

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-505499

(P2005-505499A)

(43) 公表日 平成17年2月24日(2005.2.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07H 19/10	C07H 19/10	4C057
A61K 31/7072	A61K 31/7072	4C086
A61P 1/16	A61P 1/16	
A61P 9/00	A61P 9/00	
A61P 13/12	A61P 13/12	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 171 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-584819 (P2002-584819)	(71) 出願人	594141749
(86) (22) 出願日	平成14年4月26日 (2002. 4. 26)		ウェイク フォレスト ユニバーシティ
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月27日 (2003. 10. 27)		Wake Forest University
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/013338		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
(87) 国際公開番号	W02002/087465		7157-1023 ウィンストン-セー
(87) 国際公開日	平成14年11月7日 (2002. 11. 7)		ラム メディカル センター ブルバード
(31) 優先権主張番号	09/844, 201		(番地なし)
(32) 優先日	平成13年4月27日 (2001. 4. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

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

(57) 【要約】

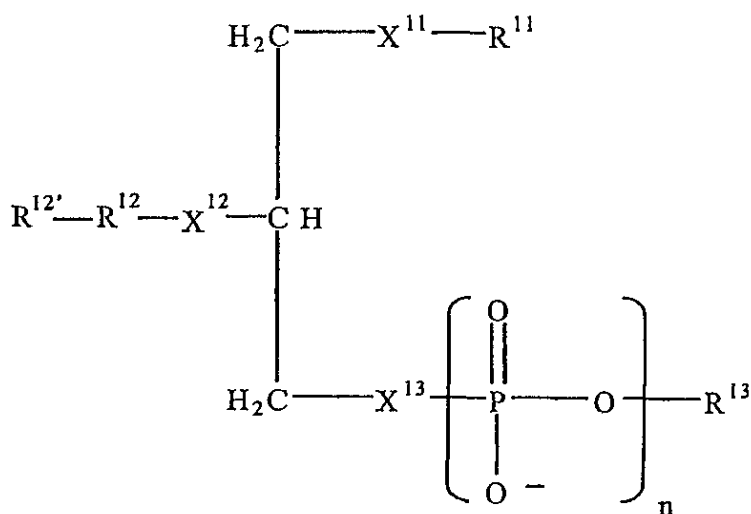
本発明は、ウイルスを二重ターゲティング(すなわち、ウイルス・ライフサイクルの2以上の段階でウイルスをターゲティングすること)し、それによってウイルス複製を抑制することによる、哺乳動物のウイルス感染症の治療に有用な組成物及び方法を含む。本発明の組成物は、治療薬(例えば、ヌクレオシド・アナログ、プロテアーゼ阻害薬など)と脂質骨格に共有結合したホスホコリン部分を含む化合物を含む。本発明は、哺乳動物のウイルス感染症の治療に使用するための医薬組成物を含みもする。本発明の方法は、ウイルスに感染した哺乳動物に、感染症を治療するために有効な量で本発明の化合物、医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物を投与することを含む。その上、本発明は、哺乳動物の癌と闘うために、及び哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有用な組成物及び方法を含む。本発明の組成物は、治療薬(例えば、ヌクレオシド・アナログ)と共有結合したアルキル脂質又はリン脂質部分を含む化合物を含む。本発明は、癌と闘うため、及び哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするための医薬組成物を含みもする。本発明の方法は、癌と闘うため、又は哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有効な量で、本発明の化合物、医薬として許容されるその塩若しくは又はそのプロドラッグ、又は本発明の医薬組成物を投与することを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (III) :

【化 1】



(III)

10

20

{ 式中、

R¹¹ が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R¹² が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R^{12'} が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、
但し、R^{12'} がヒドロキシではないとき、それは、場合によりリンカー部分Lを通してX¹²に

30

連結され、そして、場合によりR^{12'} は治療薬により末端で置換され、Lが、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；X¹¹ が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；X¹² が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり；X¹³ が、-O-、-S-、-CH₂-、無水物又は(C₁-C₁₆)アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

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

40

って表される構造を有する化合物であって、さらに医薬として許容されるその塩又はその

プロドラッグのいずれかであってもよい上記化合物。

【請求項 2】

式中、

R¹² が、(C₈-C₁₂)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R^{12'} が、(C₁-C₁₆)フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、又は無水物であり

、

但し、R^{12'} がヒドロキシではないとき、それは場合によりエーテル酸素を通してX¹²に連結され；
R¹³ が、-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；そして

50

X^{12} が、-O-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記 $R^{12'}$ が、治療薬により末端で置換される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記 $R^{12'}$ が、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OH$ 又は $-O_2CCH_2CO_2H$ であり、かつ、前記 R^{12} が、場合により治療薬により末端で置換される、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

前記 $R^{12'}$ が、 $-O_2CCH_2CO_2-$ であり、かつ、前記 R^{12} が、治療薬により末端で置換される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

前記治療薬が、抗ウイルス剤及び抗癌剤から成る群から選ばれる薬剤を含む、請求項5に記載の化合物。

10

【請求項7】

前記治療薬が、プロテアーゼ阻害薬、ポリメラーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬及びヌクレオシド・アナログから成る群から選ばれる薬剤を含む、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

前記抗ウイルス剤が、AZTである、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

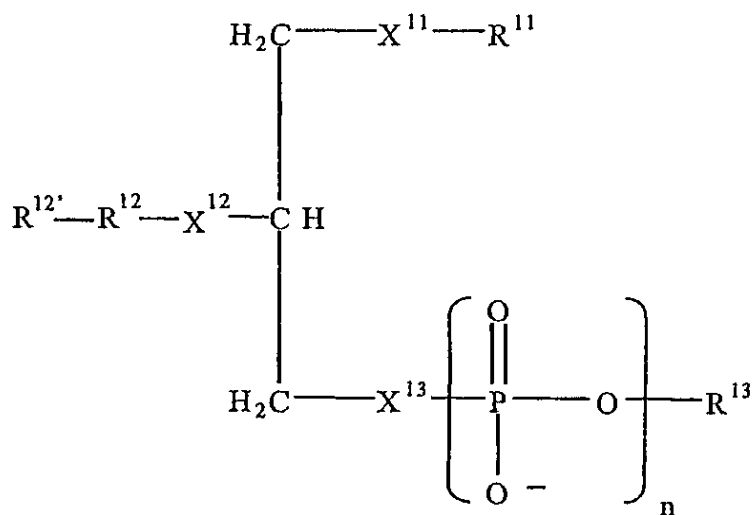
前記抗癌剤が、ゲムシタピン、ara-C、5-アザシチジン、クラドリピン、フルクララピン、フルオロデオキシウリジン、シトシン・アラビノシド及び6-メルカプトプリンから成る群から選ばれる薬剤である、請求項6に記載の化合物。

20

【請求項10】

以下の式(III)：

【化2】



30

(III)

40

{ 式中、

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

R^{12} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

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

50

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

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

R^{13} が、 $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり；

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

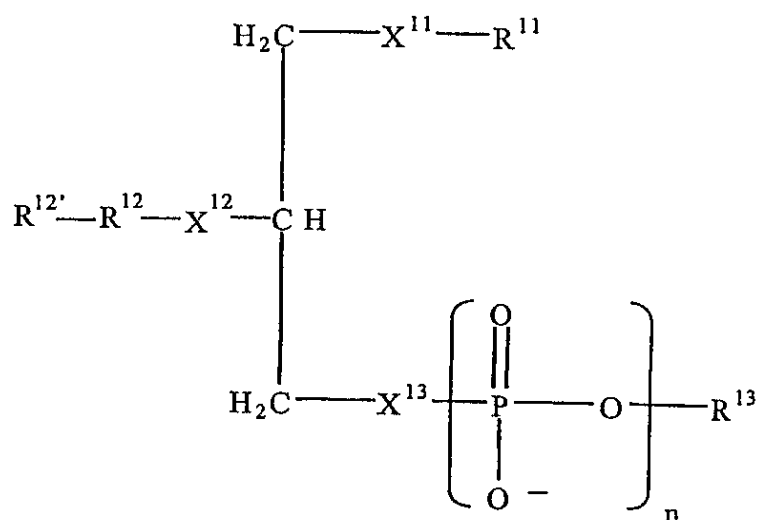
R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する化合物であって、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記化合物。

10

【請求項 1 1】

以下の式 (III)：

【化 3】



20

(III)

30

{ 式中、

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

R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8$ であり；

$R^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり；

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

R^{13} が、 $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり；

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

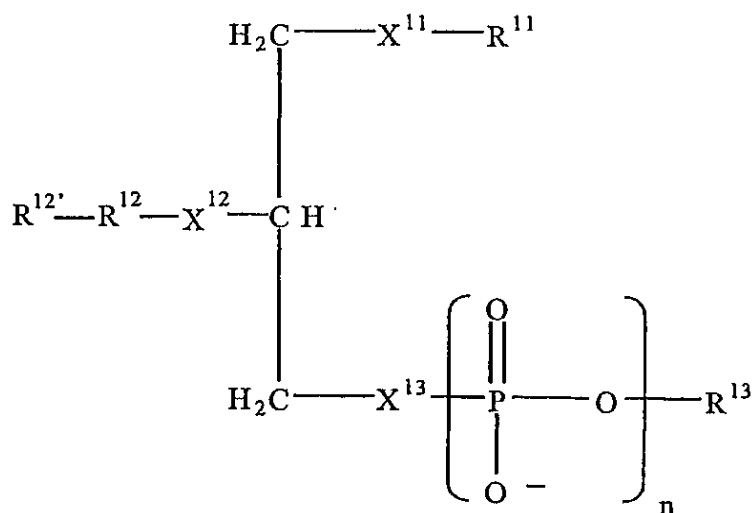
R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する化合物であって、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記化合物。

40

【請求項 1 2】

以下の式 (III)：

【化 4】



(III)

10

20

30

{ 式中、

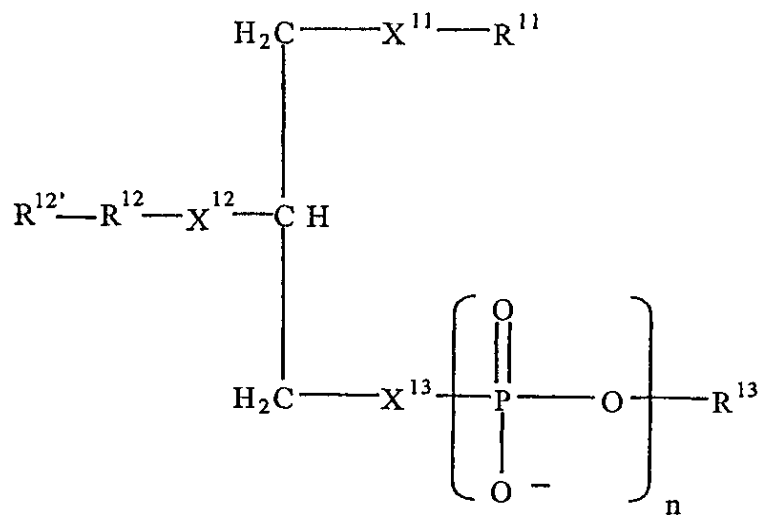
 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{10}$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり； X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$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

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する化合物であって、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記化合物。

【請求項 13】

以下の式 (III)：

【化 5】



(III)

10

20

30

{ 式中、

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

R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり；

$\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり；

X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり；

X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり；

X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり；

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

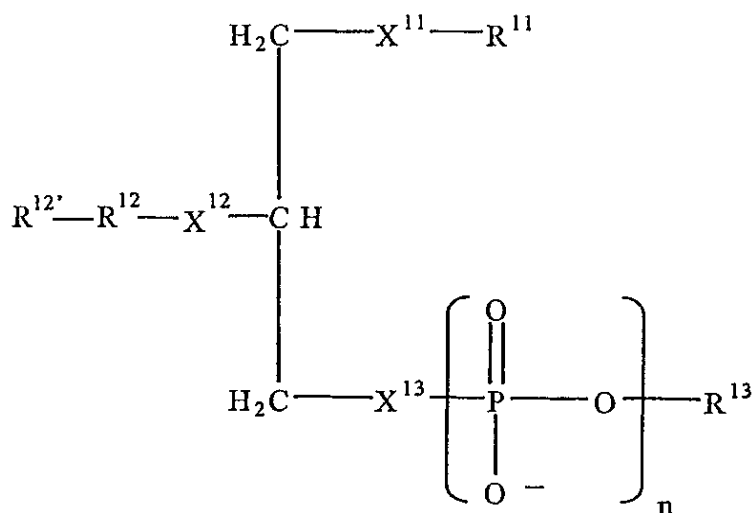
R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する化合物であって、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記化合物。

【請求項 14】

以下の式 (III)：

【化6】



10

(III)

20

{ 式中、

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

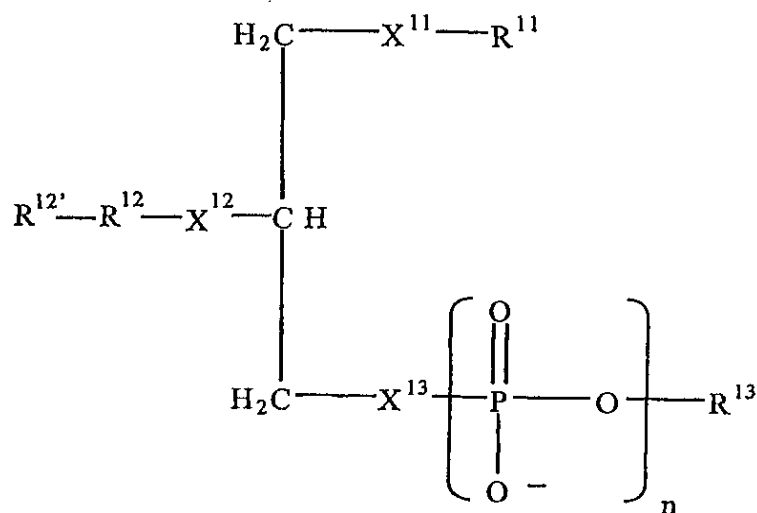
R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する化合物であって、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記化合物。

30

【請求項15】

哺乳動物のウイルス感染症の治療方法であって、以下の式(III)：

【化7】



(III)

10

20

30

40

50

{ 式中、

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

nが、0、1又は2であり；

R¹³が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；R³が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そしてR⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}によ
って表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロド
ラッグを、感染症を治療するために有効な量で哺乳動物に投与することを含む上記方法。

【請求項16】

前記ウイルス感染症が、HIV、肝炎ウイルス及びヘルペスウイルスから成る群から選ばれる
ウイルスによる感染症である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記HIVが、HIV-1及びHIV-2から成る群から選ばれる、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記ウイルスが、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎及びG型肝炎ウイルスか
ら成る群から選ばれる、請求項16に記載の方法。

【請求項19】

前記ウイルスが、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、水痘・帯状ヘル

ペスウイルス、サイトメガロウイルス、ライノウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒト・ヘルペスウイルス6型、ヒト・ヘルペスウイルス7型、ヒト・ヘルペスウイルス8型から成る群から選ばれる、請求項16に記載の方法。

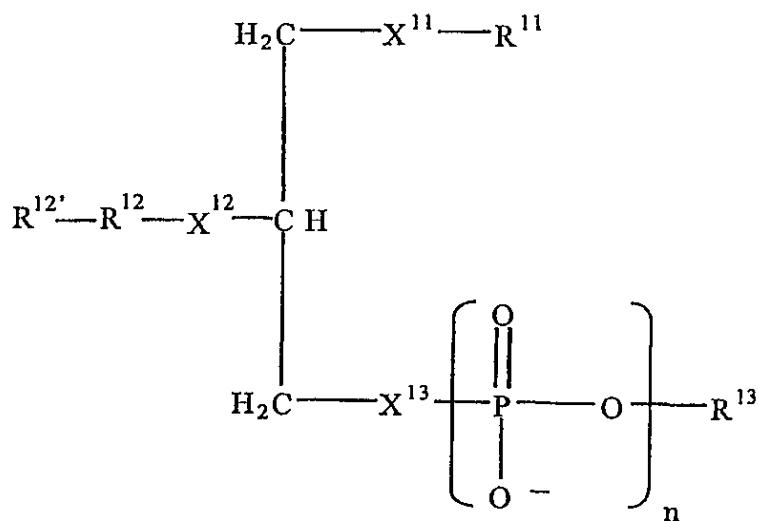
【請求項20】

前記哺乳動物がヒトである、請求項15に記載の方法。

【請求項21】

哺乳動物の、ヘルペスウイルスによる感染症を含むウイルス感染症の治療方法であって、以下の式(III)：

【化8】



(III)

10

20

30

40

{ 式中、

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

R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり；

$\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{OH}$ であり；

X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり；

X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり；

X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり；

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

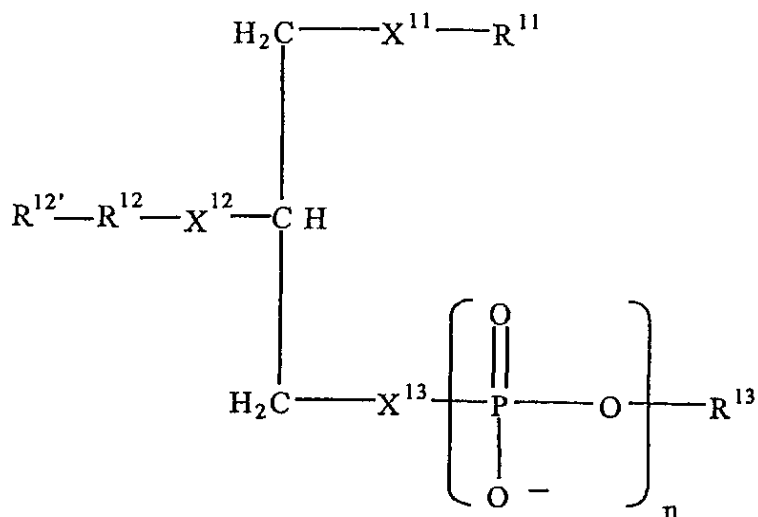
R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

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

【請求項22】

哺乳動物の、ヘルペスウイルスによる感染症を含むウイルス感染症の治療方法であって、以下の式(III)：

【化 9】



10

(III)

20

30

{ 式中、

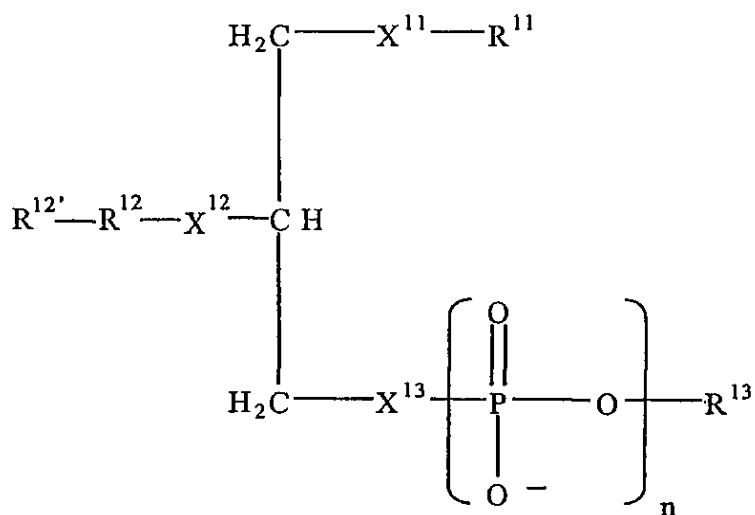
 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり； X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$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

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

【請求項 2 3】

哺乳動物の、HIVによる感染症を含むウイルス感染症の治療方法であって、以下の式(III)：

【化 1 0】



10

(III)

20

{ 式中、

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

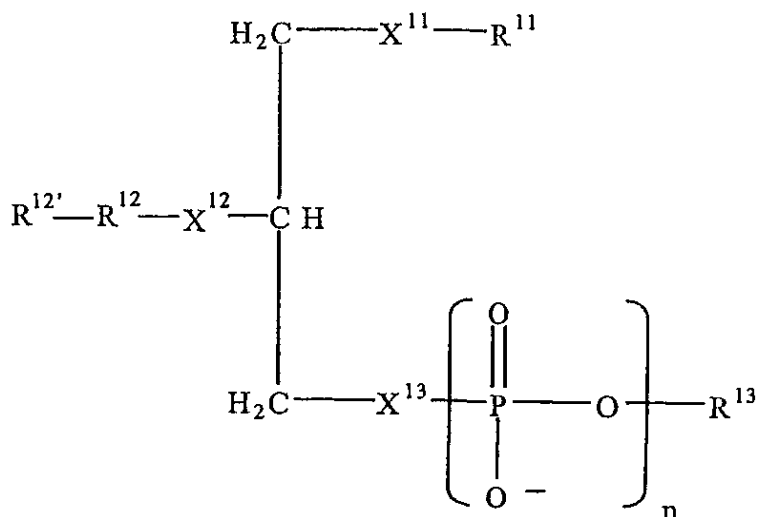
R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、感染症を治療するために有効な量で哺乳動物に投与することを含む上記方法。

30

【請求項 2 4】

細胞内のウイルス複製の抑制方法であって、以下の式 (III)：

【化 1 1】



10

(III)

20

{ 式中、

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

nが、0、1又は2であり；

R¹³が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；R³が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そしてR⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}によって表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、細胞内のウイルス複製を抑制するために有効な量で細胞に投与することを含む上記方法。

30

40

【請求項 2 5】

前記細胞が哺乳動物細胞である、請求項24に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記哺乳動物細胞が、CNS細胞及びリンパ系細胞から成る群から選ばれる細胞である、請求項25に記載の化合物。

【請求項 2 7】

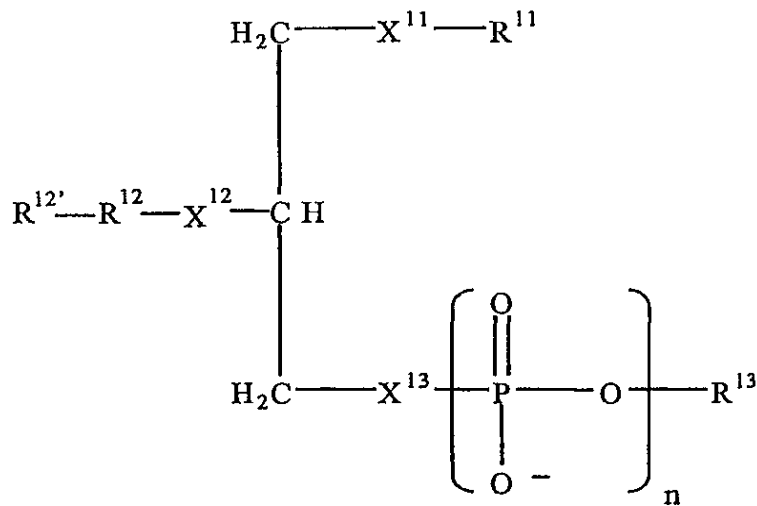
前記哺乳動物細胞が、神経膠星状細胞又はグリア細胞から成る群から選ばれる細胞である、請求項25に記載の化合物。

【請求項 2 8】

哺乳動物の癌と闘う方法であって、以下の式(III)：

50

【化 1 2】



(III)

10

20

{ 式中、

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

nが、0、1又は2であり；

R¹³が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；R³が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そしてR⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}によ
って表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロ
ドラッグを、哺乳動物の癌と闘うために有効な量で哺乳動物に投与することを含む上記方
法。

【請求項 29】

前記癌が、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫、及び固形腫瘍から成る群から
選ばれる癌である、請求項28に記載の方法。

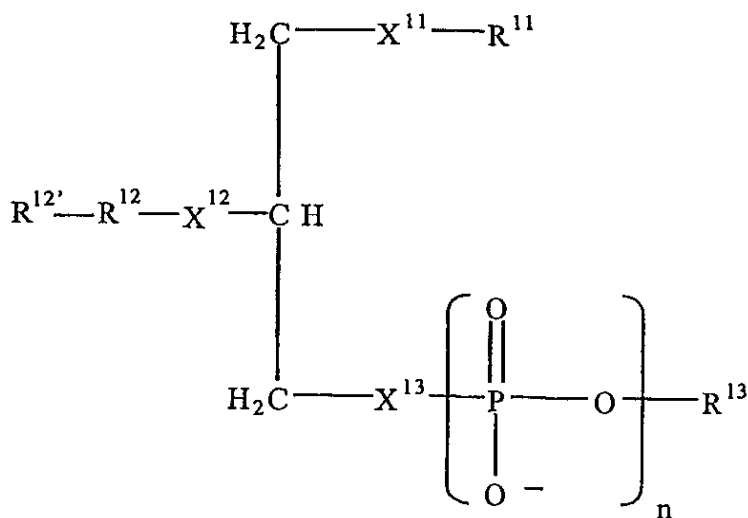
【請求項 30】

哺乳動物の病気の治療方法であって、以下の式(III)：

30

40

【化 1 3】



(III)

10

20

30

40

{ 式中、

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

nが、0、1又は2であり；

R¹³が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；R³が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そしてR⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}によ
って表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロ
ドラッグを、上記病気を治療するために有効な量で哺乳動物に投与することを含む上記方
法。

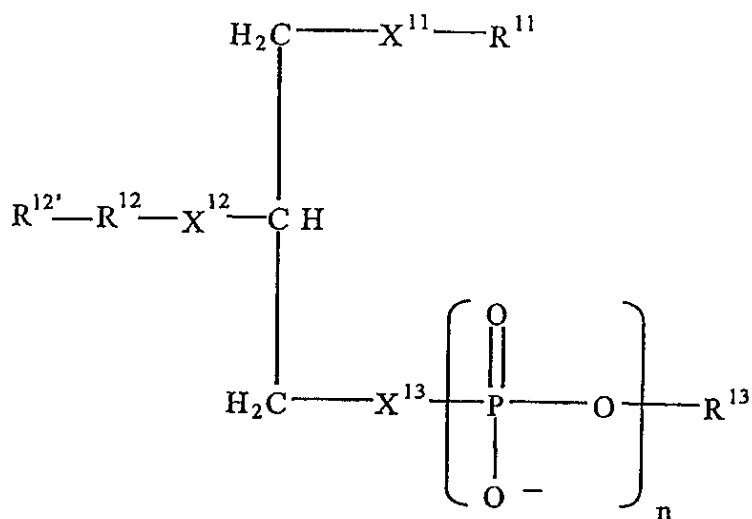
【請求項 3 1】

前記病気が、脳疾患、CNS疾患、リンパ系疾患、生殖系疾患、心疾患、腎臓病、及び肝疾
患から成る群から選ばれる病気である、請求項30に記載の方法。

【請求項 3 2】

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

【化 1 4】



(III)

10

20

30

40

{ 式中、

 R^{11} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $R^{12'}$ が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、
但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは、場合によりリンカー部分Lを通して X^{12} に
連結され、そして、場合により $R^{12'}$ が治療薬により末端で置換され、Lが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{11} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{12} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{13} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、無水物又は $(C_1 - C_{16})$ アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

 R^{13} が、治療薬又は $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり； R^3 が、 $(C_1 - C_8)$ アルキレンであり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-H$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル又は $(C_1 - C_8)$ アルコキシである。}によ
って表されるの構造を有する化合物であり、さらに医薬として許容されるその塩又はその
プロドラッグのいずれかであってもよい上記医薬組成物。

【請求項 3 3】

式中、

 R^{12} が、 $(C_8 - C_{12})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $R^{12'}$ が、 $(C_1 - C_{16})$ フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシであり、但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではないとき、それは場合によりエーテル酸素を通して X^{12} に連
結され； R^{13} が、 $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり；そして X^{12} が、 $-O-$ である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記 $R^{12'}$ が、治療薬により末端で置換される、請求項33に記載の医薬組成物。

50

【請求項35】

前記 $R^{12'}$ が、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OH$ 又は $-O_2CCH_2CO_2H$ であり、かつ、前記 R^{12} が、場合により治療薬により末端で置換される、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記 $R^{12'}$ が、 $-O_2CCH_2CO_2-$ であり、かつ、前記 R^{12} が、治療薬により末端で置換される、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記治療薬が、抗ウイルス剤及び抗癌剤から成る群から選ばれる薬剤を含む、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項38】

前記治療薬が、プロテアーゼ阻害薬、ポリメラーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬及びヌクレオシド・アナログから成る群から選ばれる薬剤を含む、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記抗ウイルス剤が、AZTである、請求項37に記載の化合物。

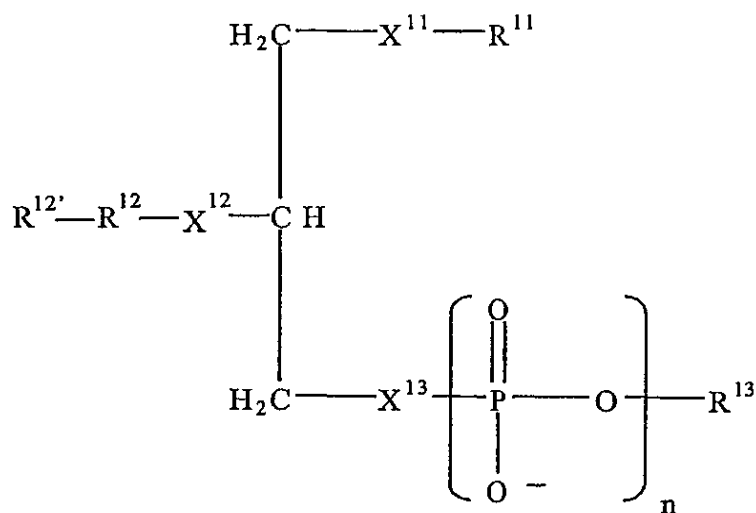
【請求項40】

前記抗癌剤が、ゲムシタピン、ara-C、5-アザシチジン、クラドリピン、フルクララピン、フルオロデオキシウリジン、シトシン・アラビノシド及び6-メルカプトプリンから成る群から選ばれる薬剤である、請求項6に記載の化合物。

【請求項41】

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

【化15】



(III)

{ 式中、

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

R^{12} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

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

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

X^{11} が、 $-S-$ であり；

X^{12} が、 $-O-$ であり；

10

30

40

50

X^{13} が、-O-であり；

R^{13} が、 $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり；

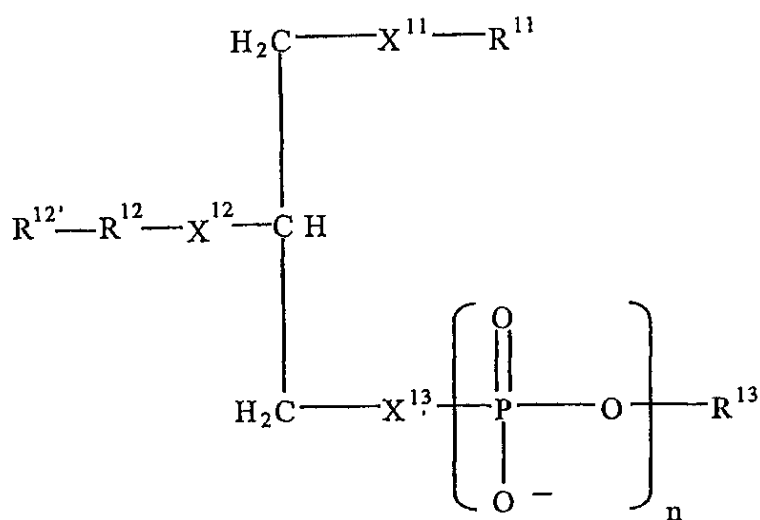
R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。}によって表されるの構造を有する化合物であり、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記医薬組成物。

【請求項42】

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

【化16】



(III)

10

20

30

40

{ 式中、

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

R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8$ であり；

$R^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり；

X^{11} が、-S-であり；

X^{12} が、-O-であり；

X^{13} が、-O-であり；

R^{13} が、 $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり；

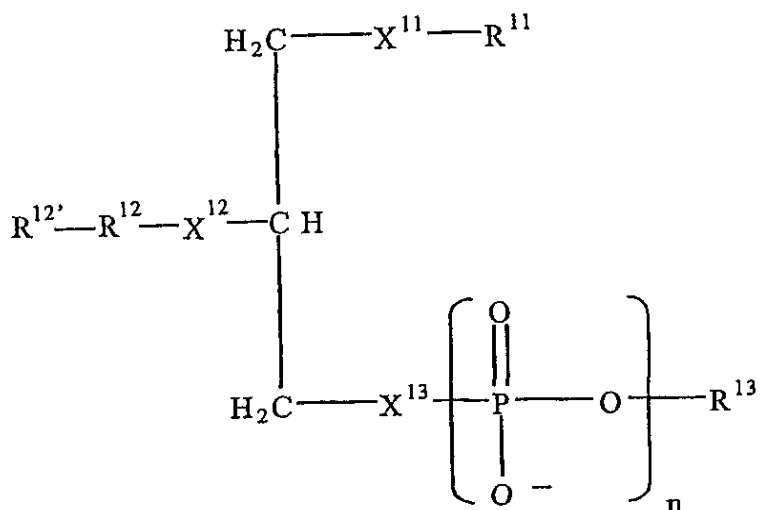
R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。}によって表されるの構造を有する化合物であり、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記医薬組成物。

【請求項43】

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

【化 17】



10

(III)

20

{ 式中、

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

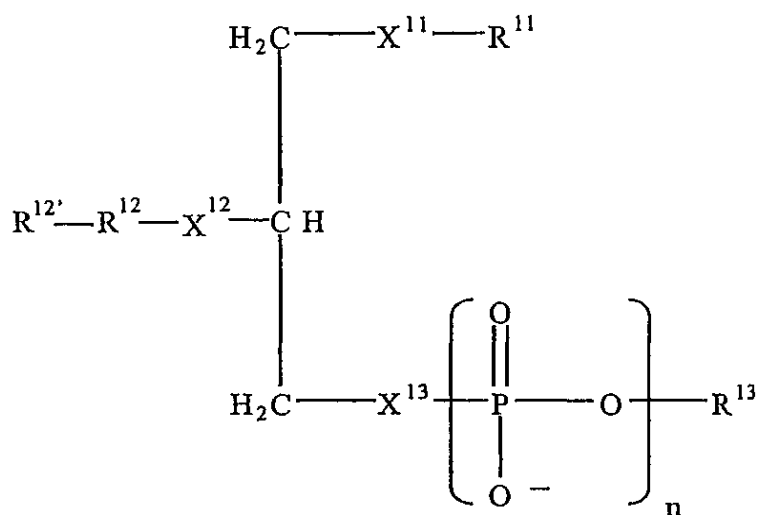
R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表されるの構造を有する化合物であり、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記医薬組成物。

30

【請求項 44】

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

【化 1 8】



(III)

10

20

30

{ 式中、

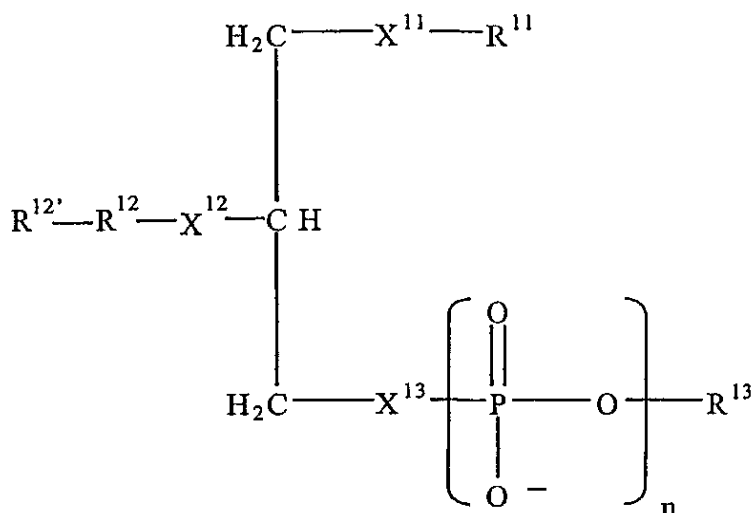
 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり； $R^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ であり； X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり；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

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表されるの構造を有する化合物であり、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記医薬組成物。

【請求項 4 5】

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

【化 19】



(III)

10

20

30

40

50

{ 式中、

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

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表されるの構造を有する化合物であり、さらに医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグのいずれかであってもよい上記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明の背景

免疫不全症候群 (AIDS) は、HIVウイルスのヒトへの感染に起因する免疫システム及び中枢神経系 (CNS) の変性疾患である。エイズは、世界人口において急速に増大している死亡率の原因である。現在、治療法は見つかっておらず、臨床的に承認された薬物は数が限られている。

【0002】

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

Journal of Medicinal Chemistry, 38:2491-2517)。

【0003】

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

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

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

【0007】

10年前に始まった抗HIV化学療法時代は、プロテアーゼ阻害薬の導入、並びにヌクレオシド及び非ヌクレオシドRT阻害薬とプロテアーゼ阻害薬の組み合わせ物の使用によりHIV-1感染のより良い管理に向かう重要な進展が最近もたらされた。ヌクレオシド又は非ヌクレオシドRT阻害薬又はプロテアーゼ阻害薬を使用する単剤療法(例えば、1つの薬物の投与)は、もはやHIV-1感染のようなウイルス感染症の患者の治療のための推薦された療法形態ではない。AZT、3TCとプロテアーゼ阻害薬の組み合わせ物が、CD4⁺細胞数の付随的な増加を伴い、検出可能なレベル未満(すなわち、血漿の1 mlにつき200コピーのウイルスRNAより少ない)まで患者の血漿中のウイルスを減少させたが、いくつかの薬物組み合わせ物は、複数薬物療法を受けている人の毒性の増加に関与した。また、いくつかの薬物組み合わせ物を使って達成された検出不能なレベルまでの患者の血漿中のウイルス負担の減少は印象的ではあるが、薬物耐性は、薬物治療の使用と誤用(De Clercq, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, 38:2491-2517; Bartlett, 1996, Infectious Diseases in Clinical Practice, 5:172-179)、そして血液と精液中の耐性突然変異体の進化(Eron et al., 1998, AIDS, 12:F181-F189)によりエスカレートする問題である。

【0008】

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

10

【0009】

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

20

【0010】

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

30

【0011】

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

40

【0012】

これらの複合体化合物は、HIV-1によって誘発された細胞融合の抑制をも引き起こす(Kucera et al., 1992, In: Novel Membrane Interactive Ether Lipids With Anti-Human Imm

50

unodeficiency Virus Activity, Aloia et al., eds., Membrane interactions of HIV, pp.329-350; Krugner-Higby et al., 1995, AIDS Research & Human Retroviruses 11:70 5-712)。しかし、これらのリン酸エステルに連結した脂質 - AZT複合体(非PC脂質 - AZT複合体)は、HIV-1のAZT耐性臨床分離株に対してあまり有効ではなかった。しかも、AZT - モノリン酸の結果的な放出を伴うこの複合体の細胞内での代謝後、脂質部分が中程度 ~ 検出不能な抗ウイルス活性のみを示した(Piantadosi et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1408-1414)。

【 0 0 1 3 】

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

10

【 0 0 1 4 】

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

20

【 0 0 1 5 】

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

30

【 0 0 1 6 】

PC脂質及び非PC脂質 - ヌクレオシド・アナログ複合体のような化合物の有望な特性にもかかわらず、現在利用可能な抗ウイルス薬及び抗癌剤、例えばヌクレオシド・アナログ及び抗HIVヌクレオシド薬は、ひどい特有の制限がある。そのような薬物は、ウイルス感染の徴候の始まりを遅らせ、そして患者の生存時間を延ばすことができるが、高まった特定のウイルスに対する許容性、有効性及び選択性の特性、差異的な作用機序、血液脳関門を横切る能力、及び骨髄抑制の副作用からの解放を有する新規化合物がウイルス感染症の改善された治療のために早急に必要とされる。また、癌とより効果的に治療又はウイルスのライフサイクルの複数の側面を標的とし、抗癌剤が通常利用可能ではない細胞及び組織(例えば、CNS及びリンパ系組織)への抗癌剤のデリバリーを容易にし、より持続した抗ウイルス性又は制癌性効果をもつ薬物を得るために同じ分子(例えば、複合体化合物)内に脂溶性(例えば、リン脂質)と抗レトロウイルス薬又は抗癌剤を組み合わせ、薬剤耐性ウイルスの出現率を減少させ、そしてウイルス感染の組織蓄積の広範囲のウイルス複製を抑制する新規抗ウイルス性及び制癌性化合物が必要とされる。本発明は、これらの需要を満足させる。

40

【 発明の開示 】

【 0 0 1 7 】

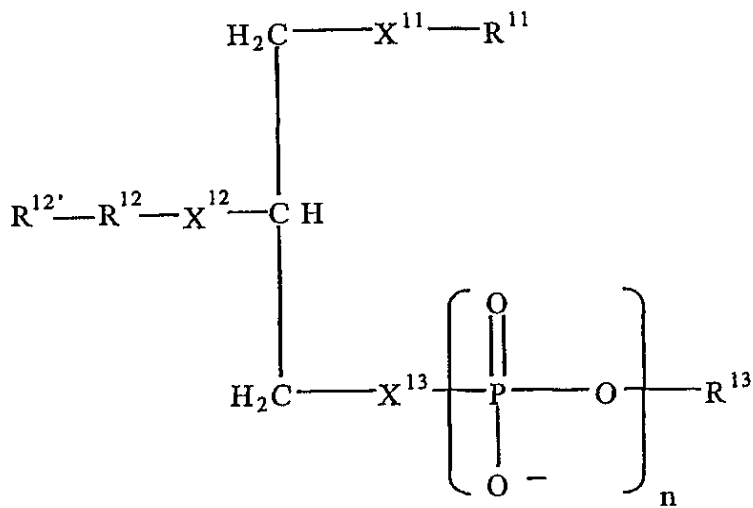
本発明の簡単な概要

50

本発明は、以下の式(III)：

【0018】

【化1】



10

(III)

20

【0019】

{ 式中、

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

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

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

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

30

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

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

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

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

nが、0、1又は2であり；

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

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

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル又は $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシである。}によって表される構造を有する化合物、並びに医薬として許容されるその塩及びそのプロドラッグを含む。

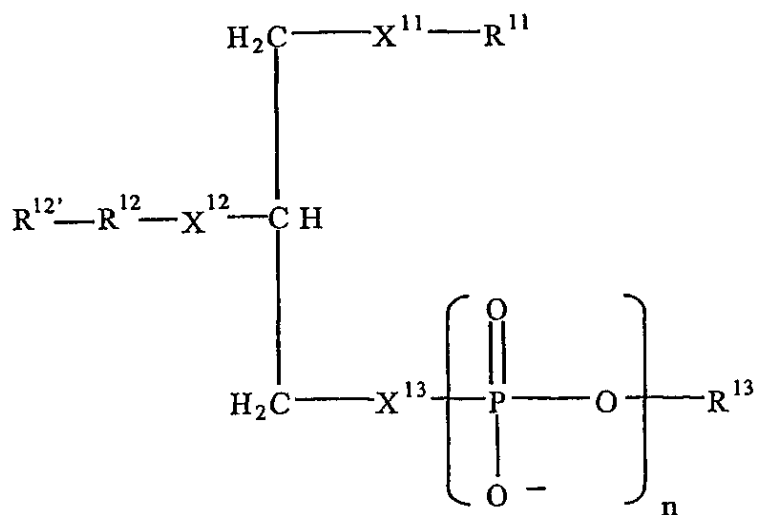
40

【0020】

本発明は、以下の式(III)：

【0021】

【化2】



(III)

10

20

30

40

【0022】

{ 式中、

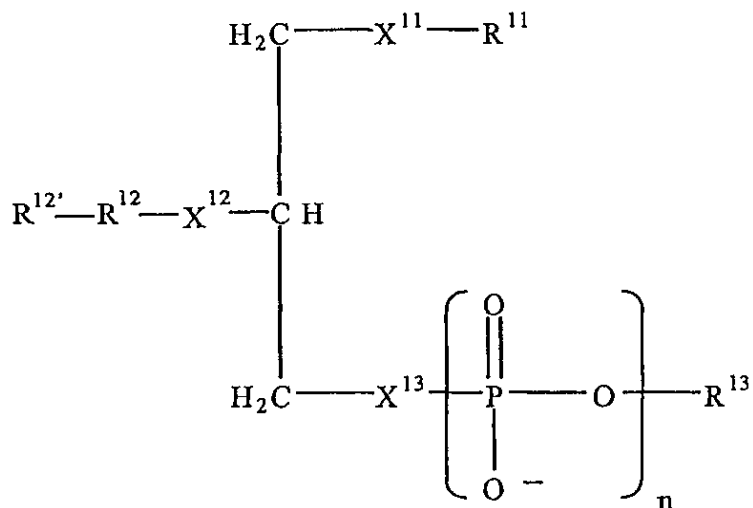
R¹¹が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R¹²が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R^{12'}が、(C₁-C₁₆)フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、又は無水物であり、
但し、R^{12'}がヒドロキシではなく、それがエーテル酸素を通してX¹²に連結され、そして、R^{12'}が治療薬によって末端で置換されるとき、X¹¹が、-S-であり；X¹²が、-O-であり；X¹³が、-O-であり；R¹³が、-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；R³が、-CH₂CH₂-であり；そしてR⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立にメチルである。}によって表される構造を有する他の化合物、並びに医薬として許容されるその塩及びそのプロドラッグを含む。

【0023】

本発明は、以下の式(III)：

【0024】

【化3】



10

(III)

20

【0025】

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{10}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり； $\text{R}^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ 又は $-\text{OH}$ であり； X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造を有する他の化合物、並びに医薬として許容されるその塩及びそのプロドラッグを含む。

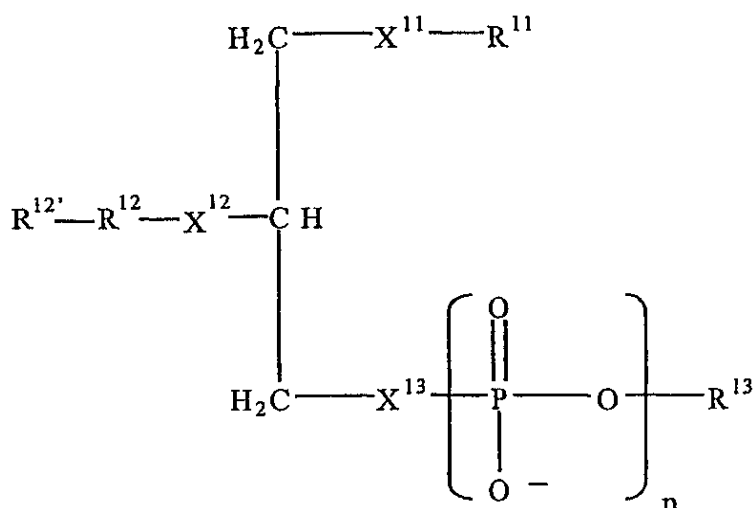
30

【0026】

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

【0027】

【化4】



(III)

10

20

【0028】

{ 式中、

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

nが、0、1又は2であり；

R¹³が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり；R³が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そしてR⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}によって表される構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、感染症を治療するために有効な量で、哺乳動物に投与することを含む。

30

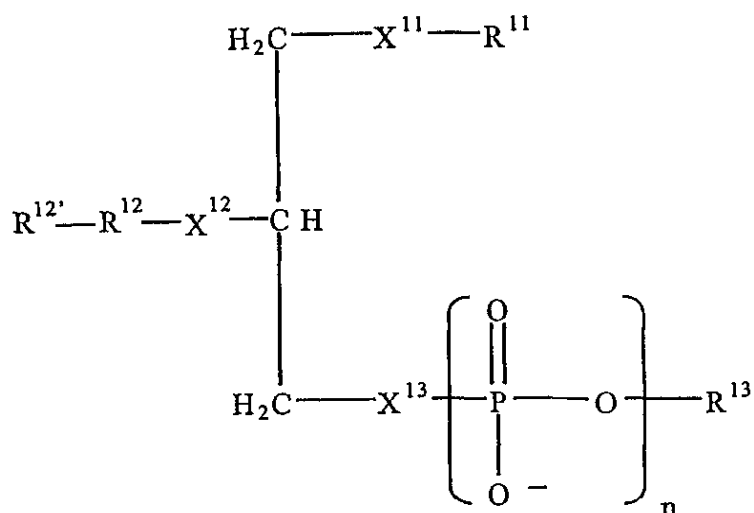
【0029】

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

40

【0030】

【化5】



10

(III)

20

【0031】

{ 式中、

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

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

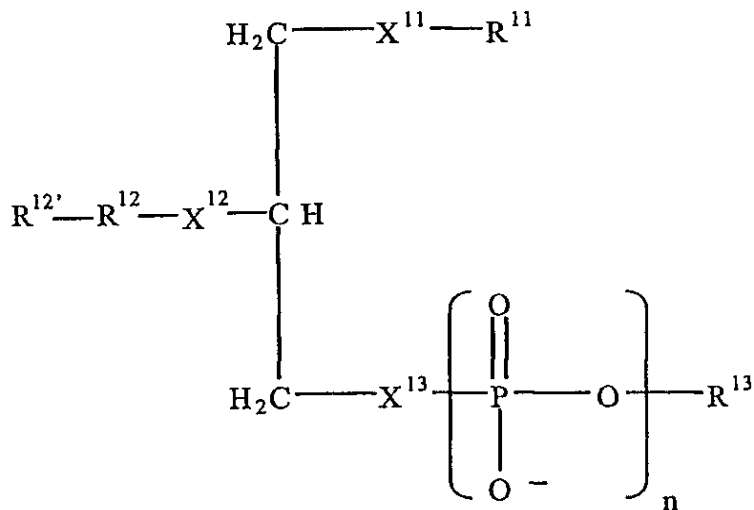
30

【0032】

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

【0033】

【化6】



(III)

10

20

【0034】

{ 式中、

 R^{11} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $R^{12'}$ が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $R^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{11} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{12} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{13} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、無水物又は $(C_1 - C_{16})$ アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

 R^{13} が、治療薬又は $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり； R^3 が、 $(C_1 - C_8)$ アルキレンであり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-H$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル又は $(C_1 - C_8)$ アルコキシである。}によって表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、細胞内のウイルス複製を抑制するために有効な量で、細胞に投与することを含む。

30

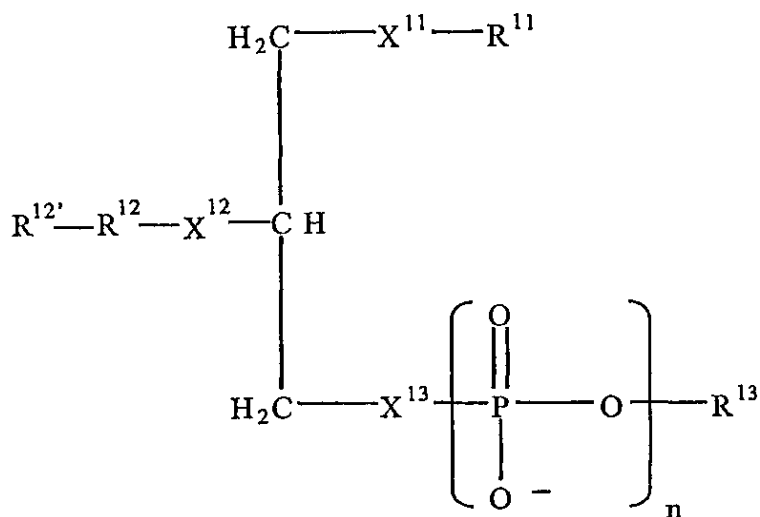
40

【0035】

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

【0036】

【化7】



10

(III)

20

30

40

【 0 0 3 7 】

{ 式中、

 R^{11} が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $R^{12'}$ が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $R^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり； X^{11} が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり； X^{12} が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり； X^{13} が、-O-、-S-、-CH₂-、無水物又は(C₁-C₁₆)アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

 R^{13} が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり； R^3 が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}によって表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、哺乳動物における癌の治療のために有効な量で、哺乳動物に投与することを含む。

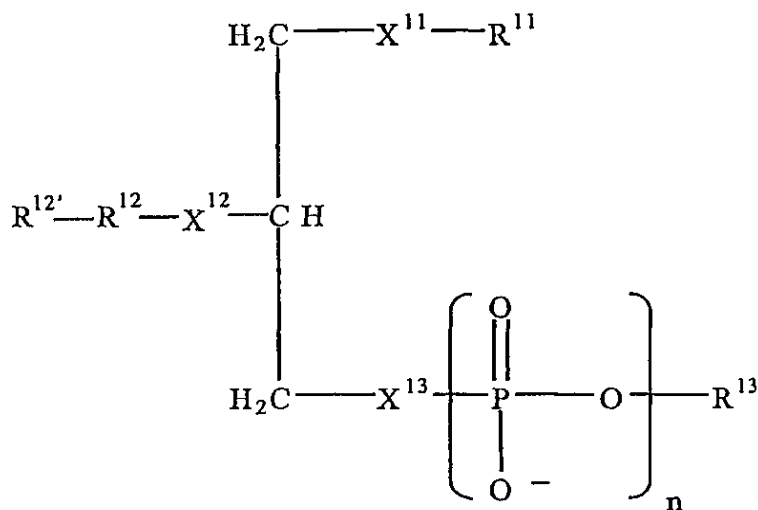
【 0 0 3 8 】

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

：

【 0 0 3 9 】

【 化 8 】



(III)

10

20

30

40

【 0 0 4 0 】

{ 式中、

 R^{11} が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $R^{12'}$ が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、
但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $R^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり； X^{11} が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり； X^{12} が、-O-、-S-、-NH₂-又は-NHC(O)-であり； X^{13} が、-O-、-S-、-CH₂-、無水物又は(C₁-C₁₆)アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

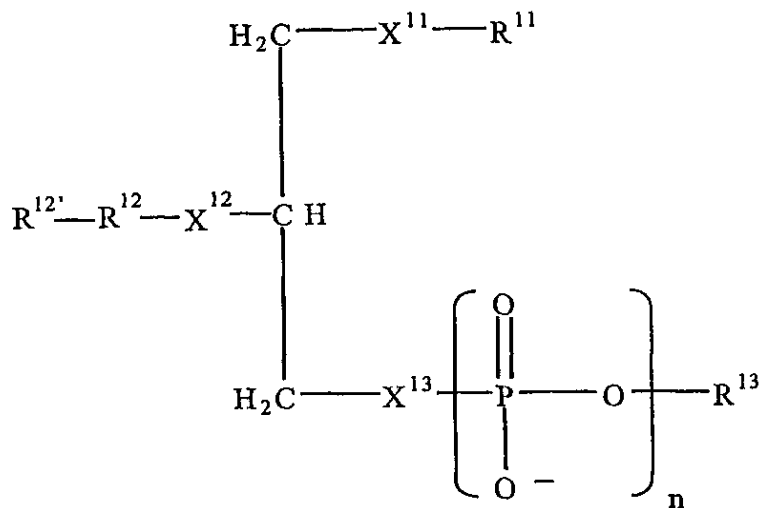
 R^{13} が、治療薬又は-R³N(R⁶)(R⁷)R⁸であり； R^3 が、(C₁-C₈)アルキレンであり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に-H、(C₁-C₈)アルキル又は(C₁-C₈)アルコキシである。}によって表されるに構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩若しくはそのプロドラッグを、前記病気を治療するために有効な量で、哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 4 1 】

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

【 0 0 4 2 】

【 化 9 】



(III)

10

20

30

40

【0043】

{ 式中、

 R^{11} が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $R^{12'}$ が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $R^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、Lが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{11} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{12} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり； X^{13} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、無水物又は (C_1-C_{16}) アルコキシであり；

nが、0、1又は2であり；

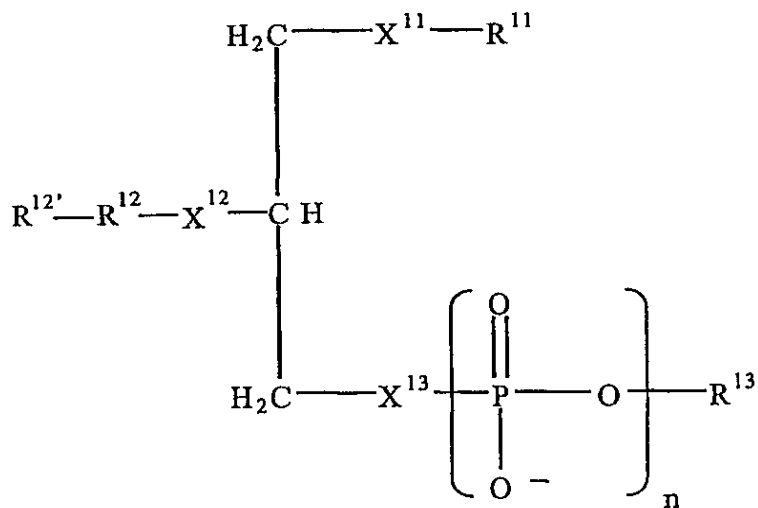
 R^{13} が、治療薬又は $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり； R^3 が、 (C_1-C_8) アルキレンであり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立に $-H$ 、 (C_1-C_8) アルキル又は (C_1-C_8) アルコキシである。}によって表される構造をもち、そして医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグであってもよい。

【0044】

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

【0045】

【化10】



(III)

10

20

30

40

【0046】

{ 式中、

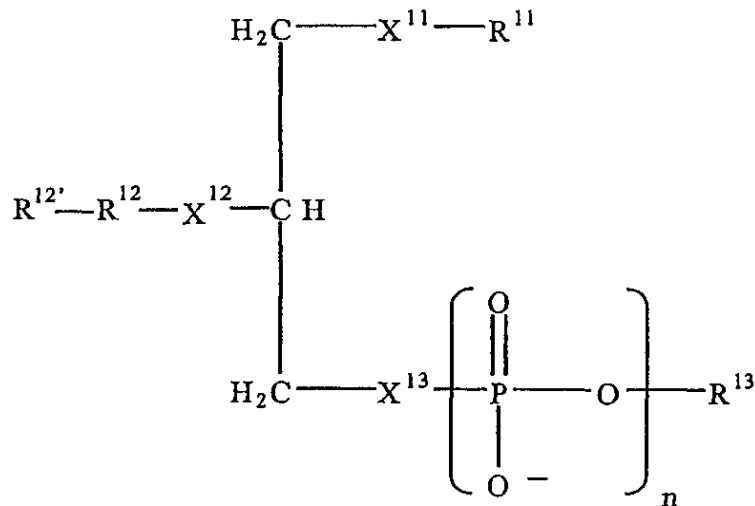
 R^{11} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； R^{12} が、 $(C_1 - C_{16})$ アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり； $R^{12'}$ が、 $(C_1 - C_{16})$ フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、又は無水物であり、但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではなく、それがエーテル酸素を通して X^{12} に連結され、そして、 $R^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、 X^{11} が、-S-であり； X^{12} が、-O-であり； X^{13} が、-O-であり； R^{13} が、 $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$ であり； R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。}によって表されるの構造もち、そして医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグであってもよい。

【0047】

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

【0048】

【化11】



(III)

10

20

30

40

50

【0049】

{ 式中、

 R^{11} が、 $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ であり； R^{12} が、 $-(\text{CH}_2)_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{10}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{12}$ であり； $R^{12'}$ が、 $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$ 又は $-\text{OH}$ であり、 X^{11} が、 $-\text{S}-$ であり； X^{12} が、 $-\text{O}-$ であり； X^{13} が、 $-\text{O}-$ であり； R^{13} が、 $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$ であり； R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々独立にメチルである。} によって表される構造もち、そして医薬として許容されるその塩又はそのプロドラッグであってもよい。

【0050】

本発明の詳細な説明

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

【0051】

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

【0052】

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

10

20

【0053】

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

30

【0054】

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

【0055】

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

40

50

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

【0056】

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

10

【0057】

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

【0058】

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

20

【0059】

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

【0060】

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

30

【0061】

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

40

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

50

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

【0065】

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

【0066】

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

10

【0067】

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

20

【0068】

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

【0069】

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

30

【0070】

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

40

【0071】

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

50

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

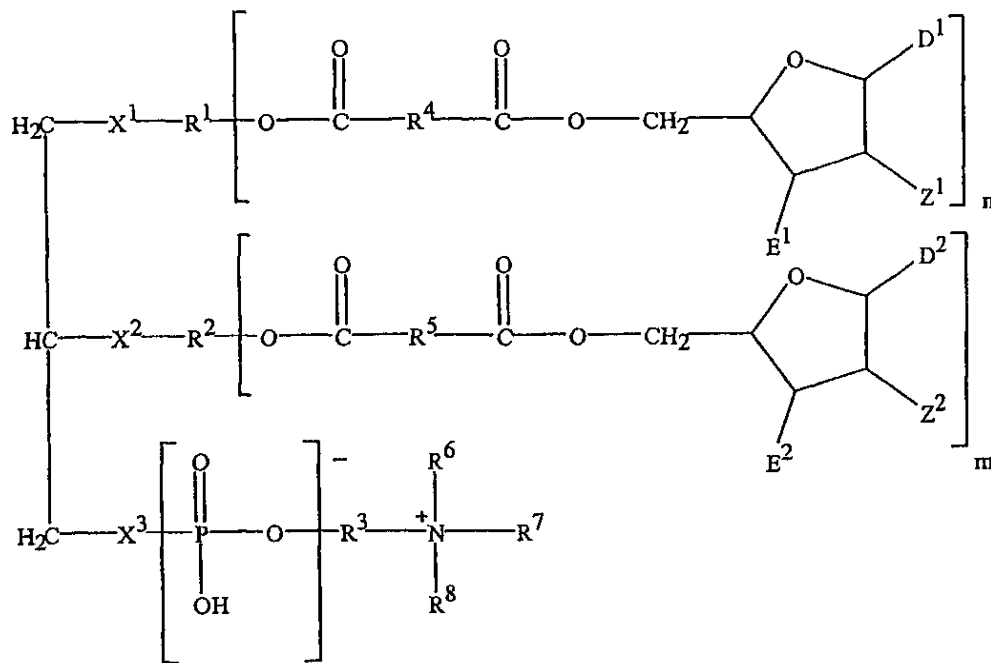
【0072】

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

【0073】

【化12】

10



20

30

(I)

【0074】

{ 式中、

n及びmが、各々独立に0又は1であるが、n及びmが、両方とも0ではなく；

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

40

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

R³、R⁴及びR⁵が、各々独立に(C₁-C₈)アルキレンであり；

R⁶、R⁷及びR⁸が、各々独立に(C₁-C₈)アルキルであり；

X¹及びX²が、各々独立にS、O、NHC=O、OC=O又はNHであり；

X³が、O又はSであり；

E¹が、H、S、ハロ又はN₃であり；

Z¹が、H、S又はハロであり；又はE¹及びZ¹が、一緒に共有結合であり；

E²が、H、S、ハロ又はN₃であり；

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

50

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

【0075】

式(1)において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、D¹及びD²の各々のアルキル、アルキレン、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシン及びウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリアル及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から各々独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。 10

【0076】

以下は、好ましい態様における、式(1)の基及び置換基に関する定義の例である。これらの実施例は、制限することなく、しかし代わりに本発明に含まれているいくつかの好ましい態様の例として提供される。

【0077】

好ましい態様において、R¹は、(C₂-C₁₆)アルキレン、-(CH₂)₁₂-及び-CH=CH-の1つでありうる。これらの態様において、R¹は、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリアル及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換される。 20

【0078】

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

【0079】

R³は、好ましくは-CH₂CH₂-であり、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリアル及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換される。 30

【0080】

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

【0081】

R⁵は、好ましくは-CH₂-であり、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリアル及びN(R^a)(R^b) {式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から選ばれる1又は2の置換基により置換される。 40

【0082】

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

【0083】

X¹は、好ましくはS、O又はNHC=Oである。

X²は、好ましくはS、O又はNHC=Oである。

X^3 は、好ましくはO又はSである。

E^1 は、好ましくは N_3 、S又はHである。

Z^1 は、好ましくはHである。

E^2 は、好ましくは N_3 、S又はHである。

Z^2 は、好ましくはHである。

【0084】

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

10

【0085】

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

【0086】

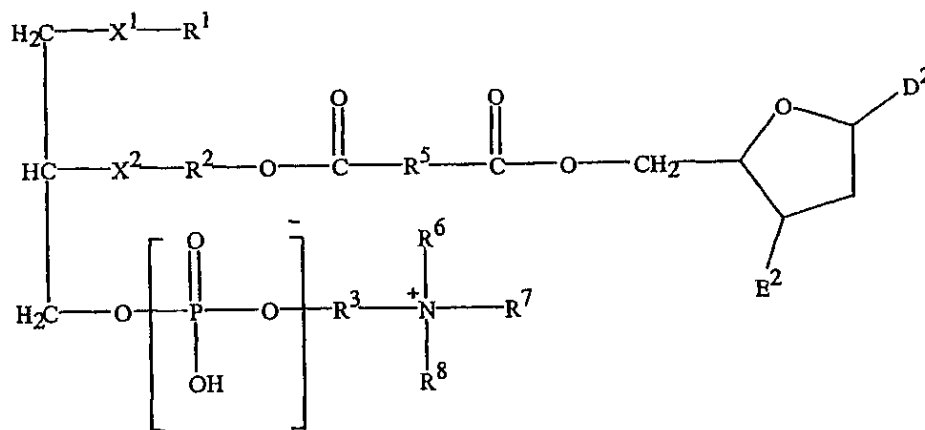
本発明は、抗ウイルス活性を示す、式(II)によって表されるの化学構造を有する化合物、又は医薬として許容されるその塩をも含む。この化合物は、哺乳動物細胞における病気又はウイルス感染症を治療するか又は軽減するためのドラッグデリバリーに有用でもある。この化合物は、哺乳動物細胞への治療薬のデリバリーを容易にするために有用でもある。

20

前記式(1)は：

【0087】

【化13】



30

40

【0088】

{ 式中、

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

R^2 が、 (C_4-C_{12}) アルキレンであり；

R^3 が、 $-CH_2CH_2-$ であり；

R^5 が、 $-CH_2-$ であり；

R^6 、 R^7 及び R^8 が、各々 CH_3 であり；

X^1 及び X^2 が、各々独立にS、O又は $NHC=O$ であり；

E^2 が、H又は N_3 であり；

50

Z^2 が、H、S又はハロであり；又は E^2 及び Z^2 が、一緒に共有結合であり、そして D^2 が、チミン、シトシン、グアニン及びイノシンから成る群から選ばれる。}によって表される。

【0089】

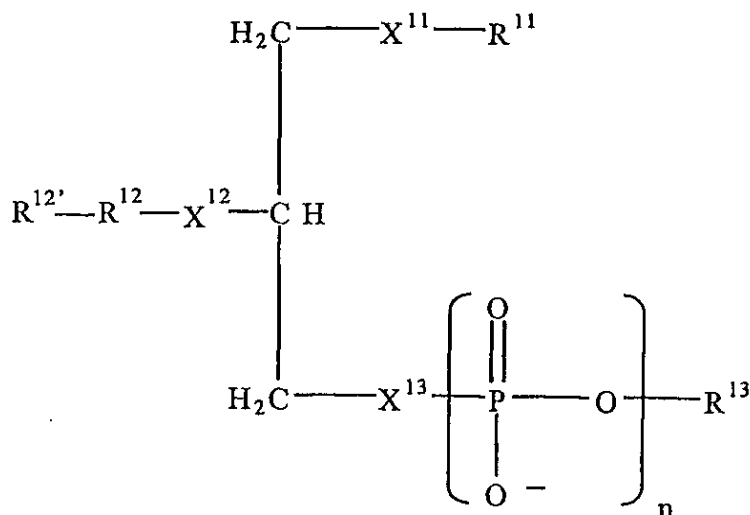
式(II)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び D^2 の各々のアルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、チミン、シトシン、グアニン及びイノシンは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ、アリール及び $N(R^a)(R^b)$ {式中、 R^a 及び R^b が、H及び (C_1-C_8) アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。}から成る群から独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

【0090】

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

【0091】

【化14】



(III)

【0092】

{ 式中、

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

R^{12} が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；

$R^{12'}$ が、 (C_1-C_{16}) アルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェナルキル、又はアルコキシ若しくはヒドロキシ、無水物、あるいは水素であり、但し、 $R^{12'}$ がヒドロキシではなく、場合によりそれがリンカー部分Lを通して X^{12} に連結され、そして、場合により $R^{12'}$ が治療薬によって末端で置換されるとき、

Lが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり；

X^{11} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり；

X^{12} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH_2-$ 又は $-NHC(O)-$ であり；

X^{13} が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、無水物又は (C_1-C_{16}) アルコキシであり；

10

20

30

40

50

nが、0、1又は2であり；

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

R^3 が、 (C_1-C_8) アルキレンであり；そして

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

【0093】

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

10

【0094】

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

【0095】

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

20

【0096】

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

30

40

【0097】

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

50

、CNSの病気、例えばアルツハイマー病、及び神経学的変性疾患の治療におけるプロドラッグとして使用されうる。その複合体の脂溶性性質は、それらが血液脳関門を横切って、それによりこの薬物の取り込みが望まれる細胞の能動輸送系に関する必要条件を回避することを可能にする。

【0098】

式(III)によって表される好ましい化合物において、

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

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

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

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

X^{12} が、 $-O-$ である。

10

【0099】

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

【0100】

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

20

【0101】

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

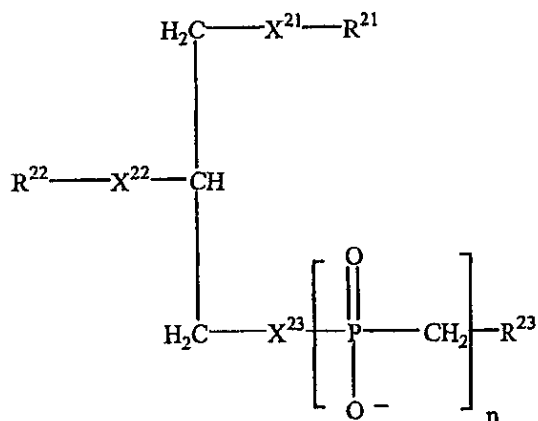
30

【0102】

前記式(IV)は：

【0103】

【化15】



(IV)

10

【0104】

{ 式中、

R²¹ が、(C₆-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；R²² が、(C₁-C₁₂)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり；X²¹ が、O、S、又はNHC=Oであり；X²² が、O、S、又はNHC=Oであり；X²³ が、O又はSであり；

nが、1又は2であり；そして

R²³ が、治療薬である。}によって表される。

20

【0105】

式(IV)において、R²¹、R²²及びR²³の各々のアルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシン及びウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) { 式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

30

【0106】

式(IV)によって表されるの好ましい化合物において、

R²¹ が、C₁₂アルキルであり；R²² が、C₁₀アルキルであり；

n = 1であり、そして

R²³ が、抗癌剤である。

40

【0107】

好ましくは、前記抗癌剤は、ゲムシタピン、ara-C、5-アザシチジン、クラドリピン、フルクララビン(fluciclarabine)、フルオロデオキシウリジン、シトシン・アラビノシド、及び6-メルカプトプリンから成る群から選ばれ、ここで、ホスホン酸部分のメチレン基は、R²³の糖部分の5'ヒドロキシル基の酸素原子と共有結合する。

【0108】

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

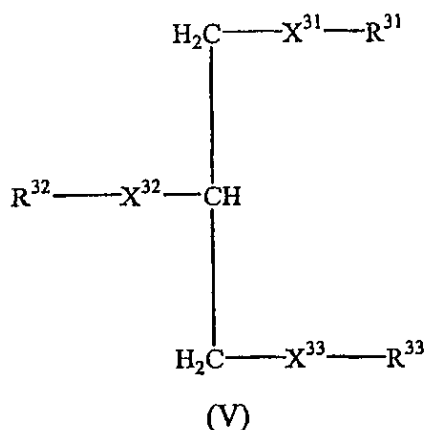
50

【 0 1 0 9 】

前記式 (V) は :

【 0 1 1 0 】

【 化 1 6 】



10

20

【 0 1 1 1 】

{ 式中、

 R^{31} が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり ; R^{32} が、(C₁-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり ; X^{31} が、O、S、又はNHC=Oであり ; X^{32} が、O、S、又はNHC=Oであり ; X^{33} が、-OH、-SH又はアミノであり ; そして R^{33} が、治療薬である。} によって表される。

【 0 1 1 2 】

式(V)において、 R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} の各々のアルキル、分岐のアルキル、アルケニル、アルキニル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ピリミジン、プリン、ヒポキサンチン、イノシン及びウラシルは、場合により、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、アリール及びN(R^a)(R^b) { 式中、R^a及びR^bが、H及び(C₁-C₈)アルキルから成る群から各々独立に選ばれる。} から成る群から独立に選ばれる1、2、3又は4の置換基により置換されうる。

30

【 0 1 1 3 】

式(V)によって表されるの好ましい化合物において、

 R^{31} が、(C₆-C₁₆)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり ; R^{32} が、(C₁-C₈)アルキル、分岐のアルキル、アルケニル又はアルキニルであり ; そして R^{33} が、抗癌剤である。

40

【 0 1 1 4 】

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

【 0 1 1 5 】

式(I)及び式(II)によって表される化合物、並びに式(III)によって表されるいくつかの化合物は、当業者に知られる手順に従って製造されうる(例えば、Marx et al., 1988, Journal of Medicinal Chemistry 31:858-863; Meyer et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1377-1383; Morris-Natschke et al., 1986, Journal of Medicinal Chemi

50

stry 29:2114-2117; Piantadosi et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1408-1414;及びSurlles et al., 1993, Lipids 28:55-57を参照のこと)。

【0116】

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

【0117】

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

10

20

【0118】

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

【0119】

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

30

40

【0120】

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

【0121】

式(III)によって表されるの他の化合物、並びに式(IV)及び(V)によって表される化合物は、当業者に知られる手順に従って製造できる。そのような手順の例が、例えばPiantadosi

50

et al, 1991, J. Med. Chem. 34:1408-1414中に記載されている。式(V)によって表される化合物の合成は、式(III)及び(IV)の治療薬とホスファチジン酸部分の結合よりむしろ脂質部分の治療薬による直接的なエステル化を必要とする。

【0122】

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

【0123】

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

10

【0124】

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

20

【0125】

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

30

【0126】

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

40

【0127】

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

【0128】

50

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

10

【0129】

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

20

【0130】

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

30

【0131】

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

40

【0132】

無菌の注射可能な溶液は、場合により先に列挙した他の成分の1以上と一緒に、適切な溶剤中に、必要とされる量の活性な化合物を組み入れ、その後ろ過殺菌することによって製

50

造できる。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌粉末の場合に、好ましい製造法は、有効成分の粉末及び先に無菌ろ過された溶液中に存在する追加の所望の成分を得る真空乾燥及び凍結乾燥技術を含む。

【0133】

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

【0134】

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

10

【0135】

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

20

【0136】

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

【0137】

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

30

【0138】

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

【0139】

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

40

【0140】

低沸点噴射剤は、一般に大気圧にて、65 °F(約18.3)未満の沸点を有する液体噴射剤を

50

含む。一般的に、噴射剤は、組成物の50~99.9%(w/w)を構成し、そして有効成分は、組成物の0.1~20%(w/w)を構成する。噴射剤は、液体非イオン性、又は固体陰イオン性界面活性剤か、あるいは(好ましくは、有効成分を含む粒子と同じ程度の粒径を有する)固体希釈剤のような追加の成分をさらに含む。

【0141】

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

10

【0142】

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

【0143】

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

20

【0144】

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

【0145】

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

30

【0146】

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

【0147】

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

40

【0148】

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

【0149】

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

50

米国特許番号第4,559,157号)、及びWortzman(米国特許番号第4,820,508号)により開示されている。

【0150】

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

【0151】

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

10

【0152】

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

20

【0153】

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

【0154】

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

30

【0155】

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

【0156】

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

40

【0157】

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

50

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

【0158】

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

10

【0159】

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

20

【0160】

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

30

【0161】

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

40

【0162】

50

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

10

【0163】

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

20

【0164】

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

【0165】

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

30

【0166】

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

40

【0167】

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

【0168】

その上、本発明は、式(III)~(VI)によって表される化合物、又はその組み合わせ物のい

50

ずれか、あるいは医薬として許容されるその塩の1以上を含み、上記化合物は、哺乳動物において癌と闘うために有効な量で存在する。好ましくは、前記癌は、癌腫、肉腫、神経芽細胞腫、白血病、リンパ腫及び固体腫瘍の1以上である。

【0169】

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

【0170】

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

10

【0171】

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

20

【0172】

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

【0173】

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

30

【0174】

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

40

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

【0175】

50

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

【0176】

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

10

【実施例】

【0177】

実施例1

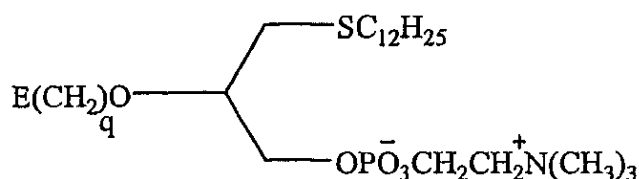
二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物の抗-HIV-1活性

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

20

【0178】

【化17】



30

(式 VI)

40

【0179】

【表1】

表 1

化合物	式 (VI) 中の「q」の値	式 (VI) 中の「E」の特性
INK-17	8	-OCH ₂ C ₆ H ₅
INK-18	8	-OH
INK-19	以下の構造を参照のこと	
INK-20	8	-O ₂ CCH ₂ CO ₂ AZT
INK-21	10	-OCH ₂ C ₆ H ₅
INK-22	10	-OH
INK-23	12	-OCH ₂ C ₆ H ₅
INK-24	12	-OH
INK-25	10	-O ₂ CCH ₂ CO ₂ AZT
INK-26	12	-O ₂ CCH ₂ CO ₂ AZT

10

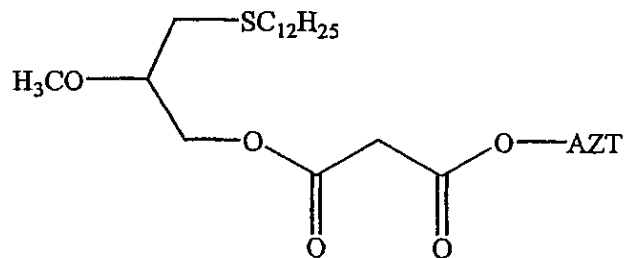
【 0 1 8 0 】

20

INK-19の構造は以下のとおりである。

【 0 1 8 1 】

【 化 1 8 】



30

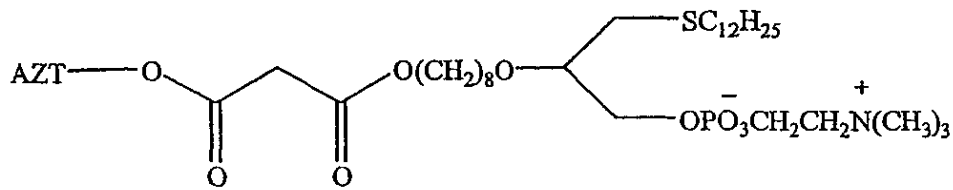
【 0 1 8 2 】

INK-20の構造は以下のとおりである。

【 0 1 8 3 】

【 化 1 9 】

40



10

【0184】

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

20

【0185】

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

【0186】

【表2】

30

表2

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

^aPC 脂質

^b脂質エステルに連結した-AZT(非 PC 脂質-AZT 複合体)

^c本発明の二重ターゲティング化合物(PC 脂質-AZT 複合体)

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

10

20

【0187】

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

30

【0188】

実施例2

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

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

40

50

680 ~ 1,100倍)ことを証明する。

【 0 1 8 9 】

【 表 3 】

表 3

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

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

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

【 0 1 9 0 】

実施例3

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

単純ヘルペスウイルス2型に関する本発明の二重ターゲティングPC脂質 - AZT複合体化合物の抗ウイルス活性の概念実証を、評価し、かつ、PC脂質単独及びアシクロビル(正の対照)と比較した。PC脂質、PC脂質 - AZT複合体化合物又はアシクロビルの段階希釈物を、ペロ細胞における単純ヘルペスウイルス2型プラークの形成の抑制作用について評価し、そしてEC₅₀値を得られた結果から計算した。要するに、化合物の抗単純ヘルペスウイルス(HSV)活性及び細胞毒性の試験を、12ウェル皿の各々のウェルに、10%ウシ胎仔血清(FBS)を補ったD-MEM、1 mlにつき8×10⁴の猿腎臓細胞(Vero)を播種することにより実施した。培養物を、37℃でインキュベートし、完全な単一層を形成させた。抗HSV活性及び有効濃度₅₀(EC₅₀)を計測するために、各々の細胞単層に0.1 mlにつき約100プラーク形成単位(PFU)を含む、PBS-A中に希釈したHSVを感染させた。ウイルス付着後(1時間、37℃)、感染させた単層を、添加された連続的な濃度の試験化合物のあり又はなしの、2%のFBS及び0.5%のメチルセルロースを含むE-MEMによって覆った。37℃で2日後、HSVに誘発されたプラーク形成を与えるために、覆っている培地を吸引し、細胞単層を95%のエタノールで固定し、20%メタノール及び蒸留水中、0.1%のクリスタル・バイオレットにより染色し、化合物で処理した培養物におけるPFU数を、未処理対照におけるPFU数で割って、PFUの抑制率を決定する。EC₅₀値を、コンピュータ処理プログラムを使って計算した。

【 0 1 9 1 】

化合物の細胞毒性を計測するために、(先に記載の)細胞単層を、37℃で48時間連続的な濃度の試験化合物により処理し、未処理対照培養物と比べた細胞形態学的変化(細胞の丸く

なること、収縮、剥離)について、光学顕微鏡検査によりクリスタル・バイオレット染色の後、視覚的に検査した。細胞毒性(TC_{50})は、細胞の少なくとも25%の細胞形態学の検出可能な変化を引き起こした試験化合物の最も低い連続的な濃度を表す。

【0192】

これらの実験結果を、表4に示す。これらの結果は、本発明のPC脂質 - AZT複合体化合物が、細胞内で代謝され、ウイルスのライフサイクルを標的としうる2種類の薬物を放出することを示す。PC脂質化合物INK-24とINK-24に対応するAZT複合体(すなわち、INK-26)の両者は、それぞれ13.8と12.0 μM の EC_{50} 値を示す単純ヘルペスウイルス2型に対する選択的活性を示す。比較すると、アシクロビルについての EC_{50} 値の範囲は、反復試験において12.5、14.5及び6.67 μM であった。単純ヘルペスウイルスがAZTによって抑制されないことは予測されないので、観察されたINK-26によるウイルスの抑制作用は、生物学的に活性なPC脂質の放出を導く、INK-26の細胞内代謝による可能性が最も高い。PC脂質は、INK-24の抗ヘルペスウイルス活性に類似した様式及び程度で単純ヘルペスウイルスに対する活性を示すはずである。二重ターゲティング化合物INK-26に起因する細胞毒性は、正の対照(アシクロビル)及びPC脂質化合物INK-24のそれより悪くないように思われた。

10

【0193】

【表4】

表4

20

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

30

^a EC_{50} 値は、試験につき化合物の各々4つの連続した濃度について2組のウェルを使用した2の独立した試験から得られた平均値を表す。「>」は、試験した最も高い濃度でも細胞毒性又は EC_{50} に達しなかったことを示す。

40

【0194】

実施例4

リン脂質 - AZT複合体BM21-1290(図1Aを参照のこと)が経口的に生物が利用可能であること、及び特異的にリンパ系組織(リンパ腫、脾臓及び胸腺)内に取り込まれることを示す動物による試験からのデータを、図5に示す。同様に、複合体の経口投与を受けた齧歯動物(マウス)において、その化合物が血液脳関門を横切って、脳に入る能力を発揮した。図6に示されたデータは、脳内のその複合体化合物BM21-1290の濃度が、血漿中のBM21-1290の濃度と同等であることがわかったことを示す。齧歯動物実験において、血漿中に検出可能な遊

50

離のAZTはわずかしかなかったか又は全くなかった。これらのデータは、リン脂質 - AZT複合体として、AZTが肝臓のグルクロニド形成から保護されていることを示唆する。齧歯動物における複合体化合物の半減期は、AZT単独についての30分間～1時間と比べて48時間だった。

【0195】

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

10

【0196】

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

【0197】

実施例5

AZT - マロン酸の合成

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

20

【0198】

実施例6

INK-20の合成

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

30

40

【0199】

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

50

ゲルによるクロマトグラフィーにかけて、141 mg(収率36%)のINK-20を得た(CHCl₃ : MeOH : NH₄OH 75:25:5中、Rf ~ 0.3)。

【0200】

実施例7

持続性感染させたH9IIIB細胞における欠陥HIV-1の抑制作用

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

【0201】

HIV-1を持続性感染されたH9IIIB細胞を、計14日間、2回洗浄して細胞外のHIV-1を取り除き、1.0 μMの化合物あり又はなしの、新鮮な成長培地中に再懸濁した。処理期間中、細胞を1週間につき3回、1:3の継代培養をした。加えて、3、7及び11日目に、細胞を、化合物のあり又はなしの、新鮮な成長培地による継代培養の前に、細胞外のHIV-1を取り除くために沈殿させた。処理の14又は11日後に、遊離の化合物を除去するためにウイルスを覆っている培地から沈殿させ(100,000×g、1時間、4℃)、化合物を含まない新鮮な培地中に再懸濁し、RT活性についてのアッセイした。ウイルス懸濁液を、500,000RT DPMに標準化し、新鮮なCEM-SS細胞を感染させるために使用した。感染させたCEM-SS細胞を、計7又は9日間インキュベートし、そして覆っている培地を採集しRT活性の誘導についてアッセイした。そのRT活性の抑制率を、処理期間中の欠陥ウイルス形成の尺度として使用した。これらの結果を表5に示す。

【0202】

【表5】

表5

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

【0203】

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

【0204】

本願発明は、特定の実施例に対する言及により開示されたが、本願発明の他の実施例及び変更が本発明の本当の本質及び請求から逸脱することなく当業者によって考案されうるこ

とは明らかである。添付の請求項は、そのような実施例と同等の変更の全てを含む。

【0205】

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

【図面の簡単な説明】

【0206】

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

【図2】本発明の化合物のための脂質骨格(すなわち、アルキル脂質)の合成方法を表す反応図である。 10

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

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

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

【図6】2週間の雌C57Bl/6マウスへの様々な濃度の放射能標識BM21.1290の投与後の、血漿及び脳組織サンプル中の放射能標識BM21.1290の濃度を表すグラフである。データは、脳組織サンプル中のBM21.1290の濃度が血漿中の化合物の濃度と同等であることを示し、化合物が効果的にマウスの血液脳関門を横切ることを示している。 20

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

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

【図9】式(V)によって表される代表的な化合物の化学構造を表す式である。

【 図 2 】

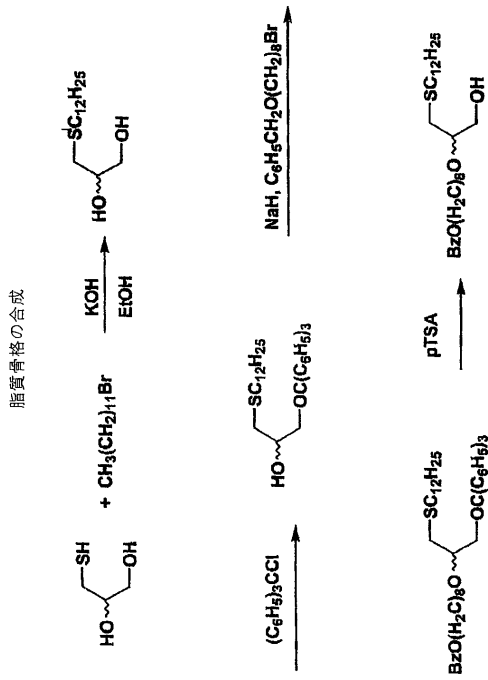


FIGURE 2

【 図 3 】

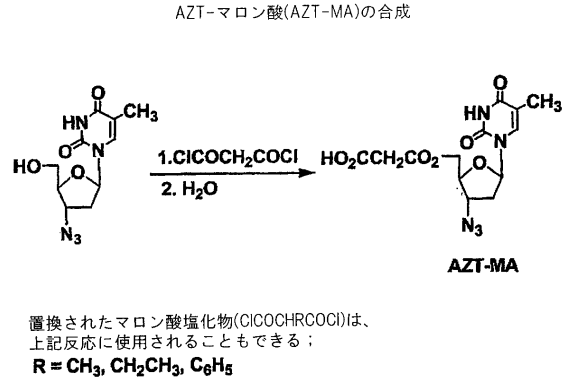


FIGURE 3

【 図 4 】

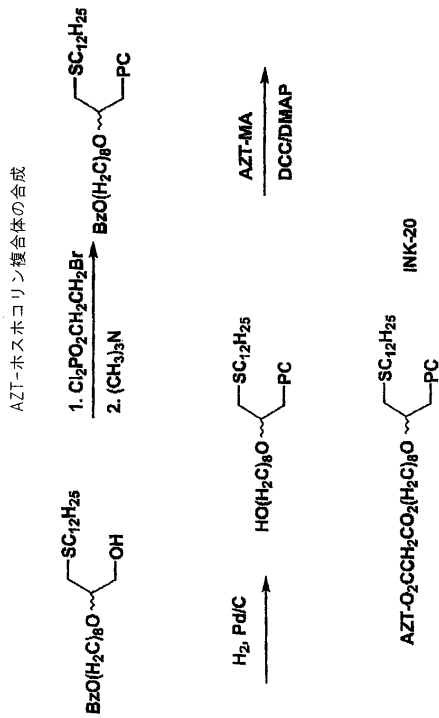


FIGURE 4

【 図 5 】

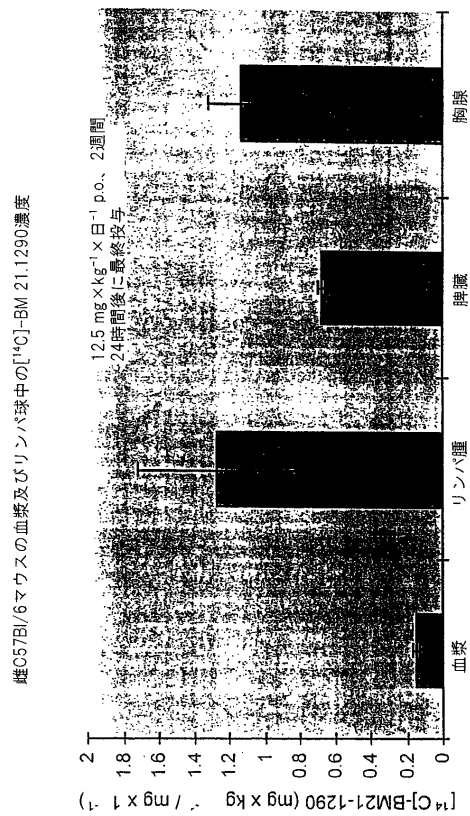


FIGURE 5

【 図 6 】

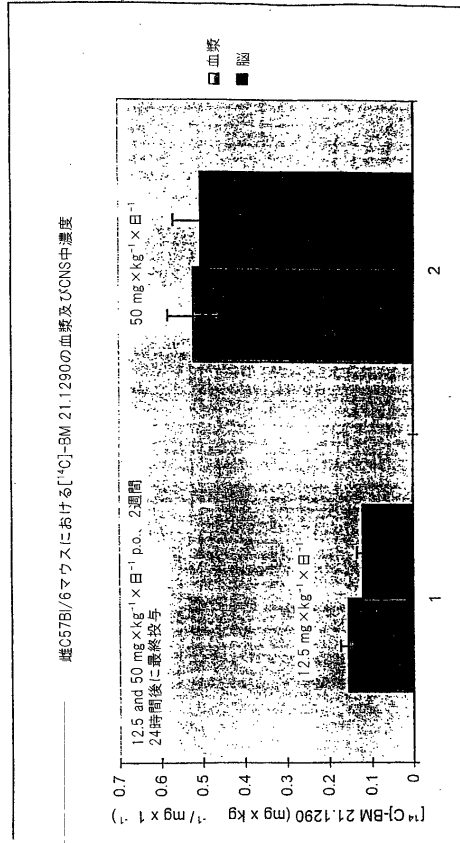


FIGURE 6

【 図 7 】

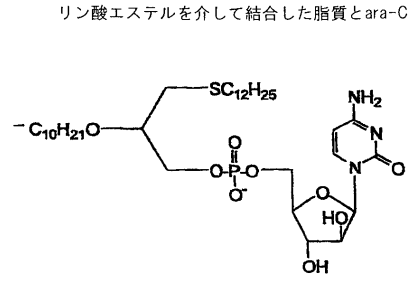


FIGURE 7A

リン酸エステルを介して結合した脂質とゲムシタピン

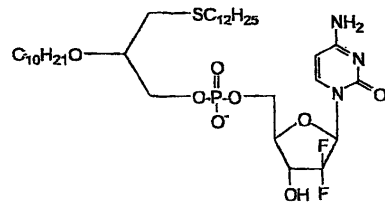


FIGURE 7B

【 図 8 】

ホスホン酸エステルを介して結合した脂質とara-C

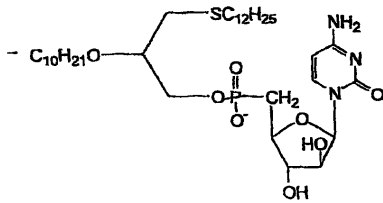


FIGURE 8A

ホスホン酸エステルを介して結合した脂質とゲムシタピン

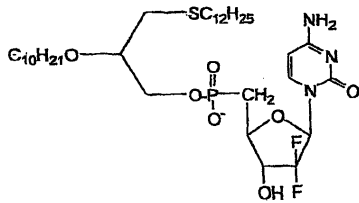


FIGURE 8B

【 図 9 】

エステルを介してメテムトトレキサートに結合した脂質

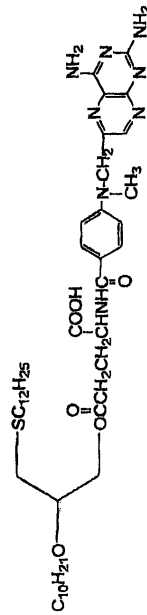


FIGURE 9

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/087465 A2

- (51) International Patent Classification: A61D (74) Agents: JESSUM, Kim, R. et al.; Morgan Lewis & Bockius LLP, 1701 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/13338 (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/844,201 27 April 2001 (27.04.2001) US (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicants (for all designated States except US): WAKE FOREST UNIVERSITY [US/US]; Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157-1023 (US), THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL OFFICE OF THE TECHNOLOGY DEVELOPMENT [US/US]; Campus Box 4105, 308 Bynum Hall, Chapel Hill, NC 27599-4105 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): KUCERA, Louis, S. [US/US]; 4860 Ellen Avenue, Pfafftown, NC 27040 (US), FLEMING, Ronald, A. [US/US]; 107 Smiths Knoll Court, Cary, NC 27513 (US), ISHAQ, Khalid, S. [US/US]; 105 Hunter Hill Place, Chapel Hill, NC 27514 (US), KUCERA, Gregory, L. [US/US]; 705 Manly Street, Winston-Salem, NC 27101 (US), MORRIS-NATSCHKE, Susan, L. [US/US]; 1225 Martha's Chapel Road, Apex, NC 27502 (US).
- Declarations under Rule 4.17:**
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for all designations
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS OF DOUBLE-TARGETING VIRUS INFECTIONS AND CANCER CELLS

(57) Abstract: The invention includes compositions and methods useful for treatment of a virus infection in a mammal by double-targeting the virus (i.e. targeting the virus at more than one stage of the virus life cycle) and thereby inhibiting virus replication. The compositions of the invention include compounds, which comprise a phosphocholine moiety covalently conjugated with one or more therapeutic agents (e.g. nucleoside analogue, protease inhibitor, etc.) to a lipid backbone. The invention also includes pharmaceutical compositions for use in treatment of a virus infection in mammals. The methods of the invention comprise administering a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, or a pharmaceutical composition of the invention, in an amount effective to treat the infection, to a mammal infected with a virus. Additionally, the invention includes compositions and methods useful for combating a cancer in a mammal and facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. The compositions of the invention include compounds, which comprise an alkyl lipid or phospholipid moiety covalently conjugated with a therapeutic agent (e.g., a nucleoside analogue). The invention also includes pharmaceutical compositions for combating cancer and facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. The methods of the invention comprise administering a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, or a pharmaceutical composition of the invention, in an amount effective to combat a cancer or to facilitate delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell.

WO 02/087465 A2

TITLE OF THE INVENTION

COMPOSITIONS AND METHODS OF
DOUBLE-TARGETING VIRUS INFECTIONS AND CANCER CELLS

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a degenerative disease of the immune system and central nervous system (CNS) resulting from infection of humans by HIV virus. AIDS is responsible for a rapidly growing fatality rate in the world population. At present, no cure has been found, and clinically approved drugs are limited in number. These drugs include nucleoside reverse transcriptase (RT) inhibitors such as 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT, Zidovudine), dideoxyinosine (ddI, Didanosine), dideoxycytidine (ddC, Zalcitabine), 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine (3TC, Lamivudine), and 2', 3'-didehydro-3'-deoxythymidine (d4T, Stavudine), a non-nucleoside RT inhibitor (Niverapine), and protease inhibitors such as saquinavir (Inverase), ritonavir (Norvir), indinavir (Crixivan), and nelfinavir (Viracept). Nucleoside RT inhibitors generally have similar structures (2', 3'-dideoxynucleosides) and act at an early stage in virus replication to inhibit provirus DNA synthesis (De Clercq, 1995, *Journal of Medicinal Chemistry*, 38:2491-2517). However, AZT, the recommended initial therapeutic agent, and the other nucleoside analogues have several limitations, including adverse side effects such as bone marrow depression and anemia (Gill et al., 1987, *Annals of Internal Medicine*, 107:502-505; Richman et al., 1987, *New England Journal of Medicine*, 317:192-197). Peripheral neuropathy is also a major and common side effect. AZT is rapidly eliminated from the plasma with a half-life of about one hour (Surbone et al., 1988, *Annals of Internal Medicine*, 108:534-540) and is quickly metabolized in the liver to its corresponding 5'-glucuronide, which is inactive.

Presently, only a small number of antiviral drugs are available for treatment of virus infections. A complication to the development of such drugs is that

WO 02/087465

PCT/US02/13338

mutant strains of virus which are resistant to currently available antiviral drugs are developing at an alarming rate. Combinations of new drugs having unique modes of action are urgently needed to replace drugs that have lost their potency against viruses as a result of virus mutations. A further complication to the development of antiviral drugs is that development of viral resistance to available compounds is not the same in different body compartments and fluids. For example, evolution of drug resistance among HIV-1 clinical isolates is often discordant in blood and semen of HIV-1 positive males (Eron et al., 1998, AIDS 12:F181-F189).

Further, currently available drugs useful for antiviral therapy sometimes ineffectively penetrate the genital tract. This is a serious drawback to the use of these drugs to combat viruses which infect the genital tract. If an antiviral drug promotes development of resistance in the genital tract and the virus is commonly transmitted from this body site, the drug will rapidly become ineffective for treatment of the virus infection in the population at risk for transmission. Hence, drug-resistant mutants of certain viruses can be rapidly spread by sexual contact in the human population. It is known that viruses such as HIV, hepatitis B, hepatitis C, herpes simplex virus, cytomegalovirus, papilloma viruses, and many others are transmitted via sexual contact by both males and females. Thus, therapeutic drugs that fully suppress virus infections in the genital tract are a high public health priority.

Another limitation of presently available antiviral drugs is that rapid emergence of drug resistant mutant virus can lead to decreased sensitivity to the drug within a patient or within a patient population (Larder et al., 1989, Science, 243:1731-1734). Thus, the beneficial effects of drugs such as AZT are limited in duration.

The anti-HIV chemotherapy era which started a decade ago has recently made significant progress toward better control of HIV-1 infection by the introduction of protease inhibitors and the use of combinations of nucleoside and non-nucleoside RT inhibitors with protease inhibitors. Monotherapy (e.g. administration of a single

WO 02/087465

PCT/US02/13338

drug) using a nucleoside or non-nucleoside RT inhibitor or a protease inhibitor is no longer a recommended form of therapy for treatment of a patient with a virus infection such as HIV-1 infection. Although combinations of AZT, 3TC, and a protease inhibitor have reduced virus load in the plasma of patients to below detectable levels (i.e. fewer than 200 copies of viral RNA per milliliter of plasma) with a concomitant increase in CD4⁺ cell count, some drug combinations have been associated with increased toxicity in a person receiving multiple drug therapies. Also, although reduction in virus burden in the plasma of patients to non-detectable levels achieved using some drug combinations is impressive, drug resistance is an escalating problem due to both use and misuse of drug therapy (De Clercq, 1995, *Journal of Medicinal Chemistry*, 38:2491-2517; Bartlett, 1996, *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 5:172-179) and evolution of resistant mutants in blood and seminal fluids (Eron et al., 1998, *AIDS*, 12:F181-F189).

The pathogenic events in HIV disease have recently been reviewed by Fauci (1996, *Nature {New Biology}*, 384:529-534). The current understanding is that entry of HIV into cells varies with the virus strain and cell type. Primary infection of humans is associated with macrophage tropic (M-tropic) virus that utilize the CD4 receptor and a beta-chemokine co-receptor (CCR5) for entry into macrophages. As HIV infection progresses, the initial M-tropic viruses are usually replaced by T-tropic viruses that enter T-lymphocytes via the CD4 receptor and co-receptor CXCR4 (fusin). The viral determinant of cellular tropism maps to the gp 120 subunit of HIV-1 Env protein, particularly the 3rd variable region or V3 loop of gp120. Upon entry into these cells, HIV probably infects dendritic cells, which then carry the virus to CD4+ cells in the lymphoid organs. Infection is then established in the lymphoid organs and a burst of infectious virus seeds itself throughout the body, including the CNS, brain, and lymphoid tissues and sexual organs (e.g. testes). Current drugs used in therapies for HIV infection and AIDS noted above have a limited capacity and half-life for

WO 02/087465

PCT/US02/13338

absorption from the stomach to the blood, accumulation into lymphoid organs, crossing the blood-brain barrier into the CNS, or entering the sexual organs (e.g. testes) to attack sanctuaries for HIV replication.

Synthetic phosphocholine lipid (PC lipid) analogues such as, for
5 example, 1-decanamido-2-decyloxypropyl-3-phosphocholine (INK-11) have demonstrated a low incidence of unwanted side effects in mice such as reduction of bone marrow precursor cells and have exhibited high differential selectivity (i.e. the ratio of TC_{50} for cytotoxicity to EC_{50} for antiviral activity, $DS=1342$ for INK-11) in human leukocytes in cultured cells. At a dosage of 50 milligrams per kilogram of body
10 weight per day for 21 days, INK-11 inhibited Friend leukemia virus-(FLV-) induced pathogenesis by 42% in infected mice, as indicated by significant activity against splenomegaly. The observation that use of INK-11 resulted in only moderate suppression against RT activity compared with AZT alone (42% vs 98%, respectively) suggests that INK-11 induces production of defective virus, similar to the effect
15 achieved using other lipid compounds alone (Kucera, et al., 1990, AIDS Research & Human Retroviruses 6:491-501).

Other synthetic phospholipids which do not comprise a phosphocholine moiety (non-PC lipids) have been conjugated with antiviral chemotherapeutic agents. For example, thioether lipid-nucleoside conjugates have exhibited improved
20 antineoplastic activity in tumor-bearing mice (Hong et al., 1990, Journal of Medicinal Chemistry 33:1380-1386). Also, natural phospholipids coupled to AZT or to dideoxynucleosides (ddT, ddC) have proven to be markedly active against HIV by inhibiting viral RT activity (Stein et al., 1990, Biochemical & Biophysical Research Communications 171:451-457; Hostetler et al., 1990, Journal of Biological Chemistry
25 265:6112-6117; Hostetler et al., 1991, Journal of Biological Chemistry 266:11714-11717). Studies of phospholipid antiviral efficacy have also included chemically conjugating AZT or ddI, through a phosphate-ester bond, to selected synthetic

WO 02/087465

PCT/US02/13338

phosphatidic acid lipid analogues (Piantadosi et al., 1991, *Journal of Medicinal Chemistry* 34:1408-1414). Synthetic phosphate-ester linked lipid-nucleoside conjugates were found to be markedly active against infectious HIV-1 production in both acutely- and persistently- infected cells, and were 5- to 10-fold less cytotoxic compared with AZT alone (Piantadosi et al., 1991, *Journal of Medicinal Chemistry* 34:1408-1414). Results of preliminary studies indicated that synthetic lipid-AZT conjugates block reactivity of HIV-1-induced gp160/gp120 proteins with specific monoclonal antibodies on the surface of infected and treated cells and on the surface of treated HIV-1 particles, as measured by flow cytometry. These conjugate compounds also caused inhibition of HIV-1-induced cell fusion (Kucera et al., 1992, In: *Novel Membrane Interactive Ether Lipids With Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity*, Aloia et al., eds., *Membrane Interactions of HIV*, pp.329-350; Krugner-Higby et al., 1995, *AIDS Research & Human Retroviruses* 11:705-712). However, these phosphate ester-linked lipid-AZT conjugates (non-PC lipid-AZT conjugates) were not very active against AZT-resistant clinical isolates of HIV-1. Moreover, after intracellular metabolism of the conjugate with resulting release of AZT-monophosphate, the lipid moiety exhibited only moderate to non-detectable antiviral activity (Piantadosi et al., 1991, *Journal of Medicinal Chemistry* 34:1408-1414).

As with the antiviral agents, the development of anticancer agents for treating cancer effectively has also been problematic. Barriers such as cellular mechanisms of anticancer drug resistance, overcoming the blood-brain barrier to provide adequate delivery of drug to the brain and CNS, inadequate uptake of drug by lymphoid and hematopoietic tissues, toxicity, achieving oral bioavailability, overcoming short drug half-life, and preventing extracellular metabolism of the anticancer agent are faced by the skilled artisan.

In order to improve bioavailability to CNS and brain tissue, nucleoside analogues have been encapsulated in liposomes or used with modifying agents to

WO 02/087465

PCT/US02/13338

disrupt the blood-brain barrier (Braekman, et al., 1997, Proc. Amer. Soc. for Clinical Oncology, Abstract #810). Implantable devices have been used to provide more sustained drug delivery to increase the pharmacokinetics of anticancer agents (Del Pan, et al., 1997, Proc. Amer. Soc. for Clinical Oncology, Abstract #1384). Additionally, 5 attempts to improve the efficacy of nucleoside analogues in cancer therapy have included the use of multidrug combinations and high-dose nucleoside analogue therapy (Capizzi, 1996, Investigational New Drugs 14:249-256). None of these methods have adequately overcome the problems discussed above with regard to anticancer agents.

Another attempt to circumvent the problems associated with 10 conventional nucleoside analogue cancer therapy has been the conjugation of these molecules to phospholipids. Thus far, the conjugation of nucleoside analogues to phospholipid molecules has focused on ara-C and a limited number of diacyl, alkylacyl and thioether phospholipids (Hong, 1990, Cancer Res. 50:4401-4406). Although these conjugates have shown efficacy in the treatment of hematologic malignancies, these 15 drugs must be administered intraperitoneally or intravenously and do not overcome the problems discussed above regarding anticancer agents. These conjugates are degraded by phospholipase A and phospholipase B extracellularly and do not provide the option of oral administration.

Despite the promising attributes of compounds such as PC lipids, and 20 non-PC lipid-nucleoside analogue conjugates, currently available antiviral and anticancer agents such as nucleoside analogues and anti-HIV nucleoside drugs have severe inherent limitations. Although such drugs are capable of delaying the onset of symptoms of virus infection and extending survival time for patients, new compounds having the attributes of increased tolerability, potency, and selectivity against specific 25 viruses, differential mechanisms of action, ability to cross the blood-brain barrier, and freedom from myelosuppressive side effects are urgently needed for improved treatment of virus infections. Also, new antiviral and anticancer compounds are

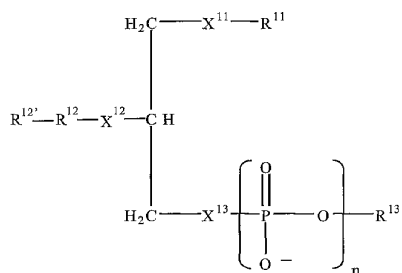
WO 02/087465

PCT/US02/13338

needed which more effectively combat cancers or target multiple aspects of the virus life cycle, which facilitate delivery of an anticancer agent to cells and tissues not normally accessible to anticancer agents (e.g. CNS and lymphoid tissues), which combine lipophilic (e.g. phospholipid) and antiretroviral or anticancer agents within the same molecule (e.g. conjugate compounds) in order to yield a drug with a more sustained antiviral or anticancer effect, which decrease the rate of emergence of drug-resistant virus strains, and which inhibit virus replication in a wider range of cellular or tissue reservoirs of virus infection. The present invention satisfies these needs.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

10 The invention includes a compound having the structure of Formula III:



(III)

wherein,

R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

15 R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

$\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl, or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $\text{R}^{12'}$ is

WO 02/087465

PCT/US02/13338

optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X¹¹ is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X¹² is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

5 X¹³ is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

R¹³ is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

R³ is (C₁-C₈) alkylene; and

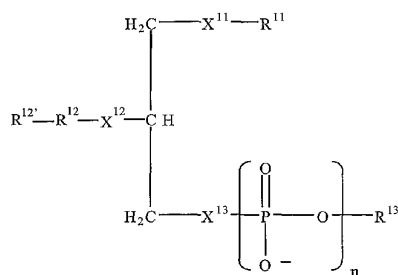
R⁶, R⁷ and R⁸ are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)

10 alkoxy;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

The invention includes another compound having the structure of

Formula III:



15

(III)

wherein,

R¹¹ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R¹² is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

WO 02/087465

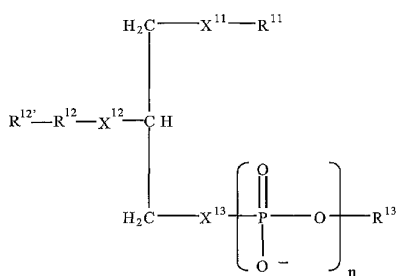
PCT/US02/13338

R^{12} is (C₁-C₁₆) phenalkyl or alkoxy or anhydride or hydroxy, with the proviso that when R^{12} is not hydroxy, it is linked to X^{12} through an ether oxygen and wherein R^{12} is terminally substituted with a therapeutic agent;

- 5 X^{11} -S-;
 X^{12} is -O-;
 X^{13} is -O-;
 R^{13} is -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;
 R^3 is -CH₂CH₂-; and
 R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;
- 10 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

The invention includes another compound having the structure of

Formula III:



(III)

- 15 wherein,

R^{11} is -C₁₂H₂₅;
 R^{12} is -(CH₂)₈, -(CH₂)₁₀, or -(CH₂)₁₂;
 R^{13} is -O₂CCH₂CO₂AZI or -OH;
 X^{11} -S-;

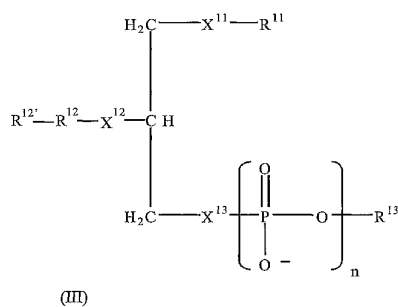
WO 02/087465

PCT/US02/13338

X^{12} is -O-;
 X^{13} is -O-;
 R^{13} is $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$;
 R^3 is $-CH_2CH_2-$; and

5 R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;
 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

The invention also includes a method of treating a virus infection in a mammal. The method comprises administering to the mammal, in an amount effective to treat the infection, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug
 10 thereof, having the structure of Formula III:



wherein,

15 R^{11} is (C_1-C_{16}) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R^{12} is (C_1-C_{16}) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $R^{12'}$ is (C_1-C_{16}) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl,
 or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $R^{12'}$ is not
 hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $R^{12'}$ is

WO 02/087465

PCT/US02/13338

optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X¹¹ is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X¹² is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

5 X¹³ is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

R¹³ is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

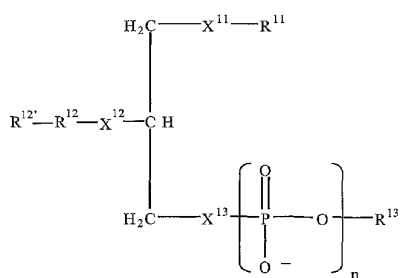
R³ is (C₁-C₈) alkylene; and

R⁶, R⁷ and R⁸ are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)

10 alkoxy.

The invention includes another method of treating a virus infection, including an infection by a herpes virus or HIV. The method comprises administering to a mammal, in an amount effective to treat the infection, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula

15 III:



(III)

WO 02/087465

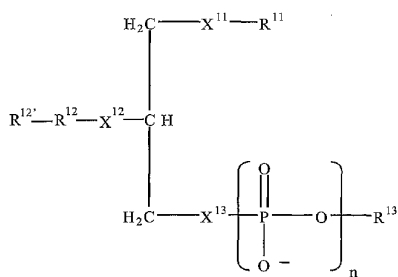
PCT/US02/13338

wherein,

 R^{11} is $-C_{12}H_{25}$; R^{12} is $(CH_2)_{12}$ or $(CH_2)_8$; $R^{12'}$ is $-OH$ or $-O_2CCH_2CO_2AZT$;5 X^{11} is $-S-$; X^{12} is $-O-$; X^{13} is $-O-$; R^{13} is $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$; R^3 is $-CH_2CH_2-$; and10 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl.

The invention also includes a method of inhibiting virus replication in a cell. The method comprises administering to the cell, in an amount effective to inhibit virus replication in the cell, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula III:

15



(III)

wherein,

 R^{11} is (C_1-C_{16}) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

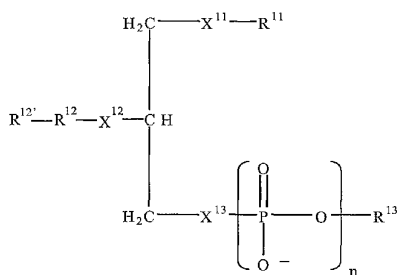
WO 02/087465

PCT/US02/13338

- R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $R^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl,
 or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $R^{12'}$ is not
 hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $R^{12'}$ is
 5 optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein
 L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;
 10 n is 0, 1 or 2;
 R^{13} is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;
 R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and
 R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)
 alkoxy.
 15 The invention also includes a method of combating a cancer in a
 mammal. The method comprises administering to the mammal, in an amount effective
 to combat a cancer in the mammal, a compound, or a pharmaceutically acceptable or a
 prodrug salt thereof, having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

wherein,

R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

5 R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

$\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl, or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $\text{R}^{12'}$ is optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

10 L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

15 R^{13} is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and

R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)

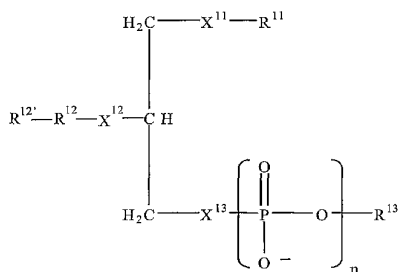
alkoxy.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

The invention further includes a method of treating a disease in a mammal. The method comprises administering to the mammal, in an amount effective to treat the disease, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula III:

5



(III)

wherein,

- R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl, or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $\text{R}^{12'}$ is optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein
L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;
n is 0, 1 or 2;

15

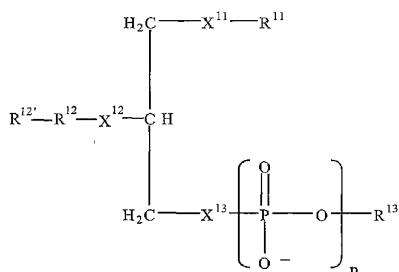
WO 02/087465

PCT/US02/13338

R^{13} is a therapeutic agent or $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$;
 R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and
 R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₃)

alkoxy.

- 5 The invention also includes a pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, the compound having the structure of Formula III:



10 (III)

wherein,

R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $R^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl,
 15 or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $R^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $R^{12'}$ is optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

WO 02/087465

PCT/US02/13338

X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

R^{13} is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

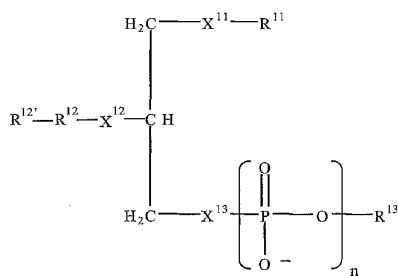
5 R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and

R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)

alkoxy;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

The invention also includes another pharmaceutical composition
10 comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, the compound
having the structure of Formula III:



(III)

wherein,

15 R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

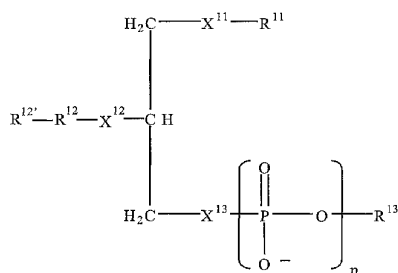
$R^{12'}$ is (C₁-C₁₆) phenalkyl or alkoxy or anhydride or hydroxy, with the
proviso that when $R^{12'}$ is not hydroxy, it is linked to X^{12} through an ether oxygen and
wherein $R^{12'}$ is terminally substituted with a therapeutic agent;

WO 02/087465

PCT/US02/13338

- X^{11} is -S-;
 X^{12} is -O-;
 X^{13} is -O-;
 R^{13} is $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$;
 R^3 is $-CH_2CH_2-$; and
 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl;
 and pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

- The invention also includes another pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, the compound
 10 having the structure of Formula III:



(III)

wherein,

- R^{11} is $-C_{12}H_{25}$;
 R^{12} is $-(CH_2)_8$, $-(CH_2)_{10}$, or $-(CH_2)_{12}$;
 $R^{12'}$ is $-O_2CCH_2CO_2AZT$ or $-OH$;
 X^{11} is -S-;
 X^{12} is -O-;
 X^{13} is -O-;

WO 02/087465

PCT/US02/13338

R^{13} is $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$;

R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and

R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

5

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The foregoing summary, as well as the following detailed description of the invention, will be better understood when read in conjunction with the appended drawings.

10 **Figure 1**, comprising Figures 1A, 1B, 1C and 1D is a series of formulae depicting the chemical structures of several anticancer agents. Figure 1A depicts the chemical structure of BM21.1290. Figure 1B depicts the chemical structure of gemcitabine. Figure 1C depicts the chemical structure of ara-C. Figure 1D depicts the chemical structure of 5-azacytidine.

15 **Figure 2** is a reaction scheme depicting the synthesis method for preparing a lipid backbone (i.e. an alkyl lipid) for the compounds of the invention.

Figure 3 is a reaction scheme depicting the synthesis method for preparing an AZT-malonic acid (AZT-MA) compound, which is an intermediate compound in the synthesis of the double targeting PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention.

20 **Figure 4** is a reaction scheme depicting the synthesis method for preparing a double targeting PC lipid-AZT conjugate compound of the invention (INK-20).

25 **Figure 5** is a graph depicting the concentrations of radiolabeled BM21.1290 in plasma and various lymphoid tissue samples after administration of radiolabeled BM21.1290 to female C57BL/6 mice for a two week period. The data indicate the preferential uptake of BM21.1290 into lymphoid tissue of mice.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

Figure 6 is a graph depicting the concentrations of radiolabeled BM21.1290 in plasma and brain tissue samples after administration of different doses of radiolabeled BM21.1290 to female C57Bl/6 mice for a two week period. The data indicate that the concentration of BM21.1290 in brain tissue samples is equivalent to
5 the concentration of the compound in plasma, indicating that the compound effectively crosses the blood-brain barrier in mice.

Figure 7, comprising Figures 7A and 7B, is a pair of formulae depicting the chemical structures of exemplary compounds of Formula III.

Figure 8, comprising Figures 8A and 8B, is a pair of formulae depicting
10 the chemical structures of exemplary compounds of Formula IV.

Figure 9 is a formula depicting the chemical structure of an exemplary compound of Formula V.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 The present invention relates to methods and compositions useful in drug delivery for treatment of a virus infection in a mammal by targeting the virus at two or more stages of the virus life cycle and thereby inhibiting virus replication. This mode of use of antiviral compositions is referred to herein as double-targeting a virus infection. The compositions of the invention include compounds comprising at least
20 two chemically combined (e.g. covalently conjugated) antiviral agents which have different modes of action. Because the antiviral agents have different modes of action, they target the virus life cycle at two or more different stages. By way of example and not by limitation, the compositions of the invention include compounds having a
25 nucleoside analogue or protease inhibitor moiety conjugated with a phosphocholine lipid (PC lipid) moiety. Also by way of example and not by limitation, the targets in the viral life cycle of the compounds of the invention may include stages involving reverse transcription, protease activity, and virus assembly. The methods and

WO 02/087465

PCT/US02/13338

compositions of the invention are particularly useful in combating drug-resistant mutants of viruses because viruses resistant to nucleoside analogues and protease inhibitors are still sensitive to inhibition by phospholipids. As used herein, the term "conjugated with" means covalently attached to the same molecule.

5 The targeted virus may be any type of virus, and non-limiting exemplary viruses include HIV-1, HIV-2, hepatitis virus (e.g. hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, and hepatitis E viruses), and herpesviruses (e.g. herpes simplex virus types 1 and 2, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, and human herpes viruses types 6, 7, and 8).

10 The compounds of the invention exhibit biological properties which are superior to currently available antiviral drugs, including (i) reduced cytotoxicity accompanied by the ability of the mammal to tolerate a higher dose of the drug compared with nucleoside analogues or protease inhibitors alone, (ii) ability to target multiple distinct stages of virus replication (e.g. reverse transcription, protease
15 processing of viral proteins and virus assembly, leading to non-replication or to production of defective progeny virus) (iii) ability to simultaneously deliver constant amounts of multiple antiviral agents (e.g. phosphocholine lipid and a nucleoside analogue or phosphocholine lipid and a protease inhibitor) to virus-infected cells with preferential uptake into the CNS, lymphoid tissues, and male and female genital tracts,
20 (iv) intracellular metabolism of the conjugate compound and simultaneous release of two antiviral agents in cells in which virus is multiplying, (v) increased half-life of the compound *in vivo* compared with nucleoside analogues or protease inhibitors alone, (vi) prolonged duration of biological effect, presumably owing to protection of nucleoside analogue from rapid glucuronide formation in the liver of intact animals,
25 and (vii) capacity to conjugate other small molecular weight compounds to the phosphocholine (PC) lipid backbone for treatment of other diseases of the central

WO 02/087465

PCT/US02/13338

nervous system (e.g. Alzheimer's, cancer), in addition to diseases such as AIDS, resulting from virus infection.

Previous studies have established that a PC moiety is an essential component for a phospholipid to exhibit optimal antiviral activity (Piantadosi et al., 1991, *J. Med. Chem.* 34:1408-1414; Krugner-Higby et al., 1995, *AIDS Res. & Human Retrovir.* 11:705-712). Compounds comprising phosphatidic acid, phosphoethanolamine, phosphoalkylpyridine, alcohol, or quaternary amine salt moieties were less active, more toxic, exhibited much lower differential selectivities, or some combination of these, relative to the corresponding PC lipids. In certain preferred compounds of the invention, a PC moiety is incorporated into the lipid backbone to result in compounds which exhibit optimal antiviral activity, can accumulate into lymphoid tissues, testes, and vaginal secretions, and can pass the blood-brain barrier into the CNS. These anatomical sites serve as important reservoirs of virus during infection by viruses such as HIV-1, and also serve as sources of transmission of drug-resistant mutants.

The invention also includes methods of treating a virus infection in a cell or in a mammal, such as a human, comprising administering to the cell or mammal a compound of the invention in an amount effective to alleviate or eliminate the virus infection or to alleviate a symptom associated with the infection.

The present invention also includes methods and compositions useful in drug delivery for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. As used herein, the term "facilitating delivery" or "to facilitate delivery" of a therapeutic agent to a mammalian cell means enhancing the uptake of a therapeutic agent in a mammalian cell to a level higher than the level of uptake of the therapeutic agent in an otherwise identical mammalian cell which is not administered a compound or composition of the invention. The uptake of a therapeutic agent can be enhanced, by way of example and not by limitation, by any one or more of the following means: by

WO 02/087465

PCT/US02/13338

bypassing the requirement for a cellular active transport mechanism for uptake of the therapeutic agent into a cell; by providing the therapeutic agent (i.e. a drug) intracellularly in an activated form, (i.e. the monophosphorylated form in the case of a nucleoside analogue anticancer drug) thereby bypassing the requirement for
5 intracellular activation of the therapeutic agent by an enzyme such as an intracellular kinase; by overcoming a physiological barrier to uptake of the therapeutic agent in a desired cell, such as low solubility, poor absorption from the stomach or small intestine, or impermeability to the blood-brain barrier, to enable delivery of the therapeutic agent to sites not normally accessible thereto (i.e. CNS and lymphoid
10 tissues).

The present invention also includes methods and compositions useful in drug delivery for combating a cancer in a mammal or for treating or alleviating a disease in a mammal. As used herein, the term "combating a cancer" or "to combat a cancer" in a mammal means, for example, any one or more of the following: to
15 increase survival of a mammal, to decrease or arrest tumor size in a mammal, or to increase the time period of remission of cancer regrowth in a mammal, relative to an otherwise identical mammal which was not administered a composition or compound of the invention.

As used herein, the term "therapeutic agent" means any compound or
20 composition, which, upon entering a mammalian cell, is capable of being of benefit in alleviating or treating a disease in a mammal. By way of example and not by limitation, such compounds and compositions include small organic molecules, peptides, nucleoside analogues, anticancer agents, antiviral agents, ribozymes, protease inhibitors, polymerase inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, antisense
25 oligonucleotides and other drugs. The disease may be any disease experienced by a mammal. By way of example and not by limitation, such diseases include diseases of

WO 02/087465

PCT/US02/13338

the brain, CNS, lymphatic system, reproductive system, cardiovascular system, renal system and liver, among others.

As used herein, "alleviating a disease" means reducing the severity of a symptom of the disease. As used herein, "treating a disease" means reducing the frequency with which a symptom of the disease is experienced by a mammal.

As used herein, the term "anticancer agent" means a therapeutic agent which is capable of exhibiting efficacy at combating a cancer in a mammal or in a mammalian cell, or any compound which is capable of being converted intracellularly to a compound which is capable of exhibiting efficacy at combating a cancer in a mammal or in a mammalian cell.

The mammalian cell can be any type of mammalian cell, including both cancerous and non-cancerous cells. Examples of preferred cells include, but are not limited to, CNS and lymphoid cells. Preferred lymphoid cells include lymphoma, spleen and thymus cells. Preferred CNS cells include brain cells, astrocytes, and glial cells. The cancer can be any type of cancer in a mammal. Preferably, the cancer is one or more of a carcinoma, a sarcoma, a neuroblastoma, a leukemia, a lymphoma and a solid tumor.

The compositions of the invention include compounds which comprise an alkyl lipid or a phospholipid moiety covalently conjugated with a therapeutic agent. As used herein, the term "alkyl lipid" means that portion of any of the compounds of Formulae I-VI, as described herein without the therapeutic agent moiety.

The invention also includes pharmaceutical compositions and kits for combating a cancer and/or for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell.

The invention also includes methods which comprise administering a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of the invention, in an amount effective to combat a

WO 02/087465

PCT/US02/13338

cancer or in an amount effective to facilitate delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell.

As used herein, the following terms are defined as follows, unless otherwise described: halo is fluoro, chloro, bromo, or iodo. Alkyl, alkoxy, alkylene, etc. denote both straight and branched groups; but reference to an individual radical such as "propyl" embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" being specifically referred to.

The articles "a" and "an" are used herein to refer to one or to more than one (i.e. to at least one) of the grammatical object of the article. By way of example, "an element" means one element or more than one element.

Compounds of the invention having a chiral center can exist in and be isolated in distinct optically active or racemic forms. The present invention encompasses any racemic, optically-active, polymorphic, or stereoisomeric form, or mixtures of such forms of a compound of the invention. Preparation of optically active forms of a compound is well known in the art (for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active starting materials, by chiral synthesis, or by chromatographic separation using a chiral stationary phase). Determination or assessment of antiviral activity can be performed using standard tests described herein or other tests known in the art.

Specific and preferred definitions listed below for radicals and substituents are for illustration only; they do not exclude other defined values or other values within defined ranges for the radicals and substituents described herein.

C₁-C₈ alkyl moieties include, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, pentyl, sec-pentyl, iso-pentyl, hexyl, sec-hexyl, iso-hexyl, heptyl, sec-heptyl, iso-heptyl, and octyl moieties. C₁-C₈ alkoxy moieties include, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, pentoxy, sec-pentoxy, iso-pentoxy, hexyloxy, sec-hexyloxy, heptoxy, sec-

WO 02/087465

PCT/US02/13338

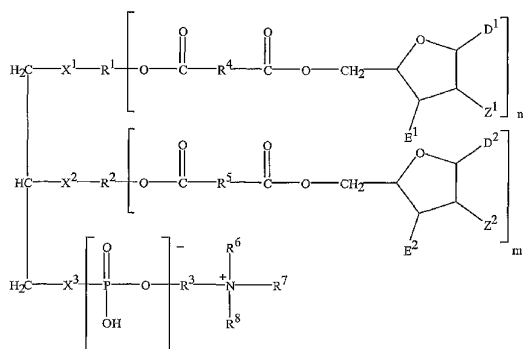
heptoxy, iso-heptoxy, and octyloxy moieties. C₁-C₈ alkylene moieties include, for example, methylene, ethylene, propylene, isopropylene, butylene, iso-butylene, sec-butylene, pentylene, sec-pentylene, iso-pentylene, hexylene, sec-hexylene, iso-hexylene, heptylene, sec-heptylene, iso-heptylene, and octylene moieties. C₆-C₁₅ alkyl moieties include, for example, hexyl, heptyl, sec-heptyl, iso-heptyl, octyl, sec-octyl, iso-octyl, nonyl, sec-nonyl, iso-nonyl, decyl, sec-decyl, iso-decyl, undecyl, sec-undecyl, iso-undecyl, dodecyl, sec-dodecyl, iso-dodecyl, tridecyl, sec-tridecyl, iso-tridecyl, tetradecyl, sec-tetradecyl, iso-tetradecyl, and pentadecyl moieties. C₆-C₁₅ alkylene moieties include, for example, hexylene, heptylene, sec-heptylene, iso-heptylene, octylene, sec-octylene, iso-octylene, nonylene, sec-nonylene, iso-nonylene, decylene, sec-decylene, iso-decylene, undecylene, sec-undecylene, iso-undecylene, dodecylene, sec-dodecylene, iso-dodecylene, tridecylene, sec-tridecylene, iso-tridecylene, tetradecylene, sec-tetradecylene, iso-tetradecylene, and pentadecylene moieties. C₈-C₁₂ alkyl moieties include, for example, octyl, sec-octyl, iso-octyl, nonyl, sec-nonyl, iso-nonyl, decyl, sec-decyl, iso-decyl, undecyl, sec-undecyl, iso-undecyl, and dodecyl moieties. C₈-C₁₂ alkylene moieties include, for example, octylene, sec-octylene, iso-octylene, nonylene, sec-nonylene, iso-nonylene, decylene, sec-decylene, iso-decylene, undecylene, sec-undecylene, iso-undecylene, and dodecylene moieties.

The present invention includes compounds, which exhibit antiviral activity and are particularly useful because they exhibit antiviral activity against drug-resistant viruses. These compounds are also useful in drug delivery for treating or alleviating a disease and for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Accordingly, the invention includes a compound having the chemical structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Formula I is

WO 02/087465

PCT/US02/13338



wherein

n and m are each independently 0 or 1, but n and m are not both 0;

5 R^1 is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl if n is 0 and (C₁-C₁₆) alkylene, alkenyl or alkynyl if n is 1;

R^2 is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl if m is 0 and (C₁-C₁₆) alkylene, alkenyl or alkynyl if m is 1;

 R^3 , R^4 and R^5 are each independently (C₁-C₈) alkylene;

10 R^6 , R^7 and R^8 are each independently (C₁-C₈) alkyl;

 X^1 and X^2 are each independently S, O, NHC=O, OC=O or NH; X^3 is O or S; E^1 is H, S, halo or N₃; Z^1 is H, S, or halo; or E^1 and Z^1 together are a covalent bond;

15 E^2 is H, S, halo, or N₃;

 Z^2 is H, S, or halo; or E^2 and Z^2 together are a covalent bond, and

WO 02/087465

PCT/US02/13338

D^1 and D^2 are each independently selected from the group consisting of purine, pyrimidine, adenine, thymine, cytosine, guanine, hypoxanthine, inosine, uracil and ring modifications thereof, including O, N, and S substitutions.

In Formula I, each alkyl, alkylene, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, adenine, thymine, cytosine, guanine, pyrimidine, purine, hypoxanthine, inosine and uracil of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , D^1 , and D^2 can, optionally, be substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

The following are examples of definitions for radicals and substituents of Formula I in preferred embodiments. These examples are not limiting, but are instead provided as examples of several preferred embodiments which are included in the invention.

In preferred embodiments, R^1 can be one of (C₂-C₁₆) alkylene, -(CH₂)₁₂-, and -CH=CH-. In these embodiments, R^1 is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

In preferred embodiments, R^2 can be one of (C₂-C₁₆) alkylene, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉-, -(CH₂)₁₀-, -(CH₂)₁₁-, -(CH₂)₁₂-, and -CH=CH-. In these embodiments, R^2 is optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

R^3 is preferably -CH₂CH₂-, optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈)

WO 02/087465

PCT/US02/13338

alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

5 R⁴ is preferably -CH₂-, optionally substituted with 1 or 2, substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

10 R⁵ is preferably -CH₂-, optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

In one preferred embodiment, each of R⁶, R⁷ and R⁸ is -CH₃, each optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

15 X¹ is preferably S, O or NHC=O.

X² is preferably S, O or NHC=O.

X³ is preferably O or S.

E¹ is preferably N₃, S, or H.

20 Z¹ is preferably H.

E² is preferably N₃, S or H.

Z² is preferably H.

25 D¹ is preferably cytosine, guanine, inosine or thymine, wherein D₁ is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

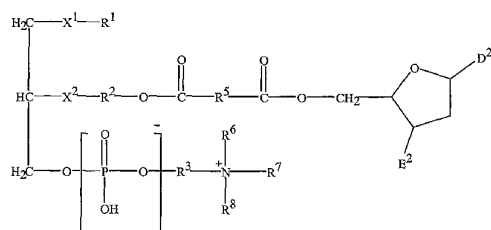
WO 02/087465

PCT/US02/13338

D² is preferably cytosine, guanine, inosine or thymine, wherein D₂ is optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

The invention also includes a compound, which exhibits antiviral activity having the chemical structure of Formula II or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This compound is also useful in drug delivery for treating or alleviating a disease or virus infection in a mammal. This compound is also useful for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell.

Formula II is



wherein,

- 15 R¹ is (C₆-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R² is (C₄-C₁₂) alkylene;
 R³ is -CH₂CH₂-;
 R⁵ is -CH₂-;
 R⁶, R⁷ and R⁸ are each CH₃;
 20 X¹ and X² are each independently S, O or NHC=O;

WO 02/087465

PCT/US02/13338

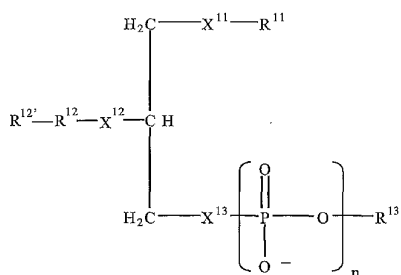
E^2 is H or N_3 , and

D^2 is selected from the group consisting of thymine, cytosine, guanine and inosine.

In Formula II, each alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, thymine, cytosine, guanine, and inosine of R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , and D^2 can, optionally, be substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b), wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

The present invention also includes compounds, which exhibit antiviral activity and are useful in drug delivery for treating or alleviating a disease or virus infection or combating a cancer in a mammal. These compounds are also useful for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Accordingly, the invention includes a compound having the chemical structure of Formula III or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof.

Formula III is



(III)

WO 02/087465

PCT/US02/13338

wherein,

R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

$R^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl,
 5 or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $R^{12'}$ is not
 hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $R^{12'}$ is
 optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

10 X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

R^{13} is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and

15 R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)
 alkoxy.

In Formula III, each alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, adenine,
 thymine, cytosine, guanine, pyrimidine, purine, hypoxanthine, inosine and uracil of
 R^{11} , R^{12} , and R^{13} can, optionally, be substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents
 20 independently selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-
 C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each
 independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

In Formula III, if n is 1 or 2, the compound is a phospholipase C
 substrate and is not a phospholipase A substrate. Also, if n is 1 or 2, the compound is
 25 converted to an alkyl lipid and a moiety selected from the group consisting of a
 nucleoside monophosphate and a nucleoside analogue monophosphate intracellularly
 in a mammal, and is not converted to an alkyl lipid and a moiety selected from the

WO 02/087465

PCT/US02/13338

group consisting of a nucleoside monophosphate and a nucleoside analogue monophosphate extracellularly in a mammal.

The conjugate compounds of Formula III can be formulated in pharmaceutical compositions as described herein, which have the advantageous properties of being suitable for oral administration, can be readily absorbed from the gastrointestinal tract, can cross the blood-brain barrier and be of value in the treatment of CNS diseases and cancers. These conjugates can be used in a number of different cell lines including, by way of example and not by limitation, brain tumor cells, lymphoid cells and pancreatic tumor cells.

10 In compounds of Formula III, which have at least one phosphate group (i.e., $n = 1$ or 2) the phosphate ester linkage is cleaved intracellularly in a mammal by the action of a phospholipase C-like activity to release intracellularly a phospholipid and an anticancer agent. These compounds are substrates of phospholipase C, but not substrates of phospholipase A. Because the phospholipase C activity is intracellular, 15 the conjugates are only converted to a phospholipid and a nucleoside monophosphate intracellularly, and not extracellularly. The metabolism of these compounds by an intracellular phospholipase C-like activity enables the compounds to be used in methods which circumvent the rate limiting step for the activation of nucleoside analogue prodrugs, namely, the conversion of nucleoside analogue to nucleoside 20 analog monophosphate. Because they are metabolized intracellularly to release a nucleoside analogue monophosphate, the administration of these compounds results in the ability to provide an anticancer agent which can be effective in cancer cells which lack a kinase enzyme such as, for example, deoxycytidine kinase, as a mechanism of cellular anticancer drug resistance. Additionally, the phospholipid moiety can affect 25 signal transduction pathways involving protein kinase C and MAP kinase signaling cascades.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

The released nucleoside monophosphate serves two purposes. First, it bypasses the rate limiting step in the activation of several nucleoside prodrugs, namely, deoxycytidine kinase. Second, the polar phosphate group "locks" the nucleoside within the cell. The phospholipid conjugate also serves as a reservoir for the drug, increasing the drugs half-life. The capacity to conjugate other small molecular weight compounds to the phospholipid backbone for the treatment of other diseases of the central nervous system (i.e. Alzheimer's) is also of great utility. For example, an ether-lipid moiety can be used as a backbone for conjugation to a variety of therapeutic agents including nucleoside analogues, anticancer and antiviral agents, ribozymes and antisense oligonucleotides. Since the ether-lipid backbone is lipophilic, these conjugates can cross the blood-brain barrier and be used as prodrugs in the treatment of CNS diseases, such as Alzheimer's and neurologic degenerative diseases. The lipophilic property of the conjugates enables them to cross the blood-brain barrier, and thus bypass the requirement for an active transport system in the cell in which uptake of the drug is desired.

In a preferred compound of Formula III,
 R^{12} is (C₈-C₁₂) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $R^{12'}$ is (C₁-C₆) phenalkyl or alkoxy or hydroxy or anhydride, with the proviso that when $R^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through an ether oxygen;

R^{13} is $-R^3N(R^6)(R^7)R^8$; and
 X^{12} is $-O-$.

In more preferred compounds of Formula III, $R^{12'}$ is $-OH$ or $-O_2CCH_2CO_2-$, wherein $R^{12'}$ is terminally substituted with a therapeutic agent. A particularly preferred compound of Formula III is described below as Formula VI.

The therapeutic agent may be an anticancer agent or an antiviral agent. These agents include protease inhibitors, polymerase inhibitors, and nucleoside

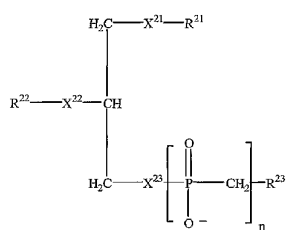
WO 02/087465

PCT/US02/13338

analogues. Preferably, the anticancer agent is selected from the group consisting of gemcitabine, ara-C, 5-azacytidine, cladribine, flucicabine, fluorodeoxyuridine, cytosine arabinoside, and 6-mercaptopurine. If the anticancer agent is linked to the third carbon, the phosphorus atom of the phosphate moiety is covalently linked in a phosphate ester linkage to the oxygen atom of the 5' hydroxyl group of a sugar moiety of R¹³. A preferred antiviral agent is AZT.

The invention includes additional compounds, which are useful in drug delivery for treating or alleviating a disease or combating a cancer in a mammal. The compounds are also useful for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Accordingly, the invention includes a compound having the chemical structure of Formula IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Formula IV is



(IV)

15 wherein,

R²¹ is (C₆ to C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, or alkynyl;

R²² is (C₁ to C₁₂) alkyl, branched alkyl, alkenyl, or alkynyl;

X²¹ is O, S, or NHC=O;

X²² is O, S, or NHC=O;

20

X²³ is O or S;

WO 02/087465

PCT/US02/13338

n is 1 or 2, and

R²³ is a therapeutic agent.

In Formula IV, each alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, adenine, thymine, cytosine, guanine, pyrimidine, purine, hypoxanthine, inosine and uracil of
5 R²¹, R²², and R²³ can, optionally, be substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

In preferred compounds of Formula IV,

10 R²¹ is C₁₂ alkyl;

R²² is C₁₀ alkyl;

n = 1, and

R²³ is an anticancer agent.

Preferably, the anticancer agent is selected from the group consisting of
15 gemcitabine, ara-C, 5-azacytidine, cladribine, fluciarabine, fluorodeoxyuridine, cytosine arabinoside and 6-mercaptopurine, wherein the methylene group of the phosphonate moiety is covalently linked to the oxygen atom of the 5' hydroxyl group of a sugar moiety of R²³.

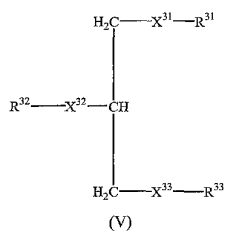
The invention includes additional compounds, which are useful in drug
20 delivery for treating or alleviating a disease or combating a cancer in a mammal. The compounds are also useful for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Accordingly, the invention includes a compound having the chemical structure of Formula V or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Formula V is:

25

WO 02/087465

PCT/US02/13338



wherein,

- R^{31} is (C₁ to C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, or alkynyl;
 R^{32} is (C₁ to C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, or alkynyl;
 X^{31} is O, S, or NHC=O;
 X^{32} is O, S, or NHC=O;
 X^{33} is -OH, -SH, or amino, and
 R^{33} is a therapeutic agent.

- In Formula V, each alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, adenine, thymine, cytosine, guanine, pyrimidine, purine, hypoxanthine, inosine and uracil of R^{31} , R^{32} , and R^{33} can, optionally, be substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents independently selected from the group consisting of halo, nitro, trifluoromethyl, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkoxy, aryl, and N(R^a)(R^b) wherein R^a and R^b are each independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₈) alkyl.

In preferred compounds of Formula V,

- R^{31} is (C₆-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R^{32} is (C₁-C₈) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl, and
 R^{33} is an anticancer agent.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

Preferably, the anticancer agent is selected from the group consisting of mitoxanthrone, methotrexate and CPT-11, and is covalently linked via an ester, amido or carbamate linkage to the -SH, OH or amino group of X³³.

Compounds of Formula I and Formula II and some compounds of Formula III can be prepared according to procedures known to the skilled artisan (See, for example, Marx et al., 1988, Journal of Medicinal Chemistry 31:858-863; Meyer et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1377-1383; Morris-Natschke et al., 1986, Journal of Medicinal Chemistry 29:2114-2117; Piantadosi et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34:1408-1414; and Surles et al., 1993, Lipids 28:55-57).

10 An example of such a procedure is illustrated in Figures 2-4. The structures presented in the reaction schemes of Figures 2-4 are representative and not meant to limit the compounds of the invention. Modifications to the reactions in Figures 2-4 using different compounds are apparent to the skilled artisan. Briefly, a compound of Formula I or Formula II is prepared by reacting a lipid backbone moiety, prepared as shown in Figure 2, for example, with an AZT-malonic acid (AZT-MA) moiety, for example, prepared as shown in Figure 3. Synthetic methods for the preparation of a lipid backbone as described in Figure 2 are known in the art. For example, the synthesis method for preparing a lipid backbone for a thiophosphocholine is described in Morris-Natschke et al., 1986, Journal of Medicinal Chemistry 20 29(10):2114-2117, except one would substitute the benzyloxy alkyl bromide for the C-2 alkyl chain described in the reference. To prepare an amidophosphocholine, for example, one would follow the synthesis method described in Kucera et al., 1998, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 9:157-165. However, one would substitute C₆H₅CH₂O(CH₂)₈Br (8-benzyloxyoctyl bromide) for CH₃(CH₂)₇Br (octyl bromide) 25 described in the reference. To prepare a lipid backbone for various other phosphocholine syntheses, one would follow the synthesis procedures described in Meyer et al., 1991, Journal of Medicinal Chemistry 34(4):1377-1383 and Morris-

WO 02/087465

PCT/US02/13338

Natschke et al., 1993, *Journal of Medicinal Chemistry* 36(14) 2018-2023. Again, one would substitute the benzyloxy alkyl bromide for the C-2 alkyl chain described in the references.

5 A preferred compound of the invention (e.g. INK-20, a PC lipid-AZT conjugate) can be prepared as described in the Examples herein and depicted in Figure 4 by reacting the lipid backbone moiety generated as shown in Figure 2 with the AZT-malonic acid (AZT-MA) moiety generated as shown in Figure 3. The AZT-MA moiety can be prepared, for example, as described in the Examples herein. Figures 2-4 together illustrate the reaction scheme for preparation of certain preferred compounds of the invention, wherein AZT is linked to a PC lipid at the terminal functionality of position-2 on a modified thioglycerol backbone. The intermediate thiophosphocholine in Figure 4 has a terminal hydroxyl group on the position-2 side chain, which is used as a site for conjugating AZT to the PC lipid. An antiviral agent such as, for example, AZT or a protease inhibitor can be linked to the PC lipid via a malonic ester. This synthetic pathway allows manipulation of the rate of esterase-catalyzed hydrolysis of the AZT moiety in the cell by incorporation of substituted malonic linking groups. While not wishing to be bound by any particular theory, it is expected that as with accepted prodrug strategy, the ester bond linking the PC lipid with the AZT moiety is cleaved by the action of esterase-like activity *in vivo*, thereby releasing both active antiviral agents (e.g. nucleoside or protease inhibitor and PC lipid) inside treated cells (See Chapter 47, "Chemotherapy of Microbial Agents," pp. 1130 and 1141, respectively, in Goodman and Gilman, 1996, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ninth Ed.).

25 The following compounds are illustrative of compounds having structures according to one or both of Formula I, Formula II, and Formula III, as described herein. These compounds can be prepared by the procedures described herein, or by variations thereof which are apparent to those skilled in the art in view of

WO 02/087465

PCT/US02/13338

the instant disclosure. Exemplary compounds include INK-20, INK-25 and INK-26. The chemical structures of these compounds are depicted in Table 1 herein.

Other compounds of Formula III, and compounds of Formulae IV and V can be prepared according to procedures known to the skilled artisan. An example of such a procedure is described, for example, in Piantadosi et al., 1991, J. Med. Chem. 34:1408-1414. The synthesis of a compound of Formula V involves direct esterification of the lipid portion with the therapeutic agent rather than conjugation of the therapeutic agent with the phosphatidic acid portion of Formulae III and IV.

Exemplary compounds having structures according to Formulae III, IV and V, are described herein in the Figures. These compounds can be prepared by the procedures described herein, or by variations thereof which are apparent to those skilled in the art in view of the instant disclosure. Structural formulae of exemplary compounds are shown in Figure 7 (Formula III), Figure 8 (Formula IV), and Figure 9 (Formula V).

The compounds of the present invention can be prepared in the form of a pharmaceutically acceptable salt or a non-pharmaceutically acceptable salt. Non-pharmaceutically acceptable salts are useful, for example, as intermediates for preparation of a pharmaceutically acceptable salt. When the compounds are sufficiently basic or acidic to form stable non-toxic acid or base salts, the compounds may be prepared as a pharmaceutically acceptable salt. Pharmaceutically acceptable salts are salts that retain the desired biological activity of the parent compound and do not impart undesirable toxicological effects.

Examples of such salts are acid addition salts formed with inorganic acids, for example, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, and nitric acids and the like; salts formed with organic acids such as acetic, oxalic, tartaric, succinic, malic, fumaric, gluconic, citric, malic, methanesulfonic, *p*-toluenesulfonic, naphthalenesulfonic, and polygalacturonic acids, and the like; salts formed from

WO 02/087465

PCT/US02/13338

5 elemental anions such as chlorine, bromine, and iodine; salts formed from metal hydroxides, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, lithium hydroxide, and magnesium hydroxide; salts formed from metal carbonates, for example, sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, and magnesium carbonate; salts formed from metal bicarbonates, for example, sodium bicarbonate and potassium bicarbonate; salts formed from metal sulfates, for example, sodium sulfate and potassium sulfate; and salts formed from metal nitrates, for example, sodium nitrate and potassium nitrate.

10 Pharmaceutically acceptable and non-pharmaceutically acceptable salts may be prepared using procedures well known in the art, for example by reacting a sufficiently basic compound such as an amine with a suitable acid comprising a physiologically acceptable anion. Alkali metal (for example, sodium, potassium, or lithium) or alkaline earth metal (for example, calcium) salts of carboxylic acids can also be made.

15 The compounds of Formulae I -VI can be formulated as pharmaceutical compositions and administered to a mammal, such as a human patient by a chosen route of administration. Pharmaceutical compositions that are useful in the methods of the invention can be prepared, packaged, or sold in a variety of formulations which can be suitable for one or more routes of administration such as, for example, oral, 20 intravenous, intramuscular, topical, subcutaneous, rectal, vaginal, parenteral, pulmonary, intranasal, buccal, ophthalmic, or another route of administration. Other contemplated formulations include projected nanoparticles, liposomal preparations, resealed erythrocytes containing the active ingredient, and immunologically-based formulations.

25 Although the descriptions of pharmaceutical compositions provided herein are principally directed to pharmaceutical compositions which are suitable for ethical administration to humans, it will be understood by the skilled artisan that such

WO 02/087465

PCT/US02/13338

compositions are generally suitable for administration to animals of all sorts. Modification of pharmaceutical compositions suitable for administration to humans in order to render the compositions suitable for administration to various animals is well understood, and the ordinarily skilled veterinary pharmacologist can design and perform such modification with merely ordinary, if any, experimentation. Subjects to which administration of the pharmaceutical compositions of the invention is contemplated include, but are not limited to, humans and other primates and mammals including commercially relevant mammals such as cattle, pigs, horses, sheep, cats, and dogs.

10 Thus, the present compounds can be systemically administered (e.g. orally) in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle such as an inert diluent or an assimilable edible carrier. They can be enclosed in hard or soft shell gelatin capsules, compressed into tablets, or incorporated directly into the food of the patient's diet. For oral therapeutic administration, the active compound can be
15 combined with one or more excipients and used in the form of ingestible tablets, buccal tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and the like. Such compositions and preparations should contain at least 0.1 % (w/w) of active compound. The percentage of the compositions and preparations can, of course, be varied, for example from about 0.1 % to nearly 100 % of the weight of a given unit dosage form.
20 The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage level will be obtained upon administration.

The tablets, troches, pills, capsules, and the like can also contain one or more of the following: binders such as gum tragacanth, acacia, corn starch, or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch,
25 potato starch, alginic acid, and the like; a lubricant such as magnesium stearate; a sweetening agent such as sucrose, fructose, lactose, or aspartame; and a flavoring agent such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring. When the unit dosage form

WO 02/087465

PCT/US02/13338

is a capsule, it can contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier, such as a vegetable oil or a polyethylene glycol. Various other materials can be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the solid unit dosage form. For instance, tablets, pills, or capsules can be coated with gelatin, wax, shellac, sugar, and the like. A syrup or elixir can contain the active compound, sucrose or fructose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye, and flavoring such as cherry or orange flavor. Of course, any material used in preparing a unit dosage form should be pharmaceutically acceptable and substantially non-toxic in the amounts employed. In addition, the active compound can be incorporated into sustained-release preparations and devices.

The active compound can be administered orally, intravenously or intraperitoneally by infusion or injection. Solutions of the active compound or its salts can be prepared in water, optionally mixed with a non-toxic surfactant. Dispersions can be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, triacetin, mixtures thereof, and in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent growth of microorganisms.

Pharmaceutical dosage forms suitable for injection or infusion can include sterile aqueous solutions or dispersions or sterile powders comprising the active ingredient which are adapted for the extemporaneous preparation of sterile injectable or infusible solutions or dispersions, optionally encapsulated in liposomes. The ultimate dosage form should be sterile, fluid, and stable under conditions of manufacture and storage. The liquid carrier or vehicle can be a solvent or liquid dispersion medium comprising, for example, water, ethanol, a polyol (for example, glycerol, propylene glycol, liquid polyethylene glycols, and the like), vegetable oils, nontoxic glyceryl esters, and suitable mixtures thereof. The proper fluidity can be maintained, for example, by formation of liposomes, by the maintenance of the required particle size (in the case of dispersions) or by use of one or more surfactants.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

Microbial growth can be prevented using various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars, buffers, or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be achieved using agents which delay absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

5 Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compound in the required amount in an appropriate solvent, optionally with one or more of the other ingredients enumerated above, followed by filter sterilization. In the case of sterile powders for preparation of sterile injectable solutions, preferred methods of preparation include vacuum drying and the freeze drying techniques, which yield a powder of the active ingredient and any additional desired ingredient present in the previously sterile-filtered solution(s).

10 A pharmaceutical composition of the invention may be prepared, packaged, or sold in a formulation suitable for rectal administration. Such a composition may be in the form of, for example, a suppository, a retention enema preparation, and a solution for rectal or colonic irrigation.

Suppository formulations may be made by combining the active ingredient with a non-irritating pharmaceutically acceptable excipient which is solid at ordinary room temperature (i.e. about 20°C) and which is liquid at the rectal temperature of the subject (i.e. about 37°C in a healthy human). Suitable pharmaceutically acceptable excipients include, but are not limited to, cocoa butter, polyethylene glycols, and various glycerides. Suppository formulations may further comprise various additional ingredients including, but not limited to, antioxidants and preservatives.

25 Retention enema preparations or solutions for rectal or colonic irrigation may be made by combining the active ingredient with a pharmaceutically acceptable

WO 02/087465

PCT/US02/13338

liquid carrier. As is well known in the art, enema preparations may be administered using, and may be packaged within, a delivery device adapted to the rectal anatomy of the subject. Enema preparations may further comprise various additional ingredients including, but not limited to, antioxidants and preservatives.

5 A pharmaceutical composition of the invention may be prepared, packaged, or sold in a formulation suitable for vaginal administration. Such a composition may be in the form of, for example, a suppository, an impregnated or coated vaginally-insertable material such as a tampon, a douche preparation, or a solution for vaginal irrigation.

10 Methods for impregnating or coating a material with a chemical composition are known in the art, and include, but are not limited to methods of depositing or binding a chemical composition onto a surface, methods of incorporating a chemical composition into the structure of a material during the synthesis of the material (i.e. such as with a physiologically degradable material), and methods of
15 absorbing an aqueous or oily solution or suspension into an absorbent material, with or without subsequent drying.

Douche preparations or solutions for vaginal irrigation may be made by combining the active ingredient with a pharmaceutically acceptable liquid carrier. As is well known in the art, douche preparations may be administered using, and may be
20 packaged within, a delivery device adapted to the vaginal anatomy of the subject. Douche preparations may further comprise various additional ingredients including, but not limited to, antioxidants, antibiotics, antifungal agents, and preservatives.

A pharmaceutical composition of the invention may be prepared, packaged, or sold in a formulation suitable for pulmonary administration via the buccal
25 cavity. Such a formulation may comprise dry particles which comprise the active ingredient and which have a diameter in the range from about 0.5 to about 7 nanometers, and preferably from about 1 to about 6 nanometers. Such compositions

are conveniently in the form of dry powders for administration using a device comprising a dry powder reservoir to which a stream of propellant may be directed to disperse the powder or using a self-propelling solvent/powder-dispensing container such as a device comprising the active ingredient dissolved or suspended in a low-boiling propellant in a sealed container. Preferably, such powders comprise particles
5 wherein at least 98% of the particles by weight have a diameter greater than 0.5 nanometers and at least 95% of the particles by number have a diameter less than 7 nanometers. More preferably, at least 95% of the particles by weight have a diameter greater than 1 nanometer and at least 90% of the particles by number have a diameter
10 less than 6 nanometers. Dry powder compositions preferably include a solid fine powder diluent such as sugar and are conveniently provided in a unit dose form.

Low boiling propellants generally include liquid propellants having a boiling point of below 65°F at atmospheric pressure. Generally the propellant may constitute 50 to 99.9% (w/w) of the composition, and the active ingredient may
15 constitute 0.1 to 20% (w/w) of the composition. The propellant may further comprise additional ingredients such as a liquid non-ionic or solid anionic surfactant or a solid diluent (preferably having a particle size of the same order as particles comprising the active ingredient).

Pharmaceutical compositions of the invention formulated for pulmonary
20 delivery may also provide the active ingredient in the form of droplets of a solution or suspension. Such formulations may be prepared, packaged, or sold as aqueous or dilute alcoholic solutions or suspensions, optionally sterile, comprising the active ingredient, and may conveniently be administered using any nebulization or atomization device. Such formulations may further comprise one or more additional
25 ingredients including, but not limited to, a flavoring agent such as saccharin sodium, a volatile oil, a buffering agent, a surface active agent, or a preservative such as methylhydroxybenzoate. The droplets provided by this route of administration

WO 02/087465

PCT/US02/13338

preferably have an average diameter in the range from about 0.1 to about 200 nanometers.

The formulations described herein as being useful for pulmonary delivery are also useful for intranasal delivery of a pharmaceutical composition of the invention.

Another formulation suitable for intranasal administration is a coarse powder comprising the active ingredient and having an average particle from about 0.2 to 500 micrometers. Such a formulation is administered in the manner in which snuff is taken i.e. by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder held close to the nares.

Formulations suitable for nasal administration may, for example, comprise from about as little as 0.1% (w/w) and as much as 100% (w/w) of the active ingredient, and may further comprise one or more of the additional ingredients described herein.

A pharmaceutical composition of the invention may be prepared, packaged, or sold in a formulation suitable for ophthalmic administration. Such formulations may, for example, be in the form of eye drops including, for example, a 0.1-1.0% (w/w) solution or suspension of the active ingredient in an aqueous or oily liquid carrier. Such drops may further comprise buffering agents, salts, or one or more other of the additional ingredients described herein. Other ophthalmically-administrable formulations which are useful include those which comprise the active ingredient in microcrystalline form or in a liposomal preparation.

For topical administration, the present compounds can be applied in pure form, i.e., as a liquid. However, it will generally be desirable to administer the compounds to the skin as compositions or formulations, in combination with a dermatologically acceptable carrier, which may be a solid or a liquid.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

Useful solid carriers include finely divided solids such as talc, clay, microcrystalline cellulose, silica, alumina, and the like. Useful liquid carriers include water, alcohols, glycols, and blends of two or more of these, in which the present compounds can be dissolved or dispersed at effective levels, optionally with the aid of non-toxic surfactants. Adjuvants such as fragrances and additional antimicrobial agents can be added to optimize properties for a given use. The resulting liquid compositions can be applied using absorbent pads, used to impregnate bandages or other dressings, or sprayed onto the affected area using pump-type or aerosol sprayers.

Thickeners such as synthetic polymers, fatty acids, fatty acid salts and esters, fatty alcohols, modified celluloses, or modified mineral materials can also be employed with liquid carriers to form spreadable pastes, gels, ointments, soaps, and the like, for application directly to the skin of the user.

Examples of useful dermatological compositions which can be used to deliver the compounds of the invention to the skin are disclosed in Jacquet et al. (U.S. Pat. No. 4,608,392), Geria (U.S. Pat. No. 4,992,478), Smith et al. (U.S. Pat. No. 4,559,157) and Wortzman (U.S. Pat. No. 4,820,508).

Accordingly, the invention includes pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula IV, Formula V, Formula VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition is adapted for oral, topical, or parenteral administration to a mammal such as a human, and comprises one or more compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to treat a virus infection in a mammal or in a cell, particularly wherein the virus is HIV, hepatitis virus, or herpes simplex virus.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

As used herein, "treatment" of a virus infection can mean, for example, any one or more of the following: inhibiting the replication of the virus, reducing the virus load within a patient, inhibiting formation of infectious progeny virus, inhibiting infectiousness of virus, killing cells harboring virus, interfering with one or more stages of the virus life cycle, inhibiting one or more viral enzymes or inducing production of non-infectious virus particles that can activate an immune response against infectious virus (e.g. autovaccination).

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition is adapted for oral, topical, or parenteral administration to a mammal such as a human, and comprises one or more compounds of Formulae I-VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to combat a cancer in a mammal and/or to facilitate delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell.

Useful dosages of the compounds of Formulae I-VI for inclusion in the pharmaceutical compositions of the invention can be determined by comparing *in vitro* activity and *in vivo* activity of the compounds in appropriate animal models. Methods for the extrapolation of effective dosages in mice and other animal models to humans are known in the art (see, for example U.S. Pat. No. 4,938,949).

Generally, the concentration of the compound(s) of Formulae I-VI in a liquid composition, such as a lotion, will range from about 0.1 % to about 95 % by weight, preferably from about 0.5 % to about 25 % by weight. The concentration in a semi-solid or solid composition such as a gel or a powder will range from about 0.1 % to 100% by weight, preferably about 0.5 % to about 5 % by weight. Single doses for intravenous injection, subcutaneous, intramuscular or topical administration, infusion, ingestion or suppository will generally be from about 0.001 to about 5000 mg, and be administered from about 1 to about 3 times daily, to yield levels of about 0.01 to about 500 mg/kg, for adults.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

The invention also includes one or more compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula VI, or any combination thereof, in an amount effective to inhibit virus replication in a mammal. The compound of course is therefore useful for inhibiting virus replication in a cell or neutralization (i.e. inactivation) of extracellular virus. Additionally, the invention includes one or more pharmaceutically acceptable salts of a compound of Formula I, Formula II, Formula VI, or any combination thereof, wherein the compound is present in an amount effective to inhibit virus replication in a mammal.

As used herein, to inhibit virus replication in a mammal means to reduce the virus load in a mammal to a level which is lower than the level of the virus load in an otherwise identical mammal which was not administered the compound. Preferably, virus load in a mammal is reduced by about 1 to 12 \log_{10} or more relative to an otherwise identical mammal which was not administered the compound. Virus load in a mammal can be assessed by a number of methods known in the art such as, for example, obtaining a tissue or fluid sample from the mammal and assessing the amount of virus or viral components in the mammal contained therein using technology which is either virological, immunological, biochemical or molecular biological in nature and which is well known to the skilled artisan and which are described elsewhere herein. Inhibition of virus replication in a cell is assessed using similar or identical assays as those used to assess virus load in a mammal.

The invention also includes a kit for administering a composition of the invention (e.g. a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of the invention) to a mammal for treatment of a virus infection. Preferably, the mammal is a human. The virus infection can be an infection by any one or more of the viruses described herein. The kit comprises the composition of the invention and an instructional material, which describes adventitiously administering the composition to the mammal by any of the routes of administration

WO 02/087465

PCT/US02/13338

described herein. In another embodiment, this kit comprises a (preferably sterile) solvent suitable for dissolving or suspending the composition of the invention prior to administering the compound to the mammal.

As used herein, an "instructional material" includes a publication, a recording, a diagram, or any other medium of expression which can be used to communicate the usefulness of the composition of the invention in the kit for any one or more of the following: effecting treatment of a virus infection in a mammal or in a cell; alleviation or treatment of the symptoms of a virus infection in the mammal; combating a cancer in a mammal; or for facilitating delivery of an anticancer agent to a mammalian cell. The instructional material of the kit of the invention may, for example, be affixed to a container which contains the composition of the invention or be shipped together with a container which contains the composition. Alternatively, the instructional material may be shipped separately from the container with the intention that the instructional material and the composition be used cooperatively by the recipient.

The invention also includes a kit for inhibition of virus replication in a cell. The kit comprises a composition of the invention, which can be one or more compounds of Formula I, Formula II, Formula III or any combination thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition comprising one or more compounds of Formula I and Formula II or any combination thereof. The kit also includes an instructional material.

As used herein, inhibition of virus replication in a cell means a reduction in virus replication in a cell to a level lower than the level in an otherwise identical cell which was not administered the composition of the invention. Preferably, the reduction in virus replication is by about 90 to about 99.9 % relative to the otherwise identical cell which was not administered the composition of the invention. The level of virus replication in a cell and therefore virus load in a mammal that is also

WO 02/087465

PCT/US02/13338

being assessed, can be assessed by any one of numerous methods known to the skilled artisan. For example, the level of virus replication in a cell can be assessed by evaluating the number of virus particles or amount of a viral component, such as a viral protein, a viral enzyme, or viral nucleic acid, in the cell or in fluid or debris associated with the cell. The number of infectious virus particles in a cell can be evaluated, for example, in a plaque assay. The level of a viral component such as a viral protein or enzyme in a cell can be evaluated using standard analytical techniques of protein biochemistry, such as, for example, using an activity assay for a viral enzyme, or using Western blotting or quantitative gel electrophoresis for a viral protein. Viral nucleic acid levels in a cell can be evaluated using standard analytical techniques such as Northern blotting and Southern Blotting or quantitation by polymerase chain reaction (PCR).

The invention includes methods for treatment of a virus infection in a mammal. The methods comprise administering to the mammal one or more compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to treat the virus infection. The compound may be administered by any of the methods described herein. Preferably, the mammal is a human. The virus infection may be caused by any type of virus. Preferably, the virus infection results from infection by a virus selected from the group consisting of HIV-1, HIV-2, hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, hepatitis E virus, hepatitis G virus, herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, rhinovirus, Epstein Barr virus, human herpes virus type 6, human herpes virus type 7 and human herpes virus type 8, parainfluenza viruses and respiratory syncytial viruses.

The invention also includes methods of treating a virus infection in a mammal by contacting the virus *in vitro*, *in vivo* or *ex-vivo* with one or more

WO 02/087465

PCT/US02/13338

compounds of Formula I, Formula II, Formula III, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to treat the virus infection (e.g. to inhibit virus replication, infectivity, life cycle processes or pathogenesis). Methods for testing the antiviral activity of a compound *in-vitro* are known to the skilled artisan, and are described, for example, in Kucera et al., 1990, AIDS Res. and Human Retrovir. 6:494.

5
10 The invention further includes methods of using one or more compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in medical therapy (preferably for use in treating a virus infection) or for the manufacture of a medicament useful for the treatment of a virus infection.

The invention also includes methods of inhibiting virus replication in a cell. The methods comprise administering to the cell one or more compounds of Formula I, Formula II, Formula III, Formula VI or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to inhibit virus replication in the cell. Inhibition of virus replication in a cell, as described herein, means a reduction in virus replication in a cell to a level lower than the level in an otherwise identical cell, which was not administered the compound of the invention. Preferably, the reduction in virus replication is by about 90 % to about 99.9 % relative to the otherwise identical cell, which was not administered the compound of the invention. The level of virus replication in a cell can be assessed by any one of the methods known to the skilled artisan described herein.

15
20
25 The invention also includes one or more compounds of Formulae I-VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is present in an amount effective to facilitate delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Preferably, the therapeutic agent is an anticancer agent, an antiviral agent, a protease inhibitor, a polymerase inhibitor, or a nucleoside analogue.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

The protease inhibitors include 2, 4-dioxo-4- (3-hydroxy-phenyl) butyric acid compounds.

5 In a preferred embodiment, the compound is suspended in a pharmaceutically acceptable carrier and is present in an amount effective to facilitate delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Preferably, the mammalian cell is in a mammal. Also, preferably, the cell is a cell selected from the group consisting of a CNS cell and a lymphoid cell. Preferred CNS cells include an astrocyte and a glial cell.

10 Additionally, the invention includes one or more compounds of Formulae III-VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is present in an amount effective to combat a cancer in a mammal. Preferably, the cancer is one or more of a carcinoma, a sarcoma, a neuroblastoma, a leukemia, a lymphoma, and a solid tumor.

15 In a preferred embodiment, the compound is suspended in a pharmaceutically acceptable carrier and is present in an amount effective to combat a cancer in a mammalian cell. Preferably, the cell is in a mammal. Also, preferably, the cell is a cell selected from the group consisting of a CNS cell and a lymphoid cell. Preferred CNS cells include an astrocyte and a glial cell.

20 The invention also includes a drug delivery agent comprising a pharmaceutical composition. The pharmaceutical composition comprises one or more compounds of Formulae I-VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to facilitate delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Preferably, the therapeutic agent is an anticancer agent. Preferably, the cell is in a mammal. Also, preferably, the cell is one or more of a CNS cell and a lymphoid cell.

25 The invention also includes a drug delivery agent comprising a pharmaceutical composition. The pharmaceutical composition comprises one or more

WO 02/087465

PCT/US02/13338

compounds of Formulae I-VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to combat a cancer in a mammal. Preferably, the cancer is one or more of a carcinoma, a sarcoma, a neuroblastoma, a leukemia, a lymphoma, and a solid tumor.

5 Additionally, the invention includes a method of facilitating delivery of a therapeutic agent to a cell. Preferably, the therapeutic agent is an anticancer agent. The method comprises administering to the cell a pharmaceutical composition comprising one or more compounds of Formulae I-VI, or any combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to facilitate delivery of
10 the therapeutic agent to the cell. Preferably, the cell is in a mammal. A preferred cell is a cell selected from the group consisting of a CNS cell and a lymphoid cell.

 Further, the invention includes a method of combating a cancer in a mammal. The method comprises administering to the mammal a pharmaceutical composition comprising one or more compounds of Formulae III-VI, or any
15 combination thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount effective to combat a cancer in the mammal. Preferably, the mammal is a human. A preferred cancer is a cancer selected from the group consisting of a carcinoma, a sarcoma, a neuroblastoma, a leukemia, a lymphoma, and a solid tumor.

 The invention also includes a method of treating or alleviating a disease
20 in a mammal. The disease can be any disease experienced by a mammal. Preferably, the disease is one or more of a brain disease, a CNS disease, a lymphatic system disease, a reproductive system disease, a cardiovascular disease, a kidney disease and a liver disease. The method comprises administering to the mammal a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable
25 salt thereof, in an amount effective to facilitate delivery of a therapeutic agent to a cell in the mammal.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

The invention also includes a kit for administering a composition of the invention (e.g. a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of the invention) to a mammal for combating a cancer in a mammal. Preferably, the mammal is a human. The cancer can be any of the types of cancer described herein. The kit comprises the composition of the invention and an instructional material which describes adventitiously administering the composition to the mammal by any of the routes of administration described herein. In another embodiment, this kit comprises a (preferably sterile) solvent suitable for dissolving or suspending the composition of the invention prior to administering the compound to the mammal.

The invention also includes a kit for facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. Preferably, the therapeutic agent is an anticancer agent. The kit comprises a composition of the invention, which can be one or more compounds of Formulae I-VI, or any combination thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition comprising one or more compounds of Formulae I-VI, or any combination thereof. The kit also includes an instructional material.

The invention is now described with reference to the following Examples. These Examples are provided for the purpose of illustration only and the invention is not limited to these Examples, but rather includes all variations which are evident as a result of the teaching provided herein.

Example 1

Anti-HIV-1 Activity of Double-Targeting PC lipid-AZT Conjugate Compounds

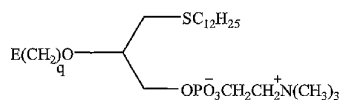
The inhibitory effects of PC lipids, non-PC lipid-AZT conjugates, and double-targeting PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention on replication of HIV-1 virus in cells was examined using the plaque assay procedure described in Kucera et al. (1990, AIDS Research and Human Retroviruses, 6:491). CEM-SS cells

WO 02/087465

PCT/US02/13338

were seeded at 50,000 cells per milliliter in RPMI growth medium as a monolayer in 96-well dishes, inoculated with 50 to 100 plaque forming units of HIV-1 and overlaid with serial dilutions of either PC lipid, non-PC lipid-AZT conjugate, or PC-lipid-AZT conjugate in RPMI-1640 growth medium supplemented with 10% fetal bovine serum.

- 5 The structures of the tested compounds are described in Table 1. AZT and PC lipids were used as positive controls. Plaques were counted after incubating the dishes for five days at 37°C to determine the 50% effective concentration (EC₅₀) for the compounds tested. The cytotoxicity of PC lipids, non-PC lipid-AZT conjugates and double targeting PC lipid-AZT conjugates was assessed using the procedure described
- 10 in Kucera et al. (1990, AIDS Res. And Human Retrovir., 6:496, and 1998, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 9:160).



(Formula VI)

15

Table 1

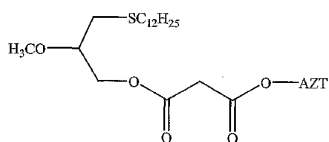
Compound	Value of "q" in Formula VI	Identity of "E" in Formula VI
INK-17	8	-OCH ₂ C ₆ H ₅
INK-18	8	-OH
INK-19	See structure below	
INK-20	8	-O ₂ CCH ₂ CO ₂ AZT
INK-21	10	-OCH ₂ C ₆ H ₅

WO 02/087465

PCT/US02/13338

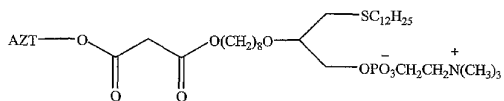
INK-22	10	-OH
INK-23	12	-OCH ₂ C ₆ H ₅
INK-24	12	-OH
INK-25	10	-O ₂ CCH ₃ CO ₂ AZT
INK-26	12	-O ₂ CCH ₃ CO ₂ AZT

The structure of INK-19 is



5

The structure of INK-20 is



10

In the plaque assay, HIV-1 syncytial plaques are seen as large, multicellular foci (10 to 25 nuclei/syncytium) that appear either brown and granular or clear. Because the number of HIV-1 syncytial plaques was correlated with reverse transcriptase (RT) and p24 core antigen activity in the HIV-1 infected cell overlay fluids, the syncytial plaque assay could be used to quantify the amount of infectious virus. Reverse transcriptase activity was assayed according to the procedure described

15

WO 02/087465

PCT/US02/13338

by Poiesz et al. (1980, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:7415). The activity of p24 core antigen induced by HIV-1 infection of CEM-SS cells was measured spectrophotometrically using the commercial Coulter enzyme immunoassay (EIA).

- The results of these assays are presented in Table 2. These results demonstrate that the double-targeting PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention exhibit a higher differential selectivity (DS = ratio of TC₅₀ for cytotoxicity to EC₅₀ for anti-HIV activity) than the PC lipids, the non-PC lipid-AZT conjugates and the positive control, AZT. For example, the compound INK-20 exhibited the highest differential selectivity (DS = 7,666) and anti-HIV-1 activity (0.0009 micromolar) of all the compounds tested, while exhibiting a cytotoxicity (6.9 ± 0.6 micromolar) comparable to AZT. The anti-HIV-1 activity of INK-20 was more than ten-fold higher than AZT.

Table 2

Compound	Cytotoxicity (TC ₅₀) (μM)	Anti-HIV-1 Activity (EC ₅₀) (μM)	Differential Selectivity
INK-17 ^a	49.1 ± 13.2	0.15 ± 0.13	327
INK-18 ^a	50.0 ± 42	1.92 ± 1.8	26
INK-19 ^b	6.3 ± 1.1	0.006 ± 0.001	1050
INK-20 ^c	6.9 ± 0.6	0.0009 ± 0.00007	7666
INK-21 ^a	57.3 ± 10.8	1.50 ± 0.23	38
INK-22 ^a	> 90.5 ± 13.4	0.39 ± 0.31	> 232
INK-23 ^a	> 100.0 ± 0.0	> 1.46 ± 0.76	> 68
INK-24 ^a	80.6 ± 6.2	0.39 ± 0.39	207
INK-25 ^c	13.6	0.02 ± 0.01	682
INK-26 ^c	11.6	0.02 ± 0.02	580
BM21-1290 ^d	38.5	0.02	1925
AZT	3.7	0.009	411

15

^a PC-Lipid

WO 02/087465

PCT/US02/13338

^b Lipid ester linked-AZT (non-PC lipid-AZT conjugate)

^c A double-targeting compound of the invention (PC lipid-AZT conjugate)

^d A thioetherglycerolphospholipid-AZT conjugate (non-PC lipid-AZT conjugate) with AZT at position-3

5 Data indicating that PC lipids alone can inhibit infectious HIV-1 production, but not reverse transcriptase activity, in acutely infected human lymphocytes (CEM-SS) after 13 days treatment was previously published (Kucera et al., 1990, AIDS Research and Human Retroviruses, 6:497, Table 3). In contrast, the PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention can inhibit both infectious HIV-1
10 production and reverse transcriptase activity in acutely infected human lymphocytes under similar test conditions. In summary, these data support the hypothesis that the PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention inhibit both infectious virus production and reverse transcriptase activity.

15 Example 2

Sensitivity of AZT-Resistant Human Clinical Isolates of HIV-1 to PC Lipids Alone and Double Targeting PC lipid-AZT Conjugate Compounds

Sensitivity of AZT-resistant clinical isolates of HIV-1 to PC lipid alone (INK-17, INK-18, and INK-24), non-PC lipid-AZT conjugate (INK-19), and double-
20 targeting PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention (INK-20, INK-25, and INK-26) were evaluated in matched pairs of clinical isolates of HIV-1 obtained before ("pre-AZT") and after ("post-AZT") administration of AZT to HIV-1 infected humans. Isolates of HIV-1 obtained following administration of AZT included AZT-resistant
25 virus particles. Evaluation of the clinical isolates to the compounds was performed using the plaque assay procedure described herein in Example 1. The matched pairs of clinical isolates were obtained through the AIDS Research and Reference Reagent Program, NIH, Bethesda, MD. The results of these assays are presented in Table 3. The data demonstrate that the double-targeting compound of the invention (INK-20)

WO 02/087465

PCT/US02/13338

exhibited a much lower-fold increase in AZT-resistance among HIV-1 clinical isolates than did AZT alone (about 20-fold versus about 680- to 1,100-fold for AZT).

Table 3

Compound	EC ₅₀ (μM) ^a		Fold-Increase	EC ₅₀ (μM) ^a		Fold-Increase
	Pre-AZT G-762	Post-AZT G-691		Pre-AZT H112-2	Post-AZT G-910	
INK-17	0.26	0.18	0	0.04	0.20	5.1
INK-18	>1.06	0.60	0	0.56	1.04	1.8
INK-19	0.12	1.62	13.5	0.03	>1.7	>55.6
INK-20	0.04	0.74	18.6	0.02	0.44	22.0
AZT	0.001	>1.29	>1.170	0.002	>1.36	>681.7
INK-24	0.19	0.08	0	0.37	0.25	<1.0
INK-25	0.03	0.06	2	0.004	0.01	2.5
INK-26	0.003	0.06	20	0.02	0.03	1.5
AZT	0.002	0.33	165	0.002	0.09	45.0

- 5 ^a EC₅₀ values represent mean values calculated from 2 to 4 independent tests using duplicate wells for each of 4 serial concentrations of compound per test. ">" indicates that EC₅₀ was not achieved at the highest concentration tested.

Note--designations such as G-762 and H112-2 in the table designate patient codes for the source of the isolates.

10

Example 3

Anti-Herpes Simplex Virus Type 2 Activity of Double-Targeting PC lipid-AZT

Conjugate Compounds.

Proof-of-concept of the antiviral activity of the double-targeting PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention with respect to herpes simplex virus

WO 02/087465

PCT/US02/13338

type 2 was evaluated and compared with that of PC lipid alone and with acyclovir (positive controls). Serial dilutions of PC lipid, PC lipid-AZT conjugate compound, or acyclovir were evaluated for inhibition of the formation of herpes simplex virus type 2 plaques in Vero cells and EC₅₀ values were calculated from the results obtained.

5 Briefly, the tests for anti-herpes simplex virus (HSV) activity and cytotoxicity of the compounds were performed by seeding 8×10^4 monkey kidney cells (Vero) per ml of D-MEM with 10% fetal bovine serum (FBS) in each well of a 12-well dish. The cultures were incubated at 37°C to form a complete monolayer. To measure anti-HSV activity and effective concentration₅₀ (EC₅₀) each cell monolayer was infected with
10 HSV diluted in PBS-A containing about 100 plaque forming units (PFU) per 0.1 ml. After virus attachment (1 hr., 37°C) the infected monolayers were overlaid with E-MEM containing 2% FBS and 0.5% methyl cellulose with or without added serial concentrations of test compound. After 2 days at 37°C to allow HSV induced plaque formation, the overlay medium was aspirated, the cell monolayers were fixed with 95%
15 ethanol, stained with 0.1% crystal violet in 20% methanol and distilled water and the number of PFU in the compound treated cultures was divided by the number of PFU in the untreated controls to determine the percent inhibition of PFU. The EC₅₀ values were calculated using a computer generated program.

To measure cytotoxicity of the compounds, the cell monolayers
20 (described above) were treated with a serial concentration of test compound for 48 hours at 37°C and visually examined after crystal violet staining by light microscopy for changes in cell morphology (cell rounding, shrinking, detachment) compared to an untreated control culture. The cytotoxicity (TC₅₀) represents the lowest serial concentration of test compound that caused a detectable change in cell morphology in
25 at least 25% of the cells.

The results of these experiments are presented in Table 4. These results indicate that PC lipid-AZT conjugate compounds of the invention are metabolized

WO 02/087465

PCT/US02/13338

intracellularly to release two drugs which can target the virus life cycle. The PC lipid compound INK-24 and the AZT conjugate corresponding to INK-24 (i.e. INK-26) both exhibit selective activity against herpes simplex virus type 2, exhibiting EC₅₀ values of 13.8 and 12.0 micromolar, respectively. By comparison, the range of EC₅₀ values for acyclovir were 12.5, 14.5 and 6.67 micromolar in replicate tests. Because herpes simplex virus is not expected to be inhibited by AZT, the observed inhibition of the virus by INK-26 is most likely due to intracellular metabolism of INK-26, leading to release of biologically active PC lipid. PC lipid should exhibit activity against the herpes simplex virus in a manner and to a degree similar to the anti-herpes virus activity of INK-24. Cytotoxicity attributable to the double-targeting compound INK-26 appeared to be no worse than that of the positive control (acyclovir) and the PC lipid compound INK-24.

Table 4

Compound	Cytotoxicity (TC ₅₀) (μ M)	Anti-Herpes Simplex Activity (EC ₅₀) ^a (μ M)
INK-17	toxic @ 4	>4
INK-18	ND	ND
INK-19	>20	>20
INK-20	toxic @ 20	>20
INK-21	toxic @ 20	>20
INK-22	toxic @ 20	>20
INK-23	>20	>20
INK-24	>20	13.9, 13.8
INK-25	toxic @ 20	>20
INK-26	>20	12.0
Acyclovir control	>20	14.5, 12.5, 6.67

^a EC₅₀ values represent mean values obtained from 2 independent tests using duplicate wells for each of four serial concentrations of compound per test. ">" indicates that cytotoxicity or EC₅₀ was not achieved at the highest concentration tested.

5

Example 4

Data from testing in animals indicating that the phospholipid-AZT conjugate BM21-1290 (see Figure 1A) is orally bioavailable and preferentially taken up into lymphoid tissues (lymphoma, spleen and thymus) is shown in Figure 5. Also, in rodents (mice) receiving oral administration of the conjugate, the compound has exhibited the ability to cross the blood-brain barrier and enter the brain. The data

10

WO 02/087465

PCT/US02/13338

shown in Figure 6 indicates that the concentration of the conjugate compound BM21-1290 in the brain was found to be equivalent to the concentration of BM21-1290 in the plasma. In rodent experiments there was little or no detectable free AZT in the plasma. These data suggest that as a phospholipid-AZT conjugate the AZT is protected from glucuronide formation in the liver. The half-life of the conjugate compound in rodents was 48 hours compared to 30 minutes to 1 hour for AZT alone.

In another set of experiments the metabolism of the compound BM21-1290 using human lymphocytes in tissue culture was assessed. Results of these experiments indicated that the conjugate is metabolized to form an alkyl-lipid plus a phosphorylated species of AZT (i.e., AZT-MP, AZT-DP, AZT-TP and AZT). The predominant AZT species was AZT-MP with lesser amounts of AZT-DP, AZT-TP and AZT. These data suggest that phospholipid-AZT conjugates are metabolized intracellularly by a phospholipase C enzyme to yield a lipid and various species of AZT. AZT-MP can be activated to AZT-TP the inhibitor of HIV-1 induced reverse transcriptase.

Taken together, data from these experiments indicate that phospholipid-AZT conjugates are orally bioavailable, are preferentially taken up by lymphoid tissues, can cross the blood-brain barrier and are subsequently metabolized inside cells to yield an alkyl-lipid and AZT. Both the alkyl-lipid and AZT can function in double targeting the HIV-1 life cycle.

Example 5

Synthesis of AZT-Malonic Acid

One gram of AZT was dissolved in 30 ml of anhydrous acetonitrile and added dropwise to a solution of 632 mg of malonyl chloride in 20 ml of acetonitrile at 0°C. The reaction mixture was stirred for 2 hours at 0°C then at 8-10°C for 4.5 hours. Thin layer chromatography was used to indicate that the reaction was complete. Water

WO 02/087465

PCT/US02/13338

(4 ml) was added. Solvents were removed in vacuo and the residue purified by silica gel chromatography eluting with CHCl_3 :MeOH. Pure product was obtained in a 68% yield.

Example 6

5

Synthesis of INK-20

The conditions for the first reaction of the synthesis method for INK-20 is described in Kucera et al., 1998, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 157-165 at p.159 as the two-step synthesis of 3-dodecanamido-2-octyloxypropyl 2-bromethyl phosphate then 3-dodecanamido-2-octyloxypropyl phosphocholine (INK-3). However, 10 the lipid used was 3-dodecylthio-2-(8'-benzyloxyoctyloxy)-1-propanol (see Figure 4) rather than 3-dodecanamido-2-octyloxy-1-propanol as described in the reference. The reactions were the same. Hydrogenation with H_2 -Pd/C was performed as follows. The phosphocholine [3-dodecylthio-2-(8'-benzyloxyoctyloxy)propyl phosphocholine] was dissolved in 60 ml absolute EtOH and added to 109 mg of palladium black. This 15 reaction mixture was shaken under 59 psi hydrogen gas for 24 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite, solvent was removed in vacuo, and the residue was chromatographed on silica gel using CHCl_3 :MeOH (100:0 to 2:1) as eluent to give 228 mg (43% yield) of [3-dodecylthio-2-(8'-hydroxyoctyloxy)propyl phosphocholine]. AZT-MA (AZT-malonic acid) was then added by the following 20 procedure: One gram of lipid, 192 mg of AZT-MA, 144 mg of dicyclohexylcarbodiimide (DCC), and 9 mg of dimethylaminopyridine (DMAP) were added to 10 ml of DMF. This reaction mixture was stirred at room temperature for 42 hours; copious solid appeared after 18 hours of stirring. The solid was filtered and the solvent removed in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel using 25 EtOAc: CHCl_3 :MeOH (2:2:1) as eluent then CHCl_3 :MeOH (4:1 to 2:1) to give 141 mg (36% yield) of INK-20 ($R_f \sim 0.3$ in CHCl_3 :MeOH: NH_4OH 75:25:5).

WO 02/087465

PCT/US02/13338

Example 7Inhibition of Defective HIV-1 in Persistently Infected H9IIIB Cells

Inhibition of AZT-resistant clinical isolates of HIV-1 to PC lipid alone (INK-17, INK-18, and INK-24), non-PC Lipid-AZT conjugate (INK-19), and double-targeting PC Lipid-AZT conjugate compounds of the invention (INK-20, INK-25, and INK-26) were evaluated for induction of defective HIV-1 in persistently infected H9IIIB cells.

HIV-1 persistently infected H9IIIB cells were washed twice to remove extracellular HIV-1, resuspended in fresh growth medium with or without 1.0 μ M of compound for a total of 14 days. During the treatment period, the cells were subcultured 1:3 three times a week. In addition, on days 3, 7 and 11, the cells were pelleted to remove extracellular HIV-1 before subculture in fresh growth medium with or without the compound. After 14 or 11 days of treatment, the virus was pelleted (100,000xg, 1 hr, 4C) from the overlay medium to remove free compound, resuspended in fresh medium without compound and assayed for RT activity. The virus suspension was normalized to 500,000 RT DPM and used to infect fresh CEM-SS cells. The infected CEM-SS cells were incubated for a total of 7 or 9 days, and the overlay medium was harvested and assayed for induction of RT activity. The % inhibition of RT activity was used as a measure of defective virus formation during the treatment period. These results are presented in Table 5.

Table 5

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

The disclosures of each and every patent, patent application, and publication cited herein are hereby incorporated herein by reference in their entirety.

While this invention has been disclosed with reference to specific
5 embodiments, it is apparent that other embodiments and variations of this invention can be devised by others skilled in the art without departing from the true spirit and scope of the invention. The appended claims include all such embodiments and equivalent variations.

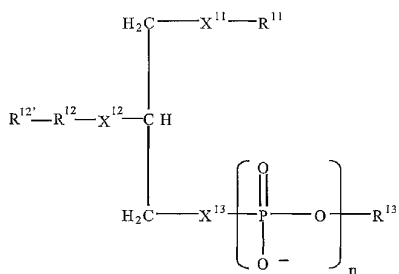
WO 02/087465

PCT/US02/13338

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having the structure of Formula III:



5

(III)

wherein,

R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

- 10 $\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl, or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $\text{R}^{12'}$ is optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

- 15 X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

R^{13} is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

WO 02/087465

PCT/US02/13338

R^3 is (C₁-C₆) alkylene; and

R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₆) alkyl or (C₁-C₆)

alkoxy;

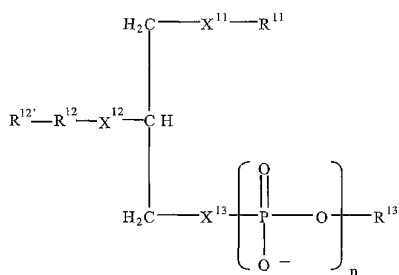
and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

- 5 2. The compound of claim 1 wherein
 R^{12} is (C₈-C₁₂) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $R^{12'}$ is (C₁-C₁₆) phenalkyl or alkoxy or hydroxy or anhydride, with the
proviso that when $R^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through an ether
oxygen;
- 10 R^{13} is -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸; and
 X^{12} is -O-.
3. The compound of claim 2 wherein $R^{12'}$ is terminally substituted with
a therapeutic agent.
4. The compound of claim 2 wherein $R^{12'}$ is -OCH₂C₆H₅, -OH, or -
15 O₂CCH₂CO₂H, and wherein $R^{12'}$ is optionally terminally substituted with a therapeutic
agent.
5. The compound of claim 4 wherein $R^{12'}$ is -O₂CCH₂CO₂- and wherein
 $R^{12'}$ is terminally substituted with a therapeutic agent.
6. The compound of claim 5 wherein the therapeutic agent comprises
20 an agent selected from the group consisting of an antiviral agent and an anticancer
agent.
7. The compound of claim 6 wherein the therapeutic agent comprises
an agent selected from the group consisting of a protease inhibitor, a polymerase
inhibitor, a reverse transcriptase inhibitor, and a nucleoside analogue.
- 25 8. The compound of claim 6 wherein the antiviral agent is AZT.
9. The compound of claim 6 wherein the anticancer agent is an agent
selected from the group consisting of gemcitabine, ara-C, 5-azacytidine, cladribine,
fluciclarabine, fluorodeoxyuridine, cytosine arabinoside, and 6-mercaptopurine.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

10. A compound having the structure of Formula III:



(III)

5 wherein,

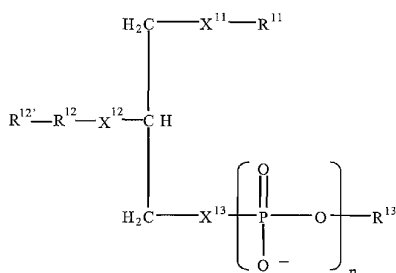
 R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl; R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl; $\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) phenalkyl or alkoxy or anhydride or hydroxy, with the proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not hydroxy, it is linked to X^{12} through an ether oxygen and10 wherein $\text{R}^{12'}$ is terminally substituted with a therapeutic agent; X^{11} is -S-; X^{12} is -O-; X^{13} is -O-; R^{13} is -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;15 R^3 is -CH₂CH₂-; and R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

11. A compound having the structure of Formula III:



(III)

5 wherein,

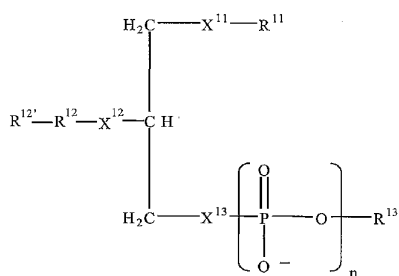
 R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$; R^{12} is $-(\text{CH}_2)_8$; $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$; X^{11} is $-\text{S}-$;10 X^{12} is $-\text{O}-$; X^{13} is $-\text{O}-$; R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$; R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;

15 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

12. A compound having the structure of Formula III:



(III)

5 wherein,

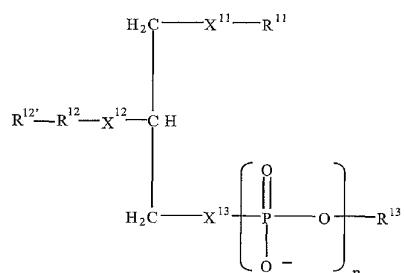
 R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$; R^{12} is $-(\text{CH}_2)_{10}$; $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$; X^{11} is $-\text{S}-$;10 X^{12} is $-\text{O}-$; X^{13} is $-\text{O}-$; R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$; R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;

15 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

13. A compound having the structure of Formula III:



(III)

5 wherein,

 R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$; R^{12} is $-(\text{CH}_2)_{12}$; $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$; X^{11} is $-\text{S}-$;

10

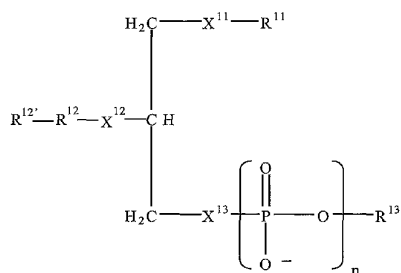
 X^{12} is $-\text{O}-$; X^{13} is $-\text{O}-$; R^{13} is $-\text{R}^2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$; R^2 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;

15 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

WO 02/087465

PCT/US02/13338

14. A compound having the structure of Formula III:



(III)

5 wherein,

R¹¹ is -C₁₂H₂₅;R¹² is -(CH₂)₁₂;R^{12'} is -OH;X¹¹ is -S-;

10

X¹² is -O-;X¹³ is -O-;R¹³ is -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;R³ is -CH₂CH₂-; andR⁶, R⁷ and R⁸ are each independently methyl;

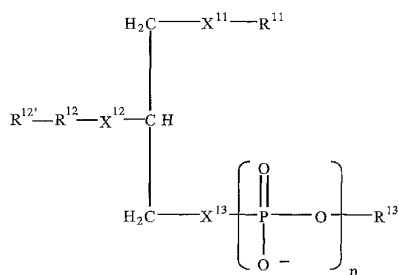
15 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

15. A method of treating a virus infection in a mammal comprising administering to the mammal, in an amount effective to treat the infection, a

WO 02/087465

PCT/US02/13338

compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof,
having the structure of Formula III:



5 (III)

wherein,

R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

10 $\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl,
or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not
hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $\text{R}^{12'}$ is
optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

15 X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

R^{13} is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and

WO 02/087465

PCT/US02/13338

R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₃) alkyl or (C₁-C₃) alkoxy.

16. The method of claim 15 wherein the virus infection is an infection by a virus selected from the group consisting of HIV, hepatitis virus, and herpes virus.

5 17. The method of claim 16 wherein the HIV is selected from the group consisting of HIV-1 and HIV-2.

18. The method of claim 16 wherein the virus is selected from the group consisting of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis E, and hepatitis G viruses.

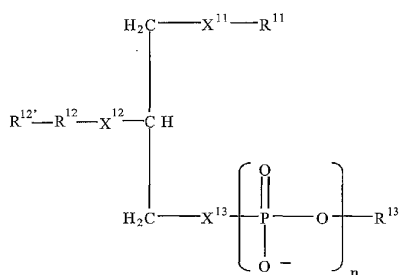
10 19. The method of claim 16 wherein the virus is selected from the group consisting of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, rhinovirus, Epstein Barr virus, human herpes virus type 6 human herpes virus type 7, and human herpes virus type 8.

20. The method of claim 15 wherein the mammal is a human.

15 21. A method of treating a virus infection in a mammal, wherein the virus infection comprises an infection by a herpes virus, the method comprising administering to the mammal, in an amount effective to treat the infection, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

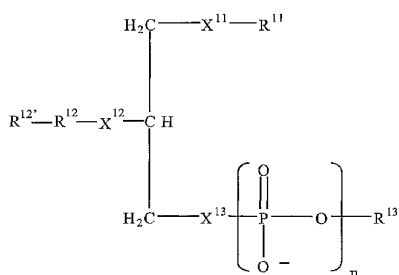
wherein,

- R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$;
 R^{12} is $-(\text{CH}_2)_{12}$;
 $\text{R}^{12'}$ is $-\text{OH}$;
 X^{11} is $-\text{S}-$;
 X^{12} is $-\text{O}-$;
 X^{13} is $-\text{O}-$;
 R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$;
 R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and
 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl.

22. A method of treating a virus infection in a mammal, wherein the virus infection comprises an infection by a herpes virus, the method comprising administering to the mammal, in an amount effective to treat the infection, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

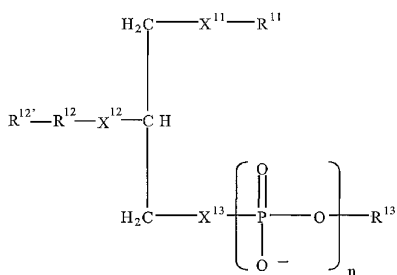
wherein,

- R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$;
 R^{12} is $-(\text{CH}_2)_{12}$;
 $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$;
 X^{11} is $-\text{S}-$;
 X^{12} is $-\text{O}-$;
 X^{13} is $-\text{O}-$;
 R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$;
 R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and
 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl.

23. A method of treating a virus infection in a mammal, wherein the virus infection comprises an infection by HIV, the method comprising administering to the mammal, in an amount effective to treat the infection, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

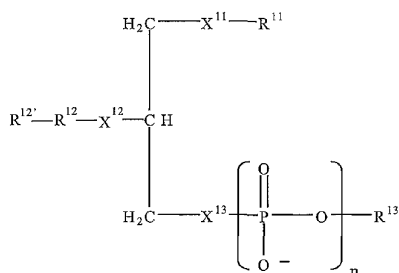
wherein,

- R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$;
 R^{12} is $-(\text{CH}_2)_8$;
 $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$;
 X^{11} is $-\text{S}-$;
 X^{12} is $-\text{O}-$;
 X^{13} is $-\text{O}-$;
 R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$;
 R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and
 R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl.

24. A method of inhibiting virus replication in a cell comprising administering to the cell, in an amount effective to inhibit virus replication in the cell, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

wherein,

R¹¹ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;5 R¹² is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^{12'} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl,
 or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when R^{12'} is not
 hydroxy, it is optionally linked to X¹² through a linker moiety L and wherein R^{12'} is
 optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

10 L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;X¹¹ is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;X¹² is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;X¹³ is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

15 R¹³ is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;R³ is (C₁-C₈) alkylene; and

R⁶, R⁷ and R⁸ are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)
 alkoxy.

25. The method of claim 24 wherein the cell is a mammalian cell.

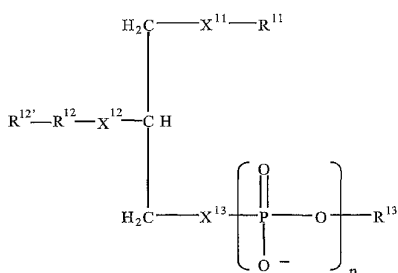
WO 02/087465

PCT/US02/13338

26. The compound of claim 25 wherein the mammalian cell is a cell selected from the group consisting of a CNS cell and a lymphoid cell.

27. The compound of claim 25 wherein the mammalian cell is a cell selected from the group consisting of an astrocyte or a glial cell.

5 28. A method of combating a cancer in a mammal comprising administering to the mammal, in an amount effective to combat a cancer in the mammal, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of Formula III:



10

(III)

wherein,

R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

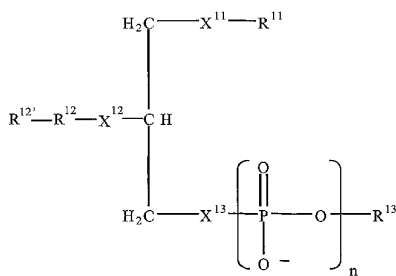
15 $\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl, or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $\text{R}^{12'}$ is optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

WO 02/087465

PCT/US02/13338

- X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;
 n is 0, 1 or 2;
 R^{15} is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸,
 R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and
 R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)
 alkoxy.
29. The method of claim 28, wherein said cancer is a cancer selected
- 10 from the group consisting of a carcinoma, a sarcoma, a neuroblastoma, a leukemia, a lymphoma and a solid tumor.
30. A method of treating a disease in a mammal comprising
- administering to the mammal, in an amount effective to treat the disease, a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, having the structure of
- 15 Formula III:



(III)

wherein,

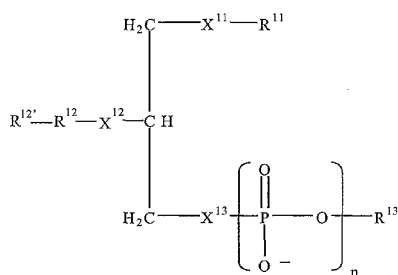
WO 02/087465

PCT/US02/13338

- R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $R^{12'}$ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl,
 or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when $R^{12'}$ is not
 5 hydroxy, it is optionally linked to X^{12} through a linker moiety L and wherein $R^{12'}$ is
 optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein
 L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{11} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 X^{12} is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;
 10 X^{13} is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;
 n is 0, 1 or 2;
 R^{13} is a therapeutic agent or -R²N(R⁶)(R⁷)R⁸;
 R^3 is (C₁-C₈) alkylene; and
 R^6 , R^7 and R^8 are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)
 15 alkoxy.
31. The method of claim 30, wherein the disease is a disease selected
 from the group consisting of a brain disease, a CNS disease, a lymphatic system
 disease, a reproductive system disease, a cardiovascular disease, a kidney disease and a
 liver disease.
- 20 32. A pharmaceutical composition comprising a compound and a
 pharmaceutically acceptable carrier, the compound having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

wherein,

R¹¹ is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

5 R¹² is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;

R^{12'} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, phenalkyl, or alkoxy or hydroxy, anhydride, or hydrogen, with the proviso that when R^{12'} is not hydroxy, it is optionally linked to X¹² through a linker moiety L and wherein R^{12'} is optionally terminally substituted with a therapeutic agent, wherein

10 L is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X¹¹ is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X¹² is -O-, -S-, -NH₂-, or -NHC(O)-;

X¹³ is -O-, -S-, -CH₂-, anhydride, or (C₁-C₁₆) alkoxy;

n is 0, 1 or 2;

15 R¹³ is a therapeutic agent or -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;

R³ is (C₁-C₈) alkylene; and

R⁶, R⁷ and R⁸ are each independently -H, (C₁-C₈) alkyl or (C₁-C₈)

alkoxy;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

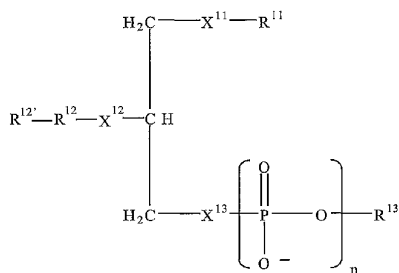
WO 02/087465

PCT/US02/13338

33. The pharmaceutical composition of claim 32 wherein
R¹² is (C₈-C₁₂) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
R¹² is (C₁-C₁₆) phenalkyl or alkoxy or hydroxy or anhydride, with the
proviso that when R¹² is not hydroxy, it is optionally linked to X¹² through an ether
5 oxygen;
- R¹³ is -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸; and
X¹² is -O-.
34. The pharmaceutical composition of claim 33 wherein R¹² is
terminally substituted with a therapeutic agent.
- 10 35. The pharmaceutical composition of claim 33 wherein R¹² is -
OCH₂C₆H₅, -OH, or -O₂CCH₂CO₂H, and wherein R¹² is optionally terminally
substituted with a therapeutic agent.
36. The pharmaceutical composition of claim 35 wherein R¹² is -
O₂CCH₂CO₂- and wherein R¹² is terminally substituted with a therapeutic agent.
- 15 37. The pharmaceutical composition of claim 36 wherein the
therapeutic agent comprises an agent selected from the group consisting of an antiviral
agent and an anticancer agent.
38. The pharmaceutical composition of claim 37 wherein the
therapeutic agent comprises an agent selected from the group consisting of a protease
20 inhibitor, a polymerase inhibitor, a reverse transcriptase, and a nucleoside analogue.
39. The pharmaceutical composition of claim 37 wherein the antiviral
agent is AZT.
40. The pharmaceutical composition of claim 37 wherein the anticancer
agent is an agent selected from the group consisting of gemcitabine, ara-C, 5-
25 azacytidine, cladribine, fluciclarabine, fluorodeoxyuridine, cytosine arabinoside, and 6-
mercaptapurine.
41. A pharmaceutical composition comprising a compound and a
pharmaceutically acceptable carrier, the compound having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

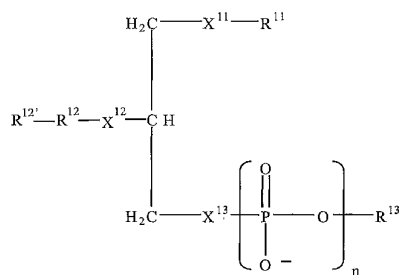
wherein,

- 5 R^{11} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 R^{12} is (C₁-C₁₆) alkyl, branched alkyl, alkenyl or alkynyl;
 $\text{R}^{12'}$ is (C₁-C₁₆) phenalkyl or alkoxy or anhydride or hydroxy, with the
 proviso that when $\text{R}^{12'}$ is not hydroxy, it is linked to X^{12} through an ether oxygen and
 wherein $\text{R}^{12'}$ is terminally substituted with a therapeutic agent;
- 10 X^{11} is -S-;
 X^{12} is -O-;
 X^{13} is -O-;
 R^{13} is -R³N(R⁶)(R⁷)R⁸;
 R^3 is -CH₂CH₂-; and
- 15 R^6 , R^7 and R^8 are each independently methyl;
 and pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

42. A pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, the compound having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

wherein,

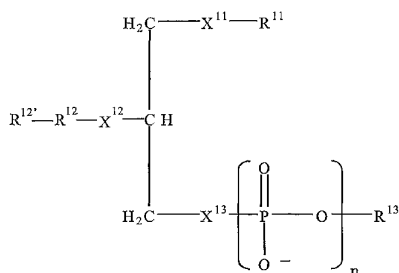
- R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$;
 R^{12} is $-(\text{CH}_2)_8$;
 $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$;
 X^{11} is $-\text{S}-$;
 X^{12} is $-\text{O}-$;
 X^{13} is $-\text{O}-$;
 R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$;
 R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and
 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

43. A pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, the compound having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

wherein,

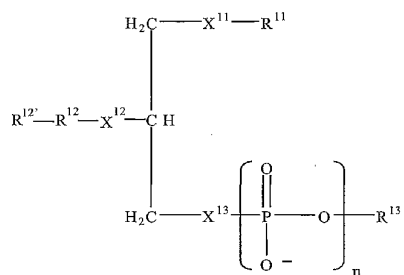
- R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$;
 R^{12} is $-(\text{CH}_2)_{10}$;
 $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$;
 X^{11} is $-\text{S}-$;
 X^{12} is $-\text{O}-$;
 X^{13} is $-\text{O}-$;
 R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$;
 R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and
 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

44. A pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, the compound having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

wherein,

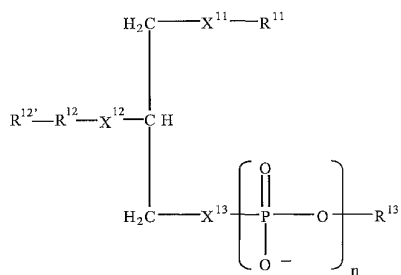
- R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$;
 R^{12} is $-(\text{CH}_2)_{12}$;
 $\text{R}^{12'}$ is $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{AZT}$;
 X^{11} is $-\text{S}-$;
 X^{12} is $-\text{O}-$;
 X^{13} is $-\text{O}-$;
 R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$;
 R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and
 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

45. A pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, the compound having the structure of Formula III:

WO 02/087465

PCT/US02/13338



(III)

wherein,

- R^{11} is $-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$;
 R^{12} is $-(\text{CH}_2)_{12}$;
 $\text{R}^{12'}$ is $-\text{OH}$;
 X^{11} is $-\text{S}-$;
 X^{12} is $-\text{O}-$;
 X^{13} is $-\text{O}-$;
 R^{13} is $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{R}^8$;
 R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; and
 R^6, R^7 and R^8 are each independently methyl;
 and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

WO 02/087465

1/9

PCT/US02/13338

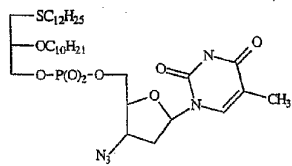


FIGURE 1A

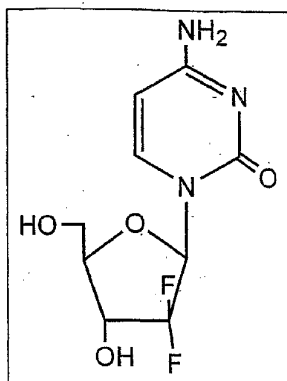


FIGURE 1B

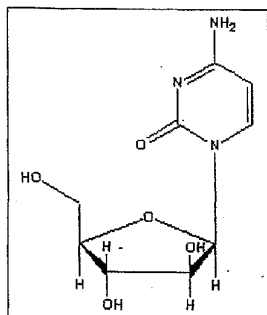


FIGURE 1C

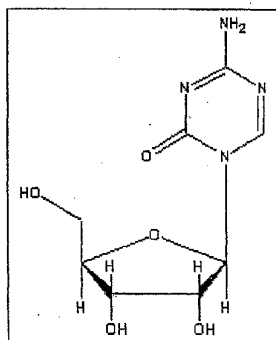


FIGURE 1D

WO 02/087465

2/9

PCT/US02/13338

Synthesis of Lipid Backbone

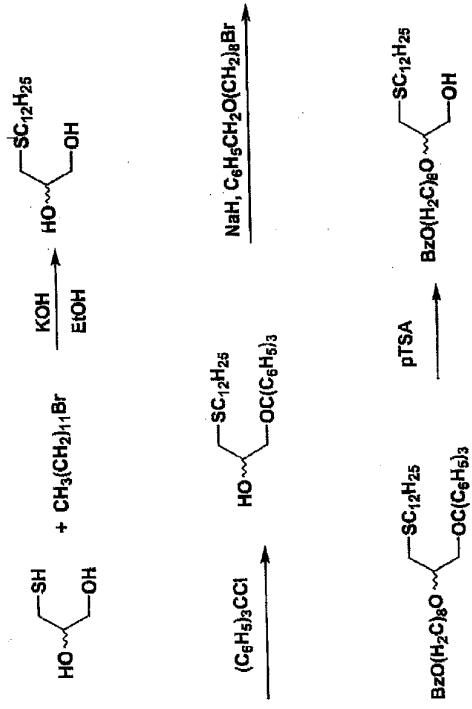
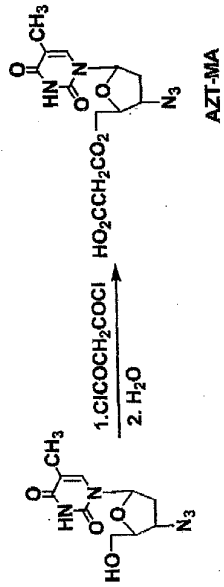


FIGURE 2

Synthesis of AZT-Malonic Acid (AZT-MA)



Substituted malonic acid chlorides (ClCOCHR₂COCl) could also be used in the above reaction;

R = CH₃, CH₂CH₃, C₆H₅

FIGURE 3

Synthesis of AZT-Phosphocholine Conjugate

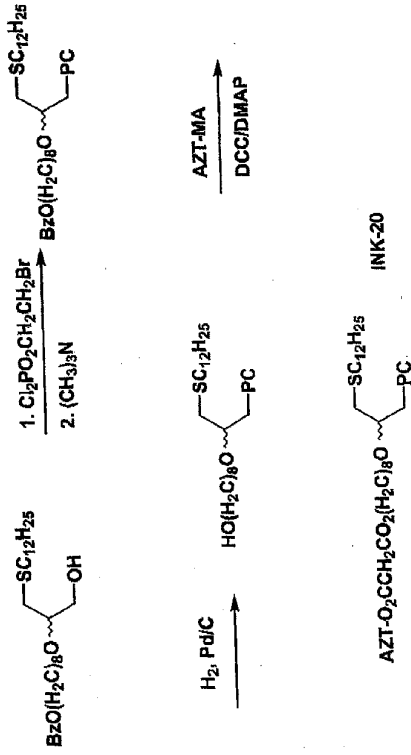


FIGURE 4

[¹⁴C]-BM 21.1290 concentrations in plasma and lymphoid tissues of female C57Bl/6 mice

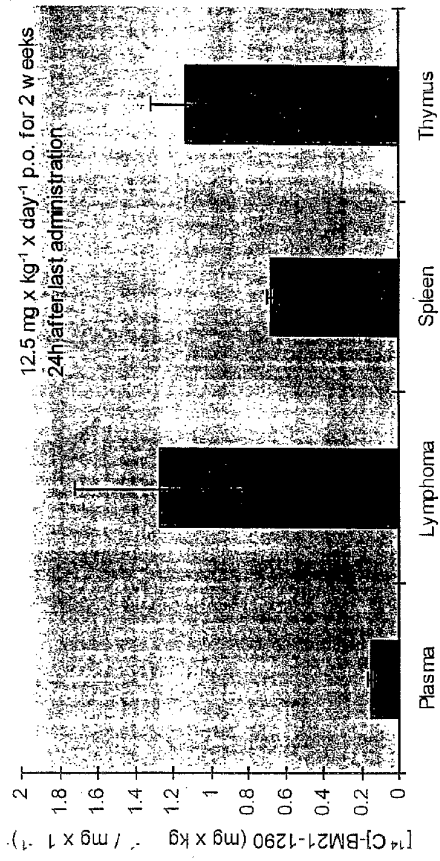


FIGURE 5

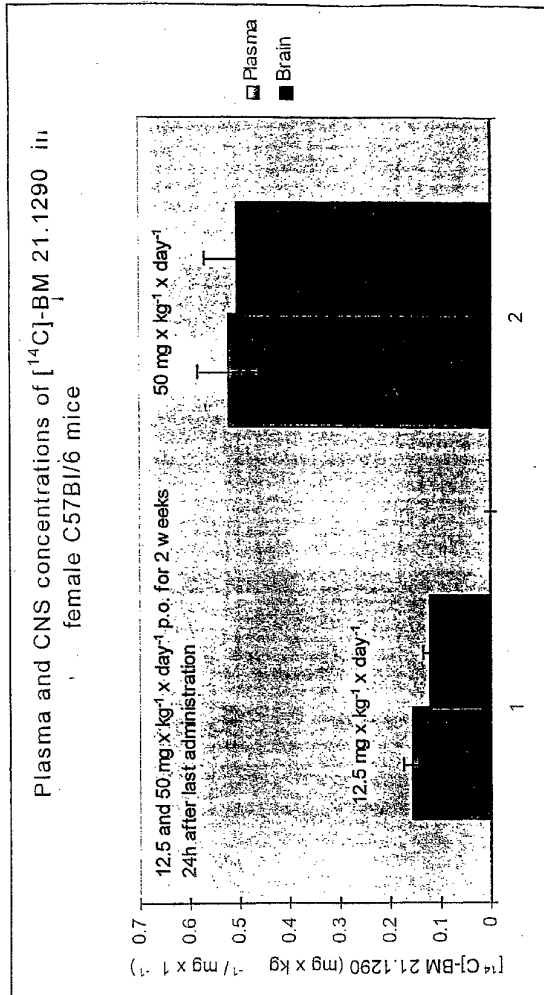


FIGURE 6

lipid & ara-C coupled through phosphate ester

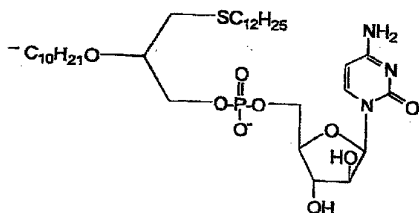


FIGURE 7A

lipid & gemcitabine coupled through phosphate ester

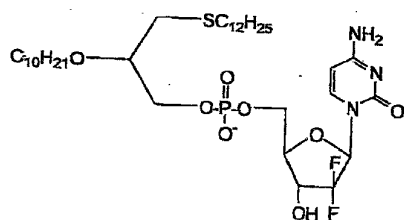


FIGURE 7B

lipid & ara-C coupled through phosphonate ester

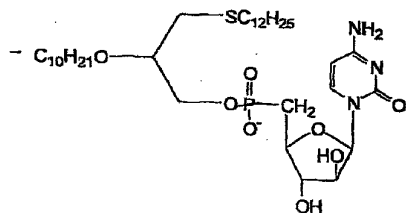


FIGURE 8A

lipid & gemcitabine coupled through phosphonate ester

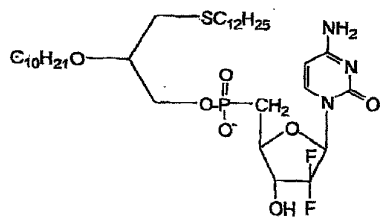


FIGURE 8B

lipid coupled to methotrexate through an ester

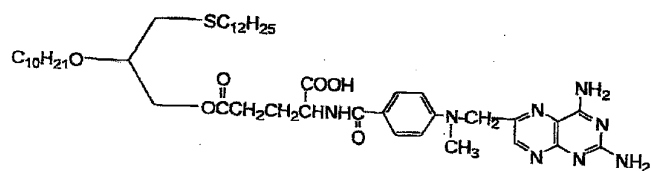


FIGURE 9

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/087465 A3

- (51) International Patent Classification: A61D 31/70, C07H 19/20 (74) Agents: JESSUM, Kim, R. et al.; Morgan Lewis & Bockius LLP, 1701 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/13338 (81) Designated States (national): AU, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/844,201 27 April 2001 (27.04.2001) US
- (71) Applicants (for all designated States except US): WAKE FOREST UNIVERSITY [US/US]; Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157-1023 (US); THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL OFFICE OF THE TECHNOLOGY DEVELOPMENT [US/US]; Campus Box 4105, 308 Bynum Hall, Chapel Hill, NC 27599-4105 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): KUCERA, Louis, S. [US/US]; 4860 Ellen Avenue, Pfafftown, NC 27040 (US); FLEMING, Ronald, A. [US/US]; 107 Smiths Knoll Court, Cary, NC 27513 (US); ISHAQ, Khalid, S. [US/US]; 105 Hummer Hill Place, Chapel Hill, NC 27514 (US); KUCERA, Gregory, L. [US/US]; 705 Manly Street, Winston-Salem, NC 27101 (US); MORRIS-NATSCHKE, Susana, L. [US/US]; 1225 Martha's Chapel Road, Apex, NC 27502 (US).
- Declarations under Rule 4.17:
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
11 December 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS OF DOUBLE-TARGETING VIRUS INFECTIONS AND CANCER CELLS

(57) Abstract: The invention includes compositions and methods useful for treatment of a virus infection in a mammal by double-targeting the virus (i.e. targeting the virus at more than one stage of the virus life cycle) and thereby inhibiting virus replication. The compositions of the invention include compounds, which comprise a phosphocholine moiety covalently conjugated with one or more therapeutic agents (e.g. nucleoside analogue, protease inhibitor, etc.) to a lipid backbone. The invention also includes pharmaceutical compositions for use in treatment of a virus infection in mammals. The methods of the invention comprise administering a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, or a pharmaceutical composition of the invention, in an amount effective to treat the infection, to a mammal infected with a virus. Additionally, the invention includes compositions and methods useful for combating a cancer in a mammal and facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. The compositions of the invention include compounds, which comprise an alkyl lipid or phospholipid moiety covalently conjugated with a therapeutic agent (e.g., a nucleoside analogue). The invention also includes pharmaceutical compositions for combating cancer and facilitating delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell. The methods of the invention comprise administering a compound of the invention, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, or a pharmaceutical composition of the invention, in an amount effective to combat a cancer or to facilitate delivery of a therapeutic agent to a mammalian cell.

WO 02/087465 A3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/13338	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/70; C07H 19/20 US CL : 514/47; 536/26.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/47 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	Database HCAPLUS, Accession Number 1990:572540. (Northfield, MI), HENDRICKSON, H. et al. A Facile Asymmetric Synthesis of Glycerol Phospholipids via Triethylborane Prepared by the Asymmetric Epoxidation of styly Alcohol. Chem. Phys. Lipids. 1990, Vol. 53, No. 1, pages 115-20 (see abstract).	1,10,11,14,45	
X	Database HCAPLUS, Accession Number 1987:214222. (Technol., Moscow), GORDREV, K. et al., Synthesis of Thio Analogs of Platelet Activating Factor. Bioorg. Khim. 1986, Vol. 12, No. 7, pages 951-955 (see abstract).	1,10,11,14,45	
X	US 5,512,671 A (PIANTADOSI et al) 30 April 1996 (30.04.1996), see columns 1-3.	15-21,30,32	
X	Database HCAPLUS, Accession Number 202935. (Buffalo, NY), HONG, C. et al., Synthesis and Biological Activity of Anti-HIV Nucleoside Conjugates of Ether and Thioether Phospholipids. Nucleoside Conjugates. 1996, Vol. 39, No. 5, pages 1771-1777 (See abstract).	24,30,32,45	
Y	Database HCAPLUS, Accession Number 1995:42099, HONG, C. et al., Nucleoside-Ether Lipid Conjugates as Biotransformed Prodrugs of Antitumor and Antiviral Nucleosides. I. Lipid Mediators Cell Signaling. 1994, Vol 10, No. 1-2, pages 159-161 (See abstract).	25, 26, 28	
Y	Database HCAPLUS, Accession Number 1995:42099, HONG, C. et al., Nucleoside-Ether Lipid Conjugates as Biotransformed Prodrugs of Antitumor and Antiviral Nucleosides. I. Lipid Mediators Cell Signaling. 1994, Vol 10, No. 1-2, pages 159-161 (See abstract).	24, 30, 32, 45	
Y	Database HCAPLUS, Accession Number 1995:42099, HONG, C. et al., Nucleoside-Ether Lipid Conjugates as Biotransformed Prodrugs of Antitumor and Antiviral Nucleosides. I. Lipid Mediators Cell Signaling. 1994, Vol 10, No. 1-2, pages 159-161 (See abstract).	25, 26, 28	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents:			
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document published after the international filing date or priority date and is classified with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report		
11 June 2002 (11.06.2002)	13 JUN 2003		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-2250	Authorized officer <i>Howard Owens</i> Howard Owens Telephone No. (703) 308-0196		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/13338

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
HCAPLUS
REGISTRY
WEST

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/20	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/22	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(71) 出願人 503394774

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

(74) 代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74) 代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74) 代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72) 発明者 クセラ, ルイス エス.

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

(72) 発明者 フレミング, ロナルド エー.

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

(72) 発明者 イシャク, カリッド エス.

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

(72) 発明者 クセラ, グレゴリー エル.

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

(72) 発明者 モリス - ナトシュク, スーザン エル.

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

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC01 DD01 LL14 LL21

4C086 AA01 AA02 AA03 EA18 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA36

ZA75 ZA81 ZB26 ZB27 ZB33 ZC02