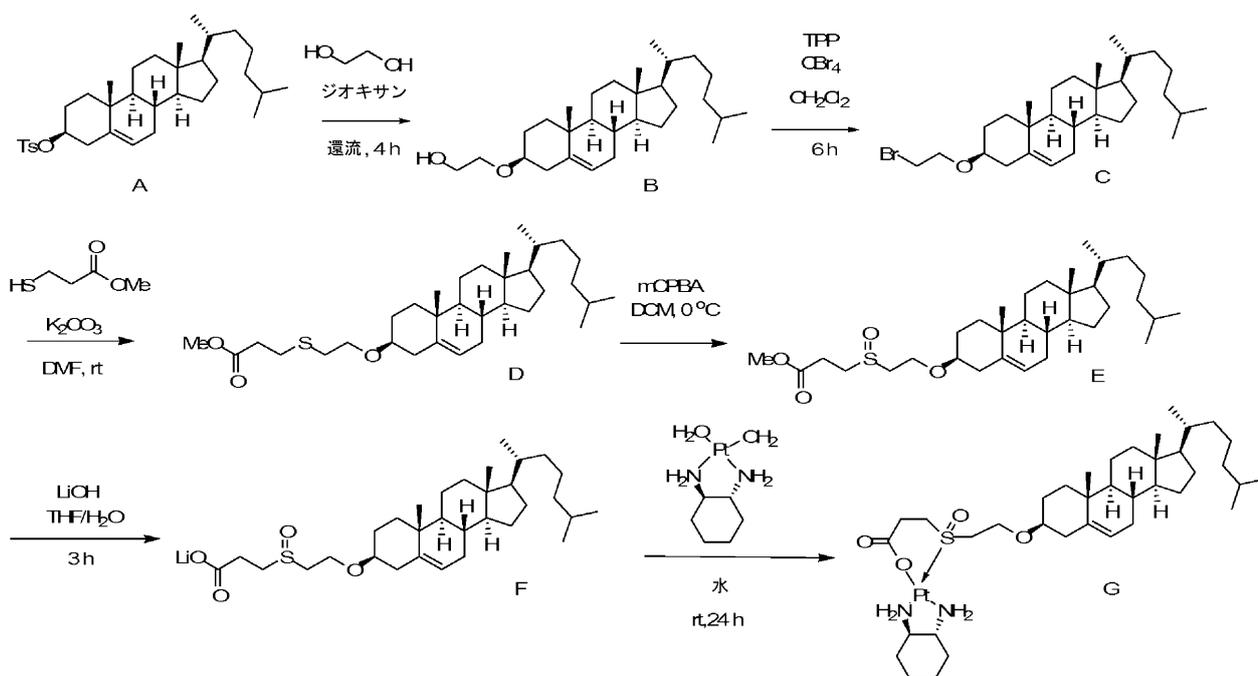
さらなる例示的化合物の合成

10-131の合成

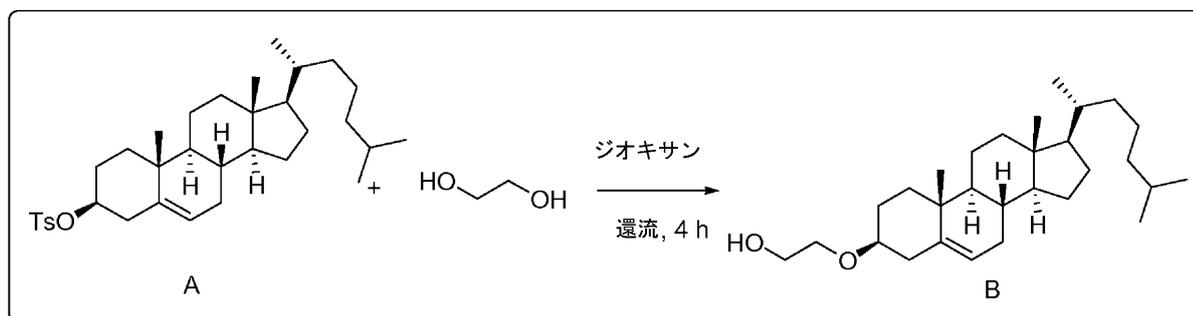
10

20

30



10



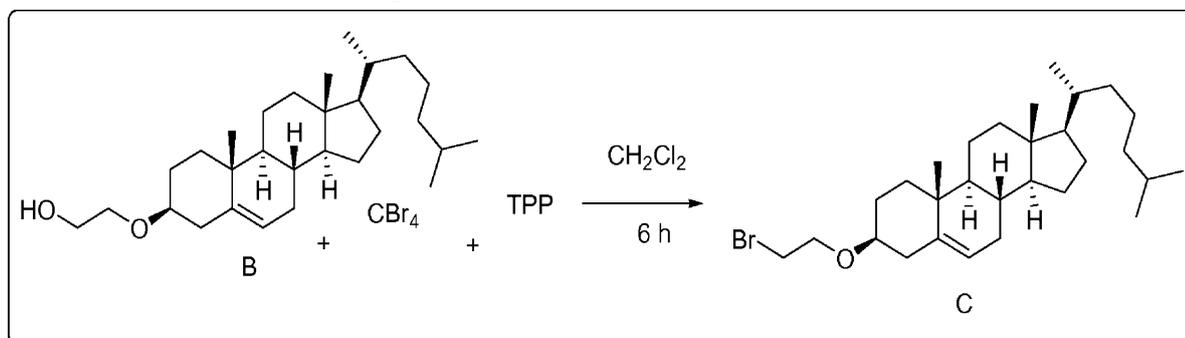
20

【0343】

実験手順

トシル化コレステロールA(7.4mmol)のジオキサン(50mL)溶液にエチレングリコール(35mL)を加え、4時間還流させた。TLCを点検した。完了後、反応混合物を減圧濃縮してジオキサンを除去し、次にそれを酢酸エチルで抽出し、水(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、カラムを実行した。

30

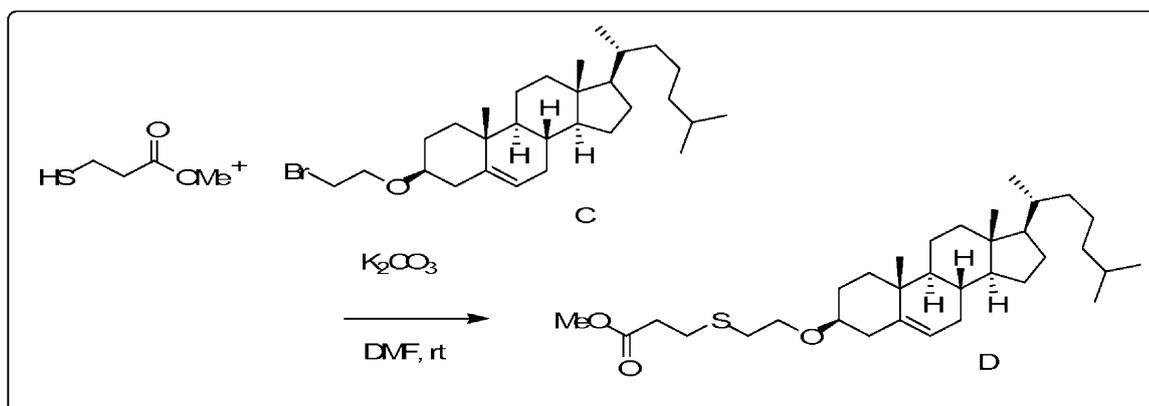


40

【0344】

実験手順

コレステリルエチレングリコールB(4.5mmol)のDCM 5ml溶液にトリフェニルホスフィン(TPP)(9mmol)および四臭化炭素(9mmol)を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を CHCl_3 (20mL)で希釈し、水(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、フラッシュカラムに供して純粋な化合物(C)を得た。

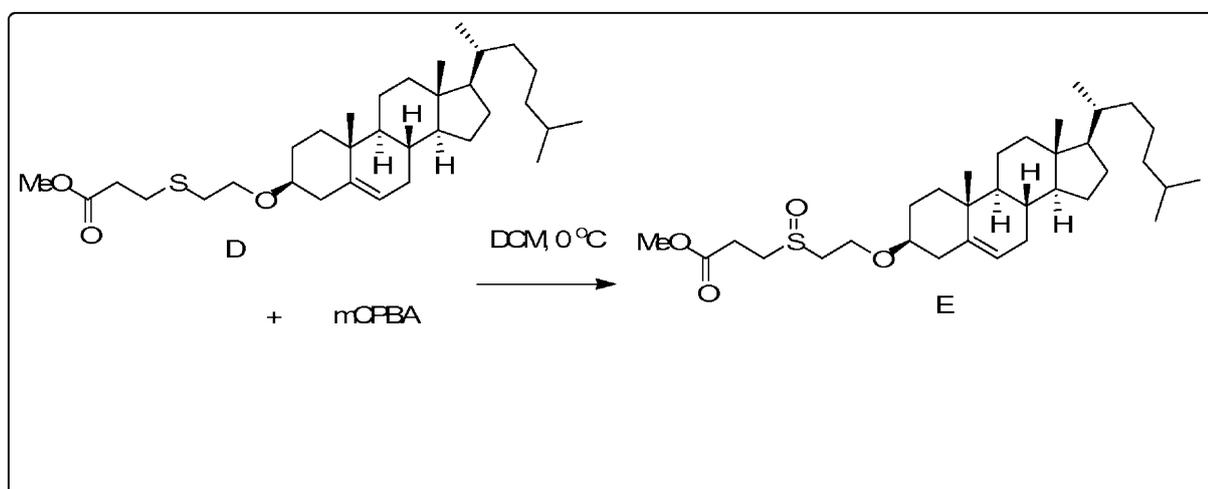


10

【 0 3 4 5 】

実験手順

25mL一つ口RBF中で3-メルカプトプロピオン酸メチルC(5.0mmol)をDMF 30mLに取り込んだ。これに炭酸カリウム(20.0mmol)を加え、得られた溶液を室温で15分間攪拌した。上記溶液に臭化コレスチリル(B)(4.0mmol)を加え、反応液を16時間攪拌した。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物を酢酸エチルを使用して抽出した。一緒にした有機層を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製。



20

30

【 0 3 4 6 】

実験手順

50mL一つ口RBF中で化合物D(1.87mmol)をDCM 60mLに取り込んだ。これにmCPBA(1.31mmol)を加え、得られた溶液を0 で3時間攪拌した。TLCを点検し、完了後、水を反応混合物に加え、化合物をクロロホルムを使用して抽出した。一緒にした有機層を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに供した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.66(s), 0.84 to 0.47(m), 1.82-1.97(m), 2.21(m),

2.35(m), 2.84(m), 2.98(m), 3.16(t), 3.21(m), 3.89(br, s), 5.33(br, s). $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: 11.81,

18.68, 19.32, 21.03, 22.52, 22.78, 23.78, 24.25, 26.96, 27.97, 28.18, 31.84, 35.74, 36.15,

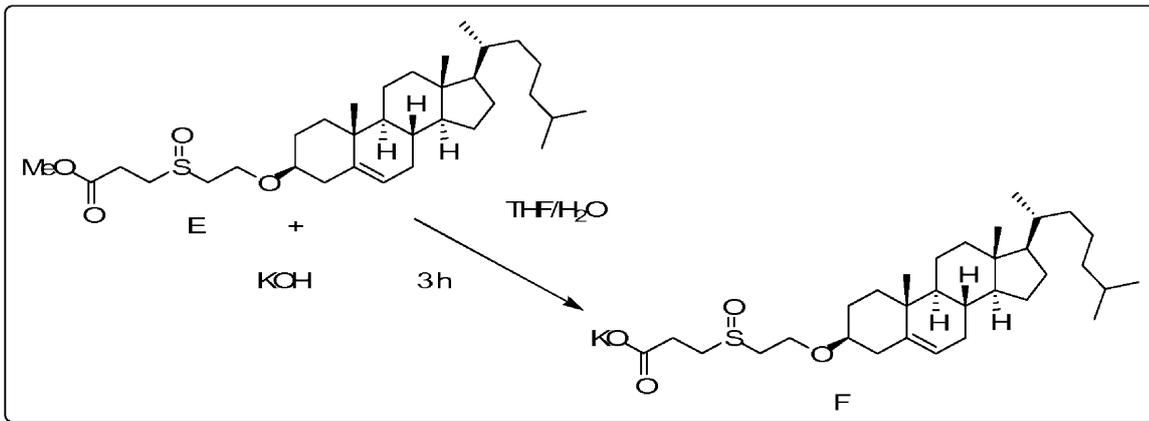
36.79, 37.05, 38.78, 38.91, 39.47, 39.72, 42.27, 47.18, 50.10, 52.14, 53.25, 53.29, 56.11,

56.71, 79.71, 121.90, 140.40, 171.74. Mass-ESI: 571.4 (M+Na) IR(KBr)(v, cm^{-1}): 418(w),

668(m), 750(m), 1020(m), 1104(w), 1134(w), 1178(w), 1259(m), 1275(m), 1455(m),

1732(m), 2933(s), 3612(m), 3723(m), 3852(m)

40

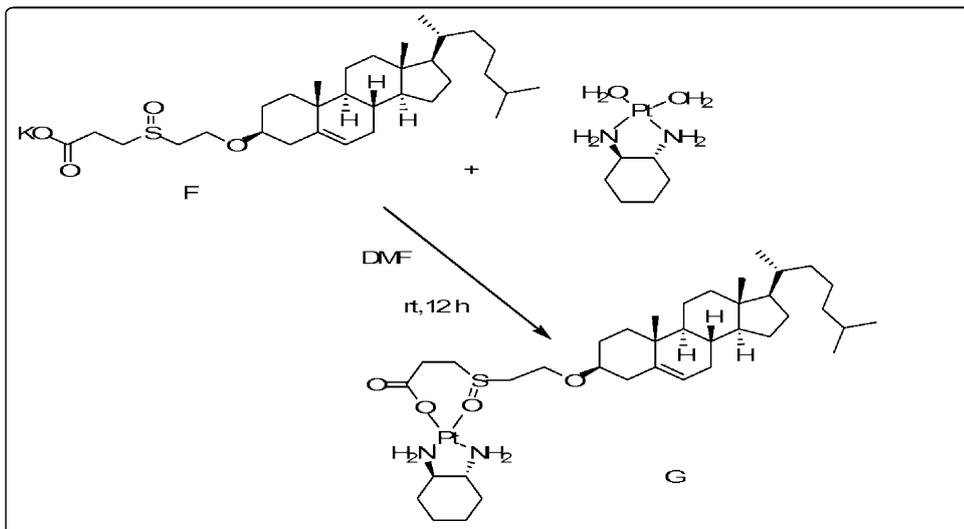


10

【 0 3 4 7 】

実験手順

50mL一つ口RBF中でエステルE(0.17mmol)をTHF/H₂O(3:1)3mLに取り込み、氷浴下で0℃に冷却した。この氷冷溶液にKOH(2mL中0.19mmol)を加え、室温で12時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、THFを蒸発させ、残りをクロロホルムを使用して抽出した。水層を次の工程に使用した。



20

30

【 0 3 4 8 】

実験手順

50mL一つ口RBF中でアキア化DACH白金(3mL、10mg/mL溶液)を取り込んだ。水10mLに取り込まれた塩A(0.09mmol)を滴下し、得られた溶液を室温で24時間攪拌した。白色析出物を分離し、水30mlで洗浄して純粋な化合物(G)を得た。

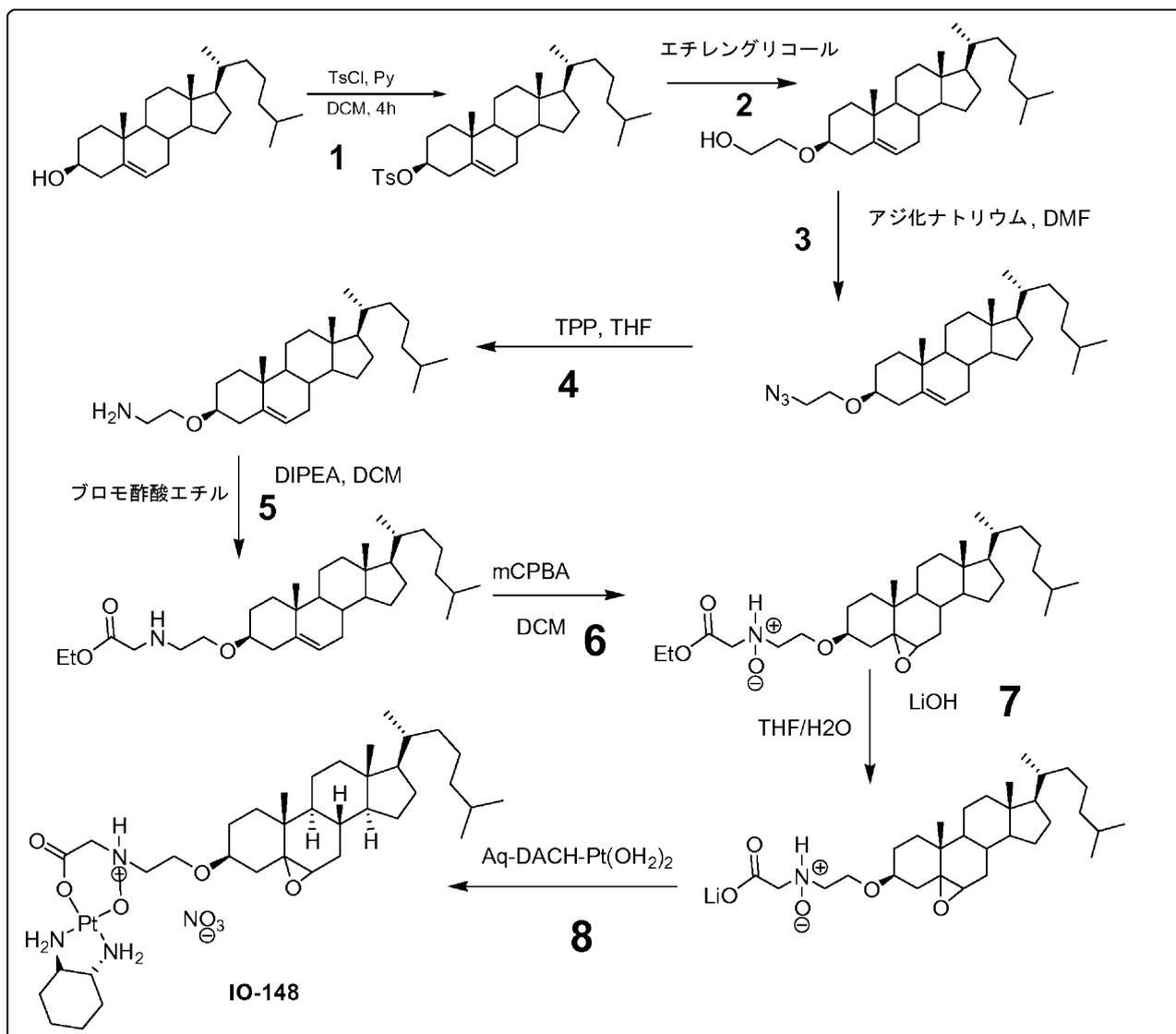
IR(KBr)(ν , cm⁻¹): 415(w, br), 797(w), 1024(m), 1107(m), 1259(w), 1377(m), 1466(w, br),

1588(m, br), 2933(s), 3176(w, br), 3440(w, br). ¹⁹⁵Pt NMR(CDCl₃): -2893

【 0 3 4 9 】

10-148_01の合成

40



10

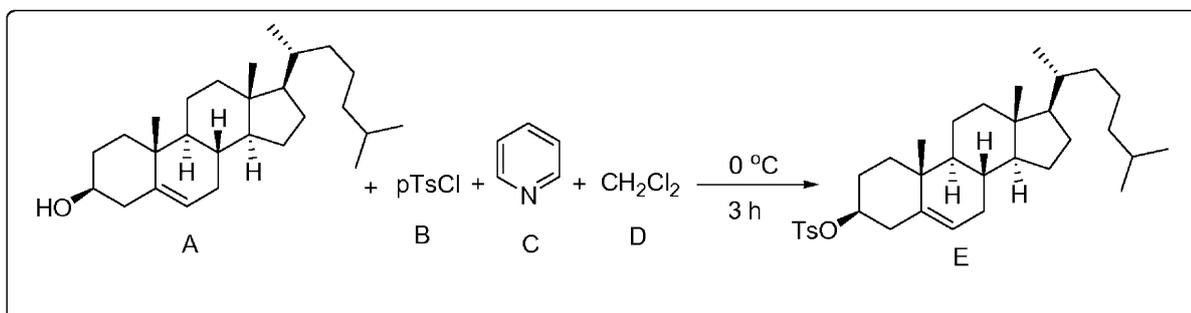
20

30

40

【 0 3 5 0 】

10-148_01のトシル中間体の合成



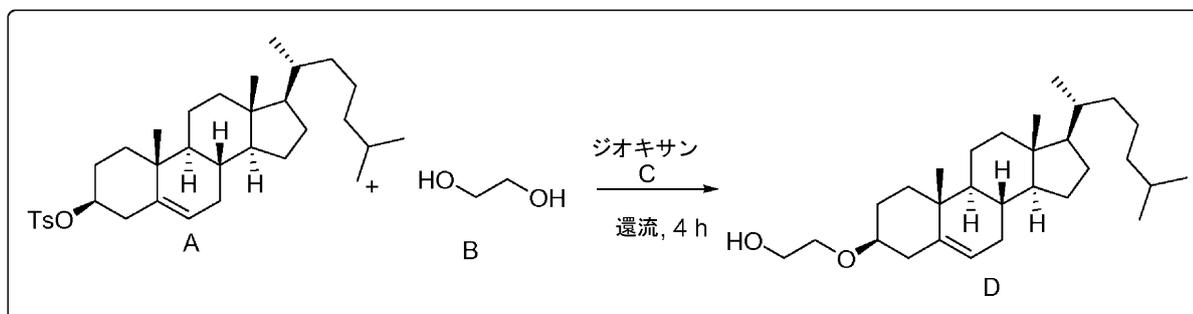
【 0 3 5 1 】

実験手順

コレステロールA(10g、25.883mmol)のCH₂Cl₂(150mL)中氷冷溶液にピリジン(10.5mL、129.415mmol)を滴下し、15分間攪拌した。上記溶液に塩化p-トルエンスルホニルB(14.75g、77.649mmol)を加え、暗条件下で2時間攪拌した。TLCを点検し、反応の完了後、有機相を0.1N HCl溶液(5X50mL)および水(2X50mL)で洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。

【 0 3 5 2 】

10-148_01のグリコール中間体の合成



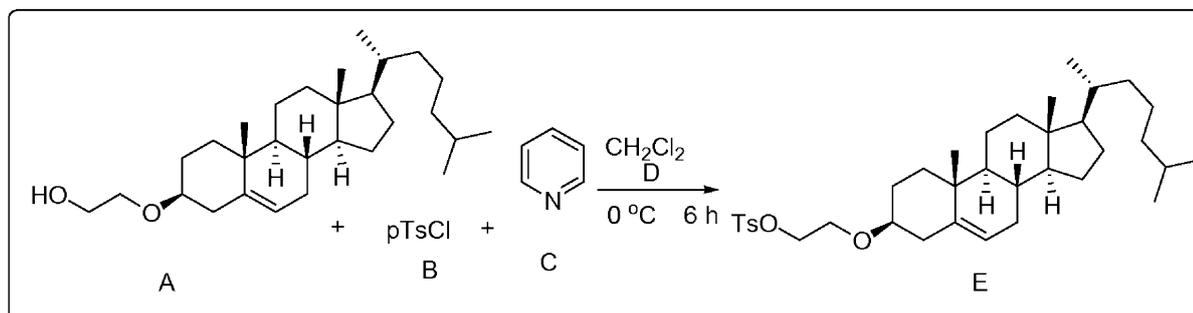
【 0 3 5 3 】

実験手順

トシル化コレステロールA(10g、18.48mmol)のジオキサン(50mL)溶液にエチレングリコール(35mL)を加え、4時間還流させた。TLCを点検した。完了後、反応混合物を減圧濃縮してジオキサンを除去し、次にそれを酢酸エチルで抽出し、水(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、カラムを実行した。

【 0 3 5 4 】

10-148_01のグリコールトシル中間体の合成



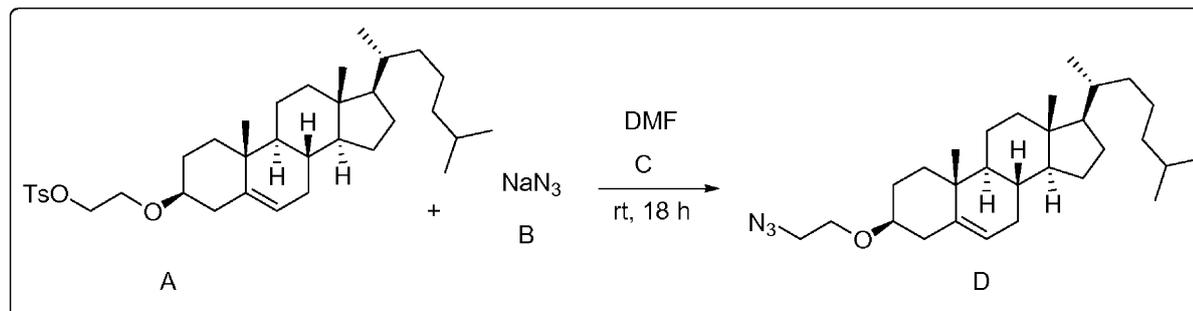
【 0 3 5 5 】

実験手順

コレステリルエチレングリコールA(6g、13.93mmol)のDCM 30ml中氷冷溶液に塩化p-トルエンシルホニルB(3.25g、16.71mmol)を窒素雰囲気下で加え、15分間攪拌した。この溶液にピリジン(12mL)を加え、0 で6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物をCHC I₃(20mL)で希釈し、飽和CuSO₄(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。

【 0 3 5 6 】

10-148_01のアジド中間体の合成



【 0 3 5 7 】

実験手順

化合物A(7g、11.97mmol)にDMF 20mlを窒素雰囲気下で加え、30分間攪拌して透明溶液を得て、必要であれば昇温させた。この溶液にアジ化ナトリウムB(1.5g、23.95mmol)を一度に加え、室温で18時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、一緒にした有機層を減圧濃縮した。

10

20

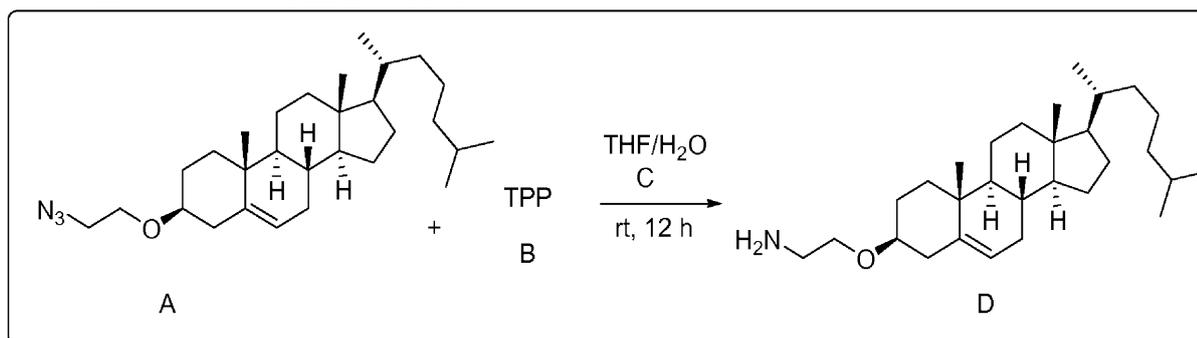
30

40

50

【0358】

10-148_01のアミン中間体の合成



10

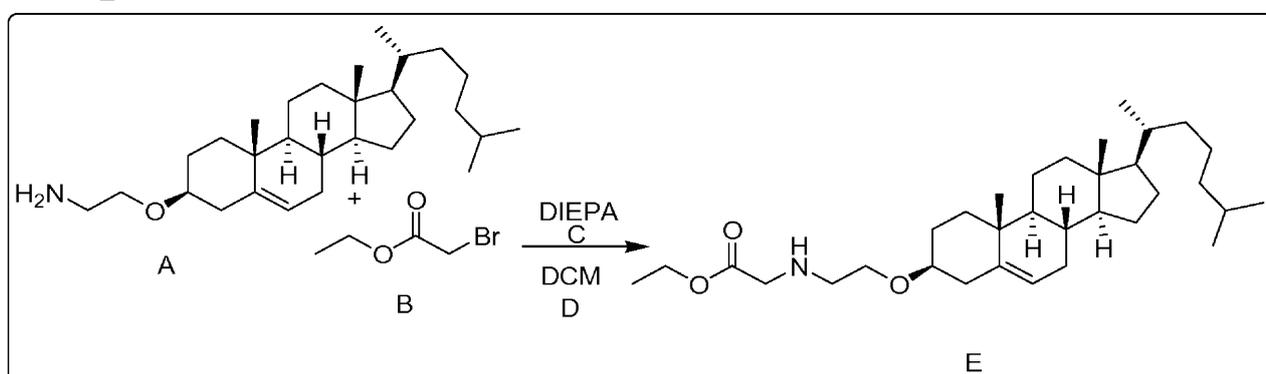
【0359】

実験手順

アジドA(5g、10.97mmol)に乾燥THF(20ml)を窒素雰囲気下に加え、TPP(5.74g、21.94mmol)を加えた。反応液を6時間攪拌した。その後、水2mLを反応混合物に加え、反応液を同温に終夜保持した。TLCを点検し、反応の完了後、反応混合物を減圧濃縮し、カラムに直接添加した。

【0360】

10-148_01のN-モノアルキル中間体の合成



20

【0361】

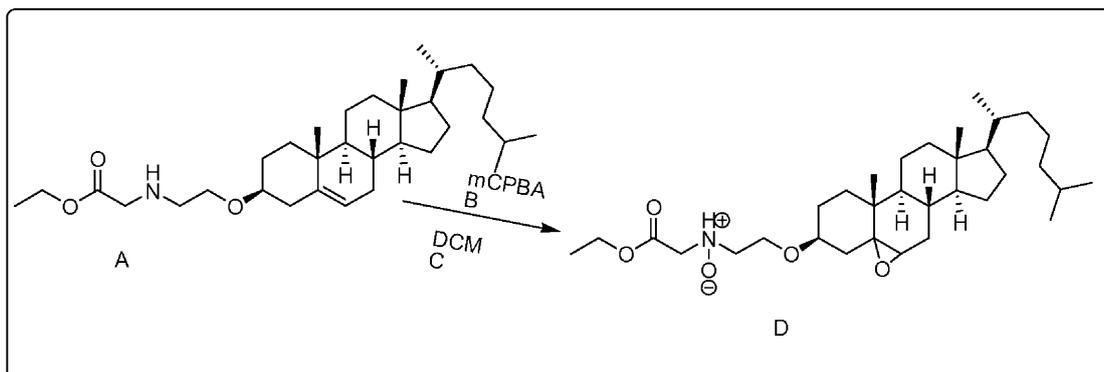
実験手順

50mL一つ口R.Bフラスコ中でアミンA(200mg、0.465mmol)を無水DCM(40mL)に窒素雰囲気下、0℃で取り込んだ。この冷却溶液にDIEPA(0.06mL、0.372mmol)を滴下し、同温で20分間攪拌した。上記混合物にプロモ酢酸エチル(0.03mL、0.279mmol、DCM 10mL中)を1時間かけて滴下した。反応をTLCを使用してモニタリングした。完了後、反応混合物を直接減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに供した。

30

【0362】

10-148_01のN-オキsid中間体の合成



40

【0363】

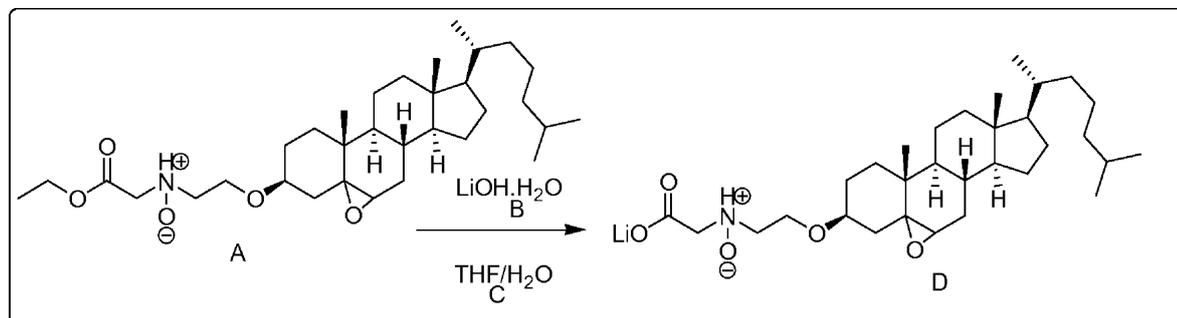
実験手順

50

50mL一つ口R.Bフラスコ中でエステルA(100mg、0.193mmol)を無水CH₂Cl₂(10mL)に窒素雰囲気下、0℃で取り込んだ。この冷却溶液にmCPBA(16.72mg、0.135mmol)をDCM(2mL)中溶液として滴下し、同温で2時間攪拌した。反応をTLCを使用してモニタリングした。完了後、反応混合物をNaHCO₃で反応停止させ、CHCl₃で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、直接カラムクロマトグラフィーに供した。

【0364】

10-148_01の最終リガンドの合成



10

【0365】

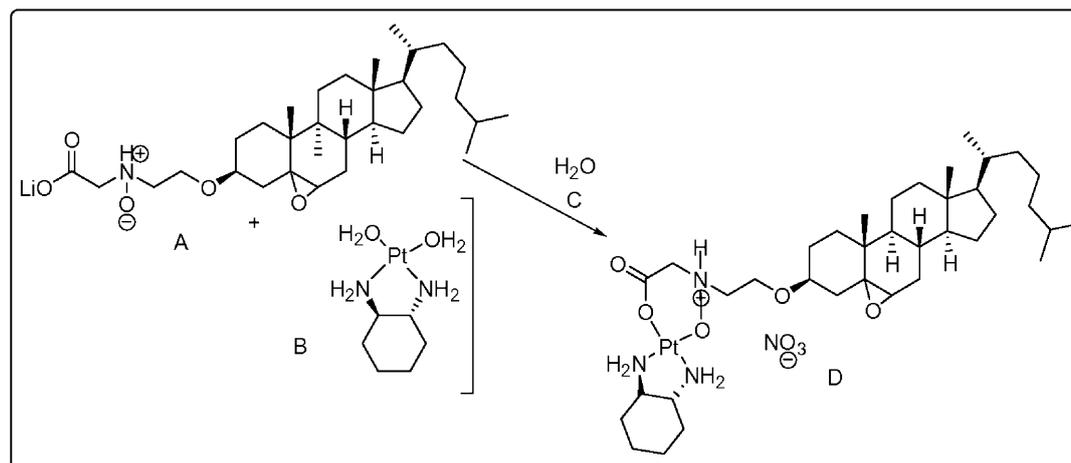
実験手順

50mL一つ口R.Bフラスコ中でN-オキッド中間体A(100mg、0.188mmol)を無水THF/H₂O(4mL)に0℃で取り込んだ。この冷却溶液にLiOH·H₂O(8mg、0.188mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応をTLCを使用してモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去した。残渣を水10mLで希釈し、DCMおよび酢酸エチルで洗浄した。

20

【0366】

10-148_01の合成



30

【0367】

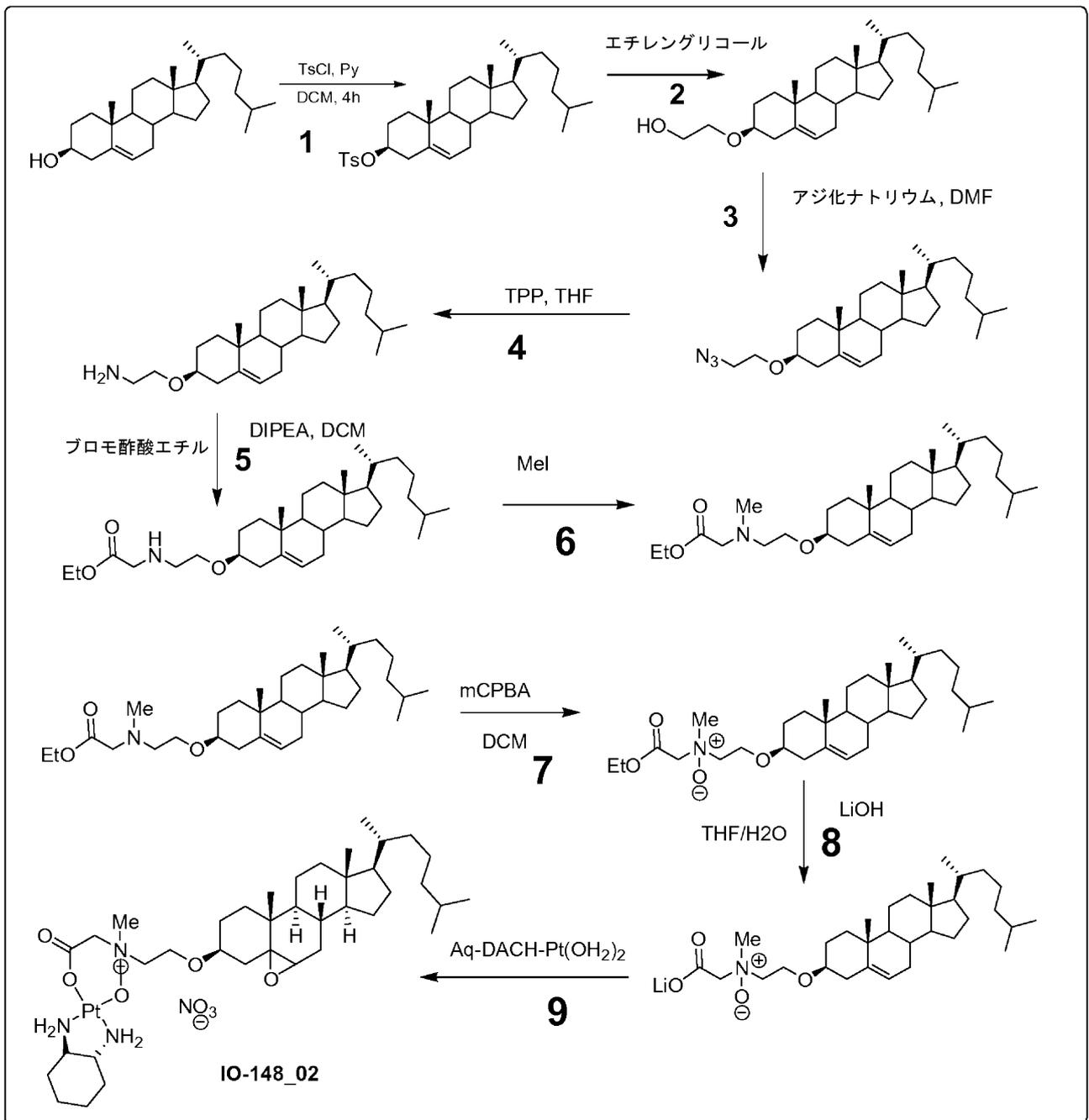
実験手順

50mL一つ口RBF中でアクア化DACH白金(70mg、0.188mmol、10mg/mL溶液)を取り込んだ。上記溶液にリガンドA(100mg、0.188mmol)の水10mL溶液を滴下した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を遠心分離して析出物を分離した。析出物を水で2回(10mL)洗浄し、凍結乾燥させて10-148_01を得た。ESIMS m/z = 827.4

40

【0368】

10-148_02の合成



10

20

30

40

50

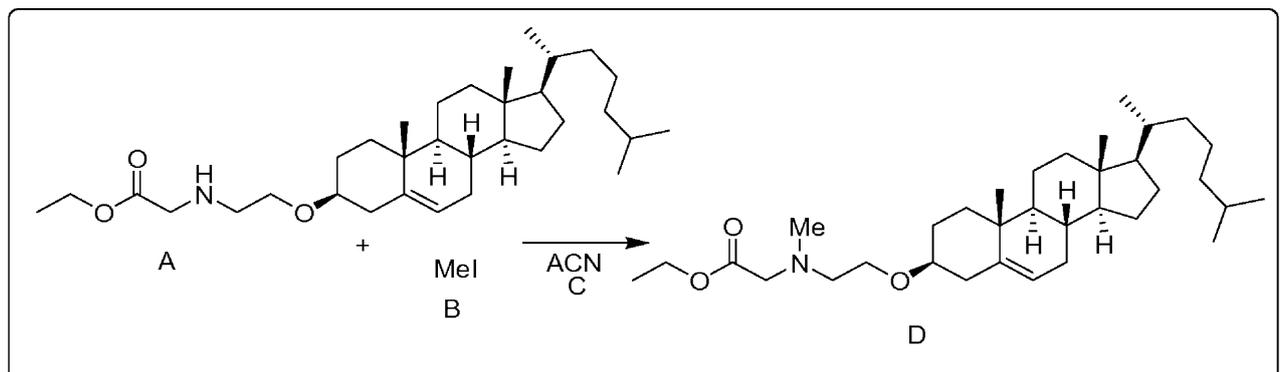
【 0 3 6 9 】

工程1～5は10-148_01と同様である。

【 0 3 7 0 】

工程6

10-148_02のN-メチル中間体の合成



【0371】

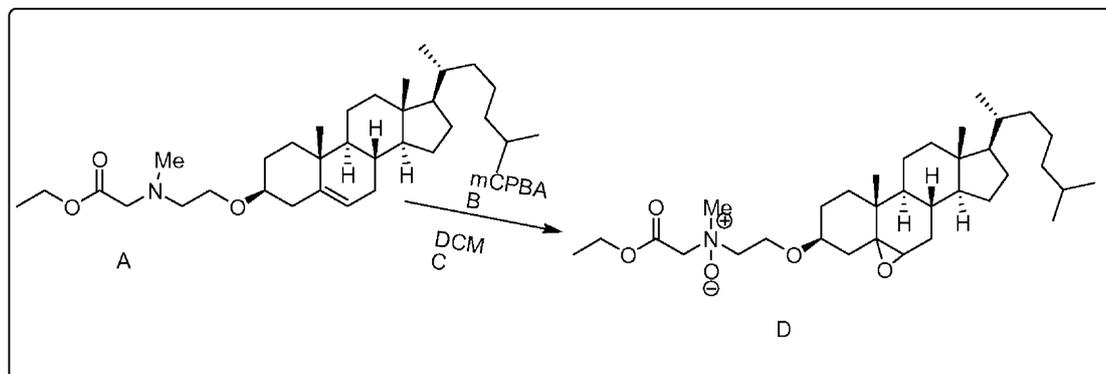
実験手順

50mL一つ口R.Bフラスコ中でエステルA(1g、1.93mmol)をアセトニトリルに窒素雰囲気下、0℃で取り込んだ。上記混合物にヨウ化メチル(273mg、1.93mmol)を加えた。反応をTLCを使用してモニタリングした。完了後、反応混合物を直接減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーに供した。

【0372】

工程7

10-148_02のN-オキシド中間体の合成



10

【0373】

実験手順

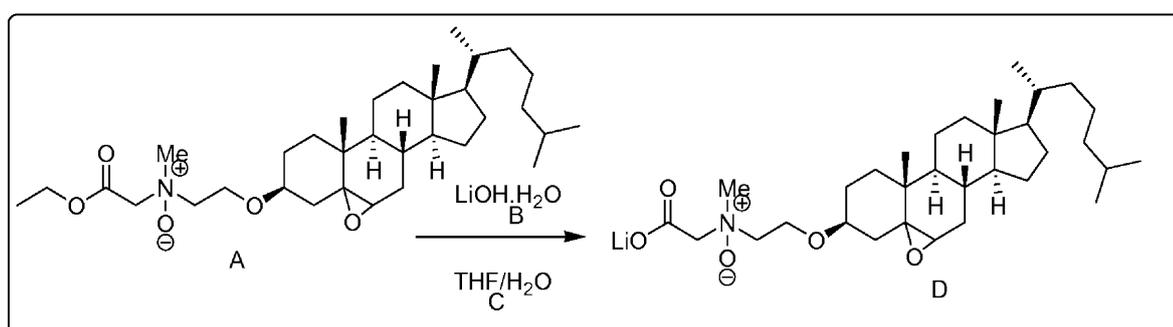
50mL一つ口R.Bフラスコ中でエステルA(100mg、0.193mmol)を無水CH₂Cl₂(10mL)に窒素雰囲気下、0℃で取り込んだ。この冷却溶液にmCPBA(16.72mg、0.135mmol)をDCM(2mL)中溶液として滴下し、同温で2時間攪拌した。反応をTLCを使用してモニタリングした。完了後、反応混合物をNaHCO₃で反応停止させ、CHCl₃で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、直接カラムクロマトグラフィーに供した。

20

【0374】

工程8

10-148_02の最終リガンドの合成



30

【0375】

実験手順

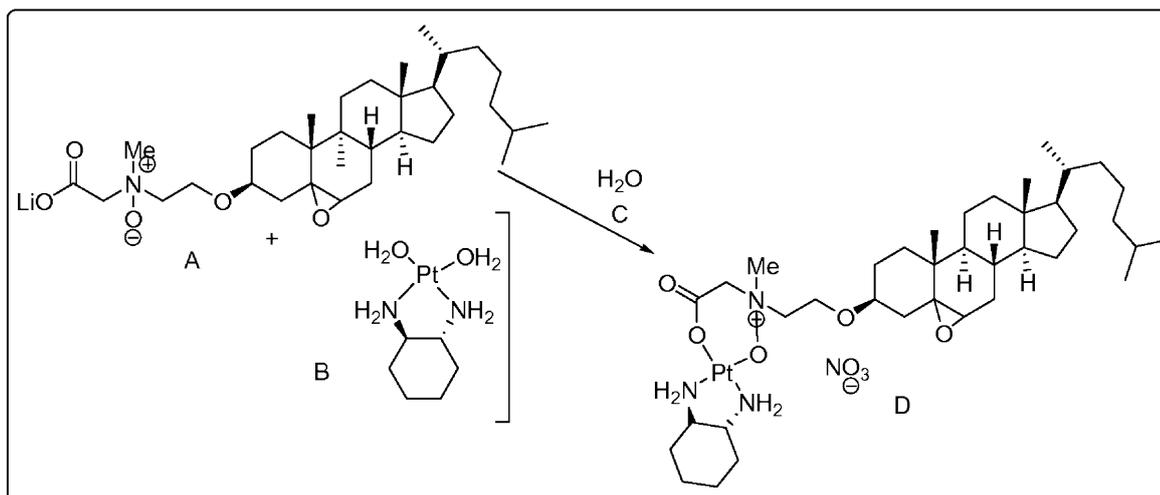
50mL一つ口R.Bフラスコ中でN-オキシド中間体A(100mg、0.188mmol)を無水THF/H₂O(4mL)に0℃で取り込んだ。この冷却溶液にLiOH.H₂O(8mg、0.188mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応をTLCを使用してモニタリングした。完了後、反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去した。残渣を水10mLで希釈し、DCMおよび酢酸エチルで洗浄した。

40

【0376】

工程9

10-148_02の合成



10

【 0 3 7 7 】

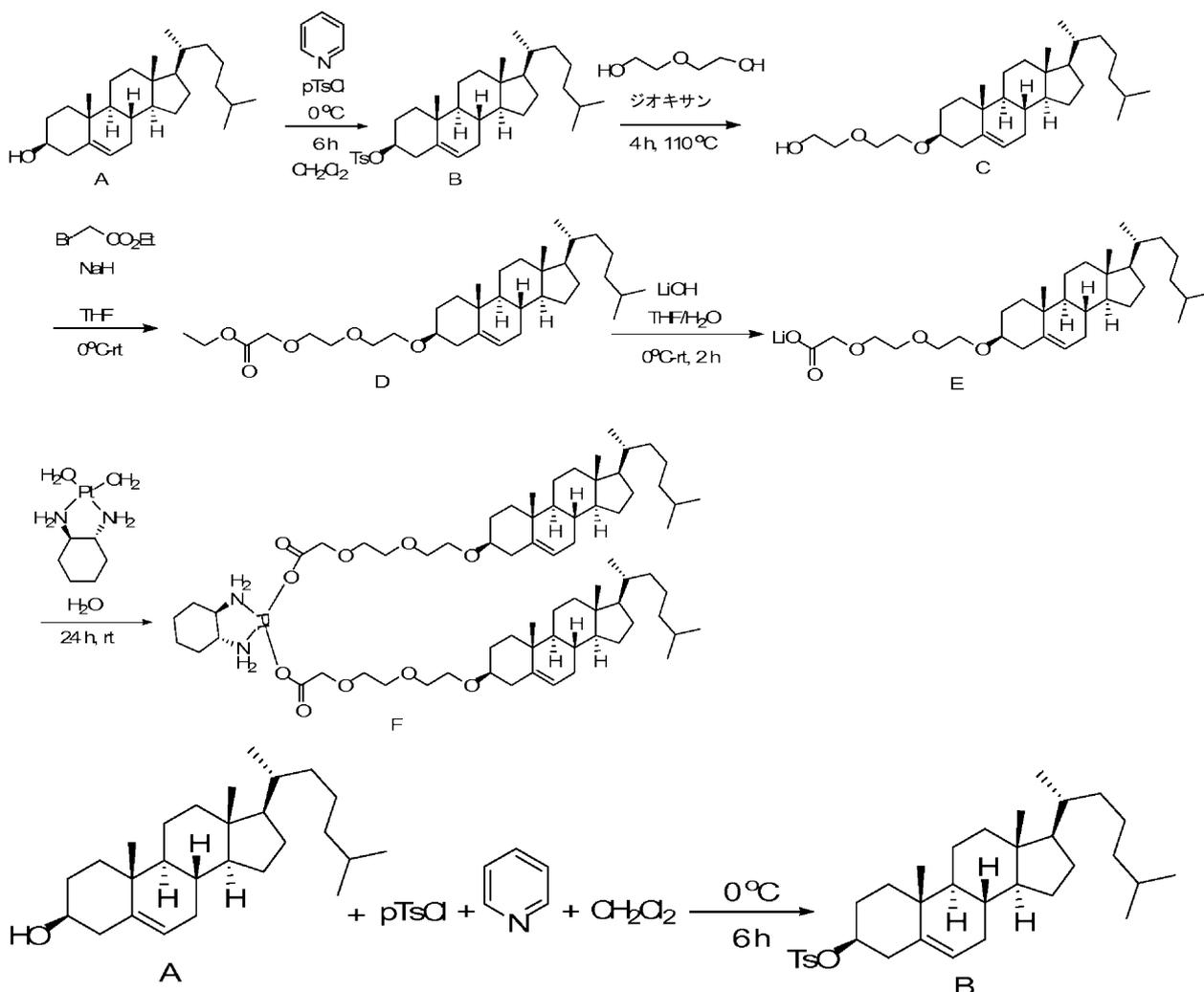
実験手順

50mL一ツ口RBF中でアクア化DACH白金(70mg、0.188mmol、10mg/mL溶液)を取り込んだ。上記溶液にリガンドA(100mg、0.188mmol)の水10mL溶液を滴下した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を遠心分離して析出物を分離した。析出物を水で2回(10mL)洗浄し、凍結乾燥させて10-148_01を得た。

20

【 0 3 7 8 】

10-183_01の合成



30

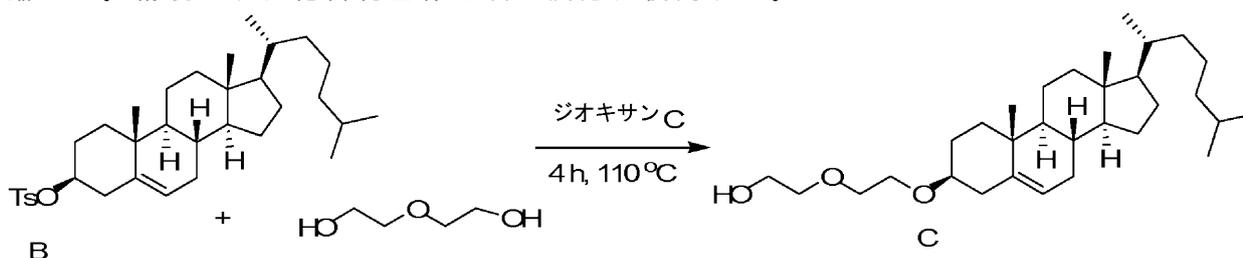
40

【 0 3 7 9 】

実験手順

50

コレステロールA(5g、12.93mmol)のCH₂Cl₂(35mL)中氷冷溶液にピリジン(5.22mL)を加え、15分間攪拌した。この溶液に塩化p-トルエンスルホニルB(6.15g、32.31mmol)を加え、0で6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物をCHCl₃(20mL)で希釈し、1N HCl(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。精製せずに化合物全体を次の反応に使用する。

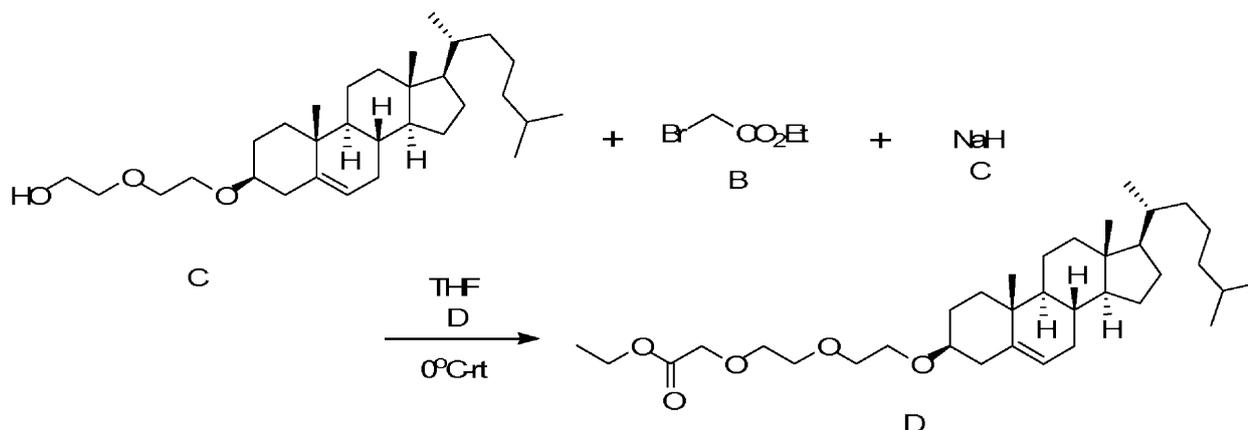


10

【0380】

実験手順

トシル化コレステロールA(10g、18.49mmol)のジオキサン(30mL)溶液にジエチレングリコール(10mL)を加え、4時間還流させた。TLCを点検した。完了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、カラムを実行した。(収率38%)



20

30

【0381】

実験手順

100mL-つ口RBF中でNaH(594mg)をTHF(10mL)に窒素雰囲気下で取り込んだ。反応液を氷浴下で0に冷却し、そこにC(2.35g、4.95mmol)のTHF(15mL)溶液をゆっくりと加えた。得られた溶液を1時間攪拌し、プロモ酢酸エチルをゆっくりと加え、室温で6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を0に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、化合物をカラムクロマトグラフィーで精製した。(収率46%)

¹H NMR(CDCl₃): 0.66(s), 0.81-2.41 (m), 3.2(br,

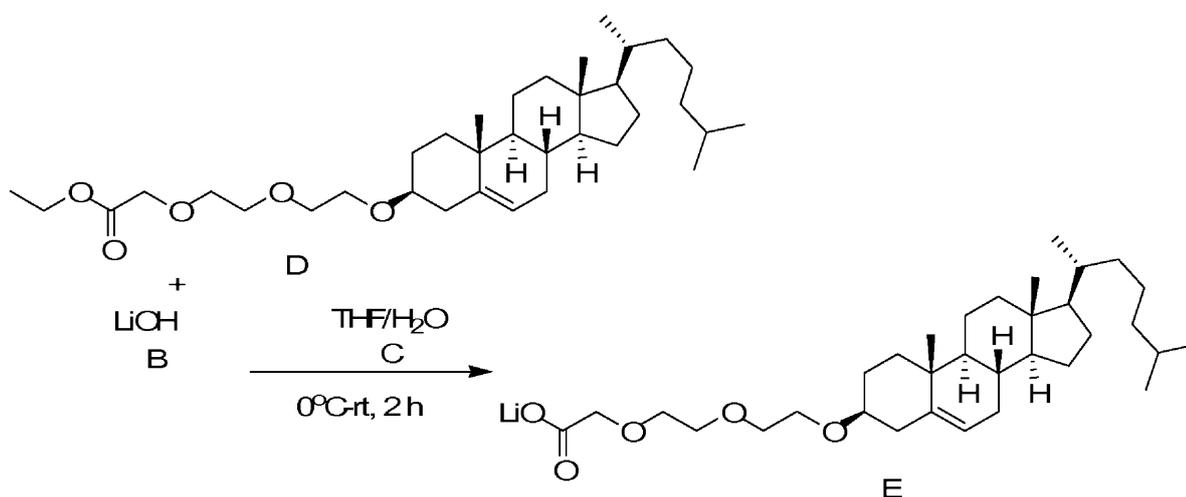
s), 3.6-3.8(m), 4.36(s), 5.33(s) ¹³C NMR(CDCl₃): 11.83, 18.68, 19.34, 21.03, 22.53, 22.39,

23.79, 24.26, 27.58, 28.21, 29.67, 31.84, 31.91, 35.35, 36.15, 36.82, 37.15, 38.89, 39.68,

39.75, 42.28, 50.12, 56.11, 56.73, 67.01, 68.76, 70.11, 70.95, 71.41, 79.64, 121.67, 140.74,

172.69

40



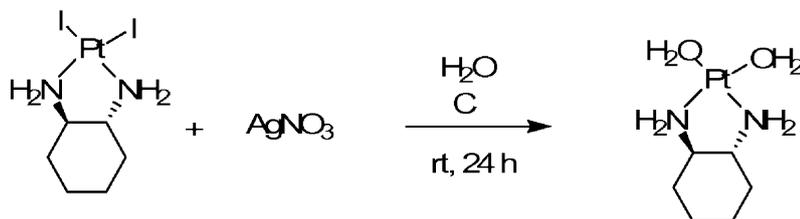
10

【0382】

実験手順

100mL一つ口RBF中でエステルD(0.15g、0.28mmol)をTHF/H₂O(3:1)2mLに取り込み、氷浴下で0℃に冷却した。この氷冷溶液にLiOH(12mg、0.28mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物からTHFをロータリーエバポレーターで除去した。クロロホルムを反応混合物に加えた。化合物を水で抽出した。次に、ロータリーエバポレーター処理後、反応混合物全体を次の反応に使用した。

20

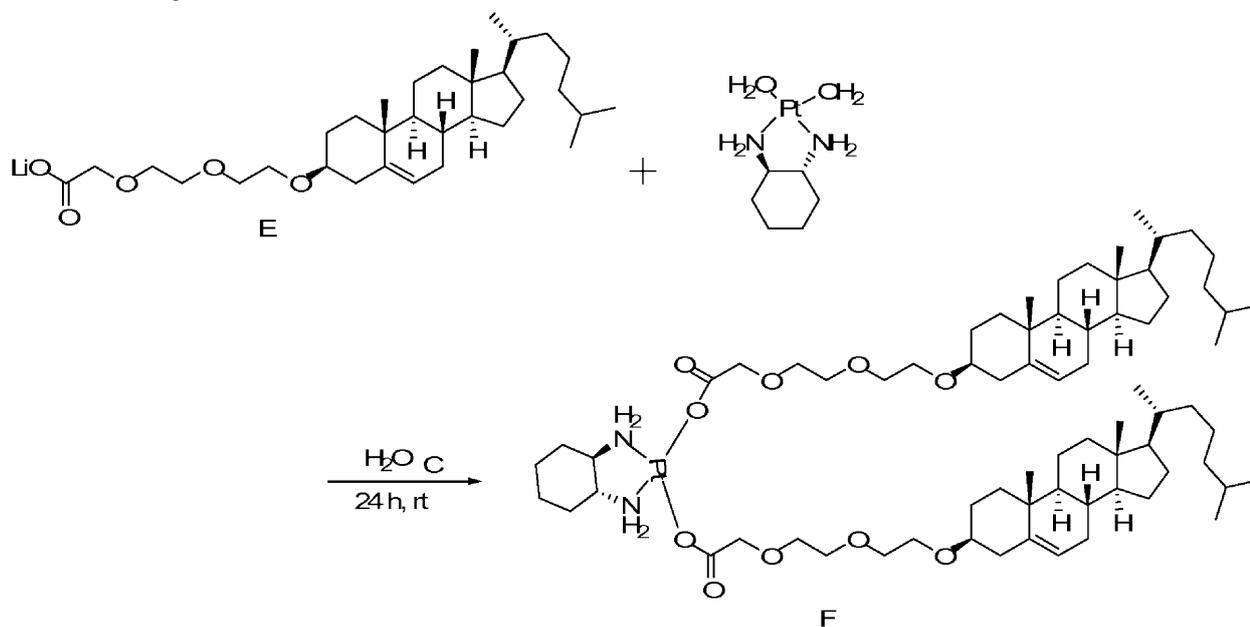


【0383】

実験手順

50mL一つ口RBF中でDACH白金(78mg、0.139mmol)をHPLC水5mLに取り込んだ。上記溶液に硝酸銀(47mg、0.278mmol)を加えた。得られた溶液を光からの保護下、室温で攪拌した。24時間後、AgI析出物を濾過した。濾液を次の工程に使用した。

30



40

【0384】

実験手順

100mL一つ口RBF中で塩E(150mg、0.263mmol)をHPLC水40mLに取り込み、得られた溶液を

50

室温で5分間攪拌し、この溶液にDACH(OH)₂白金Bを加え、それを光からの保護下、室温で24時間攪拌した。析出物を濾紙を通じて濾過し、HPLC水、HPLCメタノール、およびHPLCアセトンで同時に洗浄し、乾燥させた。(収率45%)

ESIMS m/z = 1395.7 [M + Na]⁺ for C₇₂H₁₂₄N₂O₁₀P ¹H NMR: (500 MHz,

CDCl₃): 5.96(bs), 5.32(s), 4.96(bs), 3.92(q), 3.61(s), 3.15(m), 2.57(m), 2.37(m), 2.21(t),

1.91(m), 1.48(m), 1.32(m), 1.24(m), 1.11(m), 0.98(s), 0.90(d), 0.85(dd), 0.66(s) ppm. ¹³C

NMR(500 MHz, CDCl₃): 177.22, 140.86, 121.56, 79.58, 70.70, 70.37, 70.31, 70.07, 67.26,

62.24, 56.75, 56.17, 50.15, 42.30, 39.77, 39.50, 39.08, 37.23, 36.85, 36.18, 35.79, 32.04,

31.94, 31.88, 28.36, 28.22, 27.98, 24.62, 24.28, 23.85, 22.79, 22.54, 21.06, 19.38, 18.71,

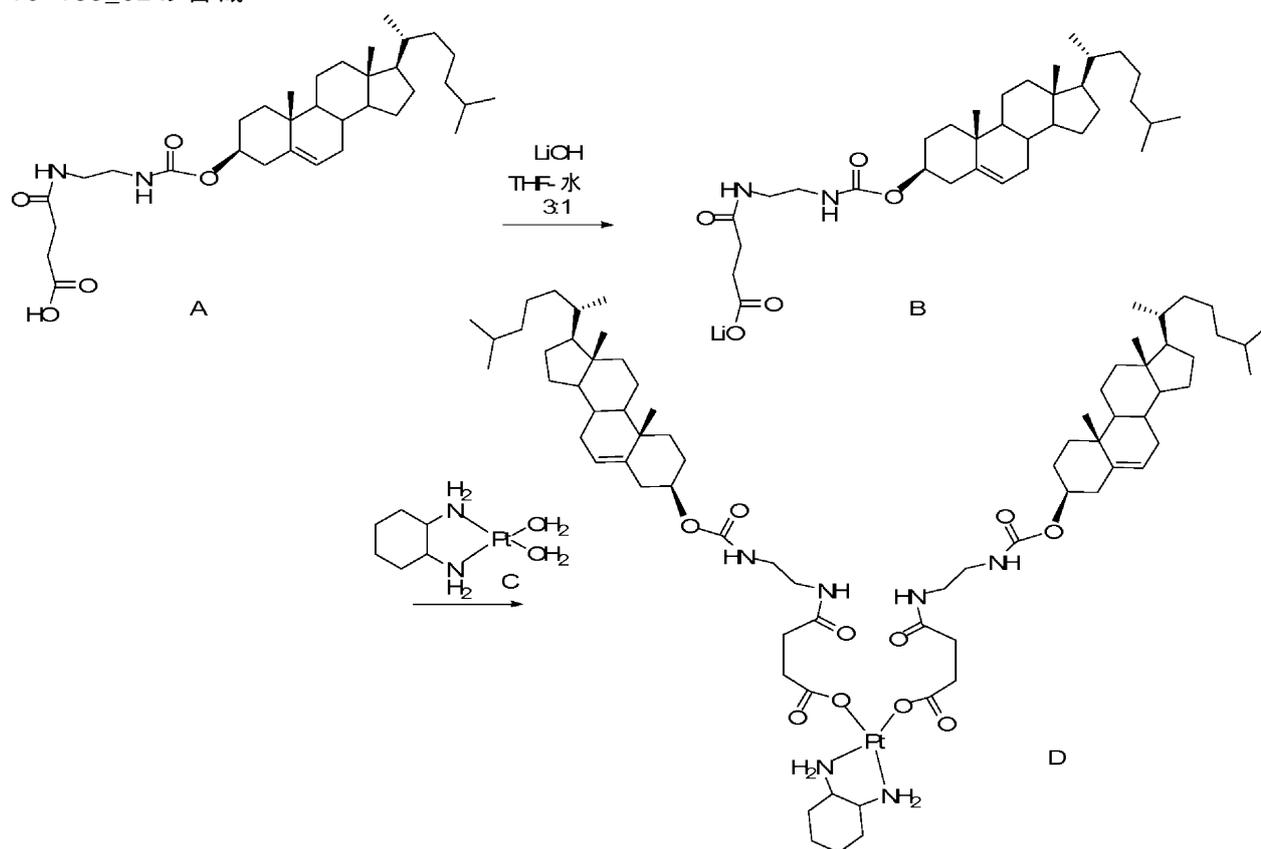
11.85 ppm. IR: 418(w), 668(br, s), 749(m), 1110(s), 1260(s), 1640(s), 2064(w), 2933(m),

3446(br, s)

10

【 0 3 8 5 】

10-183_02の合成

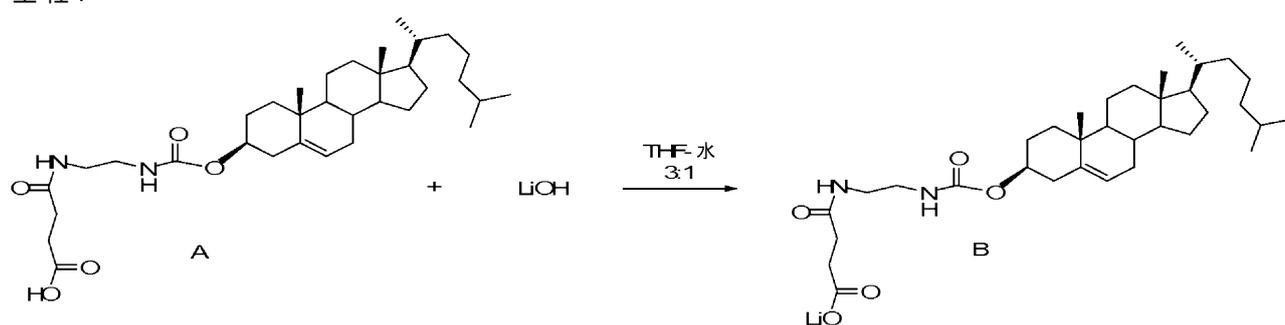


20

30

【 0 3 8 6 】

工程1



40

50

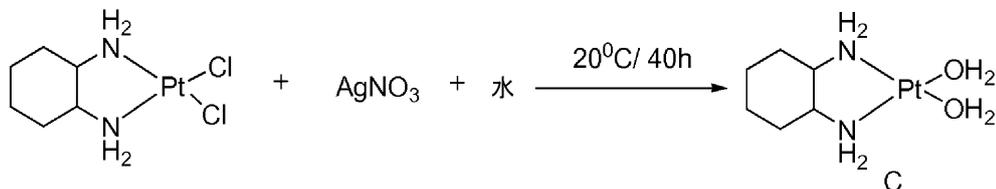
【0387】

実験手順

A(参考文献PNAS; 109, 2012; 11294と同じ手順に従った)(200mg、0.349mmol)をTHF 2.5 mLおよび水0.8mLに溶解させた。そこにLiOH 16mgを加え、室温で24時間攪拌した。白色懸濁液が出現した。THFを減圧蒸発させ、水40mLを加えて白色残渣を溶解させた。水溶液をククロホルムで洗浄した。水層を次の工程に使用した。

【0388】

工程2



10

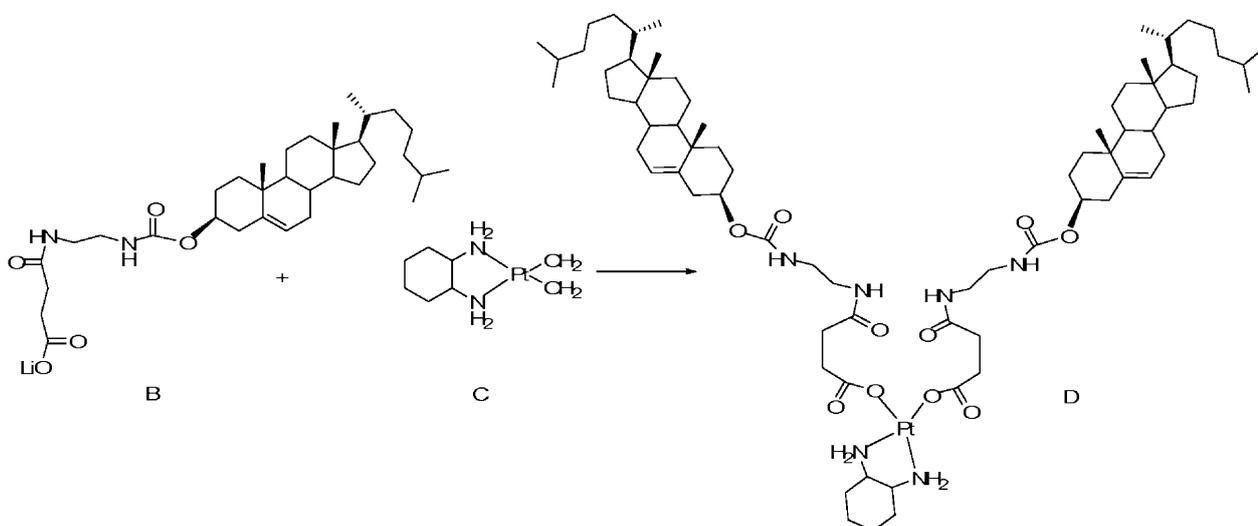
【0389】

実験手順

シクロヘキシルジアミン白金-ジクロリド0.17mmol、硝酸銀0.34、および水7mLを25mL R Bに加え、室温で48時間攪拌した。溶液を遠心分離し(4,000rpm; 10分)、白色析出物をシリンジフィルター(25mm/0.20 μm)を通じて濾過した。水2mLで洗浄した。濾液を次の工程に使用した。

【0390】

工程3



30

【0391】

実験手順

化合物B(0.26mmol)の水20ml溶液をC(0.13mmol)の水(10ml)溶液に滴下した。反応を室温で20時間続けた。白色析出物を濾別した。残渣を水(10ml)で洗浄してDを白色粉末として得た。

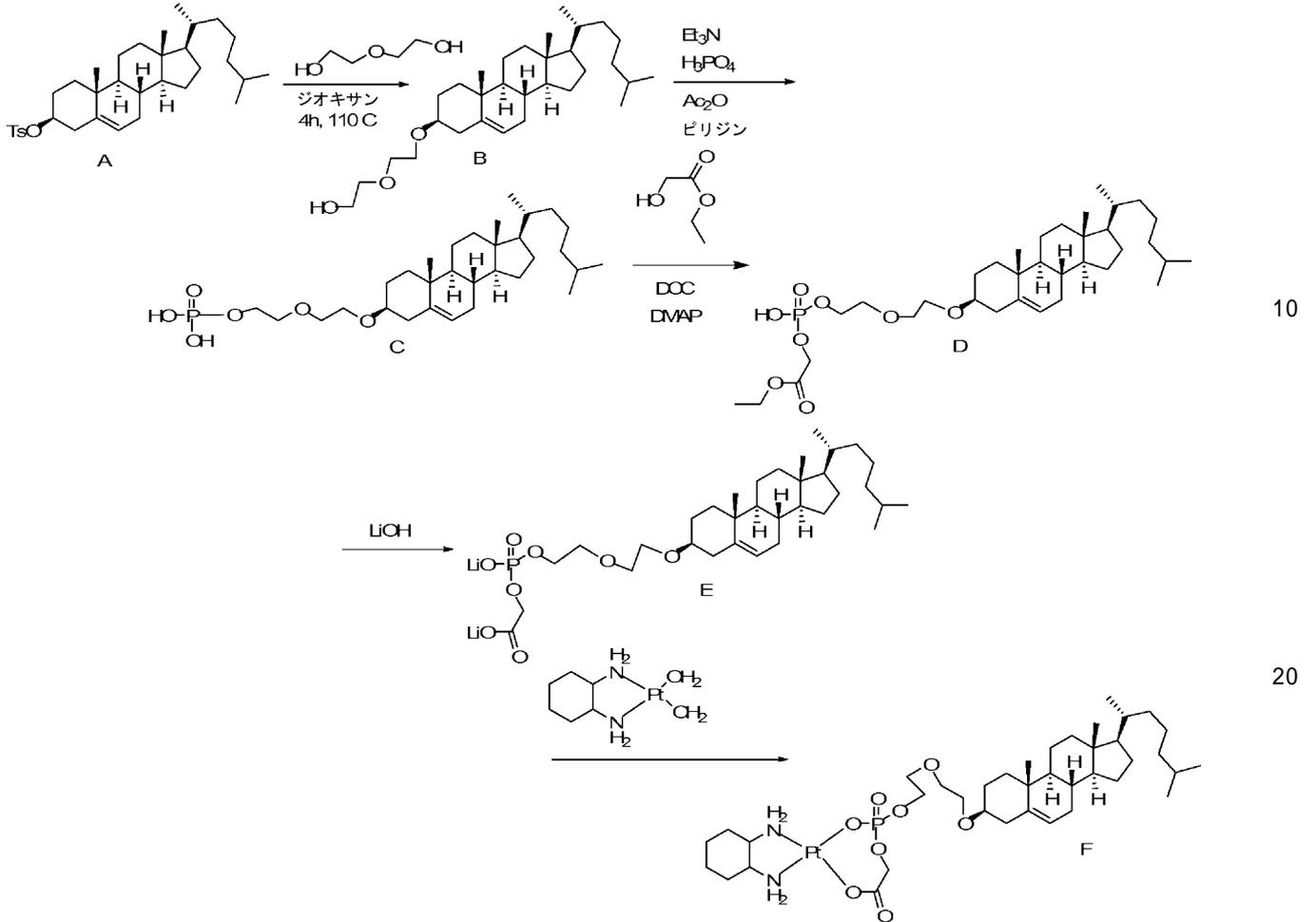
40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$: 0.66(s), 0.84- 2.5(br, m), 3.32(br, d), 4.45(br, s), 5.34(br, s) $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ NMR: 11.68, 18.53, 19.15, 20.89, 22.36, 22.62, 23.7, 24.12, 24.32, 27.84, 28.02, 29.53, 35.65, 36.03, 36.41, 38.36, 38.42, 39.27, 39.36, 39.58, 40.27, 42.16, 49.56, 49.88, 56.02, 56.55, 62.44, 74.46, 122.42, 139.63, 156.91, 174.20, 180.89 ESIMS: 1475.4 (M+Na) IR: 418(m), 584(m), 799(s), 1027(m), 1260(s), 1454(m), 1535(s), 1643(s), 1700(br, s), 2928(s), 3418(br, s)

【0392】

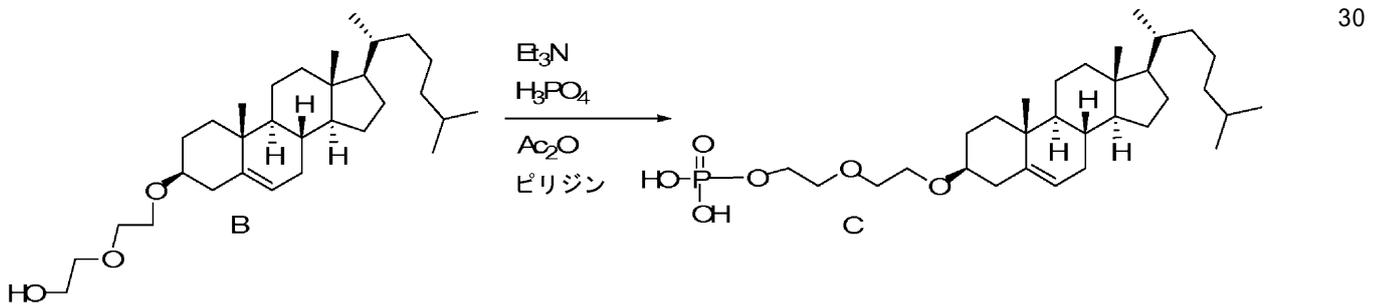
50

10-147_02の合成



【0393】

10-147_02の合成



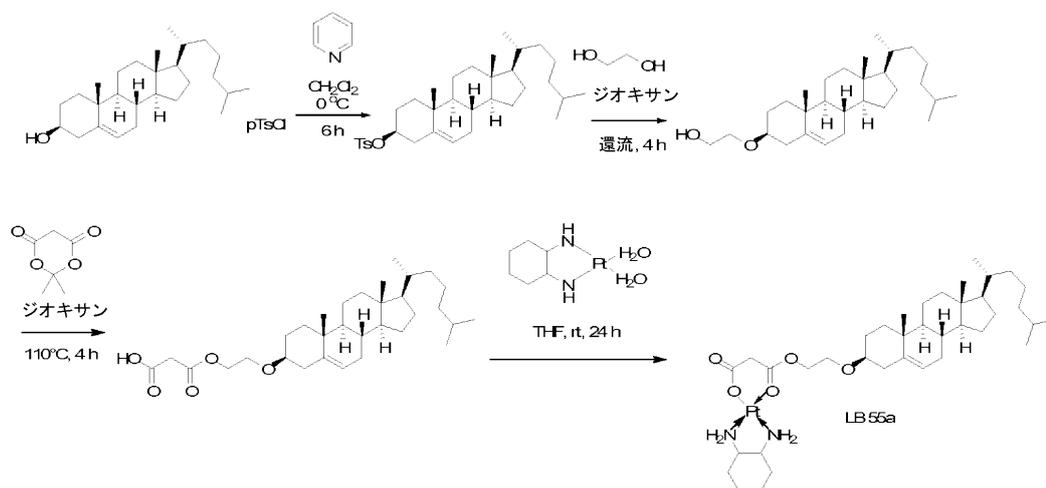
【0394】

実験手順

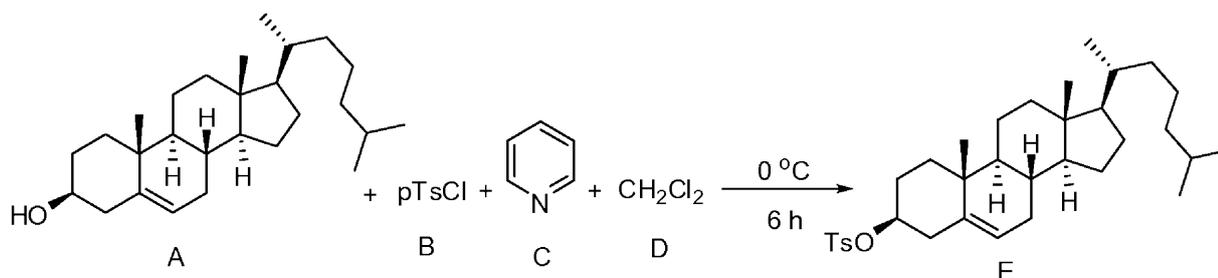
化合物B(合成は化合物10-183_01の調製に記載)(1mmol)、リン酸(1mmol)、ピリジン(5mmol)、およびトリエチルアミン(2mmol)を丸底フラスコ(RBF)に加え、透明溶液が出現するまで攪拌する。無水酢酸(2mmol)を滴下し、反応混合物を80℃で3時間攪拌する。室温に冷却し、水を加える。化合物をジエチルエーテルで抽出し、減圧濃縮して化合物Cを得る。Fを得るための反応の残りは10-180_01の合成について記載のものと同様である。

【0395】

10-173_01の合成



10

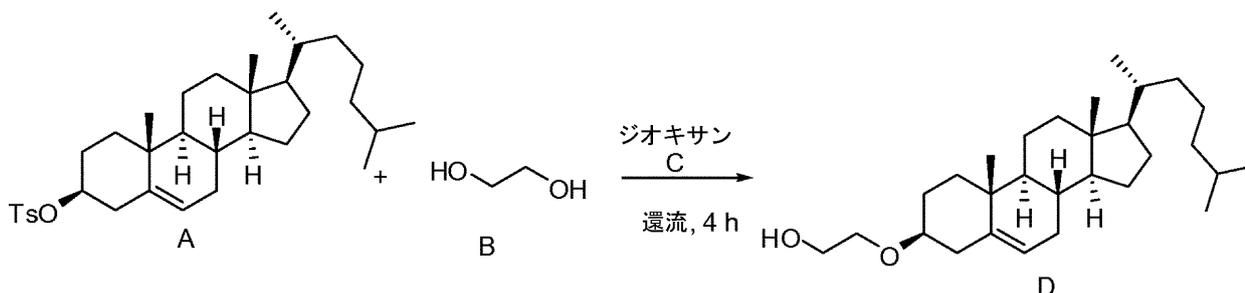


20

【0396】

実験手順

コレステロールA(5g、12.93mmol)の CH_2Cl_2 (35mL)中氷冷溶液にピリジン(5.22mL)を加え、15分間攪拌した。この溶液に塩化p-トルエンスルホニルB(6.15g、32.31mmol)を加え、0で6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を CHCl_3 (20mL)で希釈し、1N HCl(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。精製せずに化合物全体を次の反応に使用する。



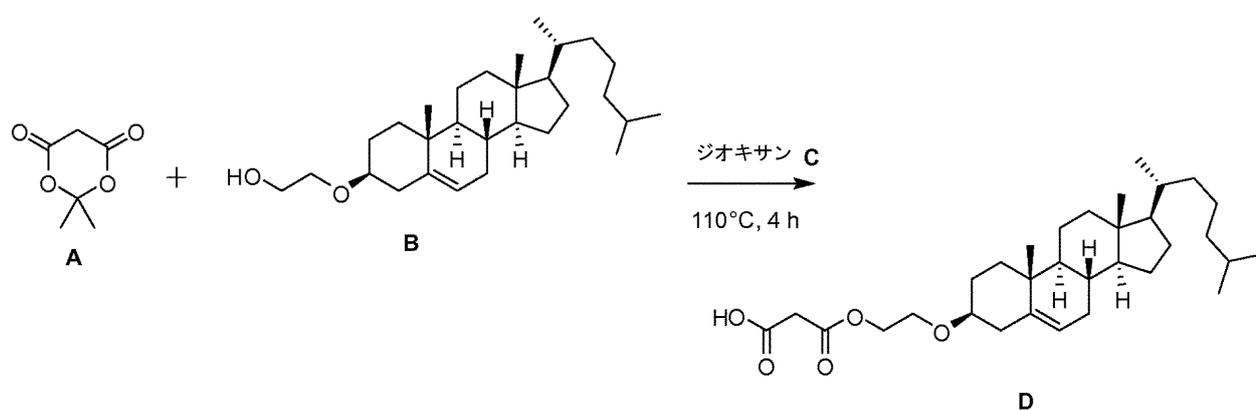
30

【0397】

実験手順

トシル化コレステロールA(10g、0.018mol)のジオキサン(25mL)溶液にエチレングリコール(15mL)を加え、4時間還流させた。TLCを点検した。完了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水(3X50mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮し、それをシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。(収率 = 37%)

40



10

【 0 3 9 8 】

実験手順

化合物B(1829mg、4.25mmol)およびメルドラム酸A(612mg、4.25mmol)の無水1,4-ジオキサン(40mL)中混合物を110 で4時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチルおよび水によって分配した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮し、それをシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。(収率 = 26%)

 ^1H NMR(500

MHz, CDCl_3): 5.33(s), 4.26(s), 3.68(s), 3.42(s), 3.17(s), 2.32(d), 2.17(s), 1.99(m), 1.86(m),

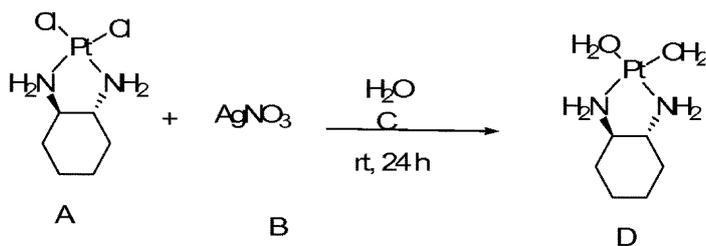
20

1.48(m), 1.33(m), 1.24(m), 1.11(m), 0.98(m), 0.90(m), 0.85(m), 0.66(s) ppm. ^{13}C NMR(500

MHz, CDCl_3): 169.85, 167.25, 140.57, 121.84, 79.70, 65.43, 65.27, 56.73, 56.13, 50.13,

42.29, 40.48, 39.74, 39.49, 38.86, 37.13, 36.80, 36.16, 35.76, 31.91, 31.85, 29.67, 28.21,

27.98, 24.26, 23.80, 22.79, 22.54, 21.04, 19.33, 18.89, 11.84 ppm

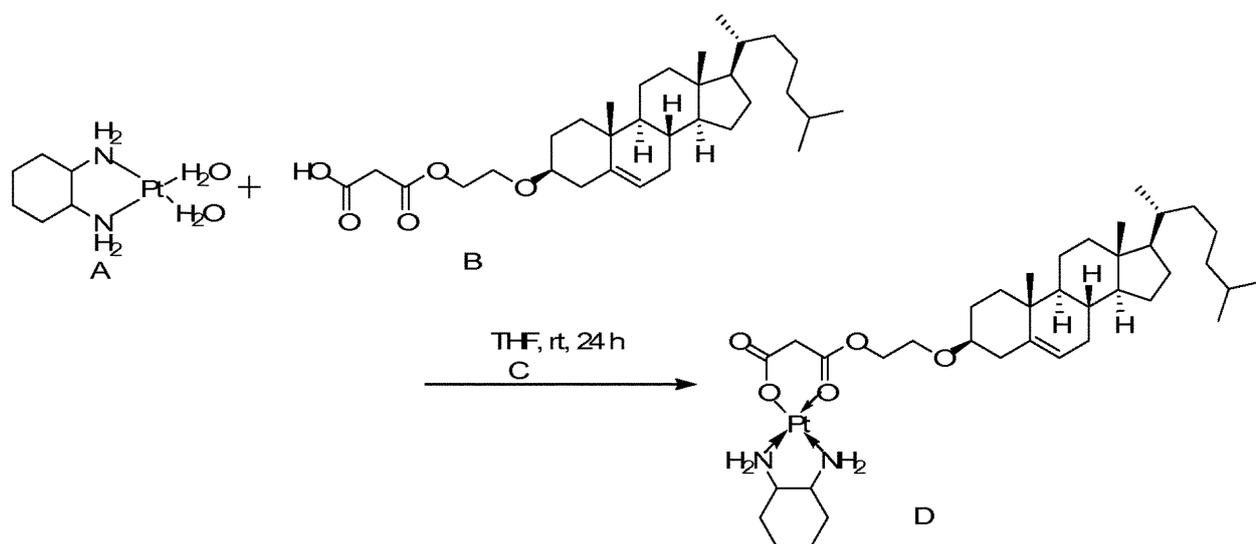


30

【 0 3 9 9 】

実験手順

50mL一つ口RBF中でDACH白金A(100mg、0.263mmol)をHPLC水10mLに取り込んだ。上記溶液に硝酸銀(89mg、0.526mmol)を加えた。得られた溶液を光からの保護下、室温で攪拌した。24時間後、 AgCl 析出物を濾過した。濾液を次の工程に使用した。



【0400】

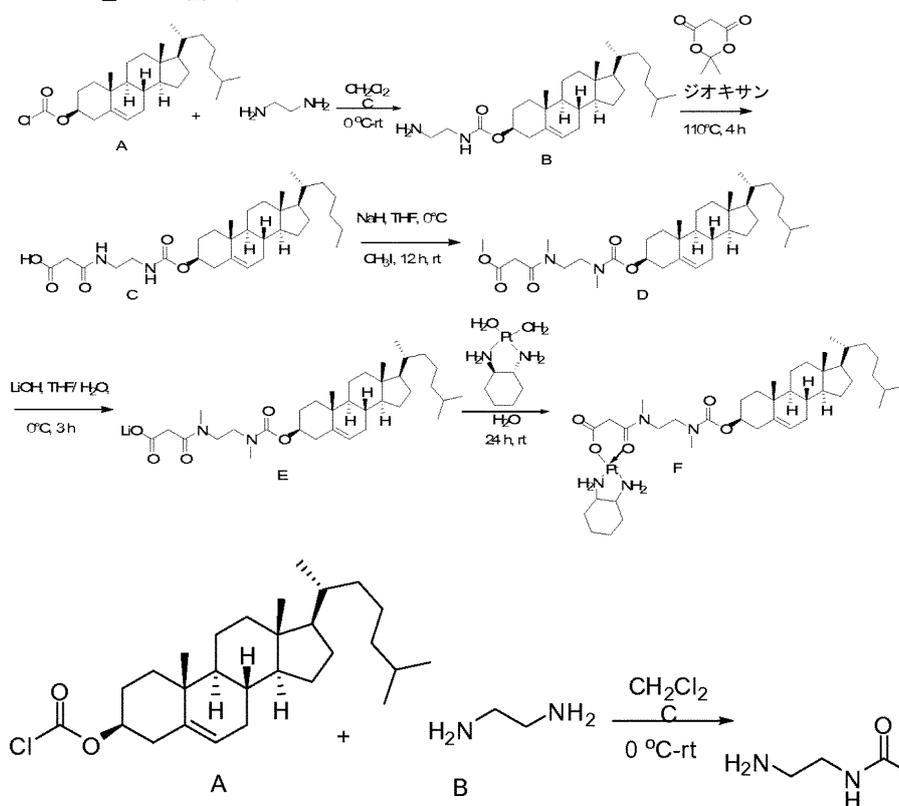
実験手順

50mL一つ口RBF中で酸B(136mg、0.263mmol)を乾燥THF 15mLに取り込んだ。上記溶液にDA CH(OH)₂白金A(95mg、0.263mmol)を光からの保護下で滴下し、24時間攪拌した。次にTHF全体を蒸発させた。析出物を濾過し、水部分を凍結乾燥させた。ESIMS (M 824)

20

【0401】

10-173_03の合成

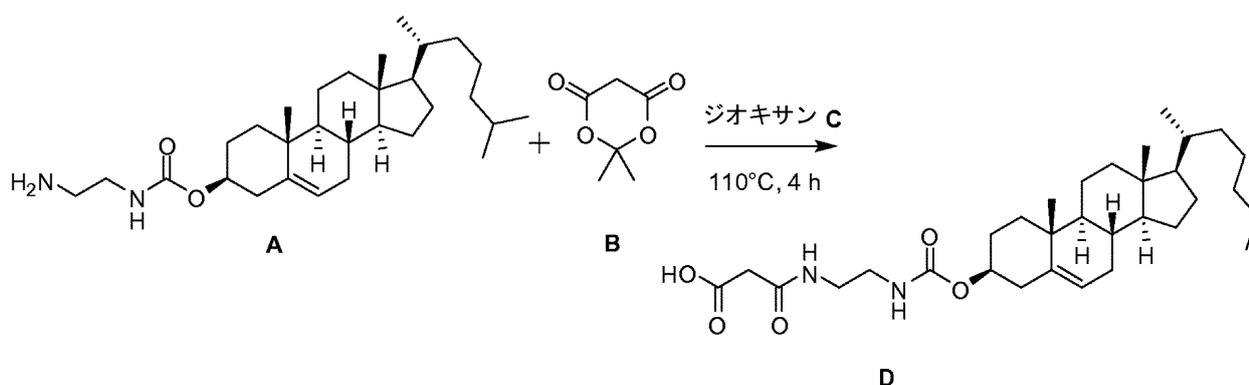


【0402】

実験手順

エチレンジアミンB(22.2mL)のDCM 40mL中氷冷溶液に化合物A(5g)のDCM(50mL)溶液を45分かけて滴下し、同温で1時間攪拌し、室温でさらに20時間放置した。TLCを点検し、反応の完了後、水(4x100mL)で反応停止させ、有機層をDCM(2x50mL)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。収率90%。

40

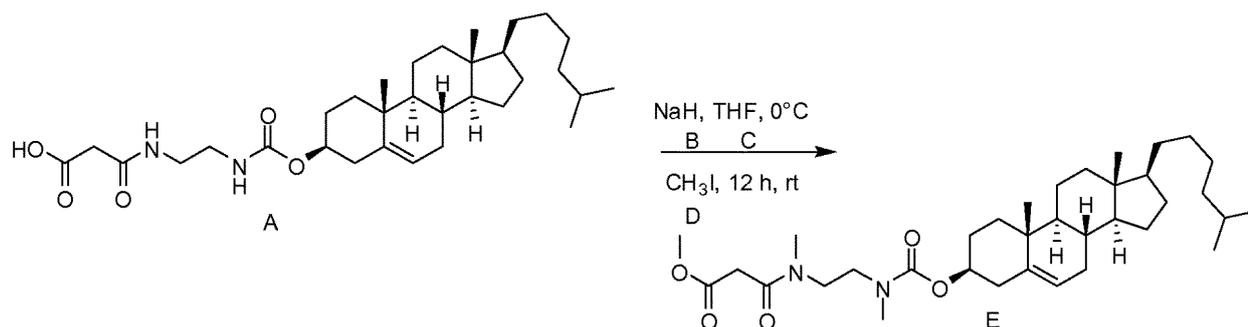


10

【0403】

実験手順

化合物A(2.74g、5.8mmol)およびメルドラム酸A(661mg、5.8mmol)の無水1,4-ジオキサン(20mL)中混合物を110 で4時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチルおよび水によって分配した。有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮した。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。収率50%。



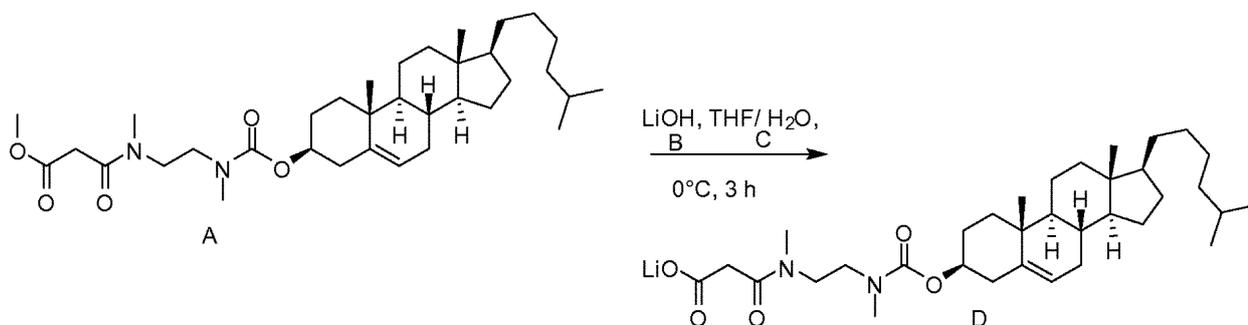
20

【0404】

実験手順

50mL一つ口R.B中で水素化ナトリウム(620mg、15.516mmol)をTHF(5mL)に窒素雰囲気下で取り込んだ。反応混合物を氷浴下で0 に冷却し、コレステロールA(2.82g、5.172mmol)のTHF(10mL)溶液を反応混合物に10分かけて滴下し、30分間攪拌した。この溶液にヨウ化メチル(2.42g、15.516mmol)をゆっくりと加え、室温で6時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を0 に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステルEを収率40%で得た。

30



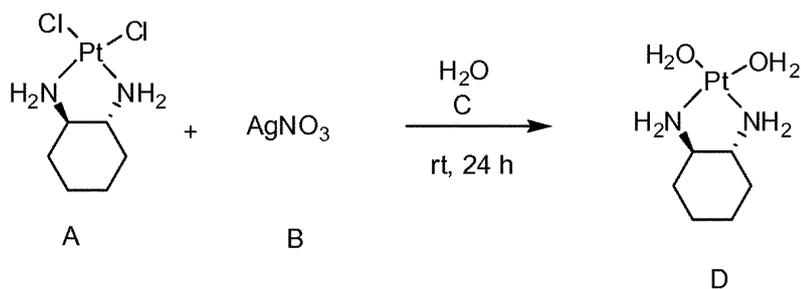
40

【0405】

実験手順

50mL一つ口RBF中でエステルA(0.154g、0.263mmol)をTHF/ H_2O (3:1)2mLに取り込み、氷浴下で0 に冷却した。この氷冷溶液にLiOH B(11mg、0.263mmol)を加え、室温で3時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物からTHFをロータリーエバポレーターで除去した。クロロホルムを反応混合物に加えた。化合物を水で抽出した。次に、ロータリーエバポレーター処理後、反応混合物全体を次の反応に使用した。

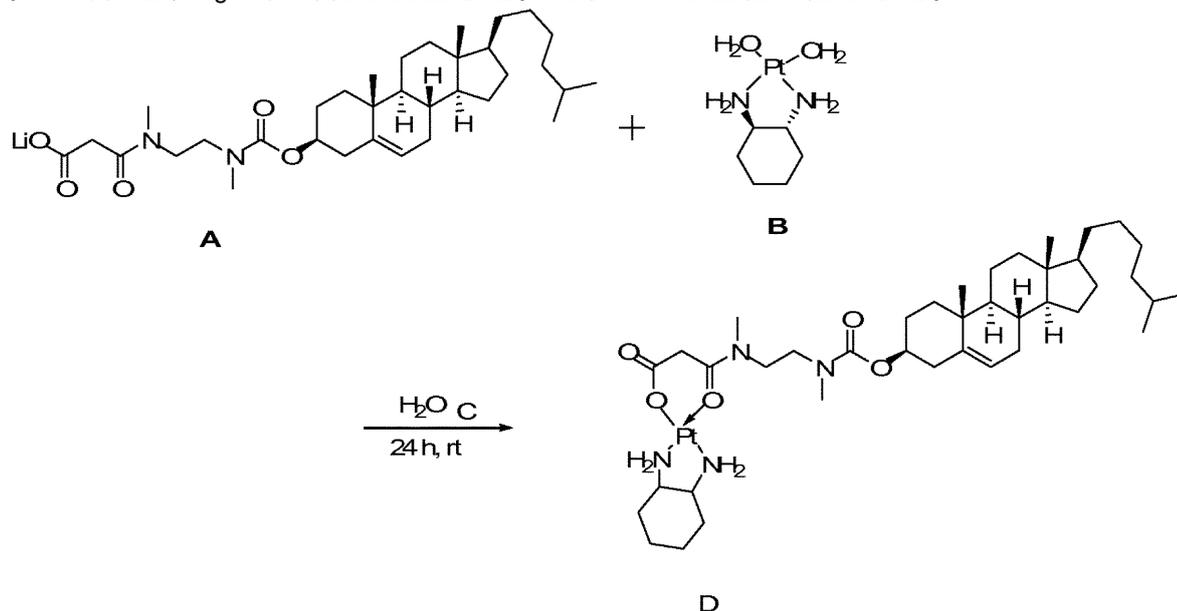
50



【0406】

実験手順

50mL一つ口RBF中でDACH白金A(100mg、0.263mmol)をHPLC水10mLに取り込んだ。上記溶液に硝酸銀(88mg、0.526mmol)を加えた。得られた溶液を光からの保護下、室温で攪拌した。24時間後、AgCl析出物を濾過した。濾液を次の工程に使用した。



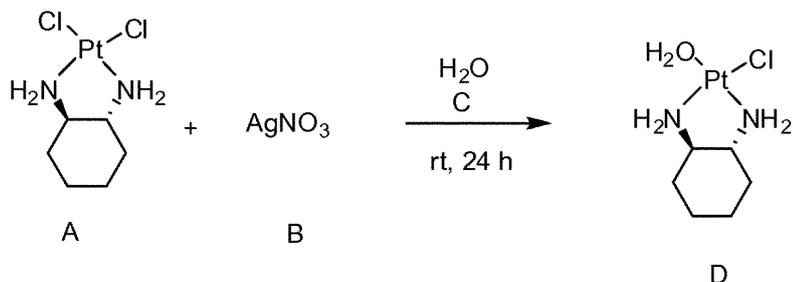
【0407】

実験手順

100mL一つ口RBF中で酸A(154mg、0.263mmol)をHPLC水20mLに取り込み、得られた溶液を室温で5分間攪拌し、この溶液にDACH(OH₂)₂白金Bを加え、それを光からの保護下、室温で24時間攪拌した。析出物を濾紙を通じて濾過し、HPLC水、HPLCメタノール、およびHPLCアセトンで同時に洗浄し、乾燥させた。(収率47%)

【0408】

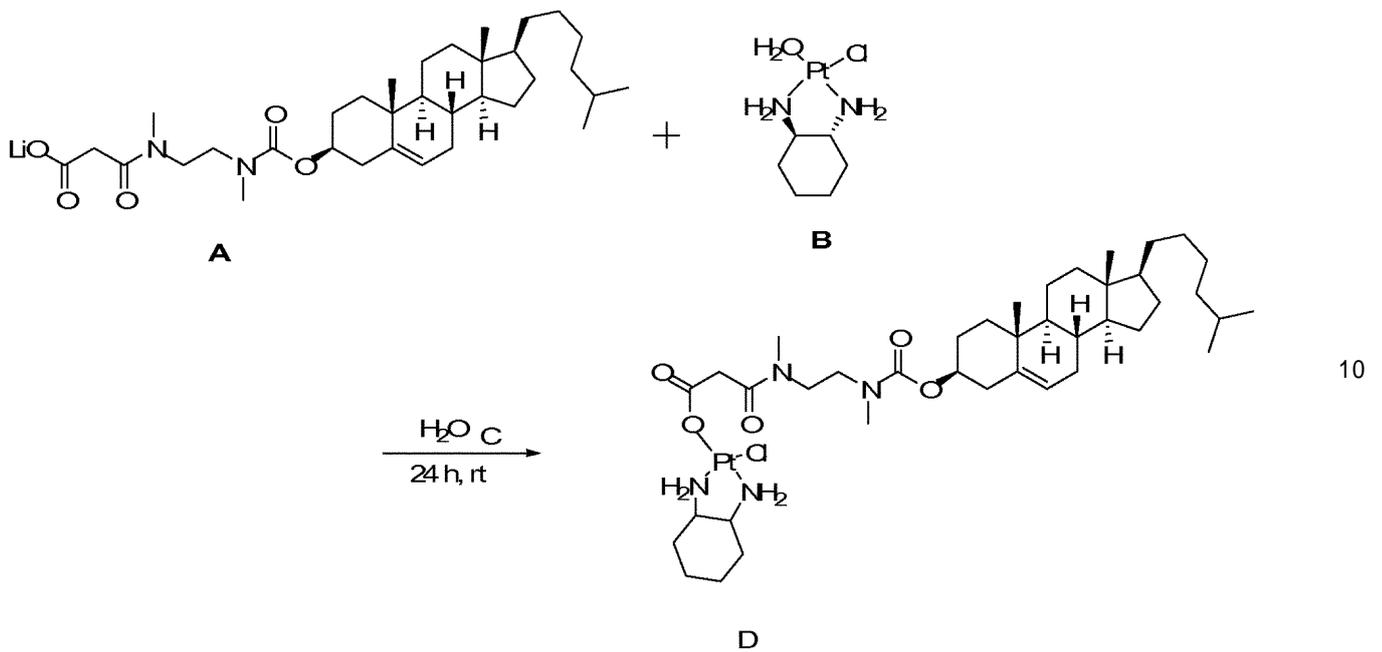
10-176_01の合成



【0409】

実験手順

50mL一つ口RBF中でDACH白金A(100mg、0.263mmol)をHPLC水20mLに取り込んだ。上記溶液に硝酸銀(44mg、0.263mmol)を加えた。得られた溶液を光からの保護下、室温で攪拌した。24時間後、AgCl析出物を濾過した。濾液を次の工程に使用した。



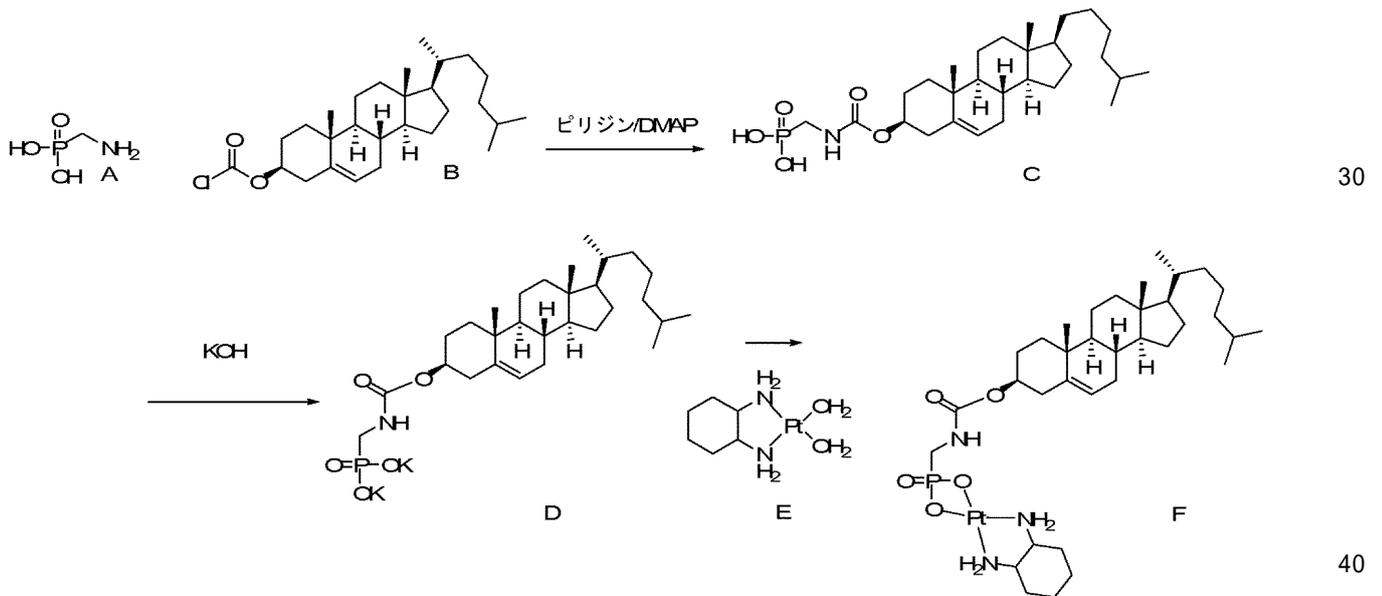
【0410】

実験手順

100mL一つ口RBF中で酸A(LB 55cと同じリガンド)(154mg、0.263mmol)をHPLC水20mLに取り込み、得られた溶液を室温で5分間攪拌し、この溶液にDACH(OH₂)₂白金B(0.263mmol)を加え、それを光からの保護下、室温で24時間攪拌した。析出物を濾紙を通じて濾過し、HPLC水、HPLCメタノール、およびHPLCアセトンで同時に洗浄し、乾燥させた。(収率40%)

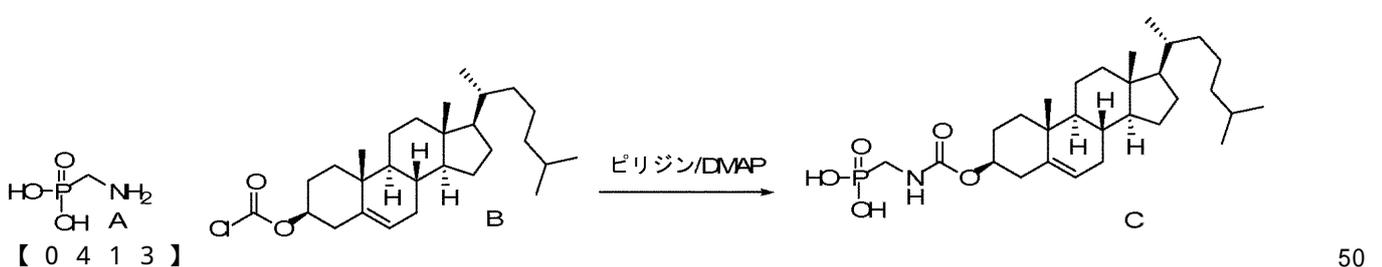
【0411】

10-179_01の合成



【0412】

工程1



【0413】

10

20

30

40

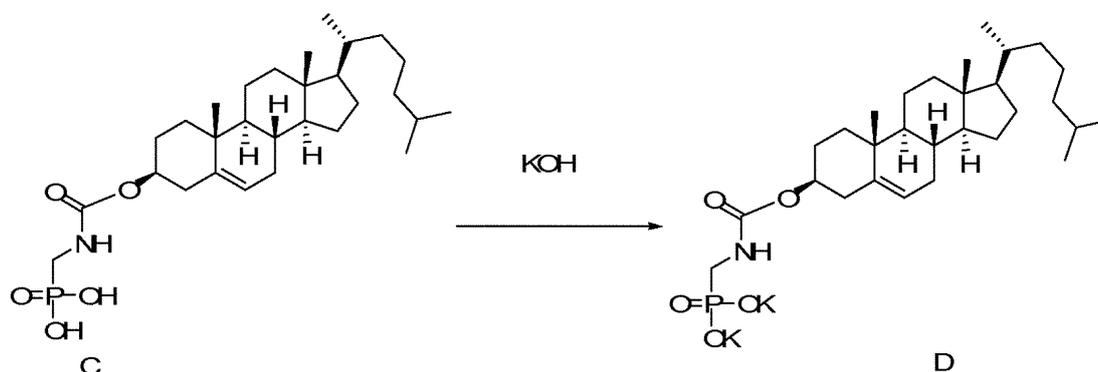
50

実験手順

50mL一つ口RBF中でアミノメチルホスホン酸A(0.77mmol)を乾燥ピリジン2mLと混合する。コレステロール(0.77mmol)およびDMAP(0.77mmol)を混合物に加え、得られた溶液を室温で16時間攪拌する。得られた溶液を希硫酸で酸性化し、化合物Cをクロロホルム洗浄によって抽出する。

【0414】

工程2



10

【0415】

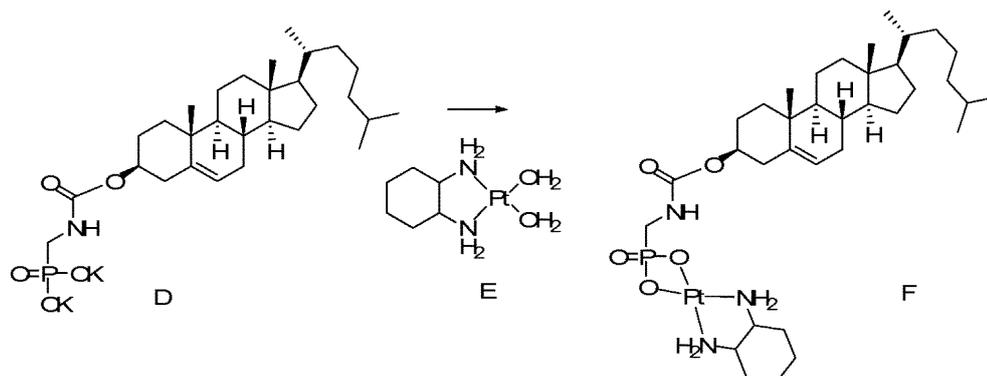
実験手順

25mL一つ口RBF中でC(0.13mmol)をTHF 1mLに取り込む。この溶液にKOH(0.26mmol)の水1mL溶液を0 で加える。直ちに析出物が出現する。水2mlを加えて析出物を溶解させ、得られた溶液を室温で2時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムで洗浄し、水層を次の工程に使用する。

20

【0416】

工程3



30

【0417】

実験手順

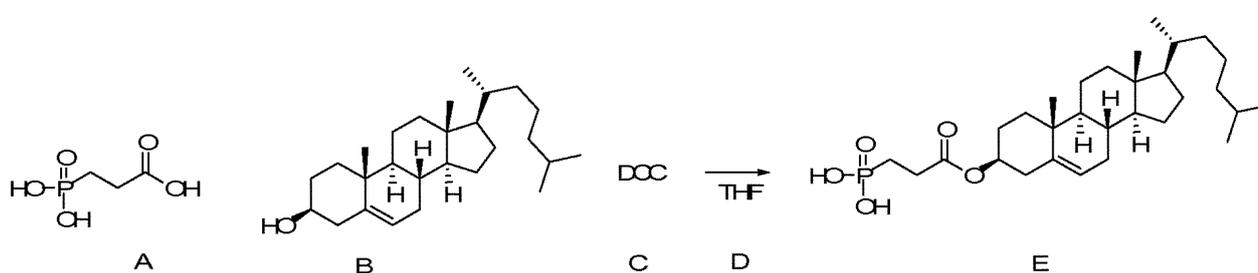
50mL一つ口RBF中でE(0.13mmol)を水5mLに取り込む。D(0.13mmol)の水15mL溶液を室温に加え、得られた溶液を室温で24時間攪拌する。反応中に白色析出物が形成される。反応混合物を遠心分離し、析出物を水で洗浄した後、凍結乾燥させてFを白色粉末として得る。

40

【0418】

10-179_02の合成

工程1



50

【0419】

実験手順

50mL一つ口RBF中でホスホプロピオン酸A(0.77mmol、119mg)を乾燥THF 5mLに取り込んだ。コレステロール(200mg、0.52mmol)およびDCC(160mg、0.77mmol)を0 で加え、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。反応中に白色析出物が形成された。白色析出物を濾別し、THF 5mlで洗浄した。溶媒を蒸発させ、ヘキサンで洗浄して生成物を白色粉末150mgとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.67- 2.66 (m), 4.22(s), 5.36(s), 8.18(br, s). ^{13}C

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 11.83, 18.74, 19.23, 21.04, 22.55, 22.81, 23.97, 24.28, 24.71, 27.43, 28.00,

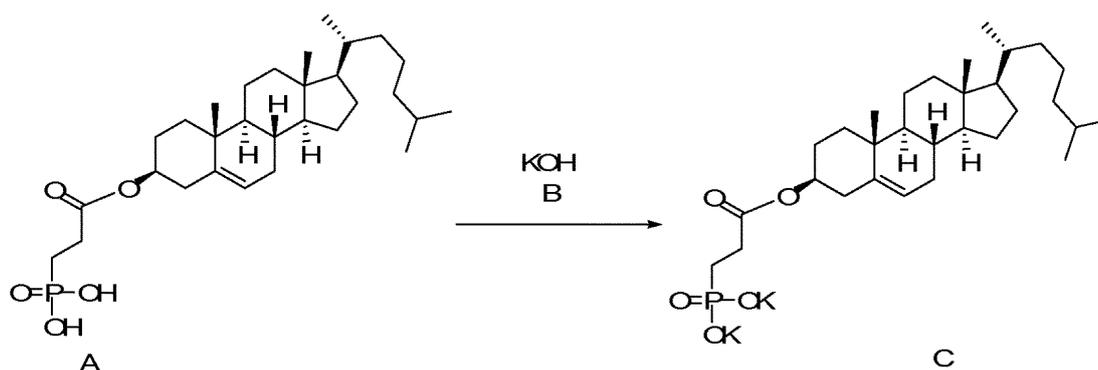
10

28.24, 29.84, 31.82, 31.94, 33.32, 35.85, 36.21, 36.39, 36.96, 39.49, 39.73, 40.13, 42.31,

49.96, 56.23, 56.67, 122.88, 139.48, 176.78(d) ESIMS(-ve mode): 521.3(M-H)

【0420】

工程2



20

【0421】

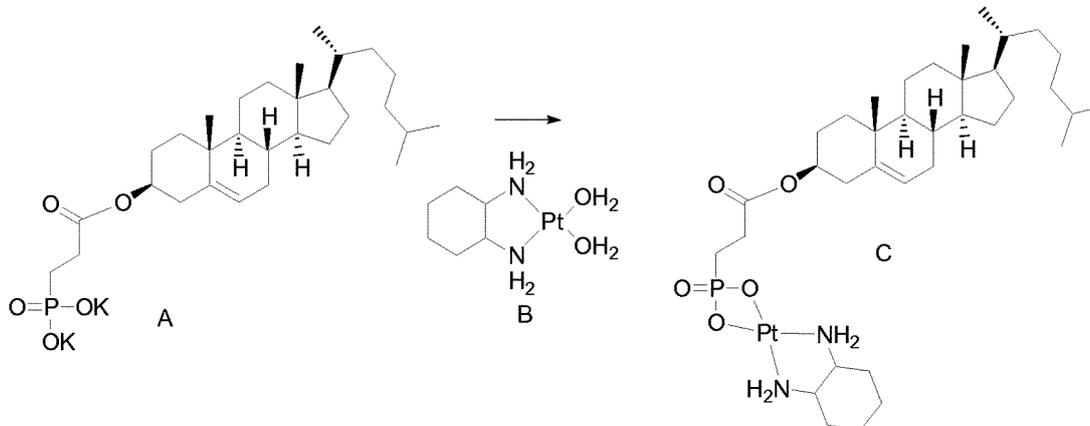
実験手順

25mL一つ口RBF中でA(69mg、0.13mmol)をTHF 1mLに取り込んだ。B(15mg、0.26mmol)の水1ml溶液を0 で加えた。直ちに析出物が出現した。水2mlを加えて析出物を溶解させ、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで洗浄し、水層を次の工程に使用した。

30

【0422】

工程3



40

【0423】

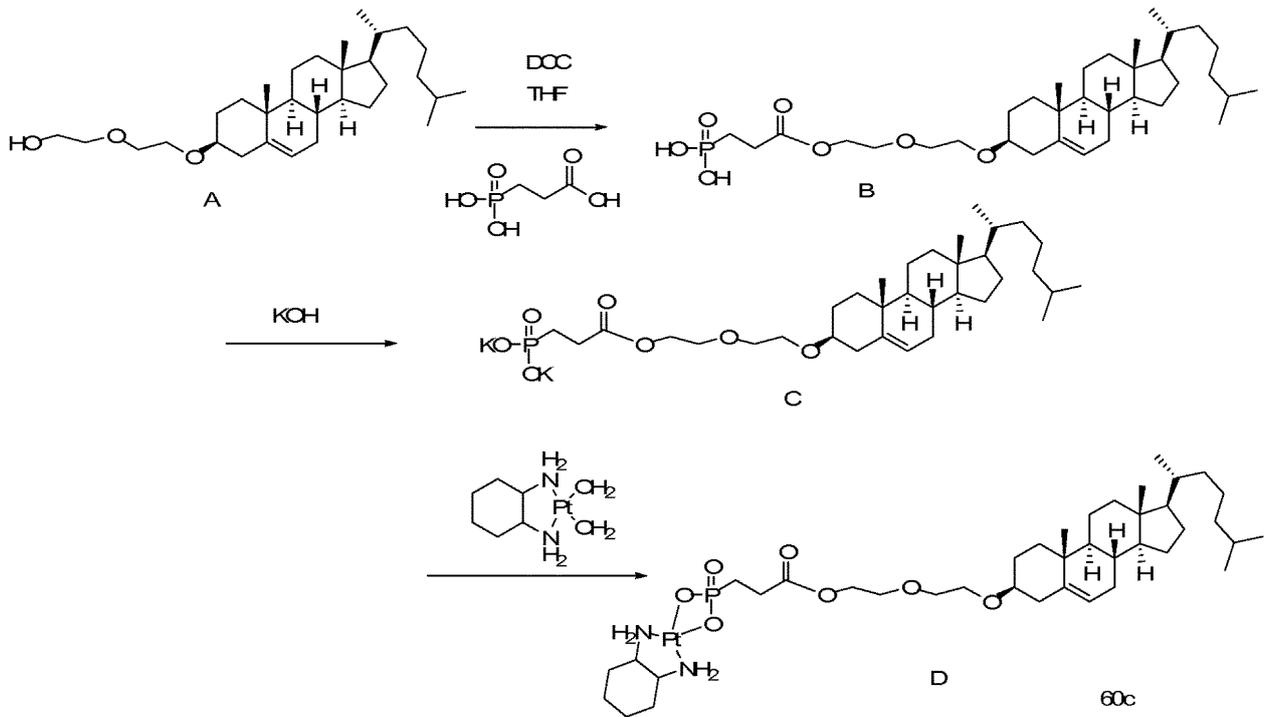
実験手順

100mL一つ口RBF中でB(0.13mmol)を水5mLに取り込んだ。A(0.13mmol)の水15ml溶液を室温に加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応中に白色析出物が形成された。反応混合物を遠心分離し、析出物を水で洗浄した後、凍結乾燥させて白色粉末50mgを得た。

50

【 0 4 2 4 】

10-179_03の合成



10

20

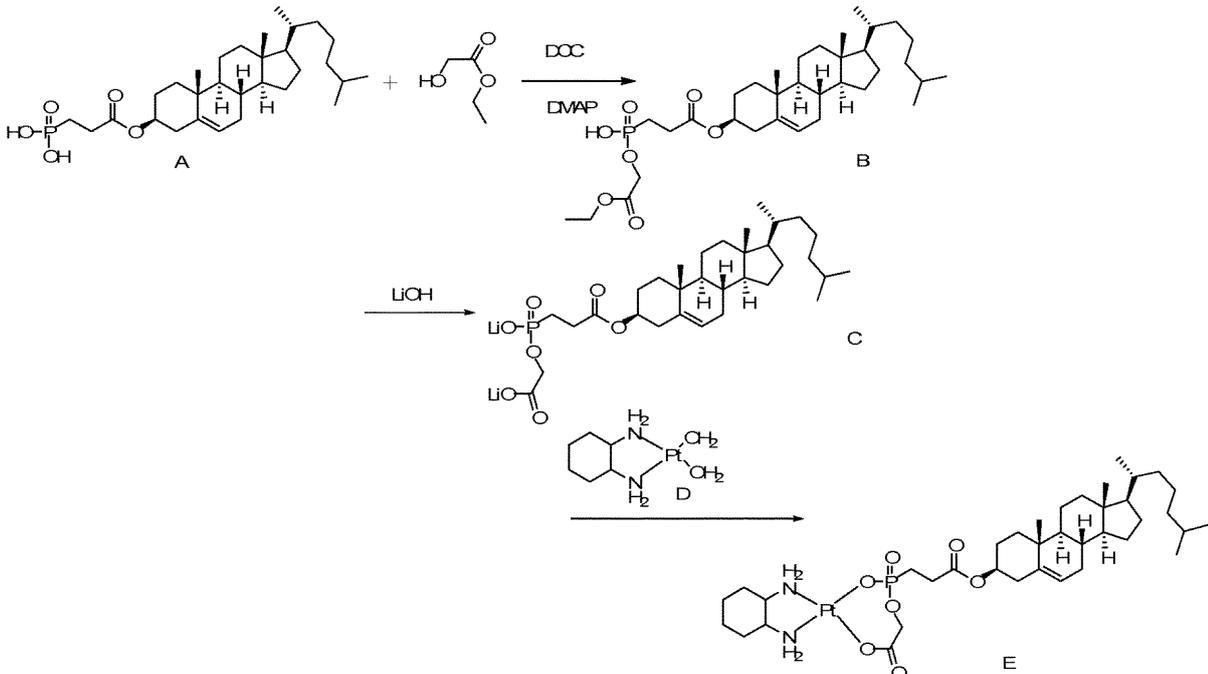
【 0 4 2 5 】

実験手順

化合物Aを10-183_01の調製に記載の手順に従って調製する。すべての連続する工程を10-179_02の調製に従って行う。

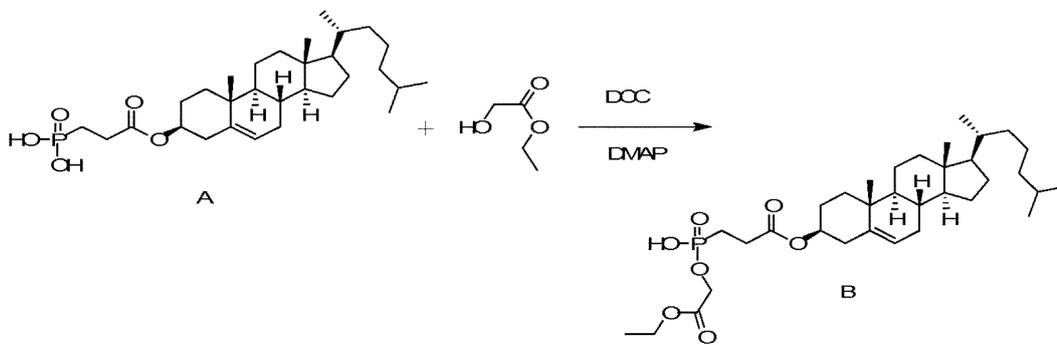
【 0 4 2 6 】

10-180_01の合成



30

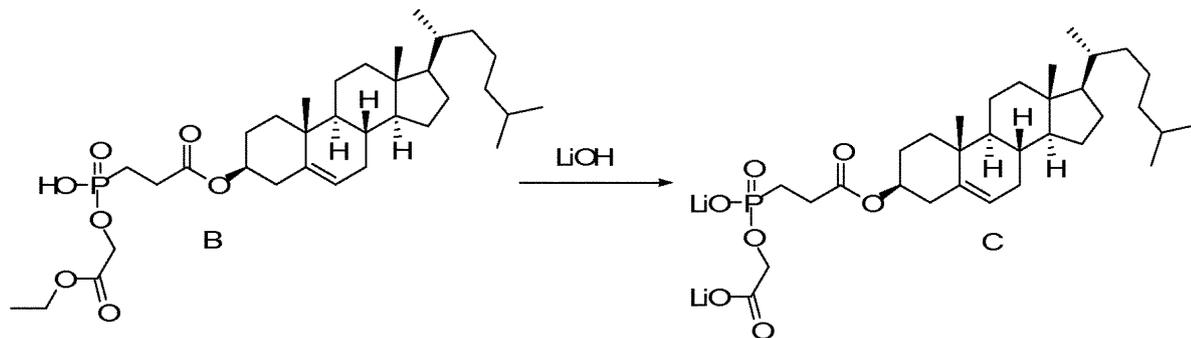
40



【 0 4 2 7 】

実験手順

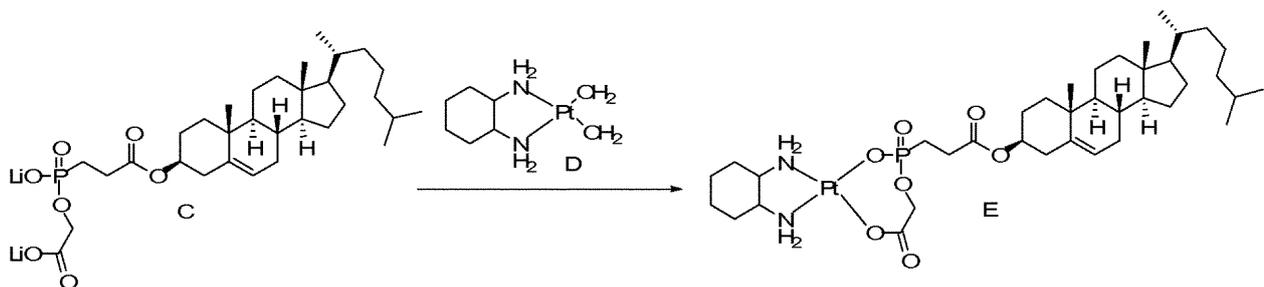
50mL一つ口RBF中でA(60b工程1の生成物と同じ化合物)(1mmol)を乾燥THF 25mLに取り込んだ。グリコール酸エチル(1mmol)およびDCC(1mmol)およびDMAP(0.1mmol)を0 で加え、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりペースト状固体として分離した。



【 0 4 2 8 】

実験手順

25mL一つ口RBF中でB(0.13mmol)をTHF 3mLに取り込んだ。LiOH(0.26mmol)の水1ml溶液を0 で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで洗浄し、水層を次の工程に使用した。



【 0 4 2 9 】

実験手順

100mL一つ口RBF中でD(0.13mmol)を水5mLに取り込んだ。C(0.13mmol)の水15ml溶液を室温で滴下し、得られた溶液を室温で20時間攪拌した。反応中に白色析出物が形成された。反応混合物を遠心分離し、析出物を水で洗浄した後、凍結乾燥させてEを白色粉末として得た。

【 0 4 3 0 】

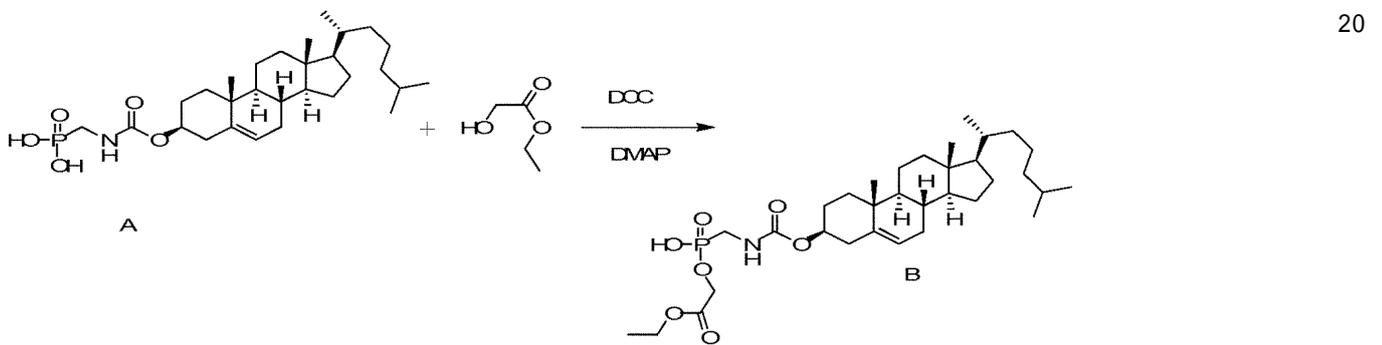
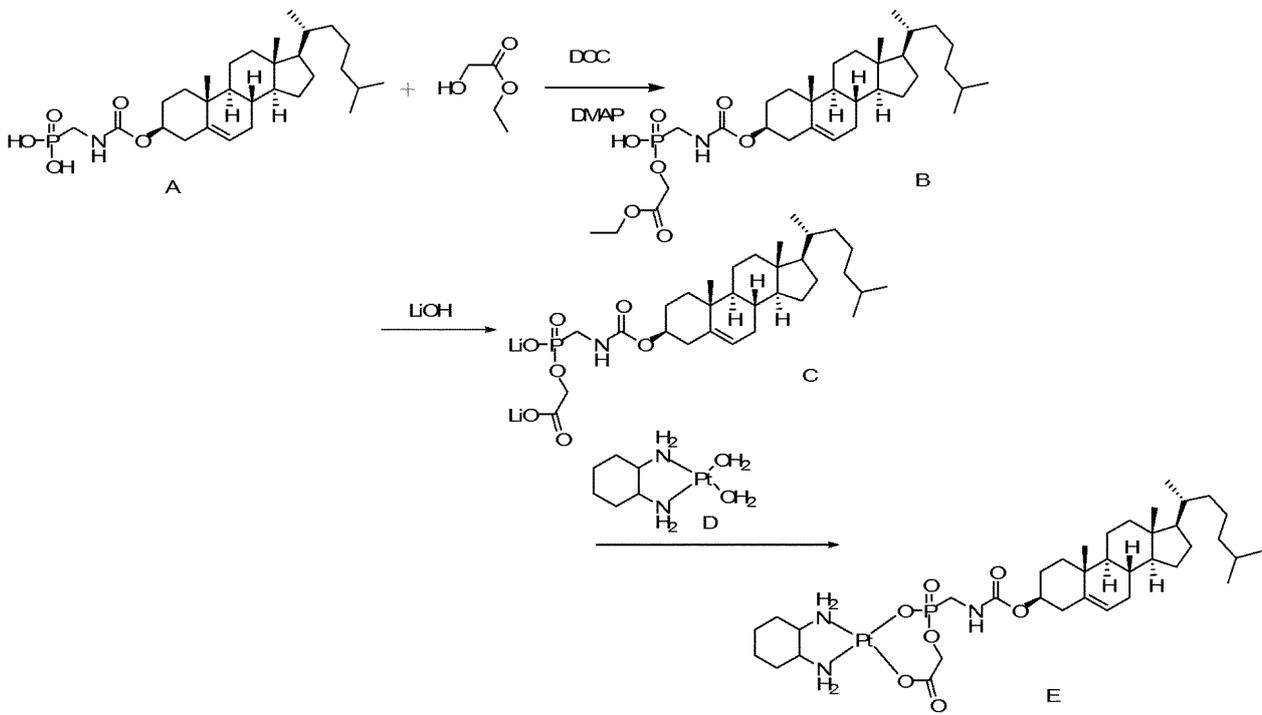
10-180_02の合成

10

20

30

40

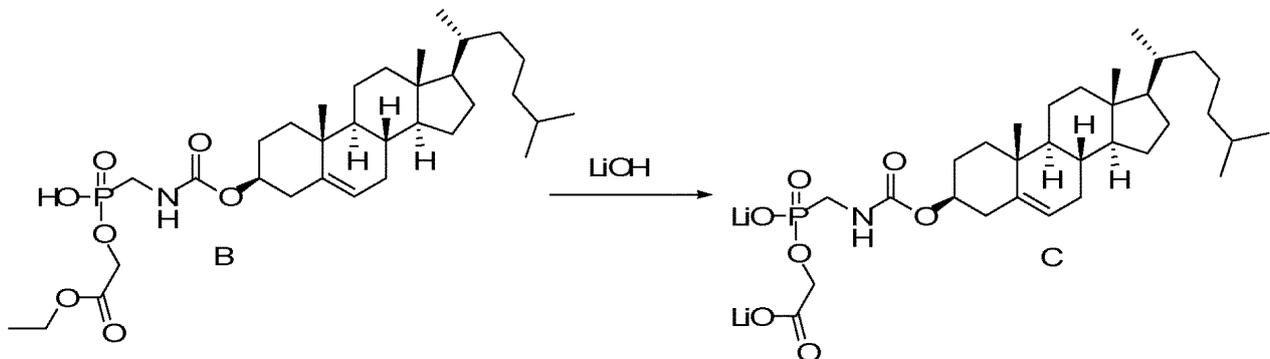


【 0 4 3 1 】

実験手順

50mL一つ口RBF中でA(60a工程1の生成物と同じ化合物)(1mmol)を乾燥THF 25mLに取り込む。グリコール酸エチル(1mmol)およびDCC(1mmol)およびDMAP(0.1mmol)を0 で加え、得られた溶液を室温で16時間攪拌する。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりペースト状固体として分離する。

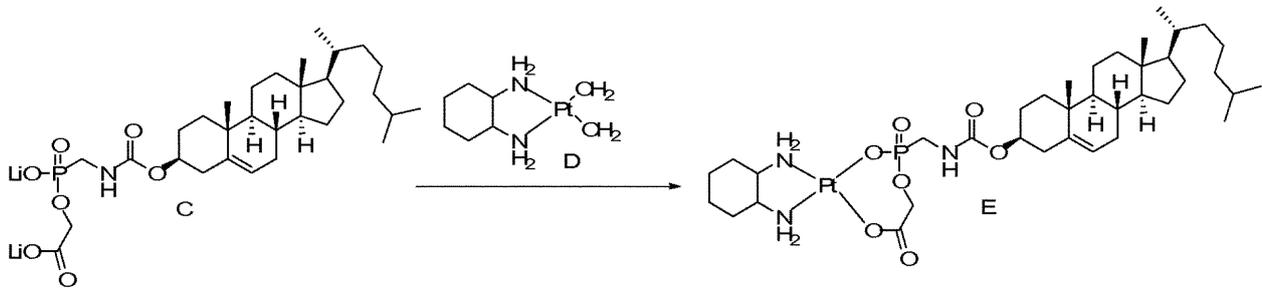
30



【 0 4 3 2 】

実験手順

25mL一つ口RBF中でB(0.13mmol)をTHF 3mLに取り込む。LiOH(0.26mmol)の水1ml溶液を0 で加える。反応混合物を室温で4時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムで洗浄し、水層を次の工程に使用する。



【0433】

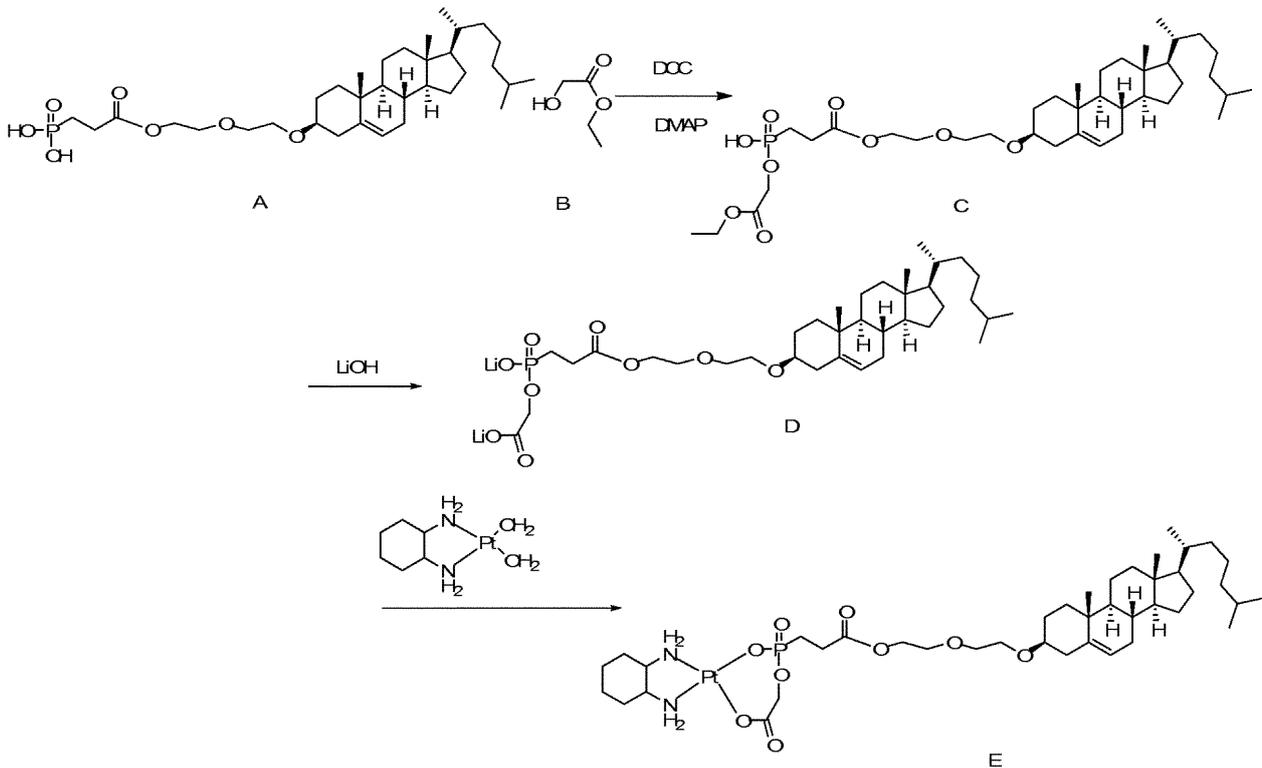
実験手順

100mL一つ口RBF中でD(0.13mmol)を水5mLに取り込む。C(0.13mmol)の水15ml溶液を室温で加え、得られた溶液を室温で20時間攪拌する。反応中に白色析出物が形成される。反応混合物を遠心分離し、析出物を水で洗浄した後、凍結乾燥させてEを白色粉末として得る。

10

【0434】

10-180_03の合成



20

30

【0435】

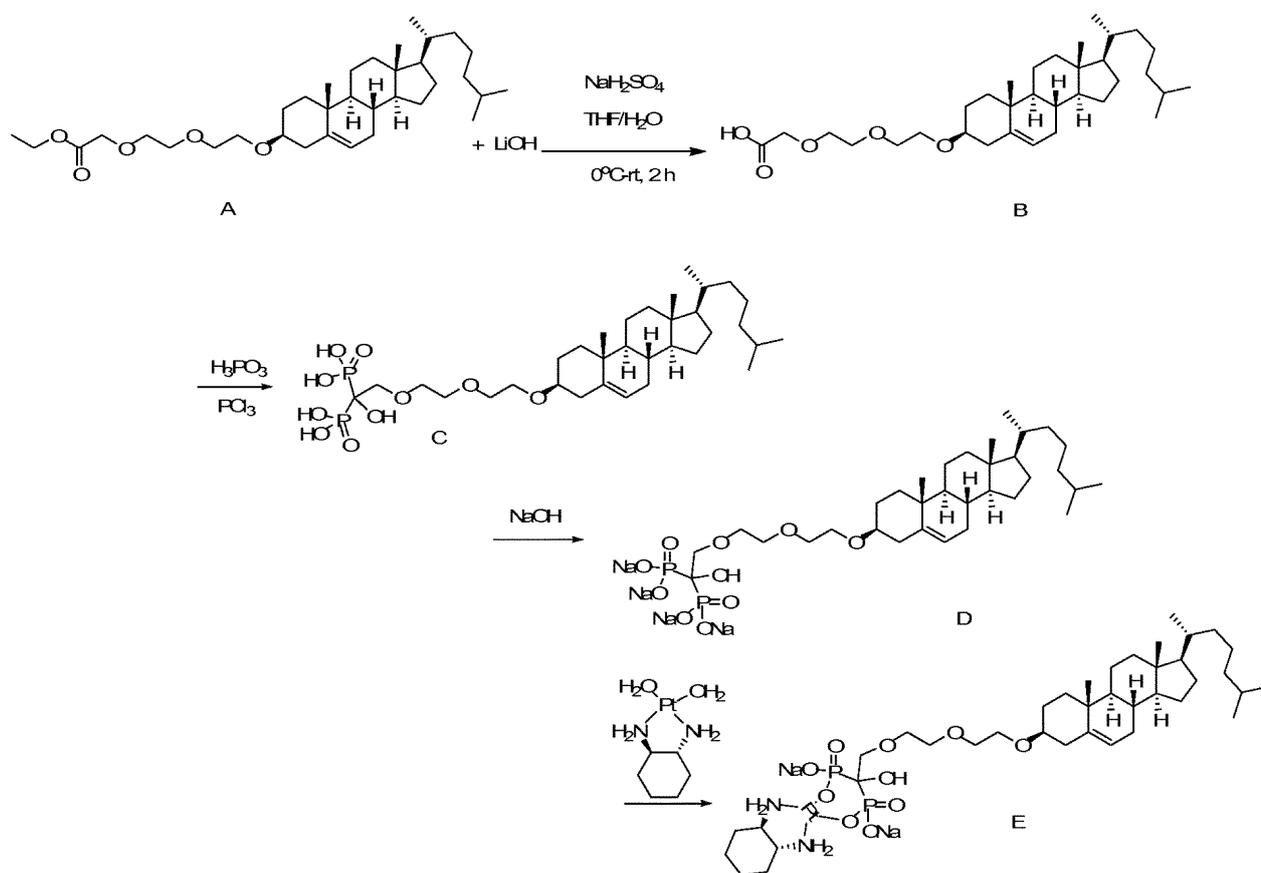
実験手順

化合物Eを、10-180_01の調製について記載のものと同様の手順に従って調製する。

【0436】

10-184_01の合成

40



10

20

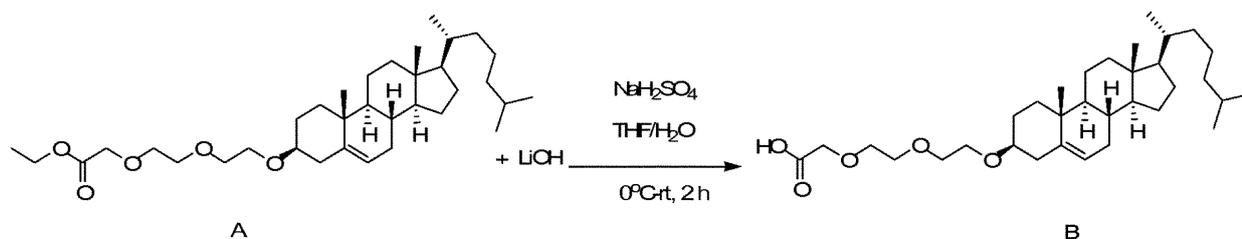
30

40

50

【 0 4 3 7 】

工程1



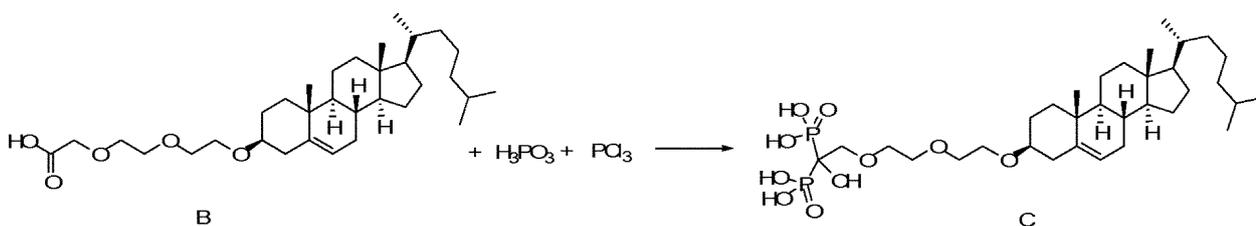
【 0 4 3 8 】

実験手順

100mL一ツ口RBF中でエステルA(1.272g、2.27mmol)をTHF/H₂O(3:1)20mLに取り込み、氷浴下で0 に冷却した。この氷冷溶液にLiOH(136mg、5.67mmol)を加え、室温で終夜攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸二水素ナトリウム溶液(40mL)およびブライン(20mL)で順次洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、カラムを実行して純粋なB 1グラムを白色粉末として得た。

【 0 4 3 9 】

工程2

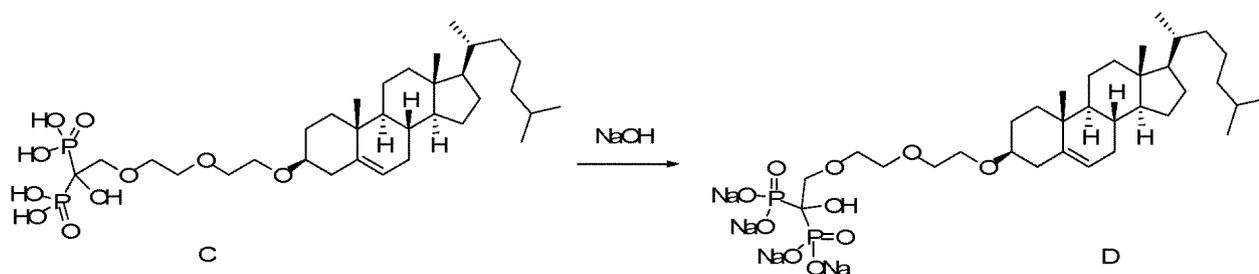


【 0 4 4 0 】

実験手順

B(532mg、1mmol)およびH₃PO₃(2mmol)の混合物を、均一混合物が得られるまでN₂下で60

に加熱する。PCl₃(1mmol)を滴下し、60 で2時間攪拌する。得られた混合物を室温に冷却し、水で抽出する。水溶液を凍結乾燥させて化合物Cを得る。

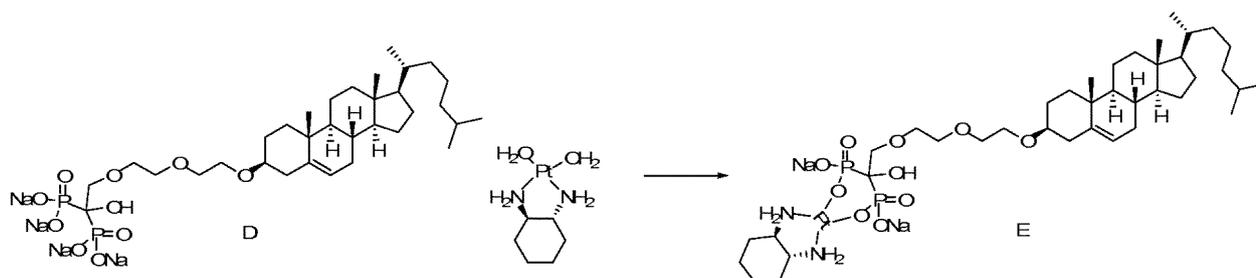


10

【0441】

実験手順

25mL一つ口RBF中でC(0.13mmol)をTHF 1mLに取り込む。水酸化ナトリウム(0.54mmol)の水2ml溶液を0 で加える。得られた溶液を室温で2時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムで洗浄し、水層を次の工程に使用する。



20

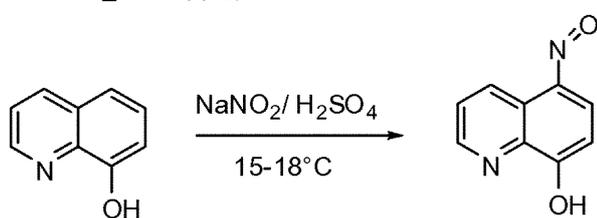
【0442】

実験手順

100mL一つ口RBF中でアqua化白金ジアミノシクロヘキサン(0.13mmol)を水15mlに取り込む。D(0.13mmol)の水5mL溶液を室温に加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌する。反応中に白色析出物が形成される。反応混合物を遠心分離し、析出物を水で洗浄してEを白色粉末として得た。

【0443】

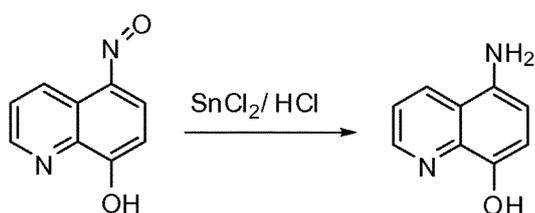
10-190_01の合成



蒸留水66.7mLおよび濃硫酸3mLの連続攪拌溶液に8-ヒドロキシキノリン(7.34g、0.05mol)を15~18 で溶解させた。亜硝酸ナトリウム(3.67g)の蒸留水(6.78mL)溶液を反応混合物に15~18 で30~40分かけて滴下し、混合物をこの温度に3時間維持した。反応混合物を40%水酸化ナトリウム溶液で中和した。次にそれを氷酢酸でpH 3.0~4.0に酸性化した。得られた黄色析出物を濾過し、蒸留水で洗浄し、乾燥させた。収量：6.7g(89.5%)。

40

【0444】

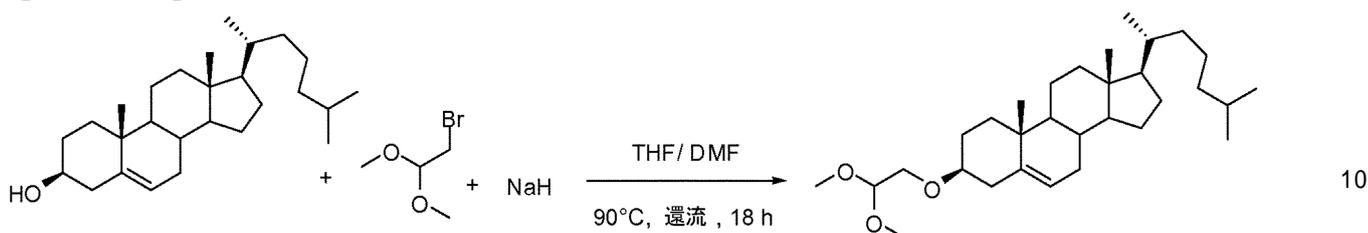


5-ニトロソ-8-ヒドロキシキノリン0.174g(0.01mol)の濃塩酸25mL溶液を昇温させた。こ

50

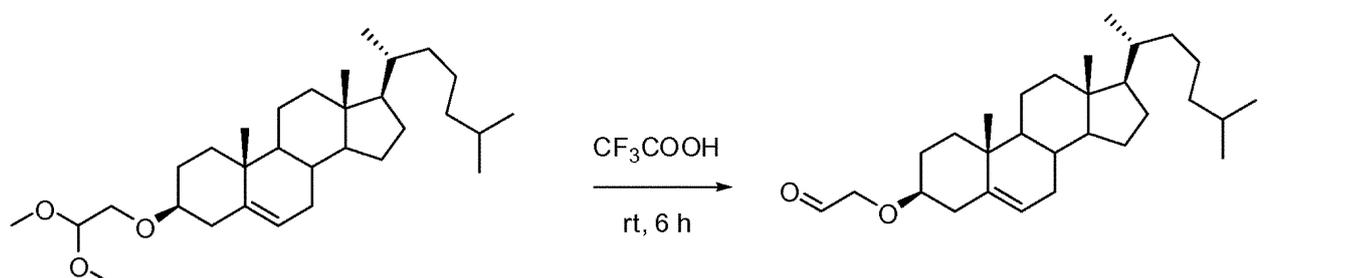
れにスズ(Sn)金属(0.236g、0.02mol)を少しずつゆっくりと加えた。反応混合物を沸騰水浴中にて還流温度で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物に20%水酸化ナトリウム溶液をゆっくりと加えて析出物を得た。5-アミノ-8-ヒドロキシキノリンをエーテルで抽出した。収量:0.154g(79.87%)。

【0445】



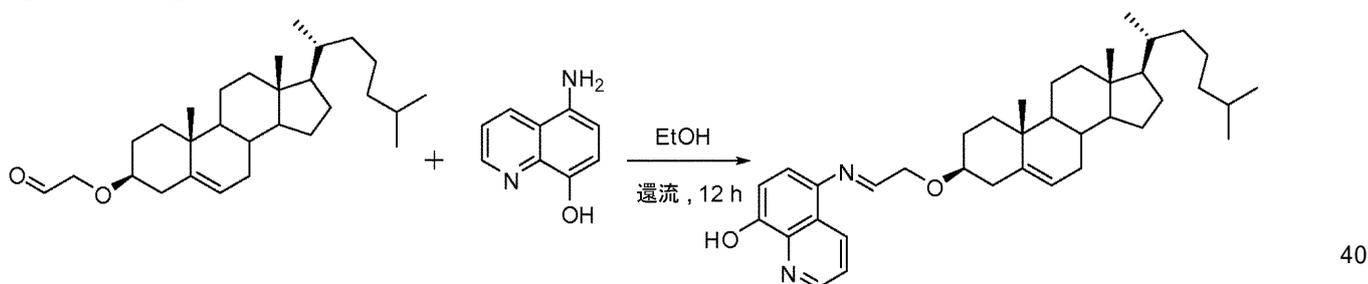
コレステロール(1g、2.6mmol)をTHF/DMF(1:1)40mLに溶解させ、60%水素化ナトリウム(w/w)のミネラルオイル(0.6g、15.5mmol)溶液を加えた後、10分間攪拌した。2-プロモ-1,1-ジメトキシエタン(1.21mL、7.8mmol)を滴下し、混合物を還流下90 で18時間攪拌した。混合物を冷却し、CH₂Cl₂/MeOH(1:1)を加えて過剰のNaHを除去した。除去後、溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAcに取り込み、水で数回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、EtOAc中2~10% P.E.を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して生成物を白色固体として得た。収量1.23g、94%。

【0446】



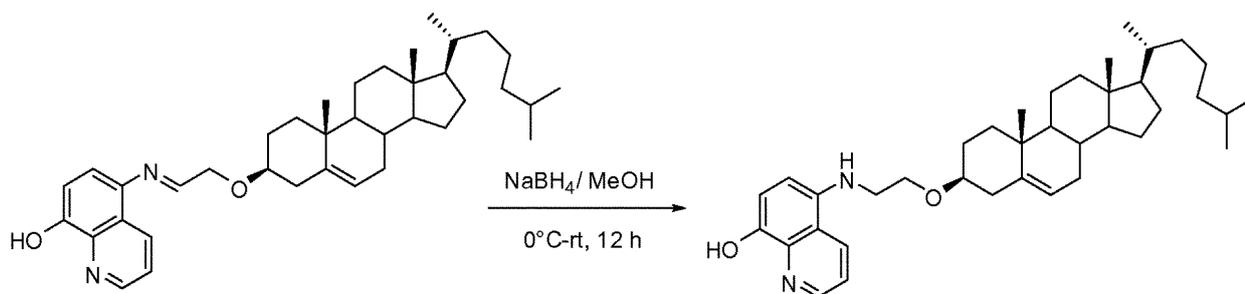
トリフルオロ酢酸/水(1:1)(2.5mL、16.2mmol)をコレステロールアセタール(0.5g、1mmol)のCH₂Cl₂ 10mL溶液に加え、混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を1N NaOHで中和し、CH₂Cl₂で2回抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を白色固体として得た。

【0447】



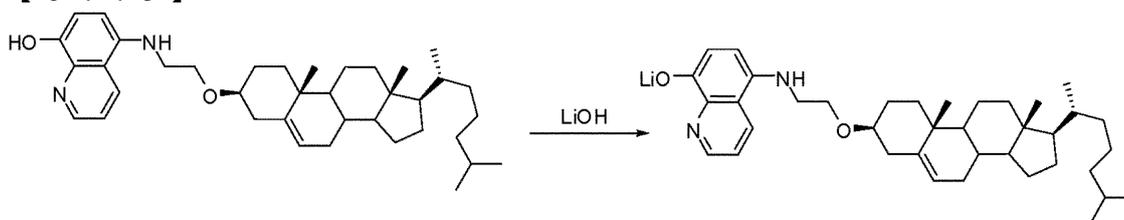
化学量論的量のアルデヒド(0.429g、1mmol)およびアミン(0.160g、1mmol)を無水エタノール(15ml)中、触媒量のトリフルオロ酢酸の存在下で終夜還流させることで生成物を得た。反応混合物を冷却した時点で所望の生成物が析出し、続いてそれを濾過および冷エタノールでの洗浄によって精製した。収量0.4g、70%。

【0448】



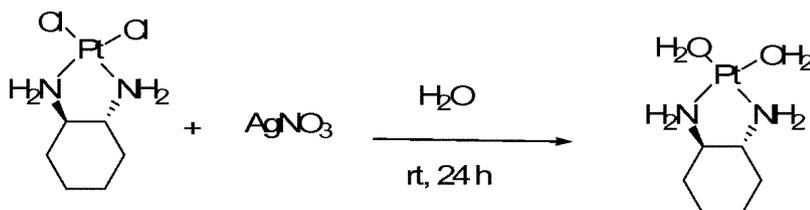
コレステロールキノリン(0.617g、1.08mmol)のC₂H₅OH:THF混合物(1:1)中溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.875g、23.12mmol)を不活性雰囲気下、室温で少しずつ加えた。室温で6時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を飽和ブライン溶液で洗浄し、DCMで抽出して淡帯黄色結晶性固体を得た。収量：384mg(62%)。

【0449】



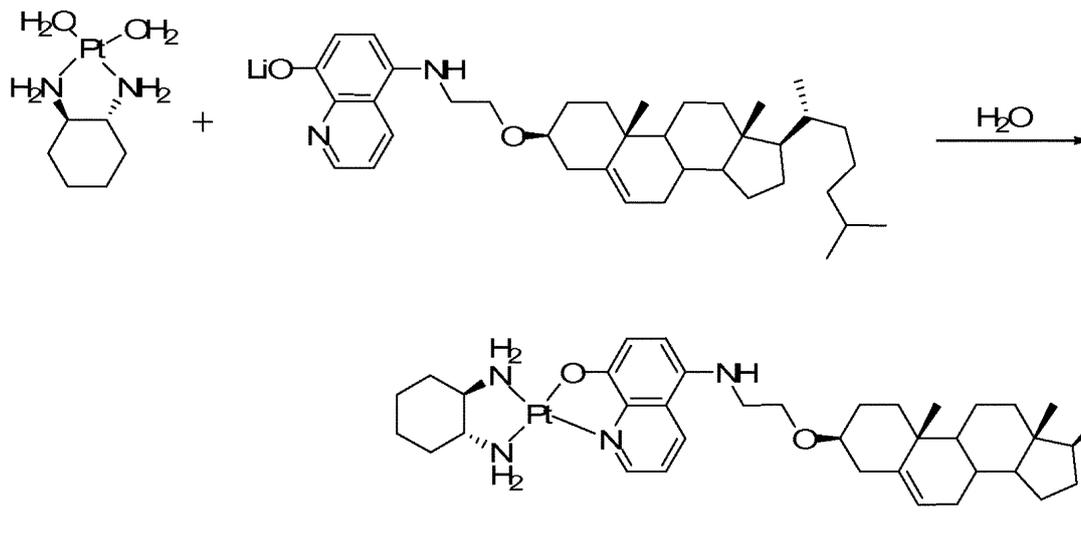
100mL一ツ口RBF中でコレステロールキノリン(0.151g、0.263mmol)をTHF 3mLに取り込み、氷浴下で0 に冷却した。この氷冷溶液にLiOH(11mg、0.263mmol)のH₂O 1mL溶液を加え、室温で2時間攪拌し、TLCを点検した。完了後、反応混合物からTHFをロータリーエバポレーターで除去した。クロロホルムを反応混合物に加えた。化合物を水で抽出した。次に、ロータリーエバポレーター処理後、反応混合物全体を次の反応に使用した。

【0450】



50mL一ツ口RBF中でDACH白金(100mg、0.263mmol)をHPLC水10mLに取り込んだ。上記溶液に硝酸銀(89mg、0.526mmol)を加えた。得られた溶液を光からの保護下、室温で攪拌した。24時間後、AgCl析出物を濾過した。濾液を次の工程に使用した。

【0451】

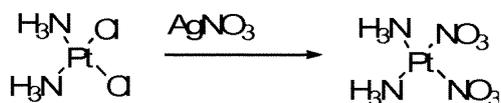


50

100mL一ツ口RBF中でコレステロールキノリンのリチウム塩(161mg、0.263mmol)をHPLC水20mLに取り込み、得られた溶液を室温で5分間攪拌し、この溶液にDACH(OH₂)₂白金を加え、それを光からの保護下、室温で24時間攪拌した。析出物を濾紙を通じて濾過し、HPLC水、HPLCメタノール、およびHPLCアセトンで同時に洗浄し、乾燥させた。(収率60%)。

【0452】

化合物10-185_01、10-186_01、10-187_01、10-188_01、10-189_01、10-183_03、10-183_04、10-180_04の合成



10

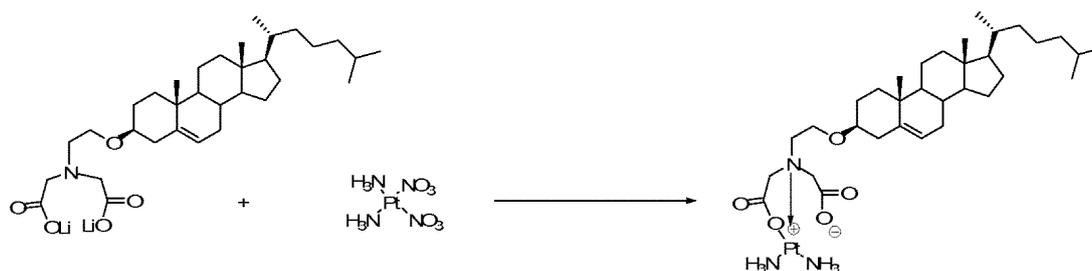
A

B

アクア化シスプラチン(B)の合成

ジアミン白金-ジクロリド(A)0.17mmol、硝酸銀0.34mmol、および水7mLを25mL RBに加え、室温で48時間攪拌した。溶液を遠心分離し(4,000rpm; 10分)、白色析出物をシリンジフィルター(25mm/0.20 μm)を通じて濾過した。水2mLで洗浄した。濾液を次の工程に使用した。

【0453】

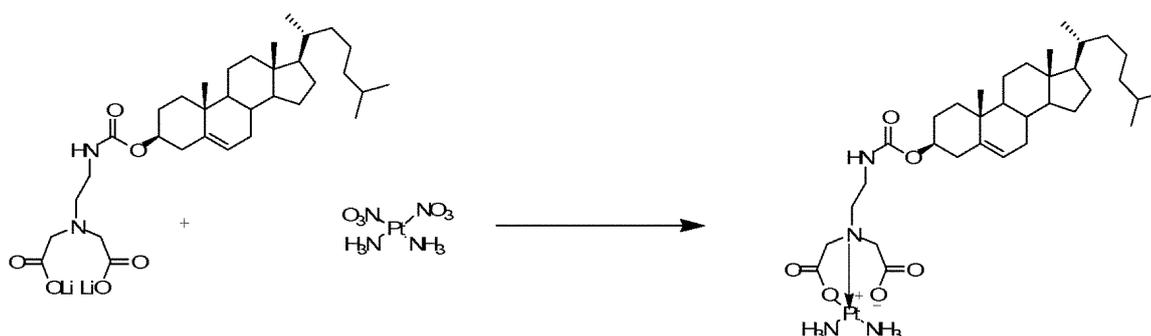


20

10-185の合成

手順は化合物25について記載のものと同様である。

【0454】

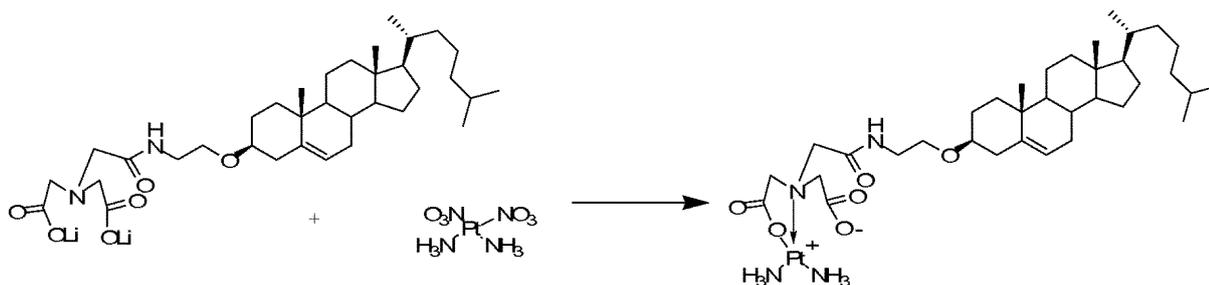


30

10-186の合成

手順は化合物26について記載のものと同様である。

【0455】



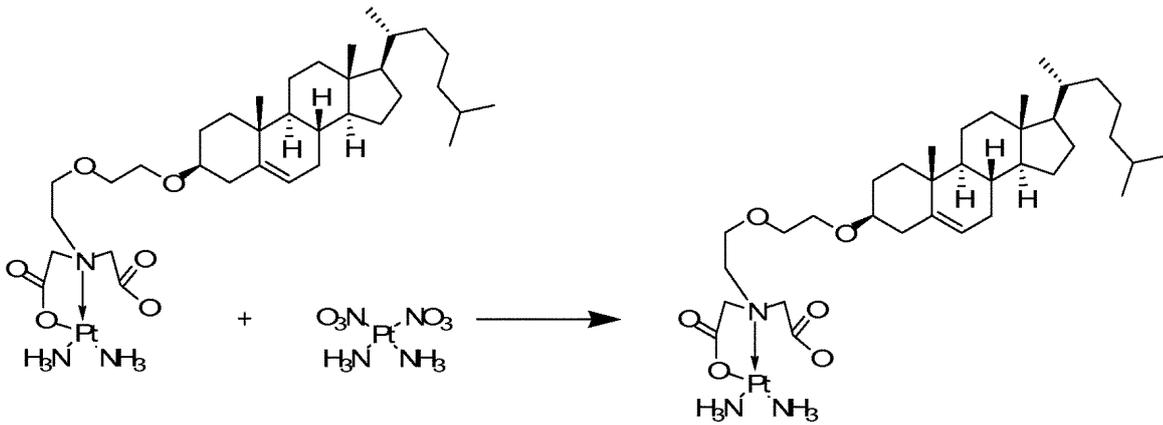
40

10-187の合成

手順は化合物27について記載のものと同様である。

50

【 0 4 5 6 】

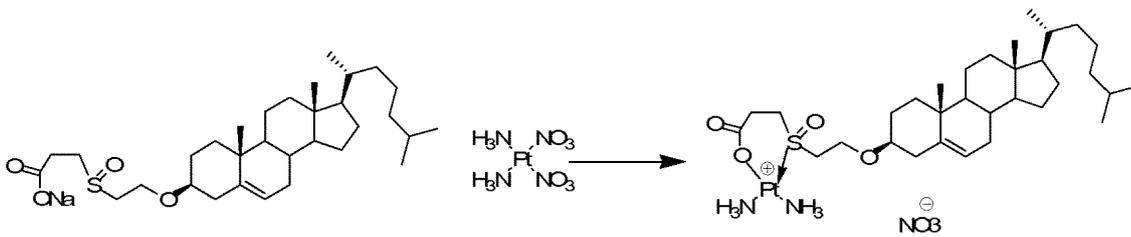


10

10-188の合成

手順は化合物28について記載のものと同様である。

【 0 4 5 7 】

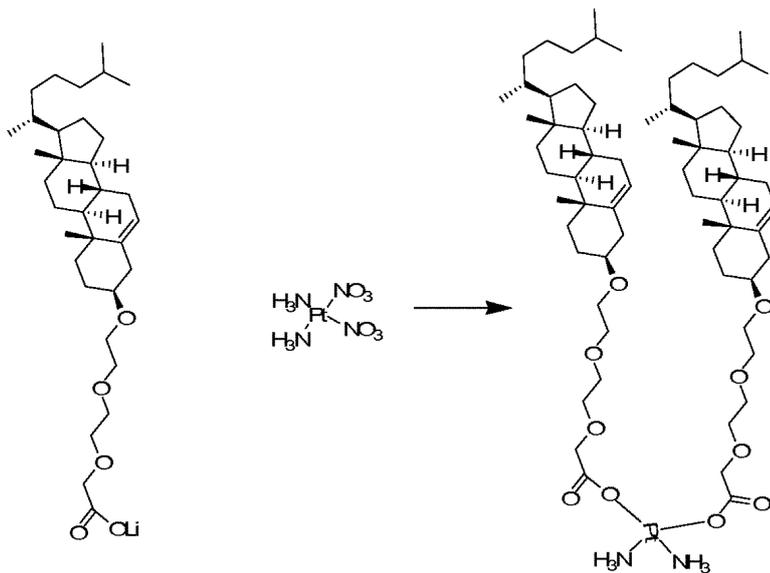


20

10-189の合成

手順は化合物10-131について記載のものと同様である。

【 0 4 5 8 】



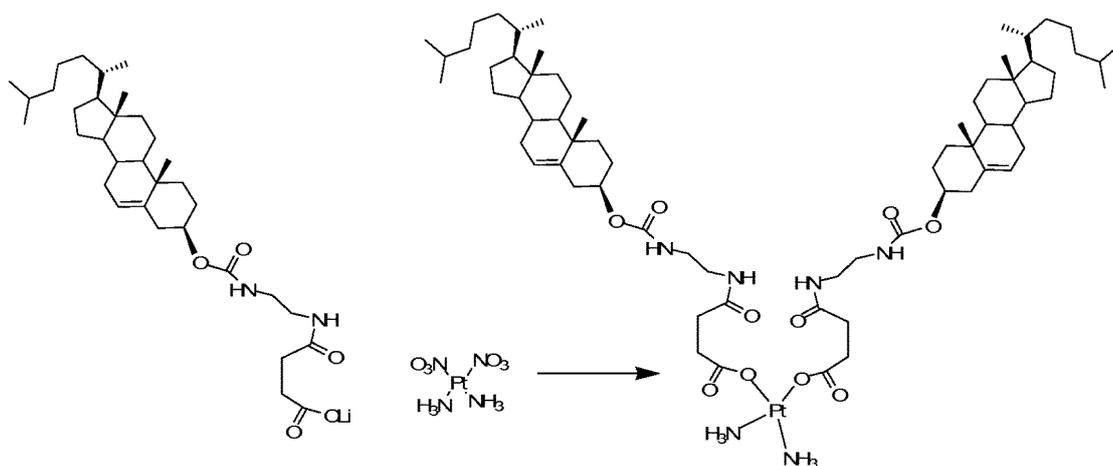
30

10-183_03の合成

手順は化合物10-183_01について記載のものと同様である。

【 0 4 5 9 】

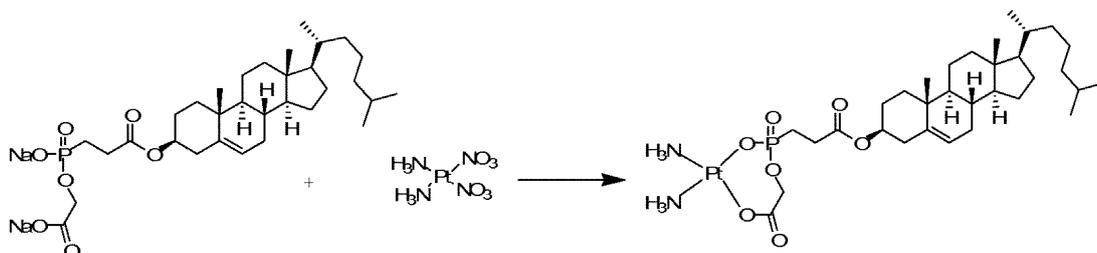
40



10-183_04の合成

手順は化合物10-183_02について記載のものと同様である。

【0460】



10-180_04の合成

手順は化合物10-180_01について記載のものと同様である。

【0461】

実施例8

脂質ベースナノ粒子の調製

大豆ホスファチジルコリン(完全水素添加、HSPC)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ(ポリエチレングリコール)-2000](アンモニウム塩)(DSPE-PEG-OMe)、およびコレステロールを共脂質として選択する。ガラスバイアル中で本開示のコレステロール-オキサリプラチン脂質ベース白金化合物(実施例1および2において得られる)ならびに共脂質(HSPC、DSPE-PEG-OMe、およびコレステロール)をそれぞれ1:2:0.05:0.5のモル比でジクロロメタンおよびメタノールの混合物に溶解させることで、リポソームナノ粒子を調製する。有機溶媒を水分の無い穏やかな窒素流で除去した後、残りの乾燥脂質膜を高真空下で約8時間保持する。300mOsm緩衝液(スクロースおよびリン酸水素二ナトリウム)を減圧乾燥脂質膜に加え、混合物を60℃で1時間水和させる。バイアルを室温で約2~3分間ボルテックスし、45℃水浴中で時々振盪して多重膜ベシクル(MLV)を生成する。MLVを押し出機を通じて400μm、200μm、および100μm膜に順次通すことで小単層ベシクル(SUV)を調製する。得られたナノ粒子の粒径をDLS機器(Malvern)で測定する。

【0462】

実施例9

インビトロ細胞培養および細胞生存率アッセイ

乳がん細胞系(4T1)、子宮頸がん細胞系(HeLa)、およびルイス肺がん細胞系(LLC)を使用して細胞生存率アッセイを試験する。4T1細胞を、10% FBS、50単位 ml^{-1} ペニシリン、および50単位 ml^{-1} ストレプトマイシン-ペニシリンを補充したRPMI1640培地中で培養する。HeLaおよびLLC細胞を、10% FBS、50単位 ml^{-1} ペニシリン、および50単位 ml^{-1} ストレプトマイシン-ペニシリンを補充したDMEM培地中で培養する。トリプシン処理された培養がん細胞を96ウェル平底プレート中にウェル当たり細胞3000個の密度で薬物処理の1日前に播種する。翌日、プレティングされた細胞を様々な濃度のナノ粒子製剤(実施例3により調製)および対照としてのオキサリプラチンで処理する。次にプレートを5% CO₂雰囲気下、約37

10

20

30

40

50

で約48時間インキュベートする。MTT試薬(10mg/ml)約10 μ lを加え、2時間インキュベートする。培地を除去し、析出物を1:1 DMSO-メタノール約100 μ l中で可溶化する。可溶化析出物試料の吸光度をBioRad Elisaリーダー中にて550nmで測定する。その後、記録された吸収データから相対細胞生存率を計算する。

【0463】

本開示のナノ粒子組成物は有意ながん細胞死滅有効性を示す(図6)。前記ナノ粒子を上記の異なるがん細胞系中で試験すると、白金との6員配位を有する化合物(化合物2、化合物5)が、オキサリプラチン(対照)と比べて同様の細胞死滅有効性を有することが観察される。5員または7員白金配位を有する他の化合物(化合物1、化合物6、化合物3、および化合物4)はオキサリプラチンよりも優れた細胞死滅有効性を有する。最も重要なことに、これら4つの化合物のうち、化合物4がオキサリプラチン対照よりも有意に優れたがん細胞死滅活性を示す。

【0464】

結論として、本開示は、上記で開示される様々な白金系両親媒性分子に到達することを目的とする。前記化合物は白金-リンカー-脂質という一般骨格を有する。さらに、本開示はまた、カルベン、より具体的には白金含有カルベンに関し、該白金系カルベンは、白金系両親媒性分子中の白金部分としても使用される。本開示の様々な白金系両親媒性分子は、がん処置における有意に改善された有効性を示すものであり、したがって、がん処置における成功した代替物質として使用することができる。

【0465】

実施例10

バイオアッセイ

細胞培養

哺乳動物細胞を、10%ウシ胎仔血清(FBS)および抗生物質を補充した特定の培地中にて、5% CO₂を含む加湿環境下、37 $^{\circ}$ Cで増殖させた。

【0466】

細胞生存率アッセイ

がん細胞の生存率に対する前記分子白金結合体の効果を、MTTアッセイを使用して測定した。培地100 μ l中の細胞を96ウェルプレートにプレーティングし(細胞3000~5000個/ウェル)、5% CO₂を含む加湿環境下、37 $^{\circ}$ Cで終夜付着させた。異なる濃度の化合物を含む新たな培地(100 μ L)を細胞に加え、72時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞生存率をMTTアッセイを使用して決定した。MTTアッセイでは、MTTを水不溶性の紫色ホルマザン結晶に変換する活性ミトコンドリア脱水素酵素の評価を通じて細胞生存率が測定される。細胞生存率を、カーブフィッティングを使用して用量反応曲線としてプロットした。

【0467】

例示的化合物(化合物25、26、27、28、31、48)の効果を乳がん(MDA-MB-231)、卵巣がん(SKOV-3)、子宮頸がん(HeLa)、ならびに結腸直腸がん(SW-620およびHCT-116)細胞系においてインビトロでオキサリプラチンとの比較で評価した。結果は、試験したすべての例示的化合物について濃度範囲0~25 μ Mで細胞生存率の有意な阻害を示し、これにより用量反応関係が示された(図7A~図7F)。個々の例示的化合物のIC₅₀値はオキサリプラチンよりも低く、これによりヒトがん細胞に対するこれらの化合物のより優れた有効性が明らかになった。

【0468】

白金化合物の細胞取り込み

MDA-MB-231細胞(1 \times 10⁶個)を6ウェルプレートのウェル当たり培地2mlに播種し、24時間増殖させた。所要量の化合物を加えることでウェル当たり白金当量50 μ Mという最終濃度を得た。化合物を加えた後、細胞を5時間インキュベートし、次にPBSで2回洗浄し、トリプシン処理により収集し、PBSに再懸濁させ、カウントした。細胞を遠心分離し、ペレットをさらなる処理まで-80 $^{\circ}$ Cで保管した。細胞ペレットを硝酸100 μ lにより70 $^{\circ}$ Cで4時間消

10

20

30

40

50

化した。消化後、試料を2% HCl中で希釈し、蓄積された白金の量を原子吸光分析法(AAS)を使用して決定した。アッセイを、保証されたストック白金標準液の系列希釈により生成された線形検量線を使用して確認し、白金の細胞取り込みを細胞 1×10^5 個当たりの白金のngとして表した。

【0469】

結果は、MDA-MB-231細胞中でのシスプラチンおよびオキサリプラチンの取り込みが同様である一方で、試験したすべての例示的化合物がより高い取り込み(約7~20倍)を示すことを示す(図8)。これらの結果は、白金当量濃度で投与される際に、がん細胞中で例示的化合物の取り込みがシスプラチンまたはオキサリプラチンに比べて有意に高いことを示す。

10

【0470】

マウス腫瘍中の白金の測定

0日目に4T1乳がん細胞をBalb/cマウスの皮下に埋入した。腫瘍埋入後9日目に担腫瘍マウスをオキサリプラチンおよび化合物27によって白金8mg/kgに相当する用量($n = 3$)で処置した。腫瘍約40mgを秤量し、乳鉢および乳棒中で液体窒素によって微粉末に粉碎し、Ace高压管内にて硝酸中、110 で終夜消化して均一性を得た。酸性化後、各試料を2% HClで希釈し、原子吸光分析法(AAS)で分析して、白金含有量に関連する吸光度を測定した。アッセイを、保証されたストック白金標準液の系列希釈により生成された線形検量線を使用して確認した。平均白金濃度を組織1ミリグラム当たりの白金のngとして報告した。

【0471】

図9に示すように、化合物27処置マウスの腫瘍中には、同量のオキサリプラチンが投与されたマウスから収集した腫瘍に比べて有意に高い白金の蓄積(原子吸光分析法を使用して組織1グラム当たりで定量化)が存在した。本発明者らの知見は、例示的化合物に関連する白金の取り込みの向上が、腫瘍中の細胞死滅の増大の原因となりうることを示唆する。

20

【0472】

本明細書および実施例において同定されるすべての特許および他の刊行物は、あらゆる点で明白に参照により本明細書に組み入れられる。これらの刊行物は、本出願の出願日より前の該刊行物の開示に関してのみ提示される。この点における何物も、そのような開示に先行する資格が先行発明のせいまたは他の理由のせいでは本発明者らに与えられないことの承認として解釈されるべきではない。これらの文献の日付に関するすべての言明、またはこれらの文献の内容に関するすべての表現は、本出願人らが入手可能な情報に基づいており、これらの文献の日付または内容の正確さに関する承認を構成するものではない。

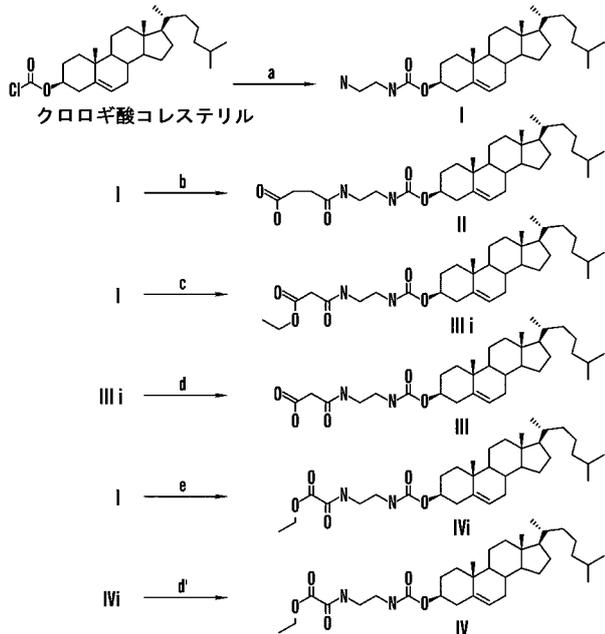
30

【0473】

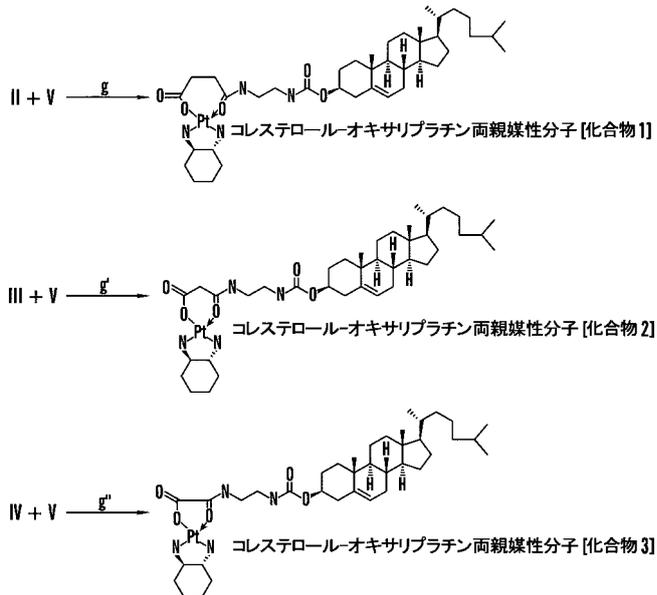
好ましい態様を本明細書において詳細に記述および記載してきたが、当業者には、様々な修正、付加、置換などを本発明の真意を逸脱せずに行うことができ、したがってこれらが、以下の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲内にあると考えられることは明らかであろう。さらに、当業者には、まだ示されていない範囲において、本明細書に記載および説明される様々な態様のうちいずれか1つを、本明細書に開示される他の態様のうちいずれかに示される特徴を組み込むようにさらに修正することができることが理解されよう。

40

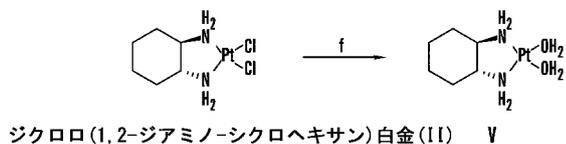
【 図 1 A 】



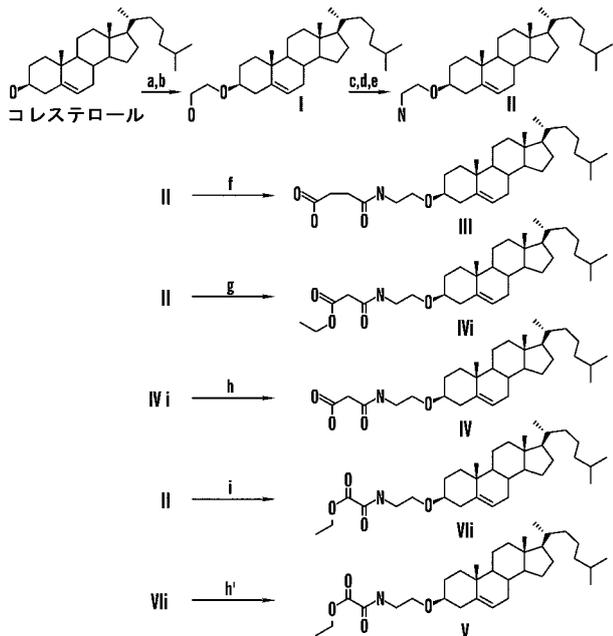
【 図 1 C 】



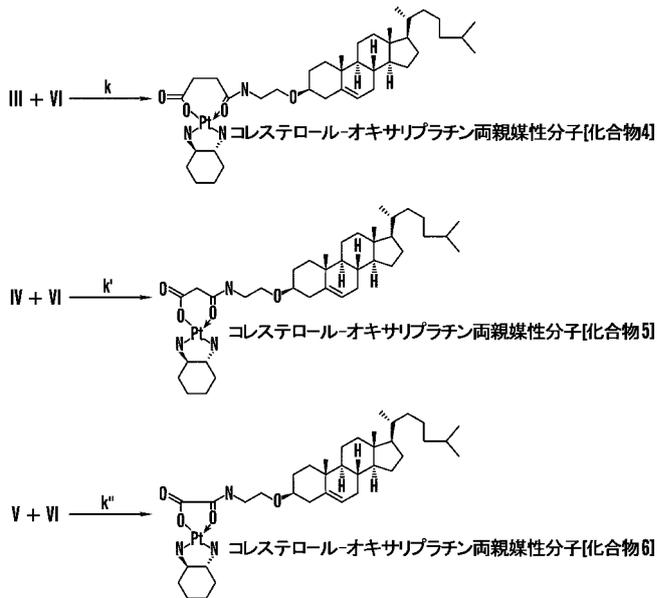
【 図 1 B 】



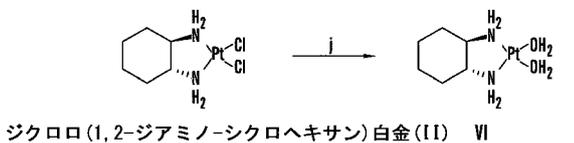
【 図 2 A 】



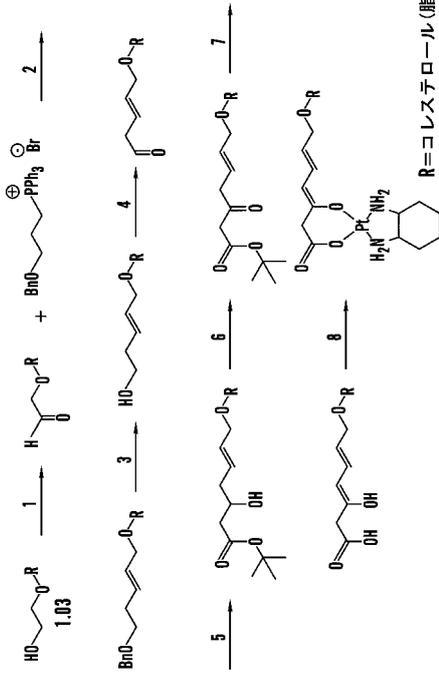
【 図 2 C 】



【 図 2 B 】

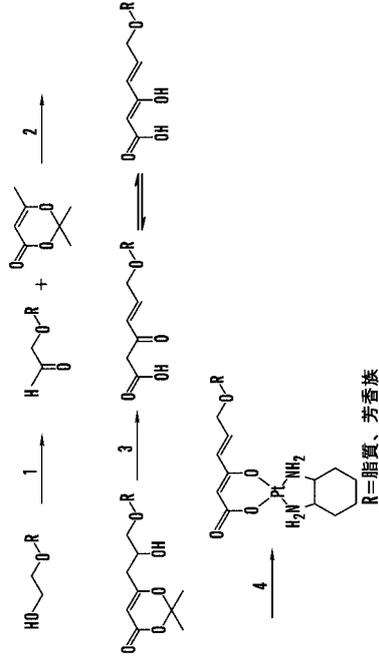


【 図 3 A 】



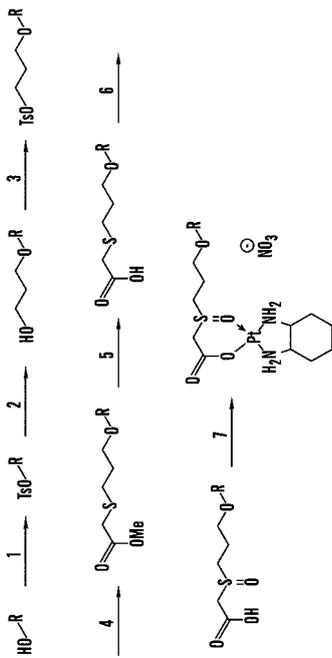
試薬および条件: (1) PCC, CH₂Cl₂, 室温, 3時間 (2) nBuLi, THF, -78°C, 3時間 (3) Na, NH₃, 3時間, -78°C (4) DMP, CH₂Cl₂, 室温, 3時間 (5) LDA, THF, -78°C, 2時間 (6) DMP, CH₂Cl₂, 室温, 3時間 (7) 1M HCl, 0°C, 2時間 (8) aqDACHPT, H₂O, 室温, 12時間

【 図 3 B 】



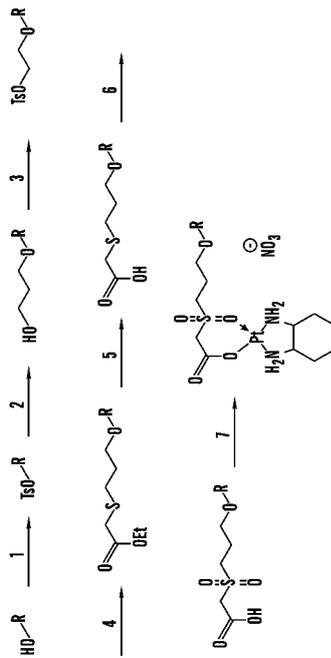
試薬および条件: (1) PCC, CH₂Cl₂, 室温, 3時間 (2) LDA, THF, -78°C, 3時間 (3) 1M HCl, 0°C, 2時間 (4) aqDACHPT, H₂O, 室温, 12時間

【 図 3 C 】



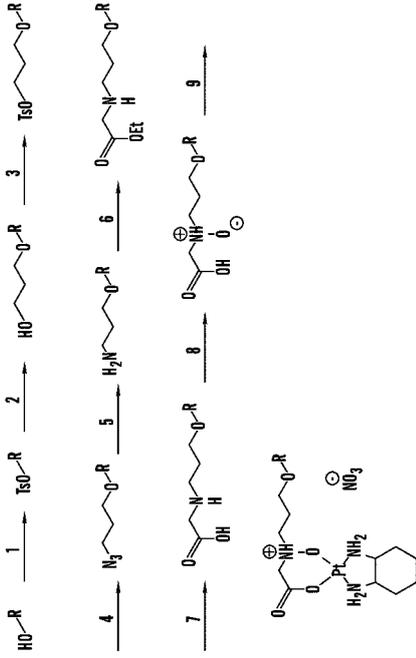
試薬および条件: (1) TsCl, ピリジン, 室温, 12時間 (2) 1,3-プロパンジオール, ジオキサン, 遷流, 12時間 (3) TsCl, ピリジン, 室温, 12時間 (4) メチル-2-メルカプトプロパン, K₂CO₃, DMF, 室温, 6時間 (5) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (6) mCPBA (1当量), CH₂Cl₂, 0°C (7) DMF, DACHPT (H₂O) 2, 室温, 24時間

【 図 3 D 】



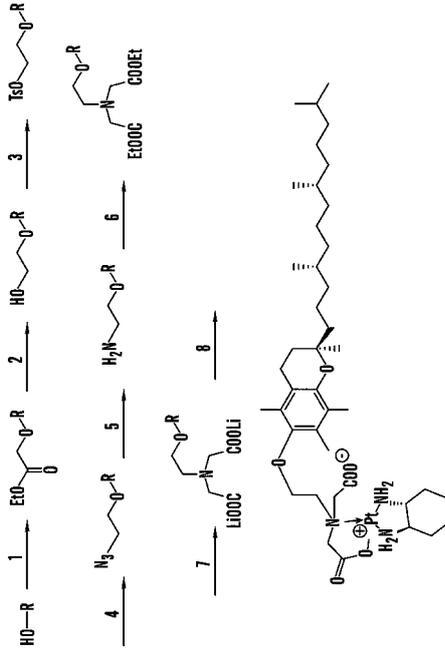
試薬および条件: (1) TsCl, ピリジン, 室温, 12時間 (2) 1,3-プロパンジオール, ジオキサン, 遷流, 12時間 (3) TsCl, ピリジン, 室温, 12時間 (4) メチル-2-メルカプトプロパン, K₂CO₃, DMF, 室温, 6時間 (5) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (6) mCPBA (2当量), CH₂Cl₂, 0°C (7) DMF, DACHPT (H₂O) 2, 室温, 24時間

【 図 3 E 】



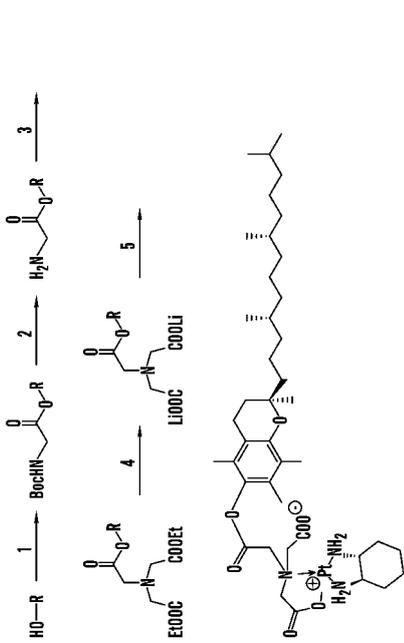
試薬および条件: (1) TsCl, ピリジン, 室温, 12時間 (2) 1,3-プロパンジオール、ジオキサン、還流、12時間 (3) TsCl, ピリジン, 室温, 12時間 (4) NaH₃, DMF, 室温, 6時間 (5) TPP, THF, H₂O, 室温, 6時間 (6) プロモ酢酸エチル, NaH, THF, 室温, 6時間 (7) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (8) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C (9) DMF, DACHPt (H₂O)₂, 室温, 24時間

【 図 4 A 】



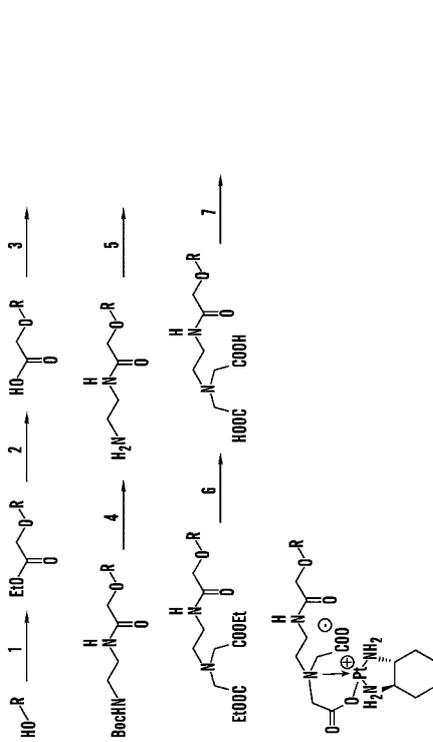
試薬および条件: (1) NaH, プロモ酢酸エチル, THF, 0°C~室温, 3時間 (2) LiAlH₄, THF, 0°C~室温, 3時間 (3) pTsCl, ピリジン, CH₂Cl₂, 0°C~室温, 6時間 (4) NaN₃, DMF, 室温, 12時間 (5) TPP, THF-H₂O, 6時間 (6) NaH, プロモ酢酸エチル, THF, 0°C~室温, 3時間 (7) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (8) aqDACH (H₂O)₂ Pt, DMF, 室温, 12時間

【 図 4 B 】



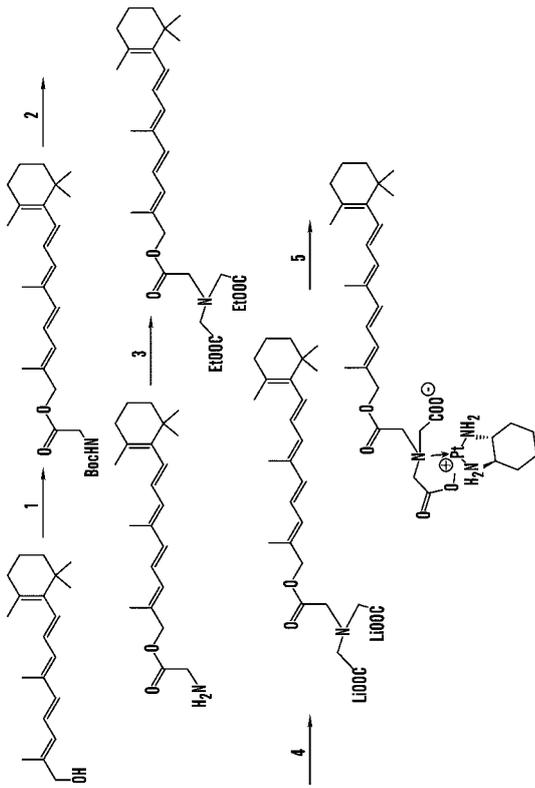
試薬および条件: (1) BocNHCH₂COOH, EDCI, HOBT, CH₂Cl₂, 0°C~室温, 12時間 (2) TFA, CH₂Cl₂, 0°C, 3時間 (3) NaH, プロモ酢酸エチル, THF, 0°C~室温, 3時間 (4) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (5) aq DACH(H₂O)₂Pt, DMF, 室温, 12時間

【 図 4 C 】



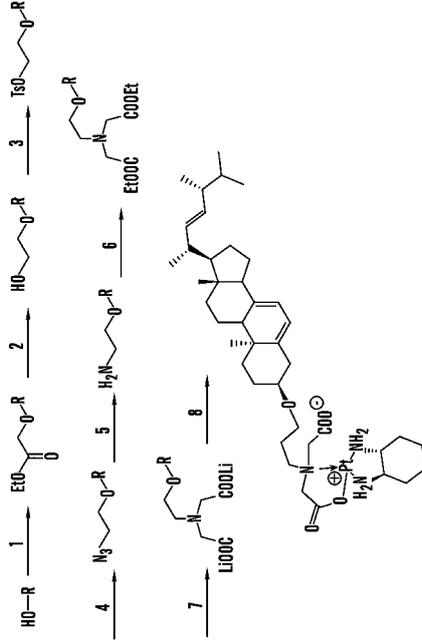
試薬および条件: (1) NaH, THF, プロモ酢酸エチル, 室温, 12時間 (2) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (3) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 室温, 12時間 (4) TFA, CH₂Cl₂, 0°C~室温, 6時間 (5) プロモ酢酸エチル, NaH, THF, 室温, 6時間 (6) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (7) DMF, DACHPt(H₂O)₂, 室温, 24時間

【 図 4 D 】



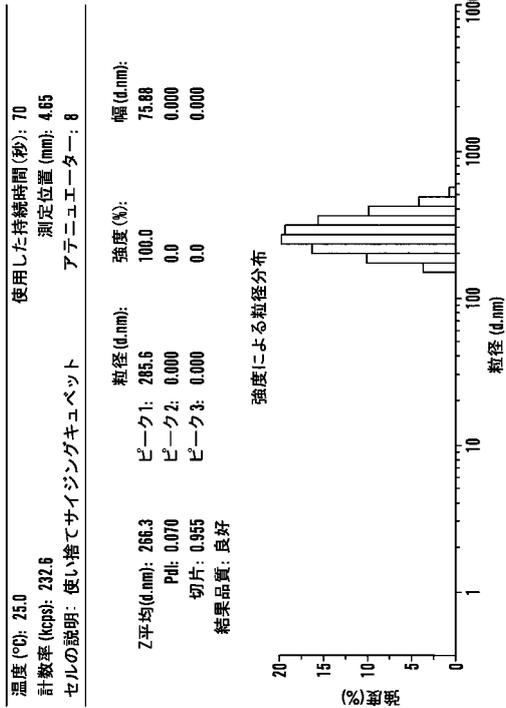
試薬および条件: (1) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 室温, 12時間 (2) TEA, CH₂Cl₂, 0°C ~ 室温, 6時間
 (3) プロモ酢酸エチル, NaH, THF, 室温, 6時間 (4) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (5) DMF, DACHP(H₂O)₂, 室温, 24時間

【 図 4 E 】

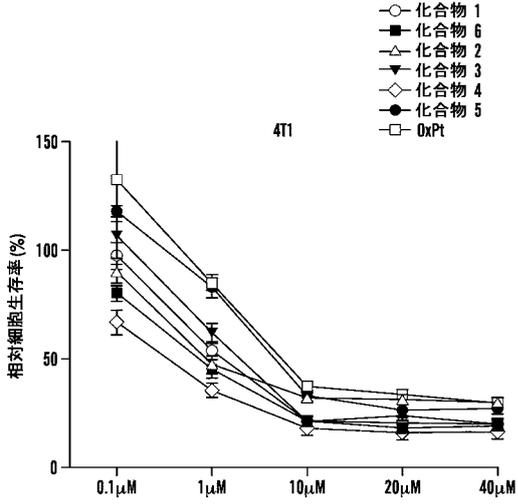


試薬および条件: (1) NaH, プロモ酢酸エチル, THF, 0°C ~ 室温, 3時間
 (2) LiAlH₄, THF, 0°C ~ 室温, 3時間 (3) pTSCl, ピリジン, CH₂Cl₂, 0°C ~ 室温, 6時間 (4) NaNO₃, DMF, 室温, 12時間 (5) TPP, THF-H₂O, 6時間, 室温 (6) NaH, プロモ酢酸エチル, THF, 0°C ~ 室温, 3時間 (7) LiOH, THF-H₂O, 室温, 3時間 (8) anDACH(H₂O)₂, Pt, DMF, 室温, 12時間

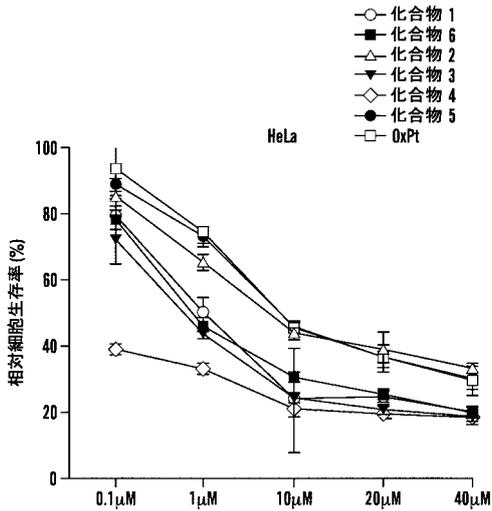
【 図 5 】



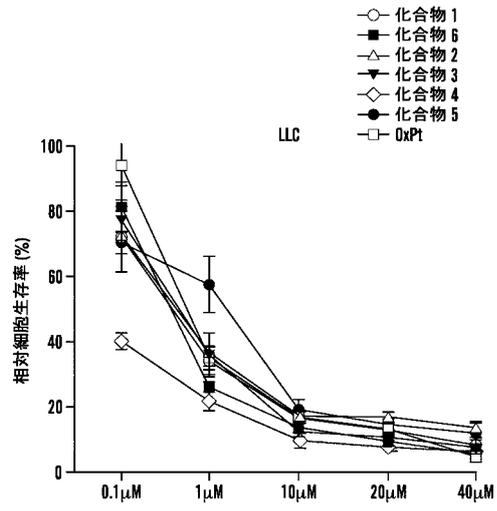
【 図 6 A 】



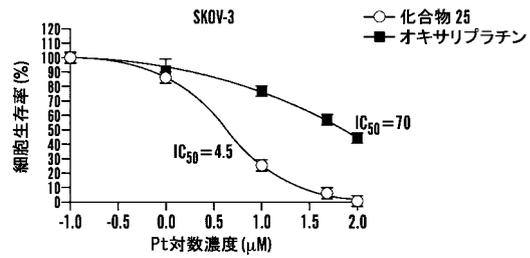
【 図 6 B 】



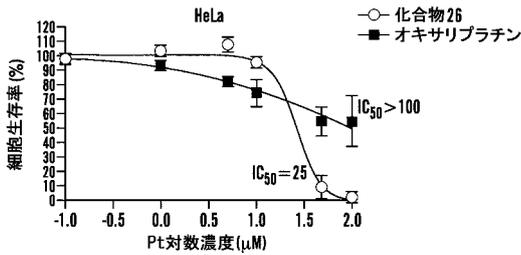
【 図 6 C 】



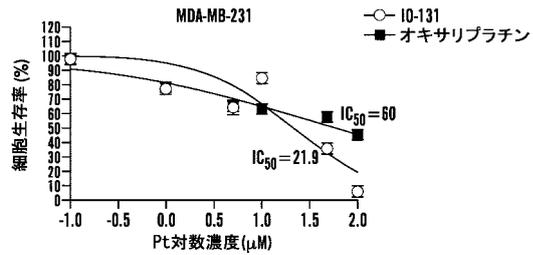
【 図 7 A 】



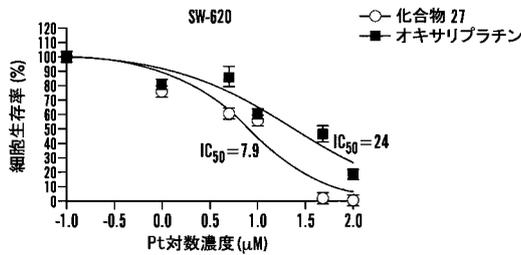
【 図 7 B 】



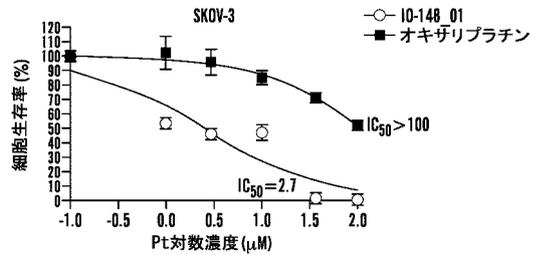
【 図 7 E 】



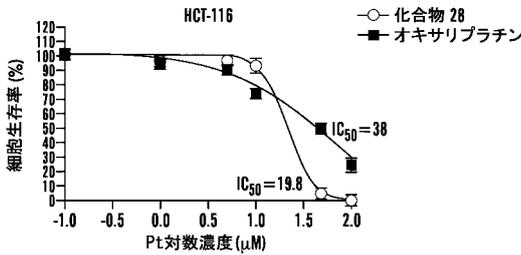
【 図 7 C 】



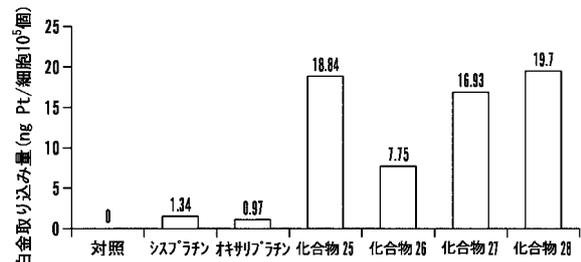
【 図 7 F 】



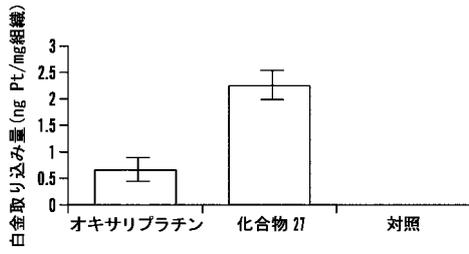
【 図 7 D 】



【 図 8 】



【 図 9 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和2年4月24日 (2020.4.24)

【 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 】

(a) 白金部分と;

(b) 該白金部分に接続された脂質とを含む化合物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19
A 6 1 K	9/127 (2006.01)	A 6 1 K	9/127
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
C 0 7 C	401/00 (2006.01)	C 0 7 C	401/00
C 0 7 C	403/10 (2006.01)	C 0 7 C	403/10
C 0 7 F	19/00 (2006.01)	C 0 7 F	19/00
C 0 7 F	15/00 (2006.01)	C 0 7 F	15/00

F

- (72)発明者 ロイ モニディーバ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 オールストン クイント アベニュー 61 アパートメ
ント #5
- (72)発明者 サルカール アリンダム
インド デリー パトパルガンジ インダストリアル エリア プロット 465 セカンド フ
ロアー
- (72)発明者 ホサイン シク サマッド
インド デリー パトパルガンジ インダストリアル エリア プロット 465 ファースト
フロアー
- (72)発明者 セングプタ アニルッダ
インド デリー パトパルガンジ インダストリアル エリア プロット 465 ファースト
フロアー
- (72)発明者 ダッタ プラディップ クマール
インド デリー パトパルガンジ インダストリアル エリア プロット 465 ファースト
フロアー
- (72)発明者 アンサリ アーシフ
インド デリー パトパルガンジ インダストリアル エリア プロット 465 ファースト
フロアー

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA19 AA29 AA36 BB11 BB13 BB14 BB15 BB21 CC27
DD23 DD26 DD59 DD63 DD67 DD70 EE23 EE30 EE31 EE51
EE56 FF36 FF63
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 JB15 JB16 KA03 KA17 MA01 MA02
MA03 MA04 MA05 MA37 MA44 MA55 MA64 MA76 MA85 MA86
NA05 NA14 ZB26 ZB27
4H006 AA01 AA03 AB20 AB82
4H050 AA01 AA03 AB20

【外国語明細書】

2020125296000001.pdf