(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2005-516065
(P2005-516065A)
(43)公表日　平成17年6月2日(2005.6.2)

(51) Int.Cl.⁷	F I		テーマコード（参考）
C07F 9/40	C07F 9/40	Z	4C081
A61K 31/661	A61K 31/661		4C084
A61K 31/662	A61K 31/662		4C086
A61K 31/664	A61K 31/664		4C167
A61K 45/00	A61K 45/00		4H050

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 90 頁）　最終頁に続く

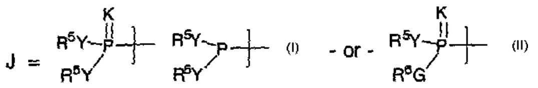
(21)出願番号　特願2003-564006 (P2003-564006)
(86)(22)出願日　平成15年2月3日 (2003.2.3)
(85)翻訳文提出日　平成16年9月22日 (2004.9.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/003030
(87)国際公開番号　WO2003/064383
(87)国際公開日　平成15年8月7日 (2003.8.7)
(31)優先権主張番号　60/353,252
(32)優先日　平成14年2月1日 (2002.2.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/426,928
(32)優先日　平成14年11月15日 (2002.11.15)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/428,383
(32)優先日　平成14年11月22日 (2002.11.22)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　500087659
アリアド　ジーン　セラピューティクス　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９　ケンブリッジ　ランズダウン　ストリート　２６
(74)代理人　100081352
弁理士　広瀬　章一
(72)発明者　バースタイン、デイビッド・エル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州０２４６８、ワーバン、デボンシア・ストリート１１５

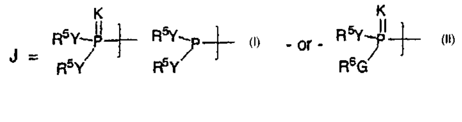
最終頁に続く

(54)【発明の名称】リン含有化合物およびその用途

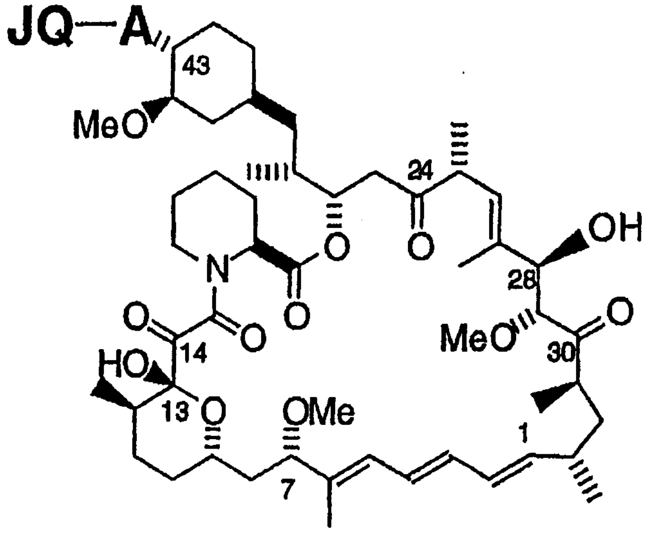
(57)【要約】
本発明は、ＪＱＡ部分を含有する一群のリン含有化合物に関する。ここでＡは存在しないか、または－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^2－であり；Ｑは、存在しないか、あるいは(Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^2－である場合)Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；Ｊは(I)または(II)であり、ＫはＯまたはＳであり；Ｙはそれぞれ独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、またはＲ^{5}部分をＰに連結する結合であり；そしてその他の可変基は本明細書に記載した通りである。



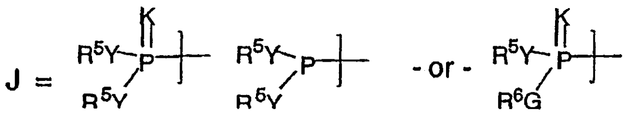
【化84】



【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式で示される化合物、およびその薬学的に許容される誘導体：
【化１】



式中、
Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^{2}－であるか、または存在せず；
Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^{2}－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；
【化２】



Ｋは、ＯまたはＳであり；
各所のＹは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{2}－、またはＲ^{5}部分をＰに連結する結合であり；
各所のＲ^{2}およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そして、
各所のＲ^{6}は、それぞれ独立して、Ｒ^{5}、－ＰＫ(ＹＲ^{5})(ＹＲ^{5})、－ＳＯ$_{2}$(ＹＲ^{5})または－Ｃ(Ｏ)(ＹＲ^{5})であり；ただし、Ｐに直接結合するＲ^{2}、Ｒ^{5}またはＲ^{6}部分はいずれもＨではなく；
ここで２つのＲ^{2}、Ｒ^{5}及び／又はＲ^{6}部分は互いに化学結合して環を形成していてもよく；

各所のＧは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、$(M)_x$、またはＲ^6 をＰに連結する化学結合であり；

各所のＭは、それぞれ独立して、置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；

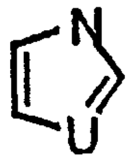
各所のｘは、それぞれ独立して、０～６の整数であり；

ここで、上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分は、それぞれ独立して、直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そして、アリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分は、それぞれ独立して、置換または非置換であり、

但し、Ｊ－Ｑ－Ａ－は下記のいずれかの基ではない：

$(HO)_2(P=O)O-$、$(MeO)_2(P=O)O-$、$(R^2Y)(Me)(P=O)O-$（ここで、(R^2Y)は免疫原性担体材料、検出用担体材料もしくは固体マトリックスを含む）、または$(HO)_2(P=O)-W-O-$（または、このような$(HO)_2(P=O)-W-O-$を含有するラパマイシン誘導体のデスメチルもしくは還元類似物）、ここでＷは、

【化３】



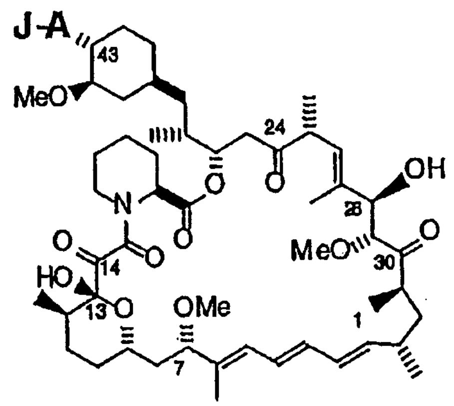
を単独でまたは６員芳香環に縮合して含む置換または非置換ヘテロ環を含有し、ここでＵは、置換もしくは非置換アミノ、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはSO_2である；

あるいは、以上の任意の化合物の塩。

【請求項２】

下記式で示される化合物、およびその薬学的に許容される誘導体：

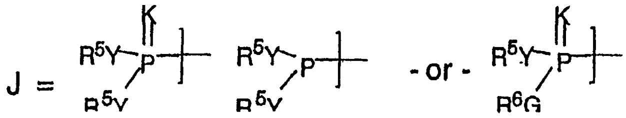
【化４】



式中、

Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^2－であるか、または存在せず；

【化５】



Ｋは、ＯまたはＳであり；

各所のＹは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、またはＲ^{5}部分をＰに連結する結合であり；

各所のＲ^{2}およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そして、

各所のＲ^{6}は、それぞれ独立して、Ｒ^5、－ＰＫ(ＹＲ^5)(ＹＲ^5)、－ＳＯ$_2$(ＹＲ^5)または－Ｃ(Ｏ)(ＹＲ^5)であり；ただし、Ｐに直接結合するＲ^2、Ｒ^{5}またはＲ^{6}部分はいずれもＨではなく；

ここで２つのＲ^2、Ｒ^{5}及び／又はＲ^{6}部分は互いに化学結合して環を形成していてもよく；

各所のＧは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、(Ｍ)$_X$、またはＲ^{6}をＰに連結する化学結合であり；

各所のＭは、それぞれ独立して、置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；

各所のｘは、それぞれ独立して、０～６の整数であり；

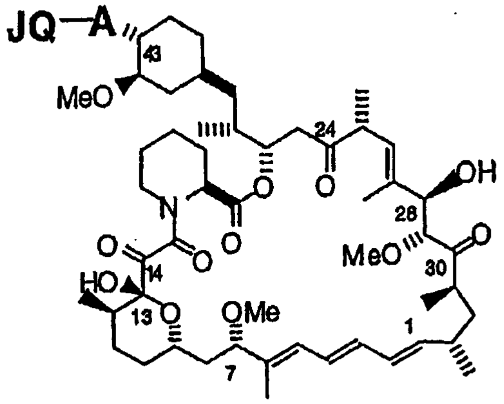
ここで、上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分は、それぞれ独立して、直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そして、アリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分は、それぞれ独立して、置換または非置換であり、

但し、(a) Ｊ－Ａ－は、(ＨＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－もしくは(ＭｅＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－ではなく、そして(b) Ｊ－Ａ－が、(Ｒ^{2}Ｙ)(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－である場合は、(Ｒ^{2}Ｙ)は免疫原性担体材料、検出用担体材料もしくは固体マトリックスではない。

【請求項３】

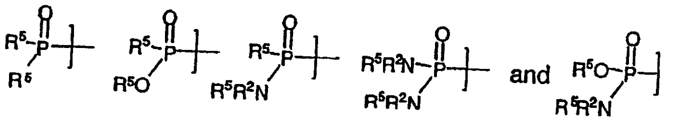
下記式で示される化合物、およびその薬学的に許容される誘導体：

【化６】



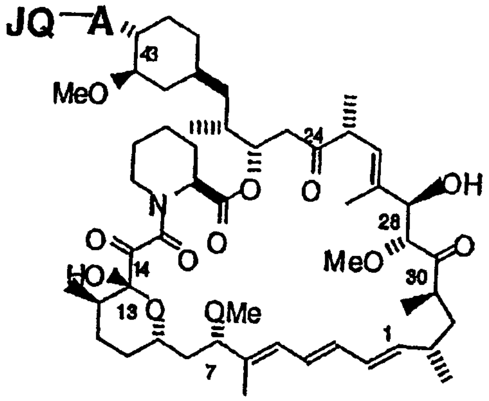
式中、

Ｊは、以下から選択され、
【化７】



Ａは、存在しないか、または－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^2－であり；
Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^2－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；
Ｋは、ＯまたはＳであり；
各所のＹは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、またはＲ^5 部分をＰに連結する化学結合であり；
各所のＲ^2 およびＲ^5 は、それぞれ独立して、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そして、
各所のＲ^6 は、それぞれ独立して、Ｒ^5 、－ＰＫ(ＹＲ^5)(ＹＲ^5)、－ＳＯ$_2$(ＹＲ^5)または－Ｃ(Ｏ)(ＹＲ^5)であり；ただし、Ｐに直接結合するＲ^2 、Ｒ^5 またはＲ^6 部分はいずれもＨではなく；
ここで、２つのＲ^2 、Ｒ^5 及び／又はＲ^6 部分が互いに化学的に結合して環を形成してもよく；
各所のＧは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、（Ｍ)$_X$、またはＲ^6 をＰに連結する化学結合であり；
各所のＭは、それぞれ独立して、置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；
各所のｘは、それぞれ独立して、０～６の整数であり；
ここで、上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分は、それぞれ独立して、直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そして、アリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分は、それぞれ独立して、置換または非置換であり、
ここで、各所のＲ^2 およびＲ^5 は、それぞれ独立して選択された、置換または非置換でよい低級脂肪族またはアリール部分であるが、それに加えて、－ＯＲ^5 および－ＮＲ^{2}Ｒ^5 は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^5 であってもよく；
但し、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（Ｒ^{2}Ｙ)(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－である場合、（Ｒ^{2}Ｙ）は免疫原性担体材料、検出用担体材料もしくは固体マトリックスではない、
あるいはそれらの塩。
【請求項４】
下記式で示される化合物、およびその薬学的に許容される誘導体：

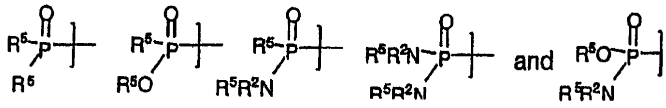
【化８】



式中、

Ｊは、以下から選択され：

【化９】



Ａは、存在しないか、または－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^2－であり；

Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^2－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；

Ｋは、ＯまたはＳであり；

各所のＹは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、またはＲ^5 部分をＰに連結する化学結合であり；

各所のＲ^2 およびＲ^5 は、それぞれ独立して、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そして、

各所のＲ^6 は、それぞれ独立して、Ｒ^5 、－ＰＫ（ＹＲ^5）（ＹＲ^5）、－ＳＯ$_2$（ＹＲ^5）または－Ｃ（Ｏ）（ＹＲ^5）であり；ただし、Ｐに直接結合するＲ^2 、Ｒ^5 またはＲ^6 部分はいずれもＨではなく；

ここで、２つのＲ^2 、Ｒ^5 及び／又はＲ^6 部分が互いに化学的に結合して環を形成してもよく；

各所のＧは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、（Ｍ）$_X$、またはＲ^6 をＰに連結する化学結合であり；

各所のＭは、それぞれ独立して、置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；

各所のｘは、それぞれ独立して、０～６の整数であり；

ここで、上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分は、それぞれ独立して、直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そして、アリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分は、それぞれ独立して、置換または非置換であり、

ここで、各所のR^2およびR^5は、それぞれ独立して選択された、置換または非置換でよい低級脂肪族またはアリール部分であるが、それに加えて、－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよく；

但し、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（Ｒ^{2}Ｙ)(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－である場合、（Ｒ^{2}Ｙ）は15以下の炭素原子を含有する。

【請求項５】

各所のR^2およびR^5が、それぞれ独立して選択された、任意に１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルキルオキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有していてもよい、Ｃ１～Ｃ６アルキル基であり、それに加えて、－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよい、請求項１記載の化合物。

【請求項６】

各所のR^2およびR^5が、それぞれ独立して選択された、任意に１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルキルオキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有していてもよい、Ｃ１～Ｃ６アルキル基であり、それに加えて、－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよい、請求項２記載の化合物。

【請求項７】

各所のR^2およびR^5が、それぞれ独立して選択された、任意に１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルキルオキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有していてもよい、Ｃ１～Ｃ６アルキル基であり、それに加えて、－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよい、請求項３記載の化合物。

【請求項８】

各所のR^2およびR^5が、それぞれ独立して選択された、任意に１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルキルオキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有していてもよい、Ｃ１～Ｃ６アルキル基であり、それに加えて、－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよい、請求項４記載の化合物。

【請求項９】

各所のR^2およびR^5が、それぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｔ－ブチル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、これらの基はそれぞれ、場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルコキシルアルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリールまたはヘテロアリール置換基を有していてもよく、それに加えて－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよい、請求項５記載の化合物。

【請求項１０】

各所のR^2およびR^5が、それぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｔ－ブチル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、これらの基はそれぞれ、場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルコキシルアルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリールまたはヘテロアリール置換基を有していてもよく、それに加えて－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよい、請求項６記載の化合物。

【請求項１１】

各所のR^2およびR^5が、それぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｔ－ブチル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、これらの基はそれぞれ、場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルコキシルアルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリールまたはヘテロアリール置換基を有していてもよく、それに加えて－ＯＲ^{5}および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5}であってもよい、請求項７記載の化合物。

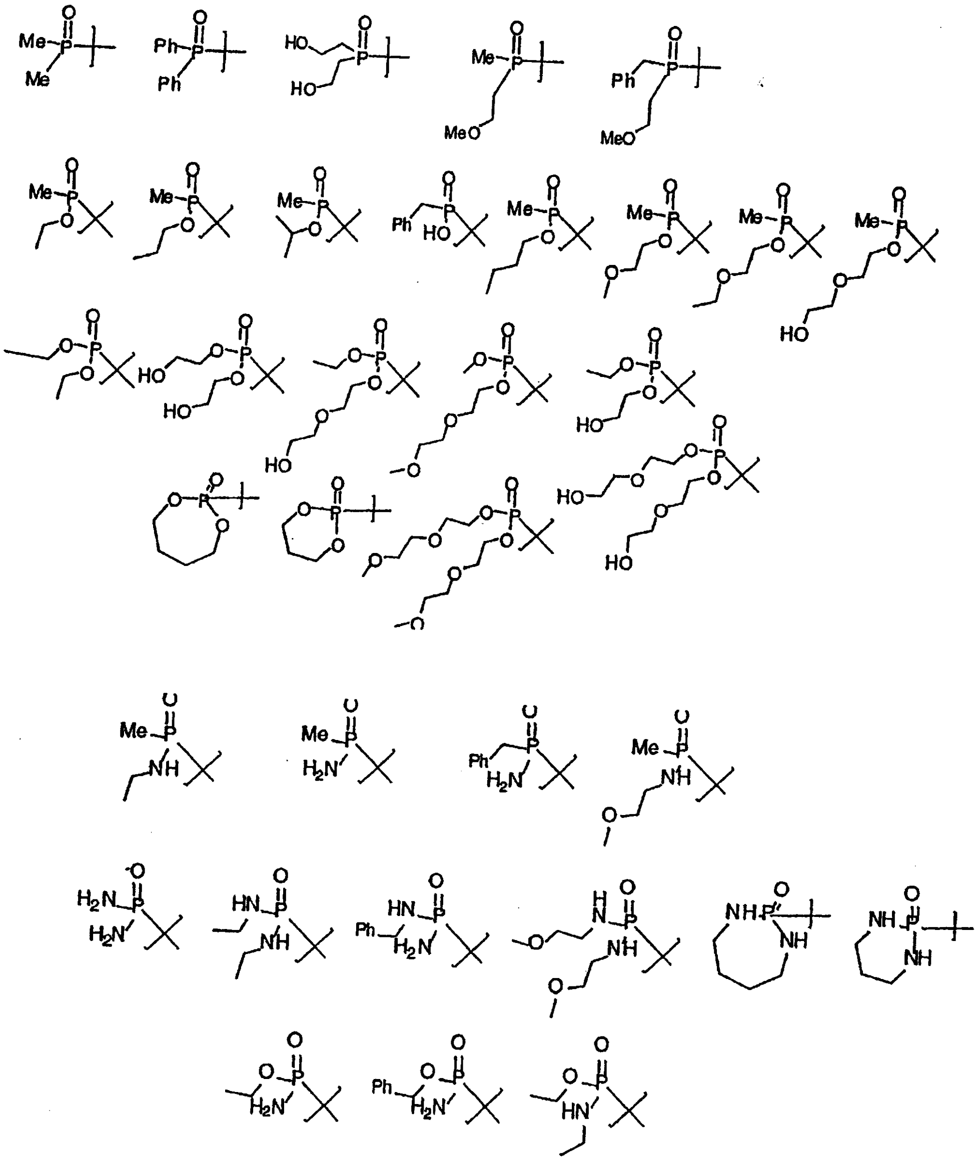
【請求項１２】

各所のR^2 およびR^5 が、それぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｔ－ブチル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、これらの基はそれぞれ、場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルコキシルアルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリールまたはヘテロアリール置換基を有していてもよく、それに加えて－ＯR^5 および－ＮR^{2}R^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨR^5 であってもよい、請求項８記載の化合物。

【請求項１３】

Ｊが下記から選択される請求項１記載の化合物。

【化１０】



【請求項１４】

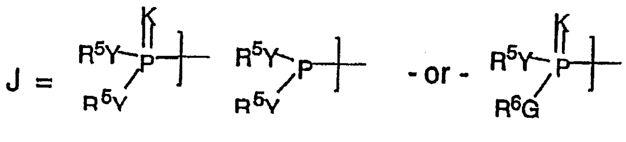
ＱＡが、－Ｏ－、－ＯＶＯ－、－ＮＨ－、－ＯＶＮＨ－、－Ｓ－、または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、請求項１記載の化合物。

【請求項１５】

ＱＡが、－Ｏ－、－ＯＶＯ－、－ＮＨ－、－ＯＶＮＨ－、－Ｓ－、または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、請求項４記載の化合物。

【請求項１６】

ＱＡが、－Ｏ－、－ＯＶＯ－、－ＮＨ－、－ＯＶＮＨ－、－Ｓ－、または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、請求項５記載の化合物。
【請求項１７】
ＱＡが、－Ｏ－、－ＯＶＯ－、－ＮＨ－、－ＯＶＮＨ－、－Ｓ－、または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、請求項８記載の化合物。
【請求項１８】
ＱＡが、－Ｏ－、－ＯＶＯ－、－ＮＨ－、－ＯＶＮＨ－、－Ｓ－、または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、請求項９記載の化合物。
【請求項１９】
ＪＱＡ－部分を含有し、ここでＱＡが、－Ｏ－、－ＯＶＯ－、－ＮＨ－、－ＯＶＮＨ－、－Ｓ－、または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、請求項13記載の化合物。
【請求項２０】
ＪＱＡ－またはＪＡ－が、（$Ｒ^2$Ｙ）(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－を含み、ここで$Ｒ^2$Ｙ－は15以下の炭素原子を含有する、請求項１～19のいずれかの項記載の化合物。
【請求項２１】
ＪＱＡ－が、（$Ｒ^2$Ｙ）(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－を含み、ここで$Ｒ^2$Ｙ－は10以下の炭素原子を含有する、請求項20記載の化合物。
【請求項２２】
43位のヒドロキシル基がＪＱＡ－基で置換されているラパマイシンまたは43－エピ－ラパマイシンの誘導体を含む化合物であり、ここで、
Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－Ｎ$Ｒ^2$－であるか、または存在せず；
Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－Ｎ$Ｒ^2$－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－Ｎ$Ｒ^2$Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮ$Ｒ^2$ＶＡを介して結合しており；
【化１１】



Ｋは、ＯまたはＳであり；
各所のＹは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ$Ｒ^2$－、または$Ｒ^5$部分をＰに連結する結合であり；
各所の$Ｒ^2$および$Ｒ^5$は、それぞれ独立して、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そして、
各所の$Ｒ^6$は、それぞれ独立して、$Ｒ^5$、－ＰＫ(Ｙ$Ｒ^5$)(Ｙ$Ｒ^5$)、－$ＳＯ_2$(Ｙ$Ｒ^5$)または－Ｃ(Ｏ)(Ｙ$Ｒ^5$)であり；ただし、Ｐに直接結合する$Ｒ^2$、$Ｒ^5$または$Ｒ^6$部分はいずれもＨではなく；
ここで２つの$Ｒ^2$、$Ｒ^5$及び／又は$Ｒ^6$部分は互いに化学結合して環を形成していてもよく；
各所のＧは、それぞれ独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ$Ｒ^2$－、$(Ｍ)_X$、または$Ｒ^6$をＰに連結する化学結合であり；
各所のＭは、それぞれ独立して、置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；
各所のｘは、それぞれ独立して、０～６の整数であり；

ここで、上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分は、それぞれ独立して、直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そして、アリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分は、それぞれ独立して、置換または非置換であり、

但し、以下の１または２以上の追加の特徴を有する、前記化合物：

(a) 28位でのエピマー化、または28位のヒドロキシル基（いずれの立体化学配置でも）のハロゲン、－ＯＲ^2 もしくは－ＯＣ(＝Ｏ)ＡＲ^2 による置換；

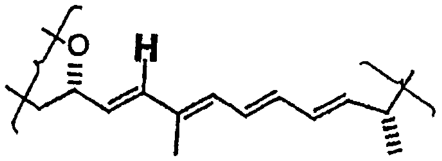
(b) 24位のケトンの、置換もしくは非置換オキシムによる、または式－ＯＲ^2 もしくは－ＯＣ(＝Ｏ)ＡＲ^2 で示されるヒドロキシル基もしくはその誘導体による置換；

(c) 24位のケトンの、置換もしくは非置換オキシムによる、または式－ＯＲ^2 もしくは－ＯＣ(＝Ｏ)ＡＲ^2 で示されるヒドロキシル基もしくはその誘導体による置換；

(d) ７位の－ＯＭｅのエピマー化、及び／又はこの－ＯＭｅのＨ、ハロゲン、－Ｒ^A 、－ＯＲ^A 、－ＳＲ^A 、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^A 、－ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{A}Ｒ^B 、－ＮＲ^{A}Ｒ^B 、－ＮＲ^{B}Ｃ(Ｏ)Ｒ^A 、－ＮＲ^{B}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^A 、－ＮＲ^{B}ＳＯ$_2$Ｒ^A もしくは－ＮＲ^{B}ＳＯ$_2$ＮＲ^{A}Ｒ^B （ここでＲ^A はＲ^2 であり、Ｒ^B はＯＨまたはＲ^2 である）から選択された部分による置換；および

(e) 次式のテトラエン部分を生じる、７位の－ＯＭｅの除去：

【化１２】



【請求項２３】

各所のＲ^2 およびＲ^5 が、それぞれ独立して選択された、任意に１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルキルオキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有していてもよい、Ｃ１～Ｃ６アルキル基であり、それに加えて、－ＯＲ^5 および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^5 であってもよい、請求項22記載の化合物。

【請求項２４】

各所のＲ^2 およびＲ^5 が、それぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｔ－ブチル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、これらの基はそれぞれ、場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルコキシルアルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、ヘテロ環式、アリールまたはヘテロアリール置換基を有していてもよく、それに加えて－ＯＲ^5 および－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^5 であってもよい、請求項23記載の化合物。

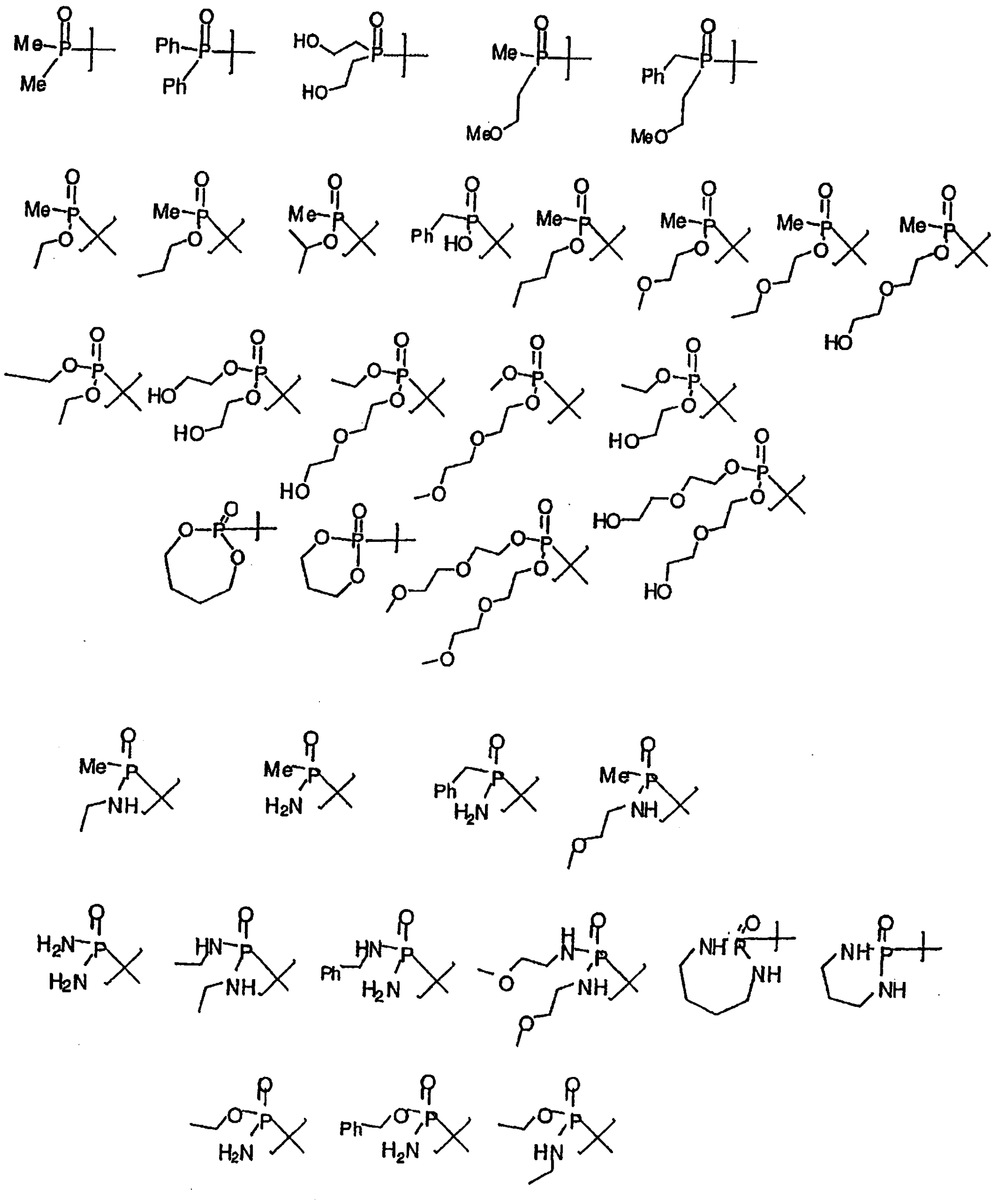
【請求項２５】

ＱＡが、－ＯＶＯ－、－ＯＶＮＨ－または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、請求項22記載の化合物。

【請求項２６】

Ｊが以下から選択される、請求項22～25のいずれかの項記載の化合物。

【化１３】



【請求項２７】

(a) 請求項１～19または請求項22～25のいずれかの項記載の化合物、および(b) 薬学的に許容される担体、場合によりさらに(c) １または２以上の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項２８】

(a) 請求項１～19または請求項22～25のいずれかの項記載の化合物、および(b) 薬学的に許容される担体、場合によりさらに(c) １または２以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、哺乳類への経口投与に適した組成物。

【請求項２９】

(a) 請求項１～19または請求項22～25のいずれかの項記載の化合物、および(b) 薬学的に許容される担体、場合によりさらに(c) １または２以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、哺乳類への非経口投与に適した組成物。

【請求項３０】

免疫抑制量の請求項27記載の組成物を個体に投与することにより、該個体の免疫反応を

抑制する方法。

【請求項３１】

有効量の請求項27記載の組成物をレシピエントに投与することを含む、該レシピエントにおける移植組織の拒絶を抑制する方法。

【請求項３２】

治療有効量の請求項27記載の組成物をその必要がある個体に投与することを含む、該個体において、移植片対宿主疾患、狼瘡、リューマチ様関節炎、糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、乾癬、皮膚炎、湿疹、脂漏、炎症性腸疾患、肺の炎症、眼のブドウ膜炎、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、真菌感染症、高増殖性再狭窄、移植血管性アテローム性動脈硬化症、脳の血管性疾患、冠動脈性疾患、脳血管性疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、非アテローム性動脈硬化症、または免疫により媒介される血管損傷、発作もしくは多発梗塞性痴呆症に至る細胞性事象による血管壁損傷を治療する方法。

【請求項３３】

その必要がある個体において、冠動脈性疾患、脳血管性疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、非アテローム性動脈硬化症、免疫により媒介される血管損傷に至る細胞性事象による血管壁損傷、発作または多発梗塞性痴呆症を治療する方法であり、該方法が、該個体に請求項27記載の組成物を、ACE 阻害剤（キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、カプトプリル、トランドラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリルおよびエナラプリルなど）、アンギオテンシンII受容体拮抗薬（カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、バルサルタンおよびテルミサルタン等）、フィブリン酸（fibric acid)誘導体（クロフィブラート、ジェムフィブロジルなど）、HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤（セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンもしくはシムバスタチンなど）、β－アドレナリン遮断薬（ソタロール、チモロール、エスモロール、カルテオロール、プロプラノロール、ベタキソロール、ペンブトロール、ナドロール、アセブトロール、アテノロール、メトプロロールおよびビソプロロールなど）、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン、ベラパミル、ニカルジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニソルジピンおよびベプリジルなど）、抗酸化薬、抗凝固薬（ワルファリン、ダルテパリン、ヘパリン、エノキサパリンおよびダナパロイドなど）、またはエストロゲン類を包含するホルモン置換療法に有用な薬剤（エストロゲン複合体、エチニルエストラジオール、17－β－エストラジオール、エストラジオールおよびエストロピパートなど）と併用して投与することを含む、前記方法。

【請求項３４】

治療有効量の請求項27記載の組成物をその必要のある個体に投与することを含む、該個体においてがんを治療する方法。

【請求項３５】

治療を１または２以上のその他のがん治療と併用して行う、請求項34記載の方法。

【請求項３６】

その他のがん治療が、該個体へ１または２以上の抗がん性アルキル化剤またはインターカレート剤、抗エストロゲン剤、キナーゼ阻害剤（例、Src, BRC/Abl, kdr, aurora-2, グリコーゲンシンターゼキナーゼ３("GSK-3")、ガン関連受容体もしくはホルモンに対する抗体（例、EGFR, PDGFR, IGF-RおよびIL-2）、またはかかる受容体に対する可溶性受容体もしくはその他の受容体アンタゴニスト、プロテアソーム阻害剤またはその他のNF-kB阻害剤を投与するか、あるいは放射線照射を含む、請求項35記載の方法。

【請求項３７】

その他の治療が、該個体へ、ジロプリム(Zyloprim)、アレムツズマブ、アルトレタミン、アミホスチン、ナストロゾール、前立腺特異的膜抗原に対する抗体(MLN-591, MLN-591RL, MLN2704など）、三酸化ヒ素、アバスチン(Avastin)^{TM}（もしくはその他の抗VEGF抗体）、ベキサロテン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、グリアデルウエファー(Gliadel Wafer)、セレコキシブ、クロラムブシル、シスプラチン、シスプラチン－エピネフリンゲル、クラドリビン、シタラビンリポソーマル、ダウノルビ

シンリポソーマル、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デキスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エリオットＢ溶液、エピルビシン、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フルダラビン、5-FU、フルベストラント、ジェムシタビン、ジェムツズマブ－オゾガミシン、酢酸ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イダマイシン、イホスファミド、イマチニブメシレート、イリノテカン（もしくは、MLN576（XR11576)などの抗体を含む、その他のトポイソメラーゼ阻害剤）、レトロゾール、ロイコボリン、ロイコボリンレバミソール、リポソマールダウノルビシン、メルファラン、L-PAM 、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、MLN518もしくはMLN608（またはflt-3 受容体チロシンキナーゼのその他の阻害剤、PDFG-Rもしくはc-kit)、イトキサントロン、パクリタキセル、ペガデメイス(Pegademase)、ペントスタチン、ポルフィマーナトリウム、リツキシマブ（RITUXAN[TM]）、タルク、タモキシフェン、テモゾラミド、テニポシド、VM-26 、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ （Herceptin[TM]、もしくはその他の抗Her2抗体）、2C4(もしくはHER2媒介シグナリングを妨げるその他の抗体）、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ビノレルビン、またはパミドロナート、ゾレドロナートもしくは別のビスホスホネートの１または２以上を投与することを含む、請求項35記載の方法。

【請求項３８】

請求項１～19または請求項22～25のいずれかの項記載の化合物を、マトリックスに分散させるか、ステントの上または中のチャネル、貯槽またはその他の室に配置して含む血管ステントからなる薬剤溶出血管ステント。

【請求項３９】

ステントが、Angiomed (Bard), Cardiocoil (In-Stent Medtronic), CORINTHIAN (BSC), Radius (Scimed), Wallstent (Schneider), Act-one (ACT), Angiostent (angioynamics), be-Stent (In-Stent Medtronic), BiodivYsio (Biocompatibles), Cordis, Cross-flex (Cordis), Crown (JJIS), Freedom (Global therapeutics), Gianturco-Roubin II(Cook), Jo-med, Jostent flex (Jomed), Microstent GFX (AVE), Multilink (Guidant-ACS), NIR (Medinol), NIR Royal (Medinol), NIRflex (Medinol), NIRSIDE flex (Medinol), Palmaz-Scatz (JJIS), STS (De Scheerder), Tensum (Biotronic), Wiktor-GX (Medtronic), Wiktol-1 (Metronic), X-Trode (Bard), Y-Flex (Devon), Tsunami (Terumo), Bx Velocity (J&J), SLK-View (Advanced Stent Technologies, Inc.) またはDuraflex (Avantec)ステントである、請求項38記載の薬剤溶出血管ステント。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

ラパマイシンは、ストレプトミセス・ヒグロスコピクス(Streptomyces hygroscopicus)が産生するマクロライド系抗生物質である。これは、FK506 結合タンパク質であるFKBP12に高い親和性で結合して、ラパマイシン：FKBP複合体を形成する。その相互作用に関して報告されたKd値は200pM 程度と低い。ラパマイシン：FKBP複合体は、大きい細胞性タンパク質であるFRAPに高い親和性で結合して、３成分の［FKBP：ラパマイシン］［FRAP]複合体を形成する。この複合体において、ラパマイシンは２量体化剤、すなわちFKBPをFRAPに結合させるアダプターとしてみることができる。この複合体の形成はラパマイシンの各種生物学的活性と関連する。

【０００２】

ラパマイシンは強い免疫抑制剤であり、移植された臓器の拒絶を防止するために臨床的に使用される。ラパマイシン及び／又はその類似物、CCI 779（Wyeth）およびSDZ Rad（"RAD001",Novartis）は、ある種のがんの治療のための、免疫抑制のための、及び／又は介入的心臓病学に伴う再狭窄の発生の低下を助けるための有望な薬剤である。ラパマイシンはまた、アレルギー性脳脊髄炎の実験モデル（多発性硬化症のモデル）において、アデュバント性関節炎モデル（リューマチ様関節炎のための）において、IgE 様抗体の形成の阻害において、および紅班性狼瘡、肺の炎症、インスリン依存性糖尿病、成人Ｔ細胞白血病

／リンパ腫および血管損傷に伴う平滑筋増殖および内膜肥厚の治療または予防にとって、抗真菌剤としての活性を有することが示されてきた。例えば、公開された米国特許出願2001/0010920号参照。

【０００３】

ラパマイシンはFKBPをFRAPと複合体化するためのアダプターとして作用するので、それぞれFKBPおよびFRAP由来のドメインを導入した、適宜設計されたキメラタンパク質を多量体化することもできる。その活性により、ラパマイシンおよびその各種誘導体または類似体は、かかるキメラタンパク質に基づいて生物学的スイッチを活性化するための多量体化剤としても使用されてきた。例えば、WO96/41865; WO99/36553; WO01/14387; Rivera et al, Pro Natl Acad Sci U S A 96, 8657-8662;およびYe,X. et al (1999) Science 283, 88-91 参照。

【０００４】

ラパマイシンのかかる重要な一群のつらい病気からの開放を提供する可能性により、改良された治療指数、薬物動力学、調剤可能性、製造の容易さまたは経済性等を有するラパマイシンの類似物の探索が刺激された。その結果、製薬産業および研究者による研究がこの数十年にわたり続けられた。これによって、ケトン類の還元、脱メチル化、エピマー化、ヒドロキシル基の種々のアシル化およびアルキル化を含む、ラパマイシンの化学的変換を行う材料および方法の探求に至った。

【０００５】

ラパマイシンの多数の構造変形化合物がこれまでに報告されており、それらは典型的には別の発酵産物として生じたか、及び／又は合成研究から生まれたものである。例えば、ラパマイシンに構造的に関連した類似物、同族物、誘導体および他の化合物["ラパログ（rapalog)"]に関する広範な文献は、とりわけ、ラパマイシンに対して下記の変性の１または２以上を有するラパマイシンの変形化合物を包含している：Ｃ７、Ｃ42および／もしくはＣ29のメトキシ基の脱メチル化、脱離もしくは置換；Ｃ13、Ｃ43および／もしくはＣ28のヒドロキシ基の脱離、誘導体化もしくは置換；Ｃ14、Ｃ24および／もしくはＣ30のケトン基の還元、脱離もしくは誘導体化；ピペコラート６員環のプロリル５員環による置換；ならびにシクロヘキシル環上の別の置換基との交替もしくはシクロヘキシル環の置換シクロペンチル環による置換。これ以上の歴史的情報は、米国特許第5,525,610 号、第5,310,903 号および第5,362,718 号の背景技術の部分に提示されている。米国特許第5,527,907 号も参照。米国特許第5,527,907 も参照。C-28ヒドロキシル基の非常に効果的で選択的なエピマー化のための材料および方法さえも開発された (WO 01/14387)。

【０００６】

低下した免疫抑制活性及び／又は興味ある薬物動力学または生物学的利用能のプロフィールを有する新規なラパログが、多量体化剤または抗真菌剤としての用途に非常に望ましいであろう。

【０００７】

ラパマイシンに比べ、例えば治療指数、生物学的利用能、薬物動力学、安定性などにおいて魅力的な物理化学的性質または機能を有する新規なラパログもまた、殊に免疫抑制剤、抗がん剤としての用途、および介入的心臓病学に伴う再狭窄の発生を減少させるための用途（例、薬剤含有ステント上での）などを含む、上述した種々の医薬用途において有用であろう。

【０００８】

現在免疫抑制剤として臨床的に開発されていると考えられる唯一のラパログは、かなり穏やかな、慣用の構造的変形、すなわちC-43でのアシル化またはアルキル化を受けたものである（それぞれCCI 779 およびSDZ RAD;例えばYu,K.et al., Endocrine-Related Cancer (2001)8,249-258; Geoerger,B.et al., Cancer Res. (2001)61 1527-1532およびDancey, Hematol Oncol Clin N Am 16(2002):1101-1114参照）。

【０００９】

以下に記載する発明は、リン含有部分の導入に基づく新規なラパログの設計においてか

なり劇的な出発を表すものである。

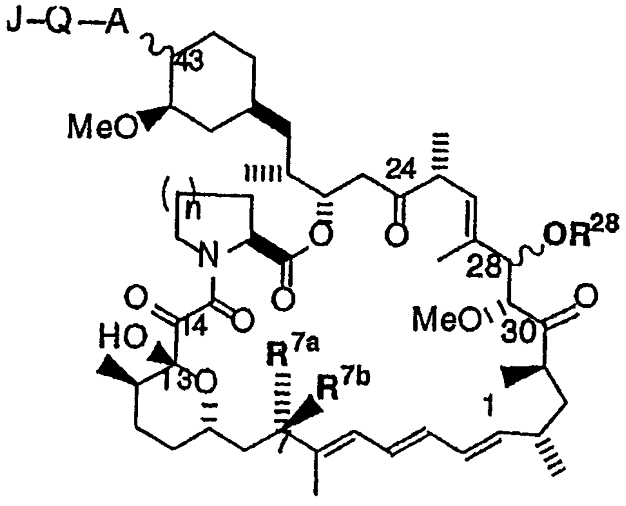
【発明の開示】

【００１０】

本発明の化合物は、式(1) の新規な一群の化合物、およびその薬学的に許容される誘導体を包含する：

【００１１】

【化１４】



I

【００１２】

かかる化合物を含む組成物およびその用途も提供される。

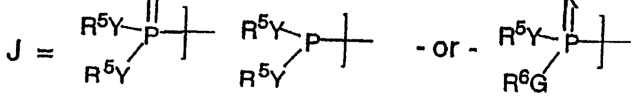
本発明の化合物において、

Ａは－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^{2}－であるか、または存在せず（すなわち、ＪＱ－を43位炭素に結合する共有結合である）；

Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^{2}－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；

【００１３】

【化１５】



【００１４】

ＫはＯまたはＳであり；

各所のＹはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{2}－またはＲ^{5} 部分をＰに結合する化学結合であり；

各所のR^2 およびR^5 はそれぞれ独立して脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるかＨであり；そして各所のR^6 はそれぞれ独立にR^5 、－ＰＫ(YR^5)(YR^5)、－SO_2(YR^5)または－Ｃ(Ｏ)(YR^5)であり；ただし、Ｐに直接結合するR^2 、R^5 またはR^6 部分はいずれもＨではなく（例、－PR^2 、－PR^5 および－PR^6 は－ＰＨではありえない）；

ここで２つのR^2 、R^5 及び／又はR^6 部分は互いに化学結合して環を形成してもよく；

各所のＧはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－NR^2－、（Ｍ）$_X$ またはR^6 をＰに結合する化学結合であり；

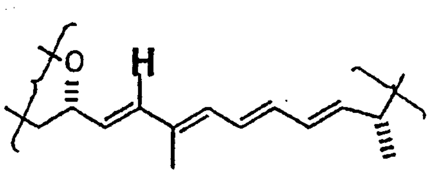
各所のＭはそれぞれ独立して置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；

各所の$_X$ はそれぞれ独立して０～６の整数であり；

R^{7a}およびR^{7b}の一方がＨであり、他方がＨ、ハロゲン、－R^A 、－OR^A 、－SR^A 、－ＯＣ(Ｏ)R^A 、－ＯＣ(Ｏ)NR^AR^B 、－NR^AR^B 、－NR^BＣ(Ｏ)R^A 、－NR^BＣ(Ｏ)OR^A 、－$NR^BSO_2R^A$ または－$NR^BSO_2NR^AR^B$ であるか；R^{7a}およびR^{7b}は一緒になってテトラエン部分中のＨであり：

【００１５】

【化１６】



【００１６】

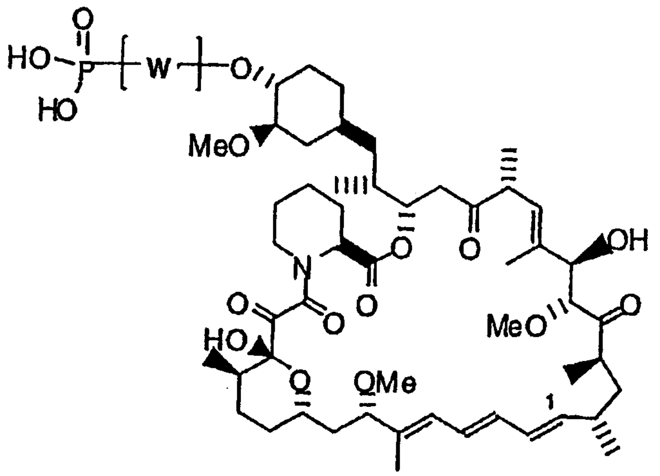
ここでR^A はR^2 であり、R^B はＯＨまたはR^2 である。ある場合にはR^A およびR^B の一方または両方がＨであり；R^{28}はＨ；Ｊ；または脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分であり；ｎは１または２であり；

ここで上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分は、それぞれ独立して、直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そしてアリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分はそれぞれ独立して置換または非置換であり、

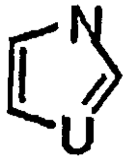
但し、(a) ＪＱＡ－　が（R^2Ｙ)(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－である場合、（R^2Ｙ）は(i) 免疫原性担体材料、検出担体材料または固体マトリックスではないか、(ii)R^2 が15以下、好ましくは10以下の炭素原子を含有し；そして(b) 化合物が、

【００１７】

【化１７】

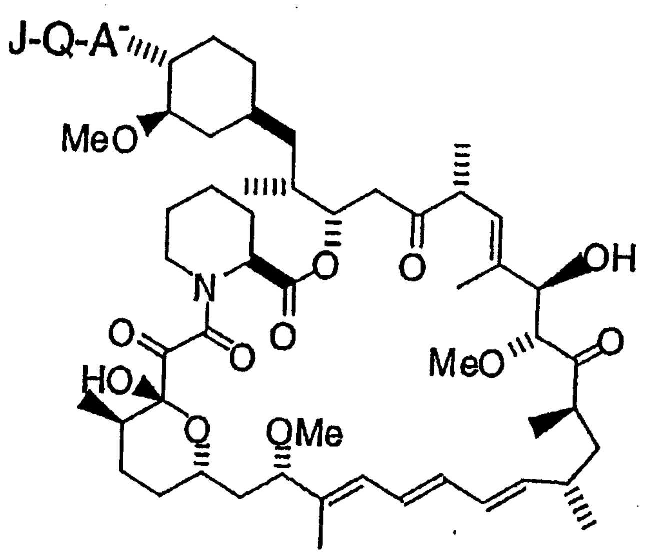


【００１８】
またはそのデスメチルもしくは還元類似体、またはこれらのいずれかの塩ではなく、ここでＷは、
【００１９】
【化１８】

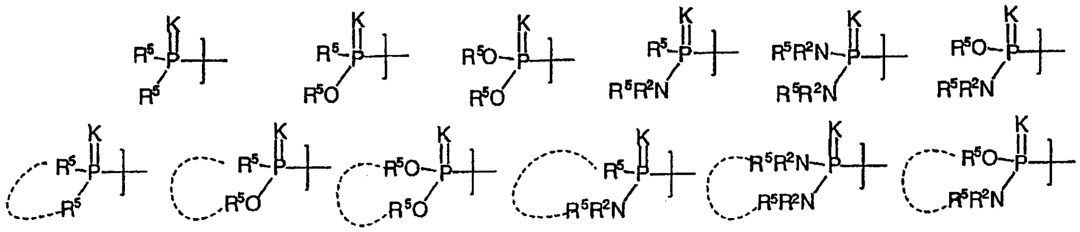


【００２０】
を単独でまたは６員芳香環に縮合して含有する、置換または非置換ヘテロ環を含み、ここでＵは置換もしくは非置換アミノ、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはSO_2であり；そして(c) 下記式の化合物中、
【００２１】

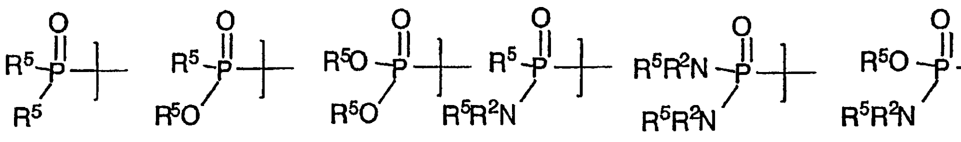
【化１９】



【００２２】
Ｊ－Ｑ－Ａ－は、（ＨＯ）$_2$（ＰＯ）－Ｏ－またはそのジメチルリン酸エステルではない（好ましくはその別のジ－低級アルキルエステルではない）。
本発明の各種態様において特に興味あるＪ部分は系列１に示すものを含み：
【００２３】
【化２０】



【００２４】
ここでＫ、Ｒ^2、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は上に定義した通りである。現時点で特に興味あるＪ部分は、Ｋが酸素であるものであり、以下に示す多数の例示的化合物において例示され、例えば、特に以下のいずれかが挙げられる：
【００２５】
【化２１】



【００２６】
ここでＲ^{5}はそれぞれ独立して選択された低級脂肪族またはアリール部分であり、これは置換でも非置換でもよく、あるいは－ＯＲ^{5}部分の場合はＨであってよい。－Ｑ－Ａ－が

Ｏである（特に、Ｊがすぐ上に記載した現時点で好ましいＪ部分の１つであるが、好ましくは－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$ではない）態様もまた、現在特に興味深い。ＪＱＡ－が（Ｒ^{2}Ｙ）(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－であり、ここでＲ^2 Ｙが15以下、好ましくは10以下、ある態様では６以下の炭素原子を含有している上記の任意の化合物もまた特に興味がある。

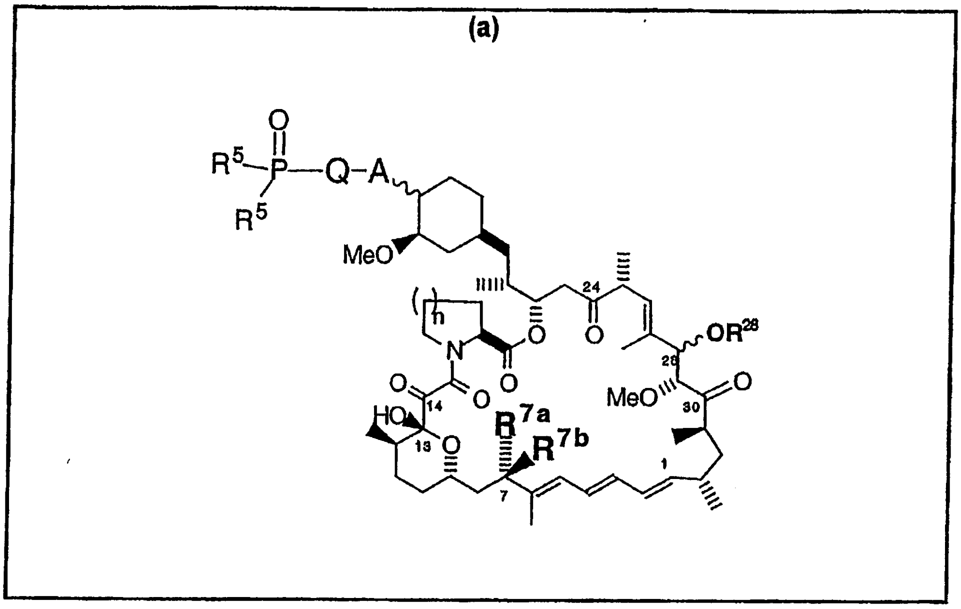
【００２７】

この新規な化合物群は、特に興味ある多くのクラスの化合物を包含する。

例えば、かかるクラスの１つは式（ａ）により示される：

【００２８】

【化２２】

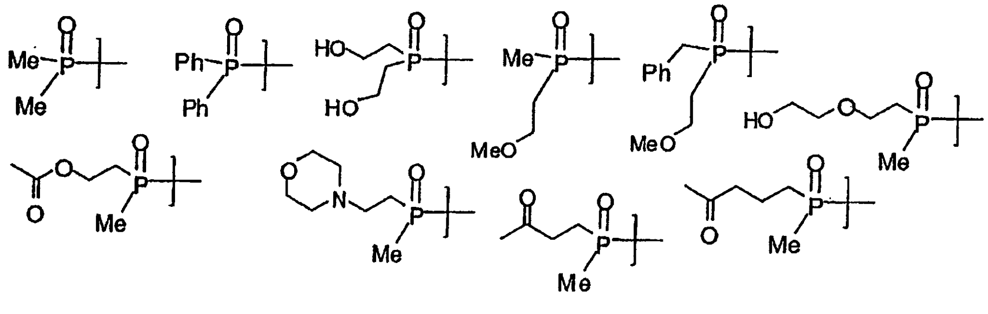


【００２９】

このクラスにおいて、Ｒ^5 はそれぞれ独立して選択された脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールまたはヘテロアリール部分（この部分は置換でも非置換でもよい）、特に低級（すなわち炭素数１～６）脂肪族部分、例えば、場合により置換（例、ハロゲン、ヒドロキシル、－Ｏ－アシル（すなわちアシルオキシ）、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、アリールまたはヘテロアリール部分などで）されていてもよい低級アルキルである。このクラスの数例において、式（ａ）の化合物は、以下から選択されたＪ部分を含む：

【００３０】

【化２３】



【００３１】

このクラスは、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（Ｒ^5)$_2$ ＰＯ－Ｏ－であるそのサブクラスの化合物を通して、以下の合成例においてさらに説明される。さらに、ある化合物、化合物のサブクラ

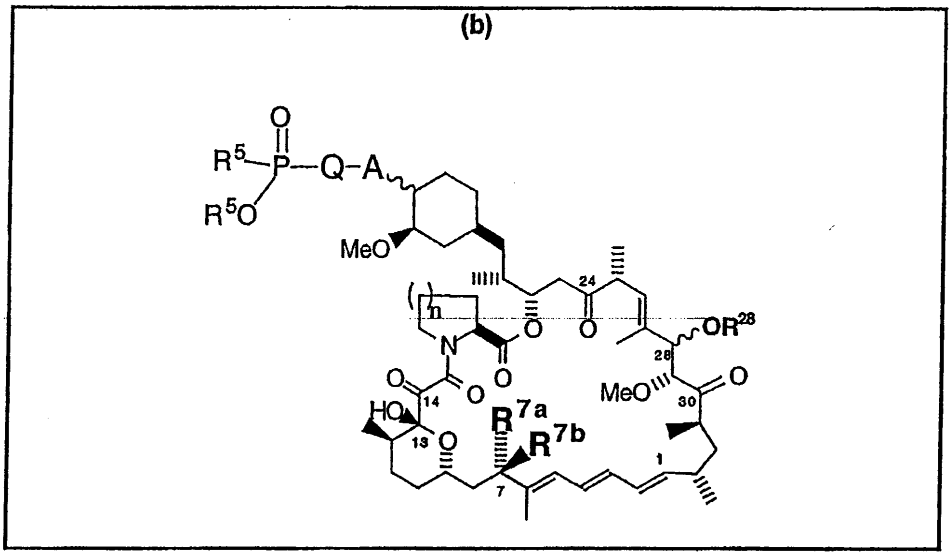
スまたはクラスに関連してここで開示されるか例示されるR^{2}、R^{5}、R^{6}およびＪ部分のすべてが、特に指定がない限り、他の場合においても等しく適用できる。このように、１つのクラスにおけるR^{2}、R^{5}、R^{6}またはＪ部分の開示は、特に記載された場合を除きその他のすべての場合に当てはまる。

【００３２】

興味ある本発明の別のクラスの化合物は式（ｂ）により示される：

【００３３】

【化２４】

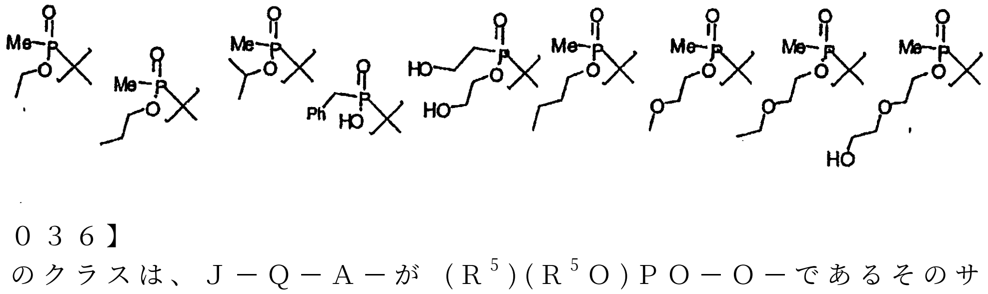


【００３４】

このクラスにおいて、R^{5}はそれぞれ独立して選択された脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールまたはヘテロアリール部分（この部分は置換されていても非置換でもよい）、特に低級脂肪族部分、例えば、場合により置換（例、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルコキシル、アシルオキシ、アリールまたはヘテロアリール部分などで）されていてもよい低級アルキルである。－ＯR^{5}の場合、R^{5}部分はさらにＨであってもよい。具体例としては、Ｊが下記から選択される式（ｂ）の化合物がある：

【００３５】

【化２５】



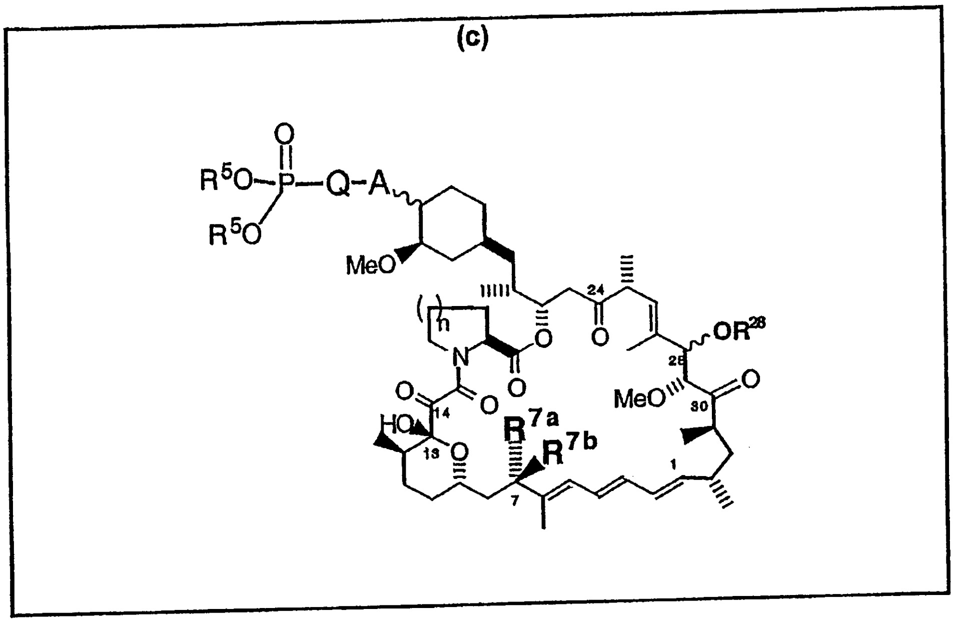
【００３６】

このクラスは、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（R^{5}）（R^{5}Ｏ）ＰＯ－Ｏ－であるそのサブクラスの化合物によって以下の合成例においてさらに説明される。

興味ある本発明の別のクラスの化合物は、最初に記載した条件付きで式（ｃ）により示される：

【００３７】

【化２６】

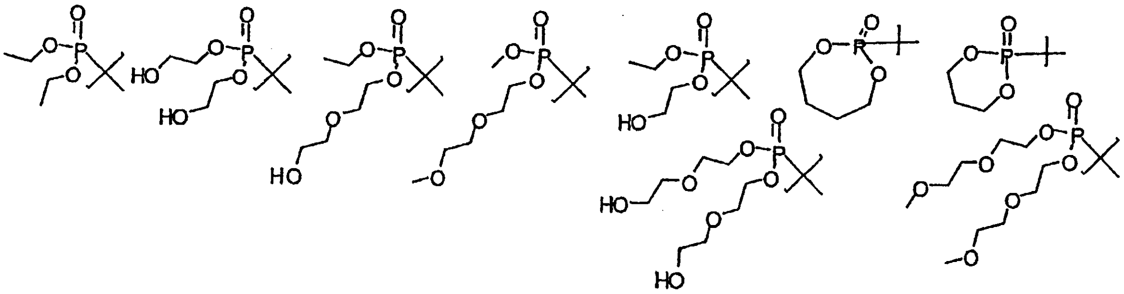


【００３８】

このクラスにおいて、Ｒ^{5}はそれぞれ独立して選択され、Ｈまたは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分（この部分は置換されていても非置換でもよい）、特に低級脂肪族部分、例えば、場合により置換（例、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルコキシル、アシルオキシ、アリールまたはヘテロアリール部分などで）されていてもよい低級アルキルである。具体例としては、Ｊが下記から選択される式（ｃ）の化合物がある：

【００３９】

【化２７】



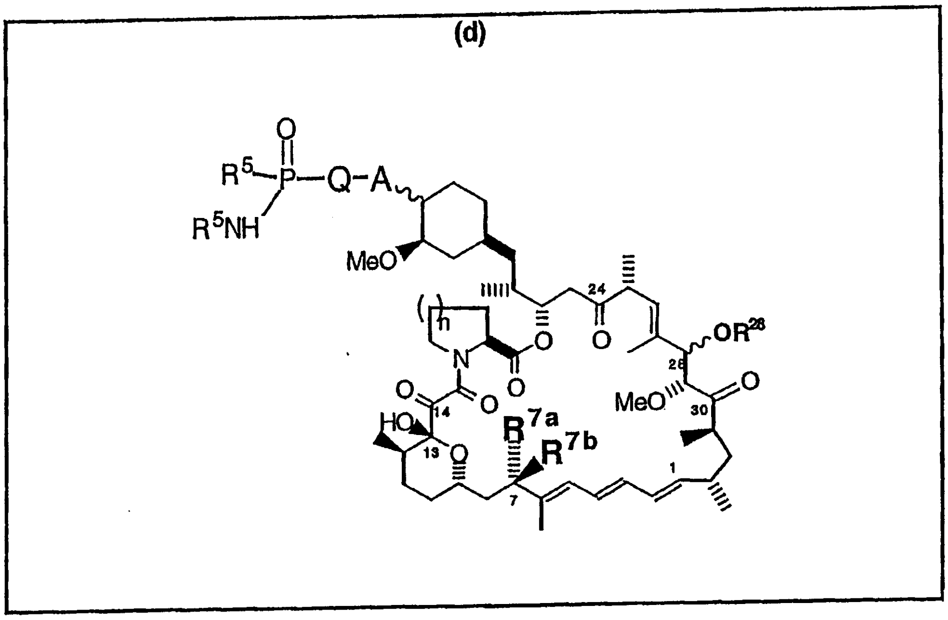
【００４０】

このクラスは、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（Ｒ^{5}Ｏ）（Ｒ^{5}Ｏ）ＰＯ－Ｏ－であるそのサブクラスの化合物によって、以下の合成例においてさらに説明される。

興味ある本発明の別のクラスの化合物は、式（ｄ）により示される：

【００４１】

【化２８】

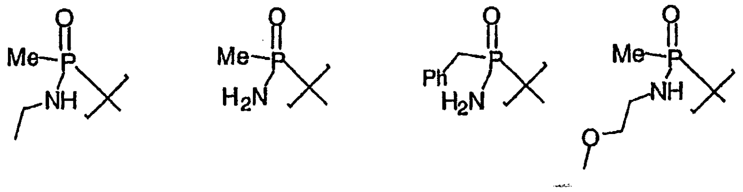


【００４２】

このクラスにおいて、Ｒ^{5} はそれぞれ独立に選択され、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分（この部分は置換されていても非置換でもよい）、特に低級（すなわち炭素数１～６の）脂肪族部分、例えば、場合により置換（例、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルコキシル、アシルオキシ、アリールまたはヘテロアリール部分などで）されていてもよい低級アルキルである。いくつかの態様では－ＮＨＲ^{5} は－ＮＨ$_{2}$ である。具体例としては、Ｊが下記から選択される式（ｄ）の化合物がある：

【００４３】

【化２９】



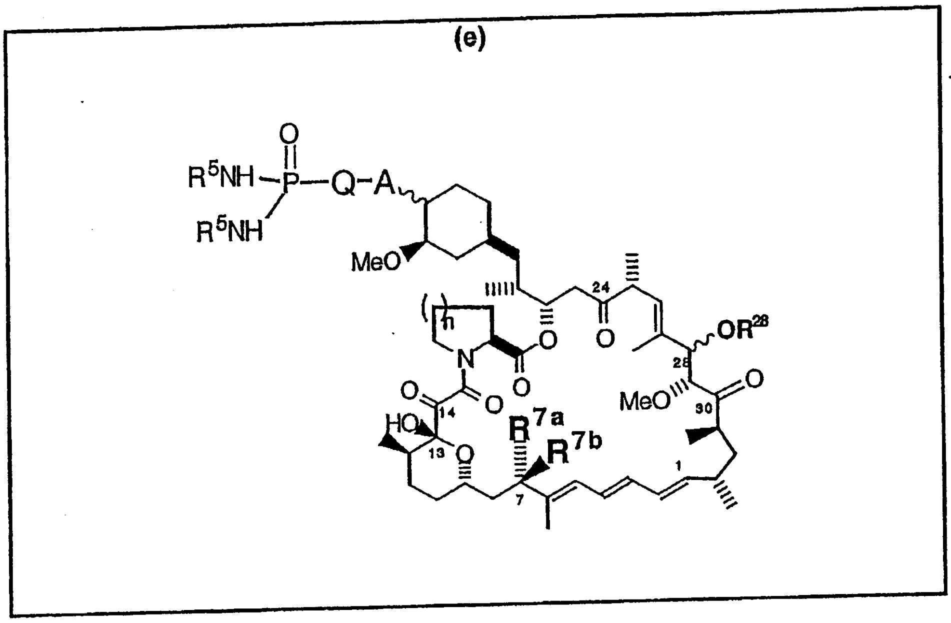
【００４４】

このクラスは、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（Ｒ^{5}）(Ｒ^{5}Ｎ)ＰＯ－Ｏ－であるそのサブクラスの化合物によってさらに説明される。

興味ある本発明の別のクラスの化合物は、式（ｅ）により示される：

【００４５】

【化３０】

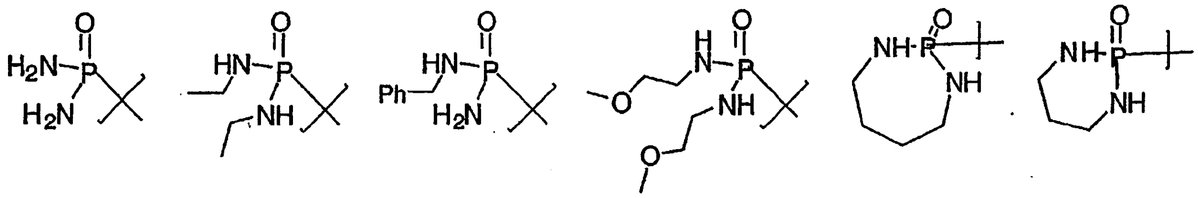


【００４６】

このクラスにおいて、Ｒ^5 はそれぞれ独立して選択され、Ｈまたは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分（この部分は置換されていても非置換でもよい）、特に低級（すなわち炭素数１～６の）脂肪族部分、例えば、場合により置換（例、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルコキシル、アシルオキシ、アリールまたはヘテロアリール部分などで）されていてもよい低級アルキルである。具体例としては、Ｊが下記から選択される式（ｅ）の化合物がある：

【００４７】

【化３１】



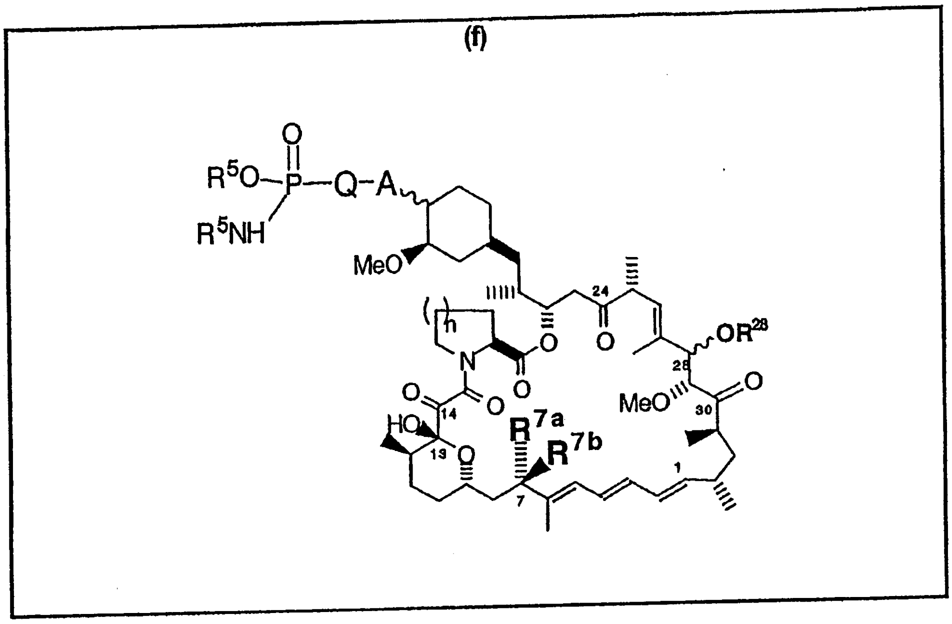
【００４８】

このクラスは、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（Ｒ^{5}Ｎ)(Ｒ^{5}Ｎ)ＰＯ－Ｏ－であるそのサブクラスの化合物によって以下の合成例においてさらに説明される。

興味ある本発明の別のクラスの化合物は、式（ｆ）により示される：

【００４９】

【化３２】

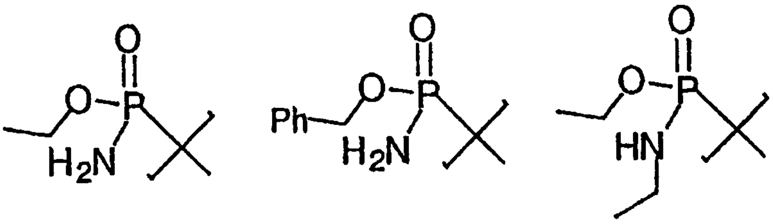


【００５０】

このクラスにおいて、R^{5}はそれぞれ独立して選択され、Hまたは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分（この部分は置換されていても非置換でもよい）、特に低級（すなわち炭素数１～６の）脂肪族部分、例えば、場合により置換（例、ヒドロキシル、アルコキシル、ヒドロキシアルコキシル、アシルオキシ、アリールまたはヘテロアリール部分などで）されていてもよい低級アルキルである。具体例としては、Ｊが下記から選択される式（ｆ）の化合物がある：

【００５１】

【化３３】



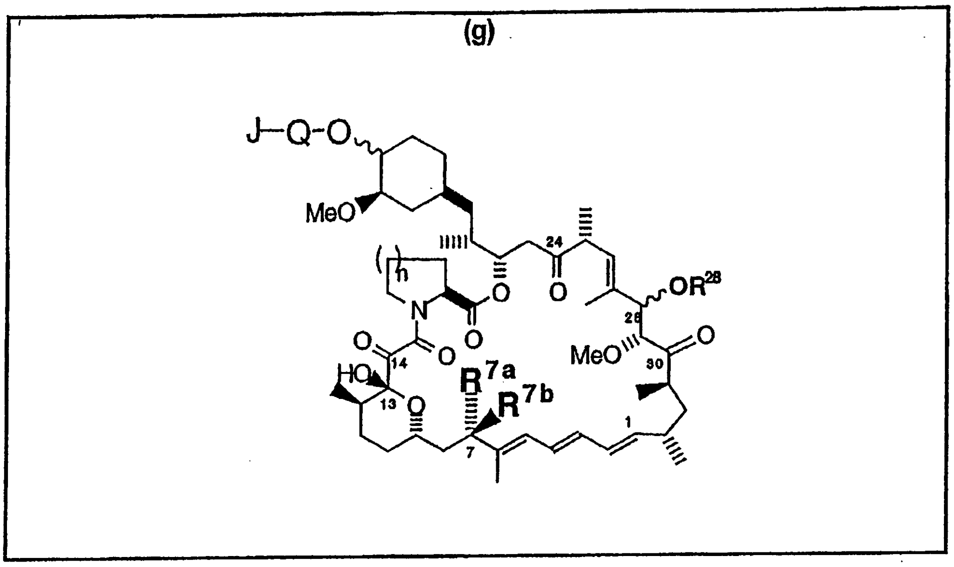
【００５２】

クラス（ｄ）、（ｅ）および（ｆ）において、「ＱＡ」は好ましくは－Ｏ－または－ＯＶＯ－である。

興味ある本発明の別のクラスの化合物は、式（ｇ）により示される：

【００５３】

【化３４】

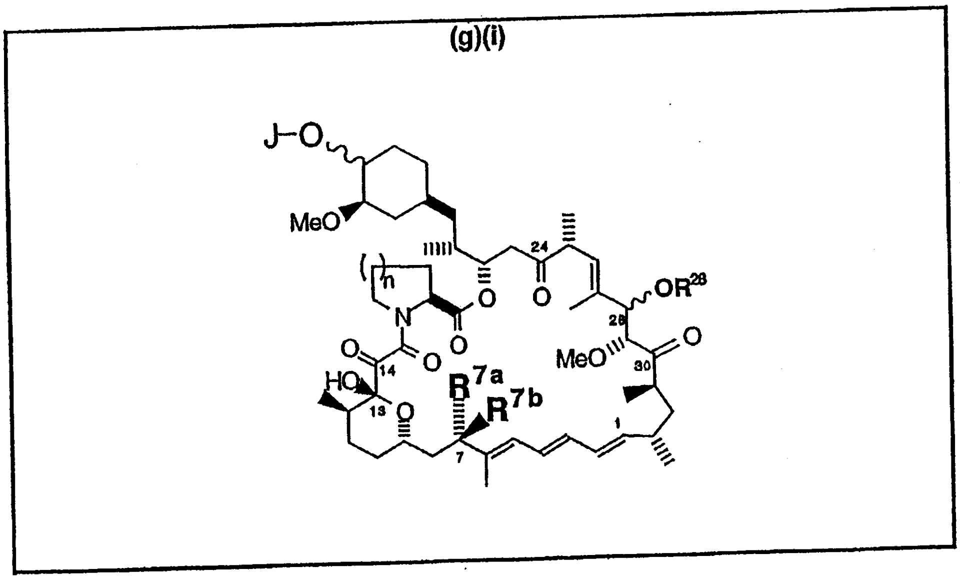


【００５４】

ここで、Ｊ、Ｑ、ｎおよび各種Ｒ基は前に定義した通りであり、前に記載した条件付きである。このクラスは下記を含む多数の興味あるサブクラスを含む。

【００５５】

【化３５】



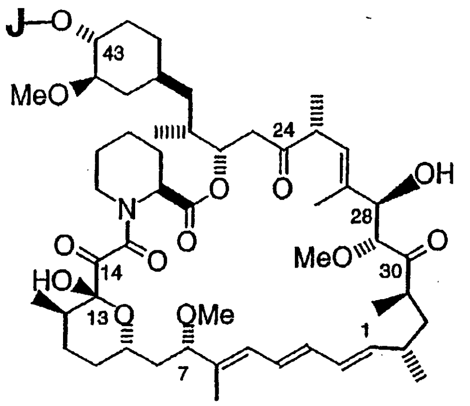
【００５６】

ここで、Ｑは存在しない、すなわちＪは酸素を介してシクロヘキシル環に結合（すなわち共有結合）している。このサブクラス（Ｏ－リン酸化ラパマイシン自身およびその塩もしくはメチルホスホジエステルを除く）は、前に定義されたような任意のＪ部分、例えば本明細書の他の箇所で示されたすべての種類のＪ部分、例えば、特に下記の具体例を含む、本明細書に開示された各種化合物、化合物の種類およびＪ部分の例示に示されるものを含む化合物を包含する。

【００５７】

【化３６】

(g)(i) (a)



式中、Ｊは以下から選択される：

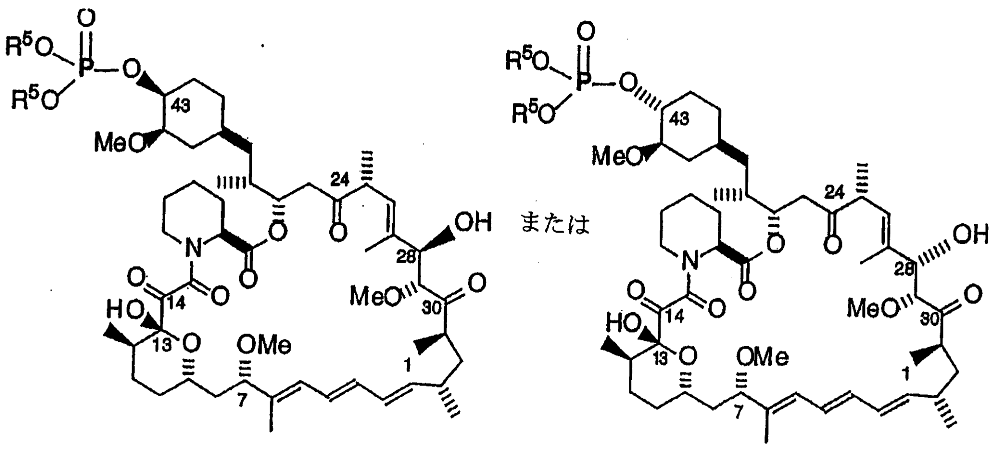
$-P(O)Me_2$, $-P(O)Ph_2$, $-P(O)(OMe)(Me)$, $-P(O)(O\mathit{n}Pr)(Me)$, $-P(O)(O\mathit{i}Pr)(Me)$, $-P(O)(O\mathit{n}Bu)(Me)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OMe)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OEt)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH)$, $-P(O)(OMe)(Et)$, $-P(O)(CH_2CH_2OH)_2$, $-P(O)(OEt)_2$, $-P(O)(NH_2)_2$,

【００５８】

「（ｇ）（ｉ）（ａ）」に示される構造の化合物において、Ｊは、$-PO_3H_2$、その塩または$-PO_3Me_2$以外の部分である。置換基Ｊについてそのような選択が許されるのは、ラパマイシンに対してさらに１または２以上の構造的変化、例えば、Ｃ４３もしくはＣ２８を含む１もしくは２以上の位置での立体化学的変化、Ｃ７での置換基もしくは立体化学の変更、１もしくは２以上のケトン官能基の還元、１もしくは２以上の位置での脱メチル化など、との組み合わせの場合のみである。従って、特に下記の化合物が興味深い：

【００５９】

【化３７】



【００６０】

ここで、R^{5}はHまたは低級アルキル、例えば、特にメチルである。

特に興味あるのは、下記の1または2以上の点でサブクラス(g)(i)(a)と異なる(g)(ii)のサブクラスの化合物である：(a)28位の置換基がエピマー化されている(ラパマイシンのC28－OHの向きに対して)、(b)24位および30位の一方または両方のケトンがヒドロキシル基に還元されている、(c)7位のメトキシ基がHまたは他の箇所で挙げられた各種C7置換基の1つで置換されている、および(d)43位の置換基J－O－がエピマーの向きにある(ラパマイシンのC43－OHの向きに対して)。また、Jは前記リン酸含有部分のいずれかである。

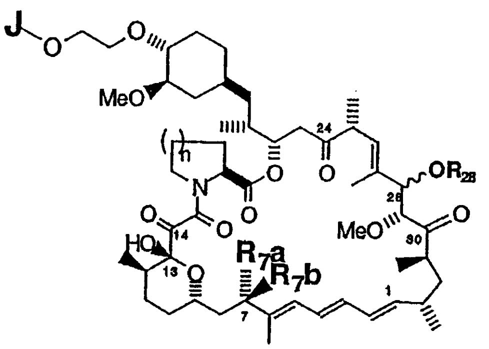
【0061】

Qが存在する場合のO－結合J部分を有する化合物を例示するために、興味ある別のサブクラスを以下の(g)(iii)に示す。このサブクラスはQが－OV－(ここでVは脂肪族部分である)である場合を示す。

【0062】

【化38】

(g)(iii)



式中、Jは以下から選択される：

$-P(O)Me_2$, $-P(O)Ph_2$, $-P(O)(OMe)(Me)$, $-P(O)(OnPr)(Me)$,
$-P(O)(OiPr)(Me)$, $-P(O)(OnBu)(Me)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OMe)$,
$-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OEt)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH)$,
$-P(O)(OMe)(Et)$, $-P(O)(CH_2CH_2OH)_2$, $-P(O)(OEt)_2$, $-P(O)(NH_2)_2$,

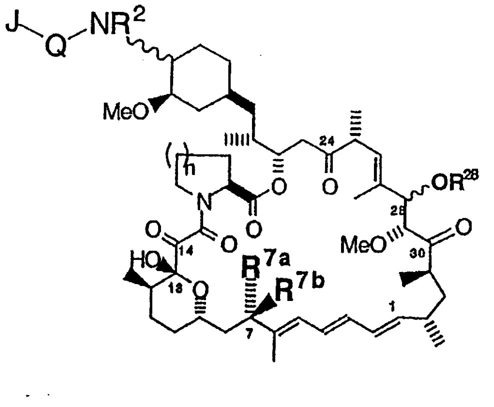
【0063】

興味ある本発明の別のクラスの化合物は、式(h)に表されるように、A－が－NR^2－である化合物により示される：

【0064】

【化３９】

(h)



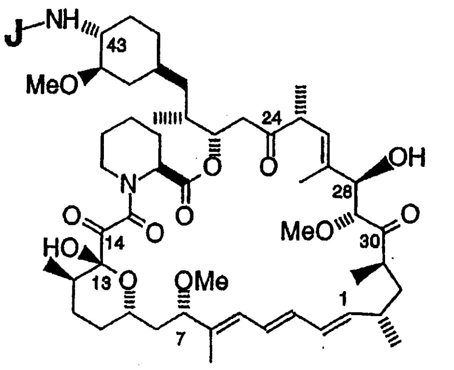
【００６５】

このクラスは、Ｑが存在しない、すなわちＪが以下に示すように窒素を介してシクロヘキシル環に結合（すなわち、共有結合）しているサブクラスを含む：

【００６６】

【化４０】

(h)(i)



式中、Ｊは以下から選択される：

–P(O)Me_2, –P(O)Ph_2, –P(O)(OMe)(Me), –P(O)(O*n*Pr)(Me), –P(O)(O*i*Pr)(Me), –P(O)(O*n*Bu)(Me), –P(O)(Me)(OCH_2CH_2OMe), –P(O)(Me)(OCH_2CH_2OEt), –P(O)(Me)($OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$), –P(O)(OMe)(Et), –P(O)$(CH_2CH_2OH)_2$, –P(O)$(OEt)_2$, –P(O)$(NH_2)_2$,

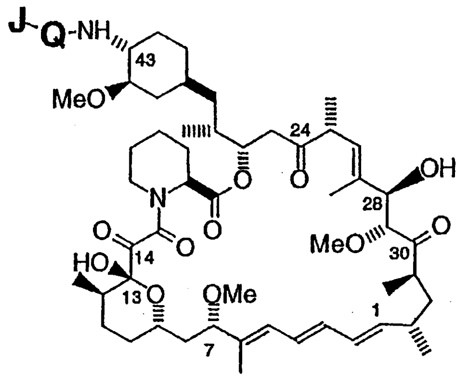
【００６７】

興味あるクラス（ｈ）の別のサブクラスは、Ｑが存在し、脂肪族またはヘテロ脂肪族部分Ｖ（置換されていても非置換でもよい）を含むラパマイシン誘導体（ここで変化しうる各部分は前記の通りであるか、そうでない場合はここに例示される）により以下に示される：

【００６８】

【化４１】

(h)(ii)



式中、ＪＱは$J{-}OCH_2CH_2NH{-}$, $J{-}CH_2CH_2NH{-}$, $J{-}OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH{-}$ または$J{-}OCH(CH_3)CH_2NH{-}$,

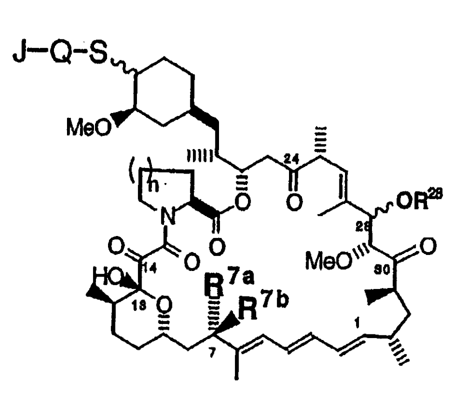
【００６９】

興味ある本発明の別のクラスの化合物は、式（ｉ）により示される：

【００７０】

【化４２】

(i)



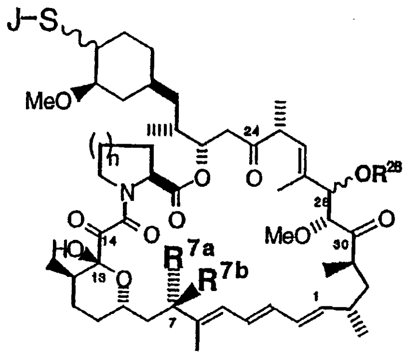
【００７１】

ここでＪ、Ｑ、ｎおよび各種Ｒ基は前記の通りである。このクラスは、下記を含む多数の興味あるサブクラスを含む：

【００７２】

【化４３】

(i)(i)



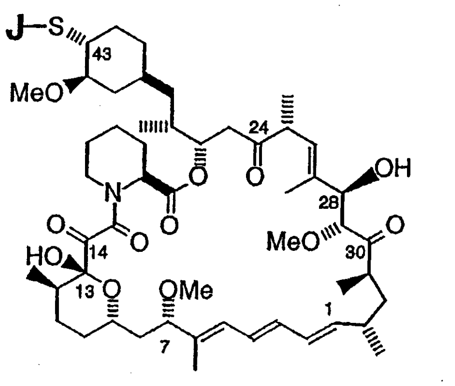
【００７３】

ここで、Ｑは存在しない、すなわちＪはイオウ原子を介してシクロヘキシル環に結合（すなわち共有結合）している。このサブクラスは、下記の具体例を含む、前に定義された任意のＪ部分を含む化合物を包含する：

【００７４】

【化４４】

(i)(i) (examples)



式中、Ｊは以下から選択される：

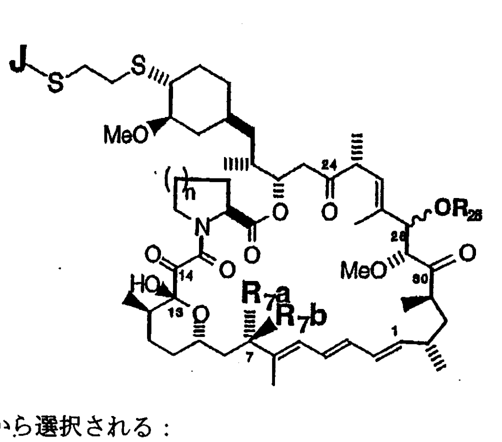
$-P(O)Me_2$, $-P(O)Ph_2$, $-P(O)(OMe)(Me)$, $-P(O)(O\mathit{n}Pr)(Me)$, $-P(O)(O\mathit{i}Pr)(Me)$, $-P(O)(O\mathit{n}Bu)(Me)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OMe)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OEt)$, $-P(O)(Me)(OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH)$, $-P(O)(OMe)(Et)$, $-P(O)(CH_2CH_2OH)_2$, $-P(O)(OEt)_2$, $-P(O)(NH_2)_2$,

【００７５】

興味ある別のサブクラスを、Ｑが存在する場合のＯ－結合Ｊ部分を有するいくつかの化合物を例示する、以下の(i)(ｉｉ）に示す。このサブクラスはＱが－ＳＶ－（ここでＶは脂肪族部分である）である場合を示す。

【００７６】
【化４５】

(I)(II)



式中、Ｊは以下から選択される：

–P(O)Me_2, –P(O)Ph_2, –P(O)(OMe)(Me), –P(O)(O*n*Pr)(Me),
–P(O)(O*i*Pr)(Me), –P(O)(O*n*Bu)(Me), –P(O)(Me)(OCH_2CH_2OMe),
–P(O)(Me)(OCH_2CH_2OEt), –P(O)(Me)($OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$),
–P(O)(OMe)(Et), –P(O)(CH_2CH_2OH)$_2$, –P(O)(OEt)$_2$, –P(O)(NH_2)$_2$,

【００７７】
特に興味ある本発明のさらに別のクラスの化合物を以下に記載する：
（ｊ）図１の化合物、ここで、ＪＱＡ－は、ラパマイシンに対してＣ４３での立体化学的配置を保存しながらラパマイシンのＣ－４３ヒドロキシル基を置換し、ＪＱＡは最初に記載した条件付きで前に定義した通りである。かかる化合物は以下に詳細に述べるようにラパマイシンから調製することができる。
【００７８】
（ｋ）クラス（ｊ）の化合物、但し、ラパマイシンに対してさらに１または２以上構造的変更を有する。多数のかかる変更は当分野において既知であり、本明細書の他の箇所に記載されており、例えば、Ｃ７の－ＯＭｅ置換基の置換、もしくはその立体化学的配置の変化；Ｃ２８およびＣ４３の一方もしくは両方におけるエピマー化；１もしくは２以上のケトン官能基の還元（例、環の２４位および３０位の一方もしくは両方での）；１もしくは２以上の位置での脱メチル化；Ｃ１とＣ６との間の二重結合の１もしくは２以上の還元；及び／又はラパマイシンのピペコレート構造の代わりのプロリル類似体の使用などがある。本発明の化合物は、ラパマイシン自身の代わりに適宜ラパマイシン類似体から出発して製造してもよい。
【００７９】
（ｌ）Ｊが－PO_3H_2、その塩またはジアルキルホスフェート（例えば、－PO_3Me_2)以外である本発明の化合物。
（ｍ）分子量が１７００以下、好ましくは１４００以下、より好ましくは１２００以下の質量単位（化合物が塩の形態である場合においては対イオンの寄与は入れない）の本発明の化合物。
【００８０】
（ｎ）ポリエチレングリコール部分またはその他の溶解性向上基に化学的に結合した、本発明の化合物。例としては、本発明のラパログの任意の遊離－ＯＨ部分の、グリシネート(glycinate)（もしくはその他のアミノカルボキシレート）エステルまたはＰＥＧ化エ

ステル（例えばWO 02/24706 参照、その内容はここに参照として援用する）がある。

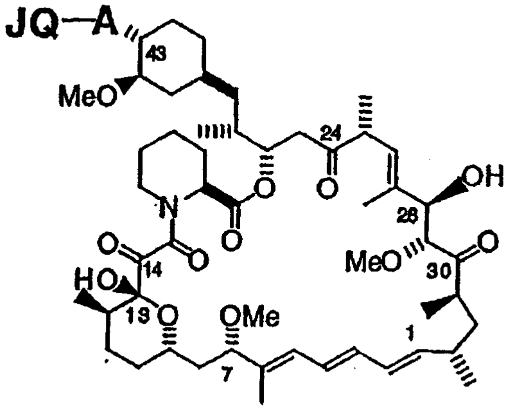
【００８１】

（ｏ）Ｔ細胞増殖アッセイにおいて、ラパマイシンの少なくとも0.01、好ましくは0.1、より好ましくは少なくとも0.5 倍の能力を保持する、本発明の化合物。

（ｐ）下記式の化合物およびその薬学的に許容される誘導体：

【００８２】

【化４６】

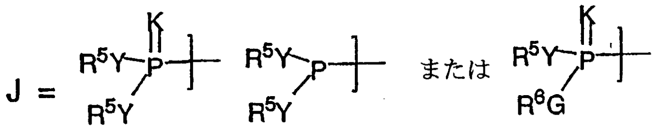


【００８３】

ここで、Ａは－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^2－であるか、または存在せず（すなわち、ＪＱ－をＣ－43に結合する共有結合である）；Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^2－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；ＫはＯまたはＳであり；

【００８４】

【化４７】



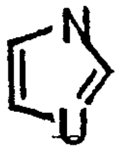
【００８５】

各所のＹはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－またはＲ^5 部分をＰに結合する結合であり；各所のＲ^2 およびＲ^5 はそれぞれ独立して脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そして各所のＲ^6 はそれぞれ独立にＲ^5 、－ＰＫ(ＹＲ^5)(ＹＲ^5)、－ＳＯ$_2$(ＹＲ^5)または－Ｃ(Ｏ)(ＹＲ^5)であり；但し、Ｐに直接結合するいずれのＲ^2 、Ｒ^5 またはＲ^6 部分もＨではなく；ここで２つのＲ^2 、Ｒ^5 及び／又はＲ^6 部分は互いに化学結合して環を形成してもよく；各所のＧはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2 －(Ｍ)$_X$ またはＲ^6 をＰに結合する化学結合であり；各所のＭはそれぞれ独立して置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；各所のｘはそれぞれ独立して０～６の整数であり；ここで上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分はそれぞれ独立して直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そしてアリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルまたはヘテロアロイル部分はそれぞれ独立して置換または非置換であり、

但し、ＪＱＡ－は、（ＨＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)－Ｏ－、（ＭｅＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－、（ＨＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)－Ｗ－Ｏ－、またはこのような（ＨＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)－Ｗ－Ｏ－含有ラパマイシン誘導体のデスメチルまたは還元類似物；またはこれらのいずれかの塩ではなく、ここでＷは、

【００８６】

【化４８】



【００８７】

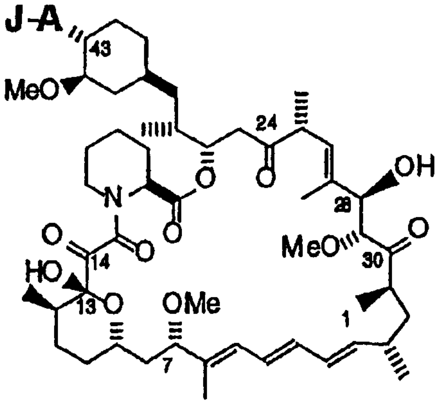
を単独でまたは６員芳香環に縮合して含有する、置換または非置換複素環を含み、ここでＵは置換または非置換アミノ、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはＳＯ$_2$ であり；そして、ＪＱＡ－が（Ｒ^{2}Ｙ)(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－である場合、（Ｒ^{2}Ｙ）は免疫原性担体材料、検出用担体材料もしくは固体マトリックスまたはそれらの塩ではない（例えば、Ｒ^2 Ｙ基中のＲ^2 が15以下、好ましくは10以下、場合により６以下の炭素原子を含有する態様におけるように）。

【００８８】

（ｑ）下記式の化合物およびその薬学的に許容される誘導体：

【００８９】

【化４９】



【００９０】

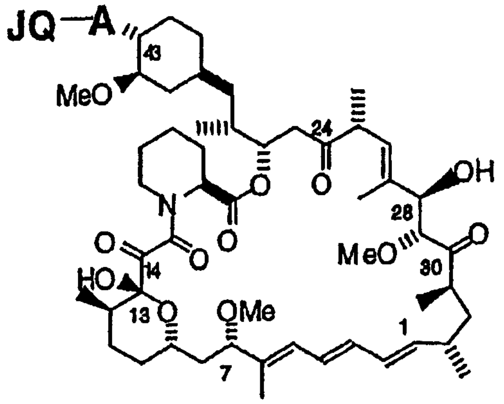
ここで、Ａ、Ｊ、Ｋおよびその他の可変基は（ｐ）で定義した通りであるが、ただし、これらの化合物においては、（ａ）Ｊ－Ａ－は、（ＨＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－または（ＭｅＯ)$_2$(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－ではなく、そして（ｂ）ＪＡ－が（Ｒ^{2}Ｙ)(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－である場合、（Ｒ^2 Ｙ）は免疫原性担体材料、検出用担体材料もしくは固体マトリックスまたはそれらの塩ではない（例えば、Ｒ^2 Ｙ基中のＲ^2 が15以下、好ましくは10以下、場合により６以下の炭素原子を含有する態様におけるように）((ｐ）の場合の条件に代えて）という条件が付く。

【００９１】

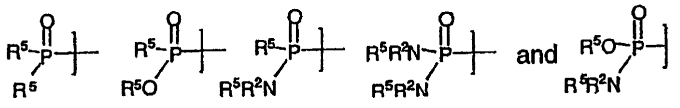
（ｒ）下記式の化合物およびその薬学的に許容される誘導体：

【００９２】

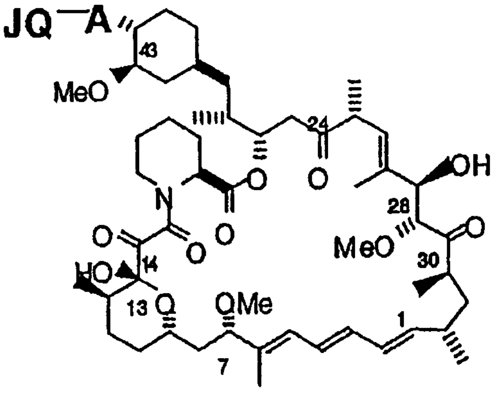
【化５０】



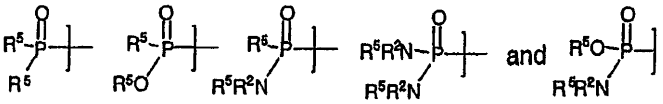
【００９３】
ここで、Ｊは下記から選択され：
【００９４】
【化５１】



【００９５】
各種可変基は、R^2 および R^5 がそれぞれ独立に、置換されていても非置換でもよい、低級脂肪族またはアリール部分から選択されることを除き（さらに、$-OR^5$ および $-NR^2R^5$ が $-OH$ および $-NHR^5$ でもよい場合を除き）、上記（ｐ）および（ｑ）で定義した通りであり；
そして、Ｊ－Ｑ－Ａ－が $(R^2Y)(Me)(P=O)O-$ である場合、(R^2Y) は免疫原性担体材料、検出用担体材料もしくは固体マトリックスまたはそれらの塩ではない。
【００９６】
（ｓ）下記式の化合物およびその薬学的に許容される誘導体：
【００９７】
【化５２】



【００９８】
ここで、Ｊは下記から選択され：
【００９９】
【化５３】

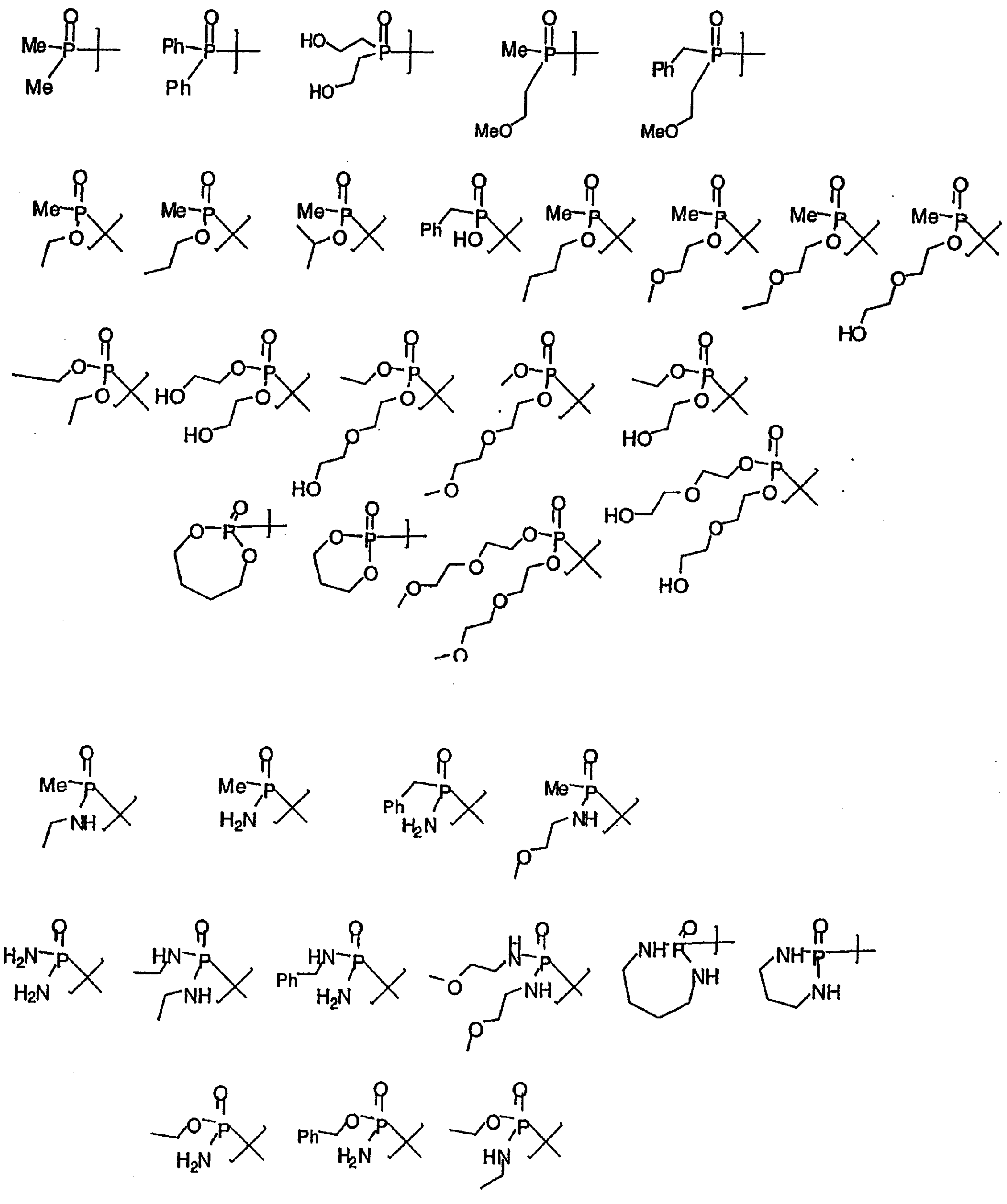


【０１００】
Ａは存在しないか、または－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^{2}－であり；Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^{2}－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；Ｋは０またはＳであり；各所のＹはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{2} －またはＲ^{5} 部分をＰに結合する化学結合であり；各所のＲ^{2} およびＲ^{5} はそれぞれ独立して脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そして各所のＲ^{6} はそれぞれ独立してＲ^{5} 、－ＰＫ(ＹＲ^{5})(ＹＲ^{5})、－ＳＯ$_{2}$ (ＹＲ^{5})または－Ｃ(Ｏ)(ＹＲ^{5})であり；ただし、Ｐに直接結合するいずれのＲ^{2} 、Ｒ^{5} またはＲ^{6} 部分もＨではなく；ここで２つのＲ^{2} 、Ｒ^{5} 及び／又はＲ^{6} 部分は互いに化学的に結合して環を形成してもよく；各所のＧはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{2}－、(Ｍ)$_{X}$ またはＲ^{6} をＰに結合する化学結合であり；各所のＭはそれぞれ独立して置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；各所の$_{X}$ はそれぞれ独立して０～６の整数であり；ここで上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分はそれぞれ独立して直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そしてアリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルもしくはヘテロアロイル部分はそれぞれ独立して置換または非置換であり、
ここでＲ^{2} およびＲ^{5} のそれぞれは独立して、置換されていても非置換でもよい、低級脂肪族またはアリール部分から選択され、それに加えて、－ＯＲ^{5} および－ＮＲ^{2} Ｒ^{5} は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5} であってもよい、ただし、Ｊ－Ｑ－Ａ－が（Ｒ^{2}Ｙ)(Ｍｅ)(Ｐ＝Ｏ)Ｏ－である場合、（Ｒ^{2}Ｙ）は15以下の炭素原子を含有する。
【０１０１】
（ｔ）Ｒ^{2} およびＲ^{5} がそれぞれ独立して選択された、場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルキルオシキアルキルオキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、アシル、アシルオキシ、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有するＣ１－Ｃ６アルキル基であり、それに加えて、－ＯＲ^{5} および－ＮＲ^{2} Ｒ^{5} は－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5} であってよい、（ｐ）から（ｓ）のタイプの化合物。
【０１０２】
（ｕ）Ｒ^{2} およびＲ^{5} がそれぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｔ－ブチル、フェニル、またはヘテロアリール（これらはそれぞれ場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルコキシルアルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、アシル、アシルオキシ、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有する）から選択され、さらに－ＯＲ^{5} および－ＮＲ^{2} Ｒ^{5} が－ＯＨおよび－ＮＨＲ^{5} でもよい、（ｔ）タイプの化合物。
【０１０３】
（ｖ）例えば下記Ｊ基により示されるように、ＪのＲ^{2} およびＲ^{5} 部分が、場合により置換されていてもよい炭素数８までの脂肪族基である、（ｐ）から（ｕ）のタイプの化合

物。

【０１０４】

【化５４】



【０１０５】

（ｗ）ＱＡが－Ｏ－、－ＯＶＯ－、－ＮＨ－、－ＯＶＮＨ－、－Ｓ－または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、（ｐ）（ｓ）（ｔ）（ｕ）または（ｖ）タイプの化合物。

【０１０６】

（ｘ）ＪＱＡ-またはＪＡ-が（$Ｒ^2$Ｙ）（Ｍｅ）（Ｐ＝Ｏ）Ｏ－基を含み、ここで$Ｒ^2$Ｙ－は15以下、好ましくは10以下、より好ましくは８以下の炭素原子を含有する、上記すべてのタイプの化合物。

【０１０７】

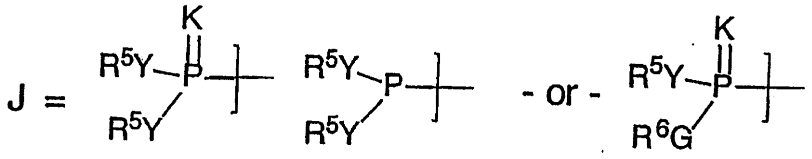
（ｙ）43位のヒドロキシル基がＪＱＡ－基で置換されたラパマイシンまたは43-エピラ

パマイシンの誘導体を含む化合物、

ここで、Ａは－Ｏ－、－Ｓ－もしくは－ＮＲ^2－であるか、または存在せず；Ｑは、存在しないか、あるいは（Ａが－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^2－である場合）Ｑは－Ｖ－、－ＯＶ－、－ＳＶ－または－ＮＲ^{2}Ｖ－であってもよく、ここでＶは脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分であり、従って、Ｊは該シクロヘキシル環に直接か、Ａを介してか、またはＶＡ、ＯＶＡ、ＳＶＡもしくはＮＲ^{2}ＶＡを介して結合しており；ＫはＯまたはＳであり；

【０１０８】

【化５５】



【０１０９】

各所のＹはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－またはＲ^{5}部分をＰに結合する結合であり；

各所のＲ^{2}およびＲ^{5}はそれぞれ独立して脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールもしくはヘテロアリール部分であるか、またはＨであり；そしてＲ^{6}はそれぞれ独立にＲ^5、－ＰＫ（ＹＲ^5)(ＹＲ^5)、－ＳＯ$_2$（ＹＲ^5)または－Ｃ(Ｏ)(ＹＲ^5)であり；ただし、Ｐに直接結合するいずれのＲ^2、Ｒ^{5}またはＲ^{6}部分もＨではなく；ここで２つのＲ^2、Ｒ^{5}及び／又はＲ^{6}部分は互いに化学的に結合して環を形成してもよく；

各所のＧはそれぞれ独立して－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^2－、（Ｍ)$_X$またはＲ^{6}をＰに結合する化学結合であり；

各所のＭはそれぞれ独立して置換または非置換メチレン部分であり、そしてどのＭ－Ｍ’部分も飽和または不飽和でよく；

各所の$_X$はそれぞれ独立して０～６の整数であり；

ここで上記脂肪族およびヘテロ脂肪族部分はそれぞれ独立して直鎖もしくは分岐、または環式もしくは非環式、そして置換もしくは非置換であり、そしてアリール、ヘテロアリール、アシル、アロイルまたはヘテロアロイル部分はそれぞれ独立して置換または非置換であり、

さらに次の１または２以上の特徴を有する：

（１)28 位でのエピマー化、または28位のヒドロキシル基（いずれの立体化学的配置でも）のハロゲン、－ＯＲ^{2}もしくは－ＯＣ（＝Ｏ）ＡＲ^{2}による置換；

（２)24 位のケトンの、置換もしくは非置換オキシムによる、または式－ＯＲ^{2}もしくは－ＯＣ（＝Ｏ）ＡＲ^{2}示されるヒドロキシル基もしくはその誘導体による置換；

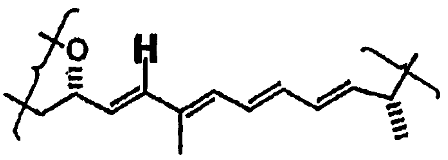
（３)24 位のケトンの、置換もしくは非置換オキシム、または式－ＯＲ^{2}もしくは－ＯＣ（＝Ｏ）ＡＲ^{2}で示されるヒドロキシル基もしくはその誘導体による置換；

（４）７位の－ＯＭｅのエピマー化、及び／又は－ＯＭｅのＨ、ハロゲン、－Ｒ^A、－ＯＲ^A、－ＳＲ^A、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^A、－ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{A}Ｒ^B、－ＮＲ^{A}Ｒ^B、－ＮＲ^{B}Ｃ(Ｏ)Ｒ^A、－ＮＲ^{B}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^A、－ＮＲ^{B}ＳＯ２Ｒ^{A}もしくは－ＮＲ^{B}ＳＯ２ＮＲ^{A}Ｒ^B（ここでＲ^{A}はＲ^{2}であり、Ｒ^{B}はＯＨまたはＲ^{2}である）から選択された部分による置換；および

（５）テトラエン部分：

【０１１０】

【化５６】



【０１１１】
を生じる、７位の－ＯＭｅの除去、
（ｚ）R^2 およびR^5 がそれぞれ独立に選択された、場合により１または２以上のハロゲン、－ＯＨ、アルコキシル、アルキルオシキアルキルオキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシル、アシル、アシルオキシ、ヘテロ環式、アリール、またはヘテロアリール置換基を有するＣ１－Ｃ６アルキル基であり、それに加えて、$-OR^5$ および$-NR^2R^5$ は－ＯＨおよび$-NHR^5$ であってもよい、（ｙ）タイプの化合物。例えば、いくつかの例では、R^2 およびR^5 がそれぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｔ－ブチル、フェニル、またはヘテロアリール（これらはそれぞれ、場合により１または２以上の前記種類の置換基または本明細書に開示されたその他の置換基を有する）から選択される。
【０１１２】
（ａａ）ＱＡが－ＯＶＯ－、－ＯＶＮＨ－または－ＳＶＳ－であり、ここでＶは低級脂肪族部分である、（ｙ）または（ｚ）タイプの化合物。
（ａｂ)(ｖ）タイプの化合物に関連して記載されたＪ部分を含む、（ｙ）または（ｚ）タイプの化合物。
【０１１３】
本発明の範囲外の、あるクラスの化合物は、－Ｐ（Ｏ)(Ｍｅ)(Ｚ)(ただし、Ｚは、カルボニル、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｏ－または米国特許出願2001/0010920 A1 に開示されたようなある種の脂肪族基を介してＰに結合した免疫原性担体材料、検出用担体材料もしくは固体マトリックスまたはそれらの塩である）を含有する、４３位の酸素上の置換基を含む、ラパマイシンの複合体またはその誘導体である。この文献は、抗体の産生および検出、ラパマイシンのレベルの測定、およびラパマイシン結合タンパク質の分離用のかかる担体またはマトリックスとのラパマイシン複合体を開示している。この文献に開示されているように、免疫原性担体材料は、通常知られた任意の免疫原性担体材料から選択することができ、通常、タンパク質またはポリペプチドであり、ある場合には十分に大きく免疫原性である炭水化物、多糖類、リポ多糖類、または核酸であることができ、免疫原性タンパク質およびポリペプチドは、5,000 ～10,000,000、好ましくは15,000より大きい、より普通には40,000より大きい分子量を有するであろう。例としてはアルブミン、グロブリン、酵素、ヘモシアニン、グルテリン、または意味のある非タンパク質性成分を有するタンパク質（例、糖タンパク質）がある。検出用担体材料はセイヨウワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ルシフェラーゼなどの酵素、フルオレセインなどの蛍光部分、テキサスレッド、すなわちローダミン、化学発光部分などでありうる。固体マトリックス担体材料は、樹脂ビーズ、ELISA プレート、放射免疫検定法に通常使用されるガラスビーズ、プラスチックビーズ、またはディプスティック型検定法に典型的に使用される固体マトリックスでありうる。
【０１１４】
本発明のその他のいくつかの側面には以下のものがある：
－薬学的に許容される担体と共に、そして場合により１または２以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、上記各種タイプの任意の化合物を包含する本発明の化合物を含む組成物。この組成物は、ヒト患者を含む哺乳類個体などの個体に経口または非経口投与する

のに適したものでありうる。組成物はこの明細書に記載の任意の投与経路により投与されるのに適するように慣用の材料を用いて製造することができる。
－ここに記載する各種医薬用途およびその他の用途に有用な組成物を製造するための、本発明化合物の使用。
－免疫抑制量（すなわち、免疫抑制用量の定期的投与を含む免疫抑制療法のクール）の上記組成物の１つを個体に投与することにより個体の免疫反応を抑制する方法、例えば、レシピエントにおいて移植された組織の拒絶を治療または抑制する方法として。
－本発明の化合物を含む治療有効量の組成物をその必要がある個体に投与することにより、かかる個体において、移植片対宿主疾患、狼瘡、リューマチ様関節炎、糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、乾癬、皮膚炎、湿疹、脂漏、炎症性腸疾患、肺の炎症、眼のブドウ膜炎、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、真菌感染症、高増殖性再狭窄、移植血管性アテローム性動脈硬化症、脳の血管性疾患、冠動脈性疾患、脳血管性疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、非アテローム性動脈硬化症、または免疫により媒介される血管損傷、発作もしくは多発梗塞性痴呆症に至る細胞性事象による血管壁損傷を治療する方法。
－その必要がある個体において、冠動脈性疾患、脳血管性疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、非アテローム性動脈硬化症、または免疫により媒介される血管損傷、発作もしくは多発梗塞性痴呆症に至る細胞性事象による血管壁損傷を治療する方法であり、この方法は、個体に本発明の化合物を含む組成物を単独で、あるいは本明細書の他の箇所で記載された１または２以上のその他の治療薬、例えば、特に、ACE 阻害剤（キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、カプトプリル、トランドラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリルおよびエナラプリルなど）、アンギオテンシンII受容体拮抗薬（カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、バルサルタンおよびテルミサルタン等）、フィブリン酸（fibric acid)誘導体（クロフィブラート、ジェムフィブロジルなど）、HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤（セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンもしくはシムバスタチンなど）、β－アドレナリン遮断薬（ソタロール、チモロール、エスモロール、カルテオロール、プロプラノロール、ベタキソロール、ペンブトロール、ナドロール、アセブトロール、アテノロール、メトプロロールおよびピソプロロールなど）、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン、ベラパミル、ニカルジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニソルジピンおよびベプリジルなど）、抗酸化薬、抗凝固薬（ワルファリン、ダルテパリン、ヘパリン、エノキサパリンおよびダナパロイドなど）、またはエストロゲン類を包含するホルモン置換療法に有用な薬剤（エストロゲン複合体、エチニルエストラジオール、17－β－エストラジオール、エストラジオールおよびエストロピパートなど）による治療と併用して投与することを含む。この場合およびここに記載のその他の場合において、追加の薬剤は本発明の化合物の投与の前もしくは後、あるいは同時に与えればよい。
－本発明の化合物を含む治療有効量の組成物を個体に投与することを含む、その必要のある個体におけるがんの治療方法。こうして治療できる各種のがんは本明細書の他の箇所に記載している。この治療は、１または２以上のその他のがん治療法と組み合わせて提供させてもよく、例えば、抗がん性アルキル化剤またはインターカレート剤、抗エストロゲン剤、キナーゼ阻害剤（例、Src 、BRC/Abl 、kdr 、aurora-2、グリコーゲンシンターゼキナーゼ３（「GSK-3 」）、ガン関連受容体もしくはホルモンに対する抗体（例、EGFR, PDGFR, IGF-RおよびIL-2）、またはかかる受容体に対する可溶性受容体もしくはその他の受容体アンタゴニスト、プロテアソーム阻害剤またはその他のNF-kB 阻害剤の個体への投与、あるいは放射線照射と組み合わせてもよい。その他の治療薬の例は本明細書の他の箇所に記載され、特に、ジロプリム（Zyloprim）、アレムツズマブ、アルトレタミン、アミホスチン、ナストロゾール、前立腺特異的膜抗原に対する抗体（MLN-591 、MLN-591RL 、MLN2704 など）、三酸化ヒ素、アバスチン(Avastin) ™（もしくはその他の抗VEGF抗体）、ベキサロテン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、グリアデルウエファー（Gliadel Wafer)、セレコキシブ、クロラムブシル、シスプラチン、シスプラチン－エピネフリンゲル、クラドリビン、シタラビンリポソーマル、ダウノルビシンリ

ポソーマル、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デキスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エリオットＢ溶液、エピルビシン、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フルダラビン、5-FU、フルベストラント、ジェムシタビン、ジェムツズマブーオゾガミシン、酢酸ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イダマイシン、イホスファミド、イマチニブメシレート、イリノテカン（もしくは、MLN576 (XR11576)などの抗体を含む、その他のトポイソメラーゼ阻害剤）、レトロゾール、ロイコボリン、ロイコボリンレバミソール、リポソマールダウノルビシン、メルファラン、L-PAM 、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、MLN518もしくはMLN608（またはflt-3 受容体チロシンキナーゼのその他の阻害剤、PDFG-Rもしくはc-kit)、イトキサントロン、パクリタキセル、ペガデメイス（Pegademase）、ペントスタチン、ポルフィマーナトリウム、リツキシマブ　(RITUXAN™)、タルク、タモキシフェン、テモゾラミド、テニポシド、VM-26 、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ　(Herceptin™、もしくはその他の抗Her2抗体）、2C4(もしくはHER2媒介シグナリングを妨げるその他の抗体）、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ビノレルビン、またはパミドロナート、ゾレドロナートもしくは別のビスホスホネートがある。

ー本発明の化合物を、マトリックス中に分散させて、またはステント上または中の、チャネル、貯蔵部もしくはその他の室に配置して含む血管用ステントを包含する薬剤溶出ステント。種々のタイプのステント、およびかかるステントに薬剤を担持させるための手段と材料は、本明細書の他の箇所およびここで引用した参照文献に記載されている。各種マトリックス、ポリマーおよびその他の材料も、本明細書および引用した参照文献に記載されている。ステントの例としては次のステントが挙げられる：Angiomed (Bard), Cardiocoil (In-Stent Medtronic), CORINTHIAN (BSC), Radius (Scimed), Wallstent (Schneider), Act-one (ACT), Angiostent (angioynamics), be-Stent (In-Stent Medtronic), BiodivYsio (Biocompatibles), Cordis, Cross-flex (Cordis), Crown (JJIS), Freedom (Global therapeutics), Gianturco-Roubin II(Cook), Jo-med, Jostent flex (Jomed), Microstent GFX (AVE), Multilink (Guidant-ACS), NIR (Medinol), NIR Royal (Medinol), NIRflex (Medinol), NIRSIDE flex (Medinol), Palmaz-Scatz (JJIS), STS (De Scheerder), Tensum (Biotronic), Wiktor-GX (Medtronic), Wiktol-1 (Metronic), X-Trode (Bard), Y-Flex (Devon), Tsunami (Terumo), Bx Velocity (J&J), SLK-View (Advanced Stent Technologies, Inc.) およびDuraflex (Avantec)ステント。ステントは上記のいずれでもよく、または本明細書および引用した参照文献に記載のタイプの任意のステントの別の例であってもよく、そして他の箇所に記載のその他の材料（例、分解性もしくは腐食性であっても、そうでなくてもよいポリマー）を含有していてもよい。

ー本発明の化合物、およびこの化合物をステントに適用するために適した希釈剤を含む組成物。

【０１１５】

本発明は、一群の新規ラパログ類を提供するものであり、その多数の代表的種類と具体例が本明細書に開示されている。それらの化合物、43位でラパマイシンに対して改変されたラパマイシン類似体はまた、米国特許第6,258,823 号、WO 96/41865 、WO 98/02441 、WO 99/36553 およびWO 01/14387 、並びにその他の特許文献、およびそこでまたは本明細書中で引用された科学文献に開示されたような化学的変換を適用することにより、C7、C28 、C13 、C24 およびC30 の１または２以上において、あるいはその他の位置でラパマイシンに対してさらに誘導体化されてもよい。興味ある化合物としては、特に、任意の慣用のFKBP結合またはロタマーゼ検定法においてラパマイシンで得られる結果の２桁以内、より好ましくは１桁以内の大きさで、ヒトFKBP12に結合するかまたはそのロタマーゼ(rotamase)活性を阻害するものが挙げられる。

【０１１６】

前記化合物の薬学的に許容される誘導体も包含され、ここで「薬学的に許容される誘導体」という用語は、かかる化合物の任意の薬学的に許容される塩、エステル、カルバミン酸エステル、または該エステルもしくはカルバミン酸エステルの塩、または任意の他の付

加生成物もしくは誘導体であって、患者に投与されると、ここに記載したようなJQA 含有ラパログ、またはその生物学的に活性な代謝物もしくは残基を供給しうる（直接的または間接的に）ものを意味する。すなわち、薬学的に許容される誘導体は、とりわけラパログのプロドラッグ類を包含する。プロドラッグとは、ある化合物の通常は薬理活性を有意に低減させた誘導体であり、in vivo 除去を受けやすい追加部分を含んでいて、それにより薬理活性種である親化合物を生成する誘導体である。プロドラッグの一例は、in vivo 開裂により興味ある化合物を生ずるエステルである。ラパマイシンおよび他の化合物の各種のプロドラッグ、並びに親化合物を誘導体化してプロドラッグを作製するための材料および方法が知られており、本発明に応用することができる。

【０１１７】

本発明の化合物は、実質的に純粋な形態（副生物、残留反応物質またはその他の望ましくない材料に関して）、例えば少なくとも50%、適切には少なくとも60%、有利には少なくとも75%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも95%、特に少なくとも98%の純度で供給されればよく、ここで%は重量／重量基準で計算される。純粋でないまたは純度の低い形態の本発明の化合物は、より純度の高い形態の、同じ化合物または薬剤用途に適した関連化合物（例えば、対応する誘導体）の製造に有用でありうる。

【０１１８】

本発明の化合物は、WO 96/41865 、WO 99/36553 およびWO 01/14387 においてラパマイシンおよびその他のラパログに関して詳細に記載されているように、種々の重要な目的のために細胞において （in vitro 、ex vivo またはin vivo 、すなわちそれらを含有する生体中）キメラタンパク質を多量体化するのに使用できる。Rivera VM, Ye X, Courage N L, Sachar J, Cerasoli F, Wilson JMおよびGilman M. (1999)「筋肉内遺伝子の移動に伴うマウスにおける成長ホルモンの長期制御発現」Proc Natl Acad Sci USA 96,8657-8662 ；およびYe X, Rivera VM, Zoltic P, Cerasoli F Jr,Schnell MA, Gao G-p, Hughes JV, Gilman M,およびWilson JM (1999)「in vivo 体細胞遺伝子移動後の治療用タンパク質の制御された供給」Science 283, 88-91も参照。これらの目的のために応用できる材料および方法は、WO 01/14387 の18-24 頁に開示され、これは参照文献としてここに援用する。WO 01/14387 の開示を応用する際には、例えば、そこに記載の28- エピーラパログを本発明のラパログに置き換える。

【０１１９】

特にメトキシルの代わりにC7置換基を有するものを包含する、抗真菌活性を有する本発明の化合物は、動物、特にヒトを包含する哺乳類、とりわけヒトおよび飼いならされた動物（家畜を含む）における真菌感染症の予防および治療に有用である。本化合物は、例えば、とりわけカンジダ属（例、C.アルビカンス）、トリコフィトン属（例、トリコフィトン・メンタグロフィテス）、ミクロスポルム属 （例、ミクロスポルム・ギプセウム）もしくはエピデルモフィトン属の種により引き起こされる局所性の真菌感染症、またはカンジダ・アルビカンスにより引き起こされる粘膜性の感染症（例、鵞口瘡および膣カンジダ症）の治療に使用できる。本化合物は、例えばカンジダ・アルビカンス、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、アスペルギルス・フミガツス、コクシディオデス属、パラコクシシオデス属、ヒストプラズマ属またはブラストミセス属の種により引き起こされる、全身性の真菌感染症の治療にも使用できる。これらはまた、真菌性菌腫、クロモブラストミコーシスおよびムコール菌症（フィコミコーシス）の治療においても有用でありうる。本発明の化合物を適用しうるその他の真菌感染症、および化合物の比較評価のためのアッセイ、真菌感染症の治療のためのラパログの処方および投与に関するかなりの背景情報が、Holt等の米国特許第第6,258,823 号（2001年７月10日発行）およびそこに引用された文献に見られ、これらの内容は参照文献としてここに援用する。本発明の抗真菌性ラパログは、C7にメトキシ置換基を保持していてもよく、あるいはＨおよびかさ高いもしくはそうでない置換基を包含する多様な置換基の任意のものを含有していてもよい。例えば、米国特許第第6,258,823 号は、図１の化合物の設計、特に抗真菌剤や多量体化の用途のための設計に取り入れてもよい、一連のC7置換基を開示している。

【０１２０】
本発明のある種の化合物は、Ｔ細胞増殖を阻害し、ラパマイシンに匹敵する能力レベルまでのEC50値が観察された。ヌードマウスの異種移植片モデルにおいてヒト腫瘍に対する強い活性も観察された。これらのラパログは典型的にはC7にメトキシル置換基を保持しているか、またはこれの代わりにＨまたは、Ｔ細胞増殖の阻害をあまり低下させないようなメトキシル基よりそれほどはかさ高くない置換基を有する。これらのラパログは、免疫抑制剤、増殖抑制薬、抗腫瘍薬および抗再狭窄薬(antirestenotic agent)として、また本明細書記載の、またはここにその例が引用された科学および特許文献中のCCI 779 およびSDZ RAD （「RAD 001 」）などのラパマイシンおよび類似体に関する文献に記載の、その他の用途のために使用できる。ラパマイシンに対して変更していないC7置換基を有する化合物、またはＴ細胞阻害アッセイにおいて能力をあまり減少させないC7置換基（すなわち-OMeの代わりに）を含有する化合物がかかる用途には特に興味深い。
【０１２１】
より具体的には、本発明のある種の化合物は免疫調節活性を有し、これは、化合物がin vitroもしくはin vivo で免疫細胞反応もしくは増殖を阻害することにより、及び／又は任意の科学的に許容される細胞、組織もしくは動物モデルにより測定される炎症反応において統計的に有意な減少を生じることにより、免疫抑制を誘発しうることを意味する。かかる化合物は、とりわけリューマチ性関節炎、骨関節症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、急性移植／移植片拒絶、重傷筋無力症、進行性全身性硬化症、結節性硬化症、多発性骨髄腫、アトピー性皮膚炎、高度免疫グロブリンＥ、ＨＢ抗原陰性の慢性活動性肝炎、橋本甲状腺炎、家族性地中海熱、グレーブス病、自己免疫性溶血性貧血、原発性胆汁性肝硬変、炎症性腸疾患およびインスリン依存性糖尿病などの症状の治療のための、治療有効量および投薬プログラムで投与されうる。
【０１２２】
本発明の化合物は、原発性及び／又は転移性のがんに対する活性も有する。本発明の化合物は、腫瘍の大きさを減少させ、腫瘍の増殖もしくは転移を阻害し、種々の白血病を治療し、及び／又はかかる疾患の動物もしくは患者の生存期間を延ばすのに有用であるはずである。
【０１２３】
従って、本発明は医薬療法、特に抗真菌剤、抗がん剤、免疫抑制剤もしくは抗再狭窄薬として、またはここに開示したその他の疾患および症状に対する薬剤として使用するための化合物を提供する。
【０１２４】
本発明はさらに、有効量のラパログの投与によりこれらの疾患または症状に罹患しているヒトまたは非ヒト動物を治療する方法を提供し、またさらに、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に本発明の化合物を含む薬剤組成物、および本発明の化合物を含む、薬剤担持ステントなどの医療器具を提供する。
【０１２５】
本発明の化合物は、以下に、および本明細書の他の箇所に開示されるようにして製剤化でき（あるいはCCI-779 やRAD001などのラパマイシンもしくはラパマイシン誘導体について報告された処方に基づく処方を用いて）、次いでここに記載の種々の疾患の治療のためにその必要のある個体に治療有効量で投与しうる。かかる組成物は、経口的、非経口的（静脈内、腹腔内および皮下注射、並びに関節またはその他の組織への注射など）、ステントもしくはその他の挿入物経由、直腸内、鼻腔内、膣内、および経皮的などの、レシピエントの血流または作用部位に活性な化合物を導くのに有用な任意の方法で投与しうる。この開示の目的にとって、経皮的投与とは、上皮や粘膜組織などの体の表面および体の経路の内層を通るすべての投与を包含する。かかる投与は、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグを用いて、ローション、クリーム、フォーム、パッチ、懸濁液、溶液および座薬（直腸用および膣用）の形態で用いて実施できる。
【０１２６】

非経口または腹腔内投与に対しては、これらの活性成分または薬理学的に許容されるその塩の溶液またはサスペンジョンを、ヒドロキシープロピルセルロースなどの界面活性剤と適宜混合して水中に調製するか、あるいはラパマイシン、CCI779もしくはRAD001に使用される処方を応用して調製することができる。分散液も、油中のグリセロール、液状ポリエチレングリコールおよびその混合物中に調製しうる。通常の保存および使用条件下では、これらの製剤は微生物の増殖を防止するために保存剤を含有させることができる。

【０１２７】

本発明の化合物を含み、注射用に適した組成物には、滅菌水溶液もしくは分散液、および滅菌した注射可能な溶液もしくは分散液の即時調製のための滅菌した散剤がある。どの場合も、注射される組成物は滅菌され、注射器による移動が可能なように十分液状でなければならない。これは、製造および保存の条件下で安定であるべきであり、好ましくは、細菌や真菌などの微生物の汚染から防御されるであろう。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例、グリセロール、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、その適宜混合物および植物油などを包含する溶媒または分散媒でありうる。本発明のラパログでの使用に適した非経口処方は、米国特許第5,530,006 号、第5,516,770 号および第5,616,588 号に開示され、これらは本明細書において参照文献として援用される。

【０１２８】

処方、投与経路および用量は、ラパマイシン、および同じまたは類似の徴候に使用されるその他のラパマイシン誘導体に用いられるものから選択するか、それに基づけばよい。腫瘍の治療の場合には、まずPTEN（またはPTENにより媒介される過程）の機能が患者の腫瘍において部分的に欠損しているか完全に欠損しているかを決定し、次いでPTEN欠損腫瘍の患者を選択的に治療するのが好ましいかもしれない（上記Neahat et al,PNAS 参照）。より一般的には、好ましい方法は、遺伝子型の分析及び／又はin vitro培養および腫瘍の生検試料の検討によって、ホスファチジルーイノシトール３キナーゼ／Akt-mTORシグナリング経路が細胞増殖に特に重要である腫瘍を有する患者を決定し、次いでかかる患者をラパログで選択的に治療することでありうる。ホスファチジルーイノシトール３キナーゼ／Akt-mTOR経路における異常に関連するかかるがんの例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない：異常な成長因子受容体（例、EGFR, PDGFR, IGF-RおよびIL-2)に関連する神経膠腫、リンパ腫および肺、膀胱、卵巣、子宮内膜、前立腺もしくは子宮頸の腫瘍；P13 キナーゼの異常に関連する卵巣腫瘍；PTENの異常に関連する黒色腫および乳房、前立腺もしくは子宮内膜の腫瘍；Akt の異常に関連する乳房、胃、卵巣、膵臓および前立腺のがん；elF-4Eの異常に関連するリンパ腫、乳房もしくは膀胱のがん、および頭部および頸部のがん腫、Cyclin Dの異常に関連する外套細胞リンパ腫、乳がんおよび頭部および頸部のがん腫；並びにP16 の異常に関連する家族性黒色腫および膵臓がん。

【０１２９】

ここに記載の徴候のすべてについて、ある場合には、本発明の化合物と、関連疾患の治療に有用な１または２以上の薬剤を併用して患者を治療するのが有利でありうる。この併用は、同時または別々（例、順番に）になしうる。例えば、本発明の抗がん剤での治療を受けている患者は、（かかる治療の前、中、または後に）シスプラチンなどの１または２以上のその他の抗がん剤；抗エストロゲン剤（例、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、ナフォキシジン、トレミフェン、TAT-59、レボメロキシフェン、LY-353381 、CP-3361656、MDL-103323、EM-800およびICI-182,780 ；例えば、本発明に応用しうるWO 02/13802 参照）；Src, BRC/Abl, kdr, aurora-2 、グリコーゲンシンターゼキナーゼ３（「GSK-3 」）などのキナーゼ、上皮成長因子受容体（「EGF-R 」）もしくは血小板由来成長因子受容体（「PDGF-R」）の阻害剤、例えば、グリーベック、イレッサ、CP-358774 (Tarceva) 、ZD-1839 、SU-5416 もしくはNSC-649890などの阻害剤；がん関連受容体もしくはホルモン（例、VEGF）、またはかかる受容体に対する溶解性受容体もしくはその他の受容体アンタゴニストに対する抗体（ヘルセプチンなど）；ベルケイドなどのプロテアソーム阻害剤；IKK 阻害剤もしくはその他のNF-kB 阻害剤；または放射線照射での治療

を受けることもできる。この併用の各成分は、単独投与の場合のように投与してもよいが、ある場合には１または２以上の成分の用量を減らすことが、異なる薬剤の複合作用の観点から可能または有益である。

【０１３０】

本発明の化合物は、移植片、ステントもしくはその他の器具の患者の体内への導入に伴う、再狭窄もしくはその他の合併症を防止するのを助けるためにも使用できる。例えば、上記Sousa et al およびMax and Marks,2001,Circulation 104:852-855参照。このように、本発明のラパログは、その必要がある患者への埋め込みのための薬剤溶出器具を提供するために、ステント、移植片、短絡またはその他の器具もしくは装置（心臓ペースメーカーのリードもしくはリードチップ、心臓除細動器のリードもしくはリードチップ、心臓弁、ペースメーカー、矯正装置などを包含する）に適用しうる。ステントおよびかかる器具は典型的には患者の脈管構造（例、冠状および末梢動脈を包含する、静脈、動脈、大動脈）に挿入されるが、他の多くの器官、腺、管などにも使用できる。

【０１３１】

ステントは、血管に挿入するのに十分小さい、伸長可能な管、典型的には伸長可能な金網の管である。それらは典型的には、血管形成などの操作後に、血管の閉鎖を防止するのに用いられる。編組線（wire braid）、らせんコイル、溝付き管（ジグザグ模様、回転連結部付きの曲がった網、シヌソイドスロット、セルラーメッシュ、らせん状結合など）、金網、シヌソイド単ワイヤコイル、単らせんコイル、魚骨、可撓性コイル、連結ジグザグワイヤ、多重環、マルチセルラ等を包含する多様な設計の、ニチノール（ニッケルとチタンの合金）、白金芯上のコバルト合金、白金－イリジウム、ステンレス鋼、金メッキステンレス鋼、炭化ケイ素、タンタル、被覆タンタルおよびその他の金属もしくは非金属などから製造したステントを包含する、発展しつつある種々のステントのデザインおよび種類が実施者に利用できる。ステントの使用で非常に頻繁に生じる１つの合併症は、ステントの挿入後の血管の再閉鎖（「再狭窄」）である。再狭窄の主な原因の１つは、ステント部分での血管細胞の急速な増殖（「新生内膜肥厚」）(neointimal hyperplasia)であり、結果として血管の閉塞を生じる。再狭窄の発生を低下させる１つの方法は、ラパマイシン溶出ステントの使用であった。ラパマイシン溶出ステントのその他の利益も文献に報告されてきた。

【０１３２】

再狭窄の可能性を低減させたステント（またはその他の埋め込み可能な器具）を提供するために、レシピエントに埋め込まれた後、化合物が器具から放出される（「溶出」）ように、本発明の化合物をラパマイシンまたはその他の薬剤の代わりに、かかる器具上または器具中に配置しうる。薬剤溶出ステントは一般的に、ステントの少なくとも一部を薬剤含有担体材料（典型的にはポリマー）で被覆するか、またはステント中の１もしくは２以上の室もしくは経路、またはその表面を、薬剤もしくは薬剤含有組成物で満たすことによって製造される。被覆は２層以上で施されてもよく、そのいくつかは薬剤を含まない。薬剤含有層または貯蔵部の上部に追加の被覆を行うこともあり、追加の被覆により薬剤がレシピエントの組織へ徐々に放出されることが可能になる。

【０１３３】

ステントに薬剤を適用するための、およびかかるステントを用いるための多様な方法と材料が実施者にとって利用可能であり、本発明の化合物による使用に応用できる。例えば、埋め込み可能な器具およびその他の器具から薬剤を放出させる方法および材料は、米国特許第6,471,980 号、第6,096,070 号、第5,824,049 号、第5,624,411 号、第5,609,629 号、第5,569,463 号、第5,447,724 号および第5,464,650 号、並びにWO 02066092 に記載されている。脈管構造内へ薬剤を供給するためのステントの使用は、PCT 公開No. WO 01/01957 および米国特許第6,099,561 号、6,071,305 号、6,063,101 号、5,997,468 号、5,980,551 号、5,980,566 号、5,972,027 号、5,968,092 号、5,951,586 号、5,893,840 号、5,891,108 号、5,851,231 号、5,843,172 号、5,837,008 号、5,769,883 号、5,735,811 号、5,700,286 号、5,679,400 号、5,649,977 号、5,637,113 号、5,591,227 号、5,55

1,954 号、5,545,208 号、5,500,013 号、5,464,450 号、5,419,760 号、5,411,550 号、5,342,348 号、5,286,254 号および5,163,952 号に記載されている。生分解性材料は、米国特許第6,051,276 号、5,879,808 号、5,876,452 号、5,656,297 号、5,543,158 号、5,484,584 号、5,176,907 号、4,894,231 号、4,897,268 号、4,883,666 号、4,832,686 号、および3,976,071 号に記載されている。ヒドロシクロシロキサンを速度制限バリアーとして使用することは米国特許第5,463,010 号に記載されている。ステントの被覆方法は米国特許第5,356,433 号に記載されている。埋め込み可能な器具の生物学的適合性を向上させる被覆は米国特許第5,463,010 号、5,112,457 号および5,067,491 号に記載されている。エネルギー系器具は米国特許第6,031,375 号、5,928,145 号、5,735,811 号、5,728,062 号、5,725,494 号、5,409,000 号、5,368,557 号、5,000,185 号および4,936,281 号に記載されている。そのいくつかが薬剤供給系に用いられてきた磁気的方法は米国特許第5,427,767 号、5,225,282 号、5,206,159 号、5,069,216 号、4,904,479 号、4,871,716 号、4,501,726 号、4,3579259 号、4,345,588 号および4,335,094 号に記載されている。任意の各種層、バリアー組成物および形状を用いた、器具上または器具中の１または２以上の開口部に１または２以上の薬剤を含有する伸長可能な医療器具はShanley et al の米国特許出願公開第2002/0082680に開示されている。本発明の化合物に適用しうるステントの担持方法および材料を開示している米国特許第6,471,979 号も参照。そこに開示された被覆の例としては、ホスホリルコリン、ポリウレタン、セグメンティド(segmented) ポリウレタン、ポリ－Ｌ－乳酸、セルロースエステル、ポリエチレングリコールおよびポリリン酸エステル、さらにコラーゲン、ラミニン、ヘパリン、フィブリンおよびセルロースに吸着するその他の天然物質などの天然の担体がある。かかる被覆の使用は化合物を器具からゆっくりと放出させる点で有利である。これは、体の患部が化合物の有効な効果を維持する時間を延ばす。これらの被覆が器具材料と相互作用するやり方および被覆の固有の構造は、拡散バリアーを提供し、それにより、捕捉された化合物の放出を制御する。従って、それにより化合物がステントまたは供給器具に担持されるマトリックスまたは被覆は、化合物の遅いまたは速い供給を制御できる。

【０１３４】

他の方法においては、Biocompatibles (LO) PCポリマーのようなホスホリルコリン系被覆などの被覆が用いられる。この被覆は疎水性の成分を含み、これはポリマーのステンレス鋼ステント基体上への初期の接着およびフィルム形成を助け、一方、その他のグループはポリマー内部でのおよびステント表面との両方で架橋を可能にして強固な固定を達成する。このように被覆は、ステントに固く接着し、損傷なしにバルーン膨張に耐えることができる。被覆は、種々の大きさと物理的性質を有する各種分子をPC被覆中に吸収し、制御されたやり方でそれらを放出する。PC被覆は0.1 μｍ 程度に薄くしてよいが、より厚い層も使用できる。LOマトリックスで被覆されたステントを数分間程度、化合物の有機溶剤溶液中に浸漬してもよい。担持のレベルは、化合物溶液の濃度により制御できる。溶液から除去後、使用の準備をする前に短時間被覆を乾燥させる。例えば、WO 01/00109 、01/01957、01/52951、02/55121および02/55122参照。

【０１３５】

本発明のラパログをステントと共に用いることは、例えばその他の薬剤、特にラパマイシンの供給のために使用される方法および材料を、例えば前記文献および米国特許第5,516,781 号、6,153,252 号、5,665,728 号、5,646,160 号、5,563,146 号および5,516,781 号、並びに、公開された国際特許出願WO 01/01957 、01/49338、01/87263、01/87342、01/87372、01/87373、01/87374、01/87375および01/87376に開示されたような器具を用いて適用することによりなしうる。本発明のラパログは、ステントの設計および薬剤によるステントの被覆、析出、層形成またはその他の方法での担持のための方法および材料のすべての種類にわたって広く適合する。かかる医療器具に本発明のラパログを担持すること、本発明のラパログで担持した医療器具、およびかかるラパログを担持した器具をレシピエントの血管またはその他の内腔に挿入することも本発明に包含され、実施者に利用できる各種マトリックス、ポリマー、バリアーをも含む。実施の際、材料 (例、溶剤、ポリマー

、バリアー層、マトリックスなど）および正確な方法の選択は、化合物の選択に応じて、通常の実験を用いて最適化されうる。すなわち、ステント設計または組成物、溶剤、共溶剤、ポリマー、共重合体、被覆、バリアー、薬剤担持方法、濃度、時間もしくは温度の範囲などの望ましい最適の選択は、通常の実施を用いるある例において明らかになるであろう。

【０１３６】

以下に、薬剤用途、処方、用量および投与についてさらに説明する。

本明細書の説明において、特に指定がないかぎり、以下の情報および定義が適用される。さらに、２つの出現が同じまたは異なり得る（例えばＲおよびＲ’）ことを単に示すためのスラッシュ記号やダッシュの使用に気付く場合があるかもしれないが、特に指定がないかぎり、官能基の出現はすべて独立に選択される。本明細書に開示された化学構造中またはそれに関する原子の番号は、式１に示した番号付与のシステムに関連する。また、追加の定義および指示情報についてはWO 01/14387 の15～18頁が参照され、以下が補足される。

【０１３７】

ここで用いた「脂肪族」なる用語は、飽和と不飽和（しかし、非芳香族）の両方、直鎖（即ち、非分岐）、分岐、環式、または多環式の非芳香族炭化水素部分を包含し、これは１または２以上の官能基で任意に置換されていてもよい。特に明記しなければ、アルキル、他の脂肪族基、アルコキシおよびアシル基は、好ましくは１～８、多くの場合１～６の連続脂肪族炭素原子を含有する。従って、代表的な脂肪族基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 -CH_2-シクロプロピル、アリル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、 tert-ブチル、シクロブチル、 -CH_2-シクロブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、 tert-ペンチル、シクロペンチル、 -CH_2-シクロペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、シクロヘキシル、 -CH_2-シクロヘキシル部分等が挙げられ、これらはやはり１または２以上の置換基を有していてもよい。

【０１３８】

「脂肪族」なる用語は、かくして、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル部分を包含する意味である。

ここで用いた「アルキル」なる用語は、直鎖、分岐鎖および環式の全てのアルキル基を含む。同様の規定が「アルケニル」、「アルキニル」等の他の一般用語にもあてはまる。さらに、ここで用いた「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」等は、置換と非置換の両方の基を包含する。

【０１３９】

「アルキル」なる用語は、炭素数が通常は１～８、好ましくは１～６の基を意味する。例えば、「アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル等を意味することができる。適当な置換アルキル基としては、これらに限られないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、ベンジル、置換ベンジル等が挙げられる。

【０１４０】

「アルケニル」なる用語は、炭素数が通常は２～８、好ましくは２～６の基を意味する。例えば、「アルケニル」は、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2,3-ジメチル-2- ブテニル等を意味することができる。「アルキニル」なる用語も、炭素数が通常は２～８、好ましくは２～６の基を意味し、例えば、これらに限られないが、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、3-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

【０１４１】

ここで用いた「シクロアルキル」なる用語は、具体的には炭素数が３～７、好ましくは

３～10の基を意味する。適当なシクロアルキルとしては、これらに限られないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、これらは、他の脂肪族またはヘテロ脂肪族またはヘテロ環式部分の場合と同様に、任意に置換されていてもよい。

【０１４２】

ここで用いた「ヘテロ脂肪族」なる用語は、炭素原子の代わりに、例えば酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素原子を１または２以上含有する脂肪族部分を意味する。ヘテロ脂肪族部分は分岐、非分岐または環式でよく、モルホリノ、ピロリジニル等のヘテロ環基も包含する。

【０１４３】

ここで用いた「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」（「heterocyclyl」「heterocyclic」）なる用語は、５～14、好ましくは５～10の構成員を有し、１または２以上、好ましくは１～４の環炭素がそれぞれ、Ｎ、ＯまたはＳなどのヘテロ原子で置換されている非芳香環系を意味する。ヘテロ環の限定されない例としては、3-1H- ベンズイミダゾール-2- オン、(1- 置換)-2-オキソ- ベンズイミダゾール-3- イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタリミジニル、ベンゾキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾキソラニル、ベンゾチオラニルおよびベンゾチアニルが挙げられる。ここで用いた「ヘテロ環式」（「heterocyclyl」「heterocyclic」）なる用語の範囲には、非芳香族ヘテロ原子含有環が１または２以上の芳香族または非芳香族の環に縮合した基、例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニル（ここで基または結合点は非芳香族ヘテロ原子含有環上にある）も包含される。「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」（「heterocyclyl」「heterocyclic」）なる用語は、飽和であろうが部分的に不飽和であろうが、任意に置換された環をも意味する。

【０１４４】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」におけるようにより大きい部分の一部として用いた「アリール」なる用語は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルなどの、５～14の構成員を有する芳香環基を意味する。「アリール」なる用語は、任意に置換されていてもよい環も意味する。「アリール」なる用語は、「アリール環」なる用語と交換可能に使用できる。「アリール」はまた、芳香環が１または２以上の環に縮合した縮合多環式芳香環系も含む。有用なアリール環基の制限的ではない例としては、フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、ジアルコキシフェニル、トリアルコキシフェニル、アルキレンジオキシフェニル、ナフチル、フェナントリル、アントリル、フェナントロ等、並びに1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルが挙げられる。ここで用いる「アリール」なる用語の範囲には、芳香環が１または２以上の非芳香環に縮合した基、例えば、インダニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル（ここで基または結合点は芳香環上にある）も包含される。

【０１４５】

ここで用いた「ヘテロアリール」なる用語は、置換されていても非置換でもよく、１または２以上の環を含有してもよい、３～14、通常５～14の炭素原子を有する、安定なヘテロ環およびポリヘテロ環の芳香族部分を意味する。置換基としては前述した置換基のいずれも包含する。代表的なヘテロアリール環基の例としては、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フリル、イソチアゾリル、フラザニル、イソオキサゾリル、チアゾリル等の５員環単環基；ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等の６員環単環基；ならびにベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアント

レニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチエニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、テトラヒドロキノリンシンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の多環式ヘテロ環基が挙げられる（例、Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry を参照）。ヘテロアリール環のさらなる具体例には、２－フラニル、３－フラニル、Ｎ－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル、３－イソキサゾリル、４－イソキサゾリル、５－イソキサゾリル、２－オキサジアゾリル、５－オキサジアゾリル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジル、４－ピリミジル、５－ピリミジル、３－ピリダジニル、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、５－テトラゾリル、２－トリアゾリル、５－トリアゾリル、２－チエニル、３－チエニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、アクリジニル又はベンゾイソキサゾリルがある。ヘテロアリール基はさらに、ヘテロ芳香環が１又は２以上の芳香環又は非芳香環（ここで基又は結合点はヘテロ芳香環上にある）に縮合した基も包含する。例としては、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン及びピリド［３、４－α］ピリミジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」なる用語は、任意に置換されてもよい環も意味する。「ヘテロアリール」なる用語は、「ヘテロアリール環」なる用語又は「ヘテロ芳香族」なる用語と交換可能に用いることができる。

【０１４６】

アリール基（アラルキル、アラルコキシ又はアリールオキシアルキル部分などのアリール部分も包含する）又はヘテロアリール基（ヘテロアラルキル又はヘテロアリールアルコキシ部分等のヘテロアリール部分も包含する）は、１又は２以上の置換基を有していてもよい。アリール又はヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適当な置換基の例としては、ハロゲン、$-YR^2$（即ち、$-R^2$、$-OR^2$、$-SR^2$ 及び$-NR^2R^5$ を含む）、$-Y-C(=O)R^2$、$-Y-C(=O)OR^2$、$-Y-C(=O)NR^2R^5$、$-Y-C(=NR^{2'})NR^2R^5$、$-COCOR^2$、$-COMCOR^2$)、J、－ＣＮ、$-S(=O)R^2$、$-SO_2R^2$、$-SO_2NR^2R^5$、$-NO_2$、$-NR^5SO_2R^2$ 及び$-NR^5SO_2NR^2R^5$ が挙げられる。さらに例示すると、ＹがNR^2 である置換基としては、特に、$-NR^2C(=O)R^5$、$-NR^2C(=O)NR^5$、$-NR^2C(=O)OR^5$ 及び$-NR^2C(=NH)NR^5$ が挙げられる。R^2 及びR^5 置換基自身は置換されてもされていなくてもよい（例えば、R^5 部分の非限定的例としては、クロロメチルやトリクロロメチルなどのアルキルハロ；メトキシエチレなどのアルコキシアルキル；モノ－、ジ－及びトリ－アルコキシフェニル；メチレンジオキシフェニル又はエチレンジオキシフェニル；ハロフェニル；及びアルキルアミノがある）。さらに例示すると、１、２－メチレン－ジオキシ、１、２－エチレンジオキシ、保護ＯＨ（アシルオキシ等）、フェニル、置換フェニル、－Ｏ－フェニル、－Ｏ－（置換）フェニル、ベンジル、置換ベンジル、－Ｏ－フェネチル（即ち、$-OCH_2CH_2C_6H_5$)、－Ｏ－（置換）フェネチル、$-C(O)CH_2C(O)R^2$、$-CO_2R^2$、$-C(=O)R^2$（即ち、R^2 が脂肪族である場合のアシル、R^2 がアリールである場合のアロイル及びR^2 がヘテロアリールである場合のヘテロアロイル）、$-C(=O)NR^2R^5$、$-OC(=O)NR^2R^5$、$-C(=NH)NR^2R^5$ 及び$-OC(=NH)NR^2R^5$ が挙げられる。置換基の例としてはさらに、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ及びハルアルキル基がある。

【０１４７】
脂肪族、ヘテロ脂肪族又は非芳香族ヘテロ環式基は、１又は２以上の置換基を含んでいてもよい。かかる基の上の適当な置換基の例には、アリール又はヘテロアリール基の炭素原子について上で挙げたものがあり、さらに飽和炭素原子に対する以下の置換基がある：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＲ^{2}、＝ＮＮＲ^{2}Ｒ^{5}、＝ＮＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{2}、＝ＮＮＨＣＯ$_{2}$Ｒ^{2} 又は＝ＮＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}。脂肪族、ヘテロ脂肪族又はヘテロ環式基上の置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ又はハロアルキル基が挙げられる。

【０１４８】
芳香族又は非芳香族ヘテロ環のチッ素上の置換基の例には、－Ｒ^{2}、－ＮＲ^{2}Ｒ^{5}、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{2}、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ^{2}、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ^{2}Ｒ^{5}、－Ｃ(＝ＮＲ^{2}')ＮＲ^{2}Ｒ^{5}、－ＣＯＣＯＲ^{2}、－ＣＯＭＣＯＲ^{2}、－ＣＮ、－ＮＲ^{5}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2} 及び－ＮＲ^{5}ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{2}Ｒ^{5} がある。

【０１４９】
脂肪族基又はフェニル環上の置換基の例には、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ又はハロアルキルが挙げられる。

【０１５０】
置換基又は変形の組み合わせも、かかる組み合わせが、安定又は化学的に可能な化合物を生じるのであればさしつかえない。安定な化合物又は化学的に可能な化合物とは、少なくとも１週間、湿気又はその他の化学的に反応性の条件がない状態で、４０℃以下の温度で保持した場合に、実質的に変化しない化合物である。

【０１５１】
本発明のある種の化合物は、互変異性体の形態で存在してもよく、本発明は特に指定がない限り、それらの化合物のすべての互変異性体の形態も含む。
特に記載がない場合、ここに示した構造は、その構造のすべての立体化学的形態、即ち、各不斉中心に対するＲ及びＳ形態を含むことも意味する。従って、本発明化合物の単一立体化学的異性体、及び鏡像異性体及びジアステレオ異性体の混合物は本発明の範囲内に包含される。このように、本発明は、実質的にその他の異性体を含まない各ジアステレオマー又は鏡像異性体（モル基準でその他の立体異性体を＞90%、好ましくは＞95%含まない）、及びかかる異性体の混合物（本明細書の化学構造では、波線、即ち式１の43及び28位の波線はＲ又はＳの向きを示す）を含む。

【０１５２】
特に記載がない限り、ここに示した構造は１又は２以上の同位元素に富む原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換、又は13Ｃもしくは14に富む炭素による炭素の置換を除き、本構造を有する化合物は本発明の範囲内である。

【０１５３】
ここに記載したＪＱＡ含有ラパログ（即ち、43-JQA含有ラパログ）は、43位以外の位置で０、１、２、３、４、５、６もしくは７（又は８以上）の置換基部分又は官能基に関してラパマイシンの対応する43-JQA含有誘導体と異なっていてもよい。本発明の一つのクラスのラパログは、ラパマイシンに対してその他の変更のない、即ち、43位のJQA 変更以外のJQA 含有ラパログを包含する。別のクラスは、特に、C7、C13 、C14 、C24 、C28 及びC30 位の任意の１、２、３、４、５、又は６すべてにおいてさらに変更を有するJQA 含有ラパログを包含する。ラパログ構造における変更は、多数の既知のラパログについて知ら

れており（例えば、WO 99/36553 、表III 、及び Liberies et al.,1997, Pro. Natl Acad Sci USA 94: 7 825 －7830及び以下参照）、本発明に容易に応用できる。JQA 含有ラパログの設計に用いることができる、ラパマイシンについて既知の変更及び変更の組み合わせに関する情報についてはWO 01/14387(既に、ここに参照文献として援用）、特に24～30頁も参照。

【０１５４】

本発明の方法を実施するのに特に興味あるJQA 含有ラパログの１つのサブセットは、R^{C7a} がＯＭｅ以外の部分（またはその薬学的に許容される誘導体）であるものである。このサブセット（「C7 JQA含有ラパログ」）は、R^{7a}及びR^{7b} の一方がＨであり、他方が－R^{A} 、－Ｚ－R^{A} 、－Ｚ－(ＣＯ)R^{A} 、－Ｚ－(ＣＯ)ＺR^{A} 、－ＮR^{A}Ｓ$O_2$$R^{A}$ 及び－ＮＳ$O_2$$R^{A}$ （ここでＺは独立にＯ、Ｓ又はＮR^{A} である）から選択された化合物を包含する。このサブセットの例は、以下の基から選択されたＣ７置換基を有するＪＱＡラパログである：アリール；ヘテロアリール；アリール、ヘテロアリールもしくはベンジルエーテル；及び－ＮＨ(ＣＯ)ＯR^{A} 、－ＮＨ(ＣＯ)R^{A} 、－ＮＨ(SO_2)R^{A} 又は－ＮＨ(SO_2)ＮＨR^{A} （ここでR^{A} は置換もしくは非置換低級アルキル、例えば、メチル、エチル、ｉＰｒ、ブチル、ベンジル等、又は置換もしくは非置換フェニル（例、ｐ－トリル））。このサブセットのある態様においては、R^{7a}及びR^{7b}は独立に以下の基から選択される: Ｈ；置換もしくは非置換の２～８個の炭素の直鎖、分枝もしくは環状のアルケニル、アルコキシルもしくはアルキルメルカプト；及び置換もしくは非置換アルール、ヘテロアリール、アリールオキシもしくはヘテロアリールオキシ、アリールメルカプトもしくはヘテロアリールメルカプト。このサブセットの化合物には、特に、R^{7a}がＨ;(R^{7b}と共に）＝Ｏ；アルコキシ；アルキルメルカプト；アミノ（一級、二級、三級もしくは四級）；アミド；カルバメート；アリールもしくは置換アリール；フェニルもしくは置換フェニル；置換もしくは非置換チオフェニル、フリル、インドリル等の置換もしくは非置換ヘテロアリール；又はベンジルオキシもしくは置換ベンジルオキシである化合物を包含する。本発明方法を実施するのに使用できるC7 JQA含有ラパログの他の例には、R^{7a}及びR^{7b}の一方がＨであり、他方が－ＯＥｔ、－Ｏ－プロピル、－Ｏ－ブチル、－Ｏ$CH_2$$CH_2$－ＯＨ、－Ｏ－ベンジル、－Ｏ－置換ベンジル（例、3-ニトロ、4-クロロ、3-ヨード-4- ジアゾ、3,4-ジメトキシ及び2-メトキシ）、－Ｓ－Ｍｅ、－Ｓ－フェニル、－Ｏ(ＣＯ)Ｍ、アリル、－CH_2Ｃ(Ｍｅ)＝CH_2 、－ＯCH_2－ＣＣＨ、－ＯCH_2－ＣＣ－Ｍｅ、－ＯCH_2－ＣＣ－Ｅｔ、－ＯCH_2－ＣＣ－CH_2ＯＨ又は－2,4-ジメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、フラニル、チオフェン－イル、メチルチオフェン－イル、ピロリル及びインドリルから選択されるものがある。特に興味あるＣ７－変更ＪＱＡ含有ラパログは、置換もしくは非置換芳香族エーテル、置換もしくは非置換ベンジルエーテル又はカルバメート部分をＣ７に有するものである。

【０１５５】

Ｃ７－変更の態様において、Ｃ４３の置換基はどの立体化学的向き（又は異性体の混合物として）に存在してもよい。C7 JQA含有ラパログは、さらに、１、２、３、４、５又は６以上の他の位置で対応するＣ７－変更ラパマイシンから変化してもよい。

【０１５６】

43 JQA－ラパマイシン及びC7 JQA含有ラパログが特に興味あるものである。

本発明の各種方法の実施において特に興味あるJQA-含有ラパログの別のサブセットは、Ｃ２４及びＣ３０の置換基が両方とも（＝Ｏ）以外であるものである。特に興味あるのは、WO 99/36553 に開示されたＣ３０及びＣ２４置換基である。このサブセットは、特に、R^{C30} 及びR^{C24} がＯＨであり、R^{C7a} とR^{C7b} の一方が、WO 01/14387 に記載された任意のＣ７置換基を包含する。ここで指定した位置における任意の置換基を含む、すべての43-JQA含有ラパログが挙げられる。特に興味あるのは、R^{C7a} 及びR^{C7b} の一方が環状脂肪族、アリール、ヘテロ環式もしくはヘテロアリール（場合により置換されていてもよい）である化合物である。このサブセットの範囲内のその他の化合物には、ヒドロキシル基の１、２、３、４又は５つがエピマー化、フッ素化、アルキル化、アシル化又はその他の

方法でエステル、カルバメート、カーボネートもしくは尿素形成を介して変更されている化合物がある。例えば、化合物の例には、Ｃ２８及びＣ３０のヒドロキシル基がアルキル化、アシル化又はカーボネート形成により結合されているJQA 含有ラパログがある。

【０１５７】

特に興味あるJQA 含有ラパログの別のサブセットには、WO 99/36553 に開示されているような、JQA 含有ラパログ分子中の別の箇所に追加の変更を有して、又は有さずに、Ｃ１３及びＣ２８の一方又は両方にＦを含有するモノ及びジフルオロ-JQA含有ラパログがある。

【０１５８】

興味あるJQA 含有ラパログの別のサブセットは、やはりラパマイシンに対して別の位置に１又は２以上のその他の変更を有し、又は有さずに、＝Ｏ以外であるＲ^{C24} を有する。

興味ある他のJQA 含有ラパログには、Ｒ^{C14} がＯＨであるものが包含される。

【０１５９】

さらに、本発明は、ラパマイシンの１、２、３、４、５又は６位における炭素－炭素二重結合の１又は２以上が、単独で、あるいは分子中の他の箇所、例えばＣ７、Ｃ１３、Ｃ２４、Ｃ２８および／またはＣ３０の１又は２以上における変更との組み合わせで、飽和しているJQA 含有ラパログを包含する。ここに開示された化合物のいずれにおいても、当分野で既知方法を用いて、Ｃ３、Ｃ４二重結合がエポキシ化されていても、Ｃ６メチル基が－CH_2 ＯＨ又は－CH_2 ＯＭｅで置換されていても、Ｃ４２メトキシ部分が脱メチル化されていてもよいことも理解されるべきである。

<u>合成指針</u>

発酵および完全合成によるラパマイシンの製造は既知である。発酵生成物として多数のラパログを製造することも知られている。そのようなラパログとしては、とりわけ、ラパマイシンの特徴的なシクロヘキシル環またはピペコラート環に別の部分を有するラパログ、ならびにＣ７－デスメチルラパマイシン、Ｃ29－デスメチルラパマイシンおよびＣ29－デスメトキシラパマイシンが挙げられる。

【０１６０】

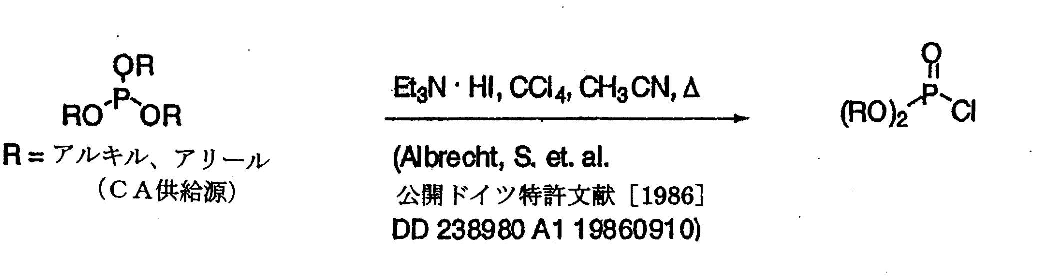
ラパマイシンおよび構造的に関連するマクロライド類の各種の化学的変換を行う方法および材料は本技術分野で公知である。ラパマイシンおよび各種ラパログの多くのこのような化学的変換が、WO/014387 の表１に列挙した特許文書に開示されており、これらが本発明の実施において適用しうる化学合成ならびに生成物の回収、精製および処方の技術分野の技術および知識レベルを例示するものとなる。所望のラパログを製造するのに採用できるいくつかの代表的な変換および／または参考文献を次に例示する。

【０１６１】

【表１】

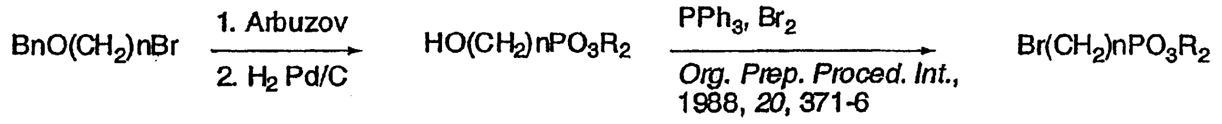
変更する環位置	参考文献
Ｃ７	Luengo, et al. JOC 59, 6512(1995); Chem & Biol. 2(7) 471-481 (1995)
Ｃ-14	Schubert, et al. Angew Chem Int Ed Engl 23, 167 (1984)
Ｃ-20	Nelson, 米国特許5,387,680
Ｃ-24	米国特許5,373,014; 5,378,836 Lane, et al. Synthesis 1975, p.136
Ｃ-30	Luengo, et al, Tet. Lett. 35, 6469 (1994)

【０１６２】
ラパマイシンのフッ素化エステル、アミドエステル、カルバミン酸エステル、アミノエステル、スルホン酸エステルおよびスルファミン酸エステル、並びにスルホニルカルバミン酸エステルの調製に関する材料および方法については、米国特許第5,100,883 号、5,118,677 号、5,118,678 号、5,130,307 号、5,177,203 号および5,194,447 号も参照。
【０１６３】
さらに、ラパマイシンの28- エピラパマイシンへの変換は、例えばWO/014387 に記載のようにして容易に実施できる。この文献はまた、ラパマイシンのその他の多数の既知の化学的変換を行う材料および方法を明らかにしている。そこに引用された文献および米国特許出願2001/0010920号も参照。28- エピラパマイシンを、本発明の実施においてラパマイシンの代わりに使用して、本開示に従い43位で変更された対応する28- エピラパログを提供しうる。
【０１６４】
同様に、24および30位の一方または両方におけるケトンの還元は、例えばラパマイシン自体に従来使用された方法などの既知の方法を用いて行うことができるが、ここに開示されたC-43ラパログに適用して、本開示に従い43位で変更した、対応する24- ヒドロキシル、30- ヒドロキシルまたは24,30-テトラヒドロラパログを提供しうる。
【０１６５】
また、43-JQA- ラパログの製造において中間体として使用するためのラパログ類は、例えば、Katz et al, WO 93/13663 およびCane et al, WO 9702358に記載されるような指示された (directed) 生合成により製造することも考えられる。更なる生物学的方法については、Khaw et al, 1998, J.Bacteriology 180(4):809-814 も参照。
【０１６６】
本発明のラパログは、ここに提示した開示により説明されるような本技術分野で公知の方法および材料を利用することにより当業者が製造することができる。例えば、方法および材料は上に引用した文書中に説明または参照されている既知の方法から適用することができ、該文書の全内容をここに援用する。追加の説明および例示は、実施者に対する例示および更なる説明として本明細書に提示されている。この技術分野の通常の知識を持つ化学者であれば、以上の説明に容易に変更を加える（例、合成中に敏感部分に適当な保護基を付加した後、必要または望ましくなくなった場合に保護基を脱離する）ことができ、また他の合成手法を容易に決定できることは理解されよう。
【０１６７】
実施者にとって非常に興味ある別のいくつかの変換を、記載のC-43リン含有ラパログの製造のための試薬の調製を含み、以下に示す。
ジアルキル／ジアリールクロロホスフェートの製造
【０１６８】
【化５７】



【０１６９】
アルキルハライドホスホネートの製造
【０１７０】

【化５８】



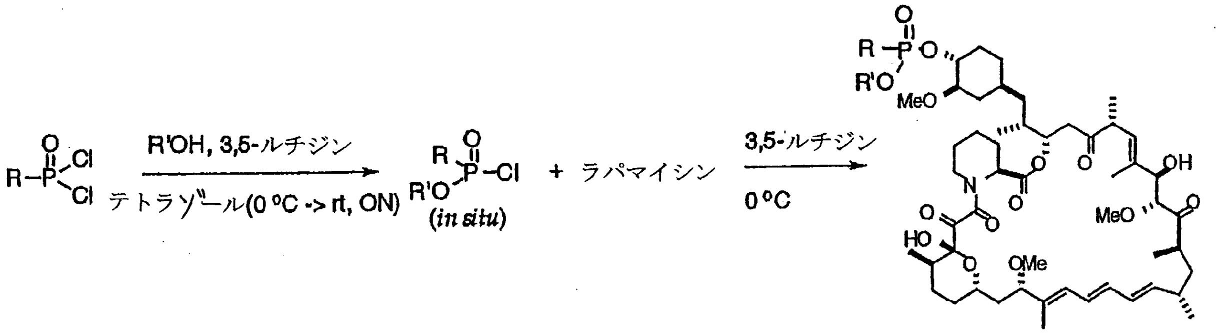
【０１７１】

本発明のある種のラパログを製造するための前述の種類の試薬を用いる経路の例を以下に示す。

経路Ｉ（２工程、ワンポット）

【０１７２】

【化５９】

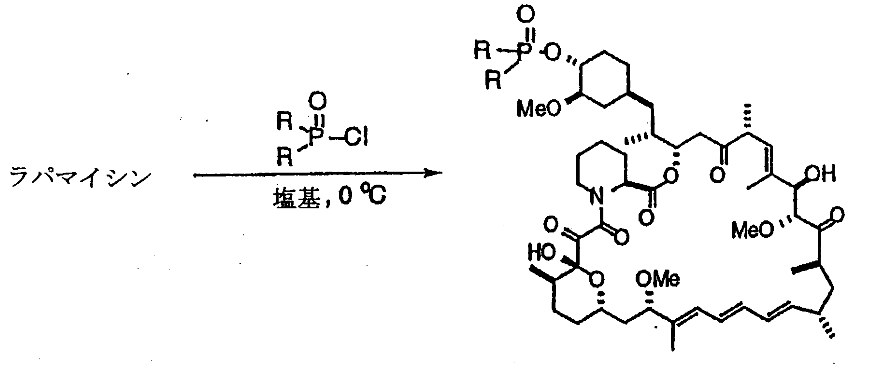


【０１７３】

経路II（１工程）

【０１７４】

【化６０】



【０１７５】

本発明の化合物の合成は、上記に示すような、塩化ホスホリルなどの望ましい部分「Ｊ」の活性型（例、（Ｒ）（ＲＯ）Ｐ－Ｃｌ又はＲＲ’Ｐ（＝Ｏ）－Ｃｌ等）の調製、及びその試薬とラパマイシン（又は適当なラパログ）との、望ましい生成物を生成する条件下での反応（生成物は次いで残存反応物質及び何らかの望ましくない副生物から回収される）をしばし包含する。保護基を、慣用の方法及び材料を用いて適切に選択、付加及び除去することができる。

<u>本発明化合物の精製</u>

ラパマイシン及び各種ラパログを精製するための多様な材料と方法が科学文献及び特許文献において報告されており、ここに開示するラパログの精製に応用できる。BIOTAGE 包装カートリッジ系を用いたフラッシュクロマトグラフィーが特に効果的であった。典型的

プロトコルが以下の実施例において開示される。

本発明化合物の物性化学的特性決定

ラパログの同定、純度及び化学／物理学的特性は、ＨＰＬＣ、質量スペクトル分析、Ｘ線結晶学及びＮＭＲ分光分析を包含する既知の方法及び材料を用いて決定又は確認できる。３秒の典型的緩和遅延を用いて得られる高解像１D^{1} H及び^{31}Ｐ ＮＭＲスペクトルが、逆相ＨＰＬＣ分析（分析カラム、粒度３μ、孔径120 オングストローム、50℃まで温度調整、５０％アセトニトリル、５％メタノール及び４５％水（すべて体積％）の移動相、例えばイソクラティック(isocratic) 溶出系、生成物の溶出及び不純物ピーク、次いで280 nmでのＵＶ検出）と同様、有用であることが分かった。

【０１７６】

順相ＨＰＬＣも、特に、残存ラパマイシン又はラパログ副生物のレベルを評価するのに使用できる。残存溶剤、重金属湿気及び汚染微生物の存在は慣用の方法を用いて評価しうる。

本発明化合物の生物学的特性決定

ラパログの生物学的特性は、例えばFKBP12への結合、Ｔ細胞増殖の阻害、抗真菌活性、in vitroもしくは in vivoでの抗腫瘍活性（例、in vitroおよび／または in vivoでの１又は２以上のガン細胞系に対する）、免疫抑制活性、及びFKBP及びFRAP含有融合タンパク質に基づく3-ハイブリッドアッセイにおける活性を測定するアッセイを包含する、既知の方法及び材料を用いて決定しうる。かかる多くのアッセイの例はSorbera 等，Drugs of the Future 2002、27(1):7-13（ここに参照文献として援用される）に開示又は言及されている。

【０１７７】

次のものはFKBP12に対するラパログの結合に関して特に興味深いであろう。

結合特性、アッセイ

ラパマイシンはヒトタンパク質のFKBP12に結合し、hFKBP12 およびFRAP (酵母タンパク質TOR1およびTOR2のヒト対応物) と３成分会合体(tripartite complex)を生成することが知られている。ラパログは、それらのヒトFKBP12に結合する能力ならびに／またはヒトFKBP12およびヒトFRAP (もしくはそのFRB ドメインを含有する融合タンパク質もしくはフラグメント) と３成分会合体を生成する能力に関して特性決定(characterization)し、ラパマイシンと比較することができる。WO96/41865 (Clackson等) を参照。その出願は、ある化合物がヒトFKBP12と結合する能力またはそれぞれヒトFKBP12およびヒトFRAPのFRB ドメインを含有するタンパク質と３成分会合体を形成 (即ち、「ヘテロ二量体化」) する能力を定性化するのに使用することができる各種の材料および方法を開示している。このようなアッセイとしては蛍光偏光アッセイによる結合の測定が挙げられる。別の有用なアッセイ法として、あるラパログが３成分会合体を生成する能力を、その化合物の存在下で遺伝子工学処理した哺乳類細胞が産生するリポーター遺伝子産物の観察レベルとの相関により間接的に測定する、細胞に基づく転写アッセイがある。同様の細胞に基づくアッセイは遺伝子工学処理した酵母細胞でも実施できる。例えば、WO 95/33052(Berlinら) を参照。

【０１７８】

本発明のラパログが生理学的に許容され（即ち、使用されるべき細胞又は生物に対して過度の毒性をもたない）、動物に経口又は非経口で投与でき、および／またはある特定の用途について必要なように、細胞膜又はその他の膜を通過できることがしばしば好ましいであろう。

【０１７９】

例えば、抗真菌の用途、又は遺伝子工学処理された生物学的スイッチの引き金を引くためなどのいくつかの場合には、好ましいラパログは、ヒトの対応結合タンパク質よりも優先的に変異又は真菌性結合タンパク質に結合するものである。変異結合タンパク質の例としては、Phe36 が異なるアミノ酸（好ましくはバリン又はアラニンなどのかさ高さの少ない側鎖を有するアミノ酸）で置換されたヒトFKBPがあるが、これに限定されない。例えば、かかる化合物は、任意の科学的に有効であるか、又はこの分野で認められたアッセイ方

法論により測定して、ヒトFKBP12に結合するよりも少なくとも１桁強く変異FKBPに優先的に結合でき、そしてある場合には、ヒトFKBP12に結合するよりも２、または３もしくは４桁以上強く変異FKBPに結合しうる。

【０１８０】

本発明の各種ラパログの、ヒトFKBP12、その変異物又は他のイムノフィリンタンパク質に関する結合親和性は、FKBPの場合に用いられる既知の方法の応用により決定しうる。例えば、実施者は、本発明の化合物が、既知のリガンドの興味あるタンパク質への結合と競合する能力を測定できる。Sierkierka et al.,1989、Nature 341,755－757 参照（試験化合物は標識されたFK506 誘導体のFKBPへの結合と競合する）。

【０１８１】

特に興味ある本発明のある種のラパログは、ヒトFKBP12、上記したその変異物、又は該FKBPドメインを含有する融合タンパク質へ、直接的結合測定（例、蛍光消失）、競合的結合測定（例、FK506 に対する）、FKBP酵素活性（ロタマーゼ）の阻害、又はその他のアッセイ法により測定して、約200 nM以下、より好ましくは約50nM以下の、さらにより好ましくは約10nM以下の、さらにより好ましくは約１nM以下のKd値で結合する。

【０１８２】

既知の競合的結合FPアッセイはWO 99/36553 及びWO 96/41865 に詳しく記述されている。このアッセイは、例えばFK506 などの標識されたFKBPリガンドと競合してFKBPタンパク質に結合するその能力を反映するある化合物に対するIC50値のin vitro測定を可能にする。

【０１８３】

本発明化合物の１つの興味深いクラスは、あるFKBPドおよびリガンド対、例えばヒトFKBP12、または10以下の、好ましくは１～５のアミノ酸置換を有するその変形物に対して、1000nM、好ましくは300 nM、より好ましくは100nM 、さらにより好ましくは10nMよりも良好な競合結合FPアッセイ(例、フルオルセイン化FK506 標準物を用いた) におけるIC50値を有する。

【０１８４】

ラパログのキメラタンパク質を多量体化しうる能力は、かかる多量体化により引き起こされる事象の発生を測定することにより、細胞に基づくアッセイにおいて測定しうる。例えば、１または２以上のFKBPドメインおよび１または２以上のエフェクタードメインドを含む第１のキメラタンパク質をコードするDNA 、並びにFRB ドメインおよび１または２以上のエフェクタードメイン（多量体化により生物学的反応を発動しうる）を含む第２のキメラタンパク質をコードするDNA を含有し、かつ発現しうる細胞を使用できる。キメラタンパク質の多量体化に応答性である調節要素（すなわち、プロモーター）の転写制御下にさらにレポーター遺伝子を含有する細胞を使用するのが好ましい。例示の成分の設計および調製、並びにこのように遺伝子工学操作された細胞における使用は、WO 99/36553 およびWO 96/41865 、並びにここおよび上記部分で述べたその他の国際特許出願に記載されている（細胞および動物を興味あるラパログに応答性とする核酸の設計、集合および供給に関するさらなる指針、並びにかかる系の適用に関するさらなる指針についてはWO 99/10510 参照）。細胞は培養により増殖させるか維持する。ラパログを培地に添加し、適宜培養期間（遺伝子発現および分泌を可能にする期間、例えば数時間または一晩）の後、レポーター遺伝子の存在を測定する。陽性の結果、即ち、多量体化はレポーター遺伝子産物の出現により観察されるように、レポーター遺伝子の転写と関連する。レポーター遺伝子産物は簡便に検出しうるタンパク質（例、ELISA)であっても、簡便に検出しうるタンパク質（例、着色）の産生を触媒しうるものでもよい。かかるアッセイを行うための適当な細胞系を製造する材料および方法はこの項において上記で引用した国際特許出願に開示されている。典型的に使用される標的遺伝子には、例えば、SEAP、 hGH、β－ガラクトシダーゼ、グリーン蛍光タンパク質およびルシフェラーゼがあり、そのための簡便なアッセイが商業的に利用可能である。

【０１８５】

かかるアッセイを行うことにより、実施者は所望のIC50値及び／又は結合特性を有するラパログを選択することができる。競合結合FPアッセイにより、所望のIC50値及び／又はFK506 などの、対象に対して変異FKBPまたは野生型FKBPに結合優先性を有するラパログを選択することができる。

用途

本発明のラパログは、例えば、所望遺伝子の転写の調節可能な活性化、標的遺伝子の欠損、アポトーシスの作動、または他の生物学的事象の発動を、培養で増殖中の遺伝子工学操作された細胞中または遺伝子治療用途を含む完全生体中で行うために、WO 94/18317 、WO 95/02684 、WO 96/20951 、WO 95/41865 、WO 99/36553 およびWO 01/14387 に記載されたように使用することができる。さらに、本発明のある種の化合物は、慣用のアッセイ法を用いて定量および比較しうるように、免疫抑制性及び／もしくは抗がん性及び／もしくは抗炎症活性及び／もしくは増殖抑制及び／もしくは抗真菌活性を有し、並びに／又は胸腺細胞の増殖をin vitroで抑制する。従って、これらの化合物は、臓器もしくは組織移植拒絶；狼瘡、リューマチ様関節炎、糖尿病および多発性硬化症などの自己免疫疾患；真菌感染症；炎症性疾患（乾癬、湿疹、脂漏、炎症性腸疾患、および喘息、慢性閉塞性疾患、気腫、気管支炎などの肺の炎症；高増殖性血管性疾患、（ 例、血管ステントの導入後の再狭窄）（例えば、Sousa et al, Circulation, 2001, 103:192-195 参照）；結節性硬化症などの症候群 （Kwaitkovski et al, Human Molecular Genetics, 2002, vol 11, No.5, 525-534 頁参照）およびある種のがん（例、乳がん、前立腺、卵巣、肺、膵臓、結腸、頭部および頸部のがん、脳のグリア芽腫もしくはそのかのがん、黒色腫および子宮頸がん）、特にPTEN欠損腫瘍、（ 例えば、Neshat et al, PNAS 98(18):10314-10319; Podsypanina et al, PNAS 98(18):01320-10325; Mills et al PNAS 98(18):10031-10033; Hidalgo et al, Oncogene (2000)19, 6680-6686)参照）の治療および抑制に有用である。本発明のある種の化合物は、破骨細胞機能を阻害する能力のために興味があり、骨粗鬆症、特に閉経前後またはその後の症状と関連した骨粗鬆症などの消耗性骨疾患の患者の治療に有用であろう。ページェット病、骨の新生物と関連した高カルシウム血症およびその他の種類の骨粗鬆症と関連障害、例えば（これらに限定されないが）、退行性骨粗鬆症、I型、即ち閉経後骨粗鬆症、II型、即ち老人性骨粗鬆症、若年性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、内分泌異常、甲状腺亢進、性腺機能低下、卵巣無発育、ターナー症候群、副腎皮質亢進症またはクッシング症候群、上皮小体亢進症、骨髄異常、多発性骨髄腫および関連障害、全身性肥満細胞症、散在性がん腫、ゴーシェ病、結合組織異常、骨形成不全症、ホモシスチン尿症、エーラースーダンロス症候群、マリファン症候群、メンケス症候群、不動化（immobilization）もしくは無重力感、ズーデック萎縮、慢性閉塞性肺疾患、ヘパリン長期投与および抗痙攣薬の長期摂取、を有するまたはそのリスクのある患者の治療のための、本発明化合物の投与もまた考えられる。

【０１８６】

これらの用途のいくつかはさらに以下で説明する。

１．調節された遺伝子治療

多くの例において、治療用遺伝子のスイッチを随意にオンおよびオフにする能力、およびその発現レベルを測定する能力は治療効果にとって重要である。本発明は特に、ヒト遺伝子治療に関連して治療用標的遺伝子の調節された発現を達成するのに非常に適している。一例として、一対の融合タンパク質（一方はタンパク質FRAPの少なくとも１つのFKBP：ラパマイシン結合（FKBP:rapamycin binding）ドメイン（FRB ドメイン）を含有し、他方は少なくとも１つのFKBPドメインを含有する）、この融合タンパク質を二量体化しうる本発明のラパログ、および標的遺伝子構築物を用いる。融合タンパク質の１つは、DNA-結合ドメイン、好ましくは異種エフェクタードメインとして上記Pomerantz 等に記載の複合DNA-結合ドメインを含む。第二の融合タンパク質は、異種エフェクタードメインとして転写活性化ドメインを含む。本ラパログは両方の融合タンパク質に結合して効果的にそれらを架橋することができる。これらのキメラタンパク質をコードし、かつ発現を指示しうるDNA 分子を、遺伝子工学操作すべき細胞中に導入する。また、細胞中には、DNA-結合ドメイ

ンが結合しうるDNA 配列に連結した標的遺伝子も導入する。この遺伝子工学操作された細胞、またはその子孫をラパログに接触させる（動物または患者に投与することにより）と、転写因子複合体の集合、従って、標的遺伝子の発現が生じる。類似の成分の設計および使用が、PCT/US93/01617およびWO 96/41865 (Clackson et al)に開示されている。実際には、標的遺伝子発現のレベルはキメラ転写因子複合体の数または濃度との相関関係があるはずであり、これは次にラパログ濃度との相関関係があるはずである。（ラパログの）用量－応答性遺伝子発現が典型的に観察される。

【０１８７】

本ラパログは、所望のようにレシピエントに投与して、標的遺伝子の転写を活性化することができる。ラパログの結合親和性、所望の応答、投与の方法、ラパログ及び／又は標的遺伝子mRNAの生物学的半減期、存在する遺伝子工学操作された細胞の数に応じて、各種プロトコルが使用できる。本ラパログは、非経口または経口を含む各種経路で投与できる。投与回数は上記因子により異なるであろう。本ラパログは、丸剤、散剤または懸濁液として経口的に、口腔内、舌下、吸入、または血管内、腹腔内、筋肉内、皮下もしくは関節内注射により投与できる。ラパログ（および単量体アンタゴニスト化合物）は各種投与経路用の当分野で周知の慣用の方法および材料を用いて処方できる。正確な用量および投与の特定の方法は、上記因子に応じ変動し、担当の医師またはヒトまたは動物の健康管理提供者により決定されるであろう。ほとんどの場合、投与の方法は経験的に決定されるであろう。

【０１８８】

ラパログによる転写活性化が逆転又は終了されるべき場合には、ラパログの投与を終了する。さらに、所望により；ラパログと競争しうるモノマー化合物を投与してもよい。このように、逆方向の反応又は治療効果の終了を望む場合、二量体化剤に対する拮抗剤を慣用の方法で、特に迅速な逆転が望まれる場合は血管内へ投与することができる。ああるいは、リガンド結合ドメインと共に不活化ドメイン（又は転写サイレンサー）が存在するようにすればよい。

【０１８９】

別の方法では、細胞を、上述のようにFRB 及びFKBPドメインを含有するが、DNA 結合ドメインまたは転写活性化ドメインの代わりに細胞性シグナリングドメインを含有する、一対のキメラタンパク質を発現するように遺伝子工学操作する。集合、即ち二量体化もしくはオリゴマー化すると、細胞死、増殖又は分化を引き起こすシグナリングドメインは既知である。この方法では、遺伝子工学操作された細胞又はそれらを含有する生物体において、細胞シグナリング（即ち、細胞死、増殖又は分化）のラパログ媒介調節が可能となり、これは、本発明のラパログの使用にも適用できる。国際特許出願PCT/US94/01617及びPCT/US94/08008参照。

【０１９０】

発現の特定レベルの維持が、長期間（例、約２週間超）にわたって望まれる場合、または、長期（例、２週間以上）の間隔で、短期間、個々のまたは反復用量のラパログで繰り返し治療する場合に、ある用途に対するラパログの詳しい用量は、治療用量モニタリングに用いる操作に従って決定することができる。時間－発現レベルの関係を得て、治療の反応を観察するために、予め決めた範囲内の用量のラパログが与えられ応答が監視されるであろう。その期間の間に観察されたレベルと治療反応に応じて、その反応後に、次回はより多い又は少ない用量を与えることができる。この過程は、治療範囲内の用量を得るまで繰り返されるであろう。ラパログが長期投与される場合、ラパログの維持量が一旦決定されると、次に、細胞系が適切な応答と発現産物のレベルを供給していることを確かめるために、長期間隔でアッセイを行うことができる。

【０１９１】

この系は、ラパログに対する細胞の応答、発現の効率及び場合により分泌のレベル、発現産物の活性、患者の詳細な必要性（これは時間及び状況により変化する）、細胞の消失もしくは個々の細胞の発現活性の欠失の結果としての細胞活性の消失速度などの多数の変

化するものに左右されることは理解されるべきである。
２．組み換えタンパク質及びウイルスの製造
商業的及び研究目的のための治療用組み換えタンパク質の製造は、高レベルでタンパク質を発現するように遺伝子工学処理した哺乳動物細胞系を用いて行われることが多い。タンパク質の本来の機能が、異種細胞により一般には行われない翻訳後修飾を必要とする場合には、細菌や酵母よりも、哺乳動物細胞の使用が指示される。
【０１９２】
このようにして商業的に製造されるタンパク質の例には、エリスロポエチン、組織プラスミノーゲンアクチベーター、因子VIII：c などの凝固因子、抗体などがある。この方法でタンパク質を製造するコストは、操作細胞においてなされる発現のレベルに直接関係する。かかるタンパク質の製造における第２の制限は、宿主細胞に対する毒性である。タンパク質発現は、細胞が高濃度に増殖することを妨げ、産生レベルを急激に減少させることがある。従って、調節された遺伝子治療について報告されているように、タンパク質発現を強く制御する能力は、細胞をタンパク質産生の不在下で高濃度に増殖させることを可能にする。最適の細胞濃度に達した後にのみ、遺伝子の発現が活性化され、次いでタンパク質産物が回収される。
【０１９３】
商業用（例、遺伝子治療）及び実験用の組み換えウイルスの製造のための「パッケージング系」の作製及び使用においても同様の問題に直面する。これらの細胞系は、欠損組み換えゲノムを有する感染性ウイルス粒子の集合のために必要なウイルスタンパク質を製造するように遺伝子工学操作される。かかるパッケージング系に依存するウイルスベクターには、レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルスがある。後者の場合には、パッケージング系から得られたウイルスストックの力価は、ウイルスのrep 及びcap タンパク質の産生レベルに直接関係する。しかし、これらのタンパク質は宿主細胞に強い毒性を有する。従って高力価の組み換えＡＡＶウイルスを作製することは困難であることが判明した。本発明は、rep 及びcore遺伝子がここに記載の設計の調節可能な転写因子の制御下に置かれているパッケージング系の作製を可能にすることによって、この問題の解決手段を提供する。パッケージング細胞系を高濃度に増殖させ、ヘルパーウイルスに感染させ、そして組み換えウイルスゲノムでのトランスフェクションを行うことができる。次いで、パッケージング細胞によりコードされるウイルスタンパク質の発現を、二量体化剤の添加により誘導させ、高力価でウイルスの産生を可能にする。
３．生物学的研究
本発明は、標的遺伝子の発現を正確に制御することが望まれる広範囲の生物学的実験に適用できる。これらには、とりわけ(1) 生化学的精製にとって興味あるタンパク質又は RNAの発現；(2) 生物学的機能を評価する目的のための、組織培養細胞（又はin vivo 、操作細胞を介して）における興味あるタンパク質又は RNAの調節された発現；(3) 生物学的機能を評価する目的のためのトランスジェニック動物における興味あるタンパク質又は RNAの調節された発現；(4) 遺伝子の生物学的機能を評価する目的のための、別の調節性タンパク質、リボザイム、又は内在性遺伝子に作用するアンチセンス分子をコードする遺伝子の発現の調節が挙げられる。本発明の成分が応用できるトランスジェニック動物モデル及びその他の用途には、PCT/US95/10591に開示されたものがある。
【０１９４】
本発明はさらに、以下の用途に有用なキットを提供する。かかるキットは、本発明のキメラタンパク質をコードし、かつ発現を指令しうるＤＮＡ作成物を含み（そして上記のような追加のドメインを含んでいてもよい）、そして、調節された遺伝子転写に関連する態様では、キメラタンパク質の多量体化により活性化される１又は２以上の転写制御要素に連結した標的遺伝子を含む標的遺伝子構築物を含んでいる。あるいは、この標的遺伝子構築物は、実施者による所望の標的遺伝子の挿入のためのクローニング部位を含んでいてもよい。かかるキットは、２つの組み換えタンパク質を二量体化し、標的遺伝子の転写を活性化しうる二量体化剤のサンプルを含んでいてもよい。キットは、本発明のラパログを用

いた、薬剤により調節される細胞シグナリング（例、細胞増殖、分化又は死へ導く）を可能にするための細胞又は生物体の遺伝子工学操作のためにも提供されうる。

４．その他のいくつかの薬剤用途

本発明の化合物は、種々のがん細胞系に対する活性を試験され、がん細胞増殖を阻害することが見出され、従って、抗腫瘍薬として有用である。特に、本発明の化合物は、単独で、又は各種がん（例えば、白血病、並びに肉腫及びがん腫を含む固形腫瘍、例えばアストロサイトーマ、前立腺がん、乳がん、小細胞肺がん、卵巣がん）を治療又は抑制するためのその他の薬剤及び／もしくは放射線治療と組み合わせて使用できる。本発明化合物の用途は、例えば、Sorbera et al,「CCI-779 」Drugs of the Future 2002、27(1): 7－13 ; WO 02/4000及びWO 02/13802 に開示されているラパマイシン又はCCI 779 の用途に類似している。本発明の化合物と組み合わせて（本発明化合物の投与前、投与中又は投与後）、がん患者を治療するのに使用できるその他の薬剤の例には、特に、ジロプリム (Zyloprim)、アレムツズマブ、アルトレタミン、アミホスチン、ナストロゾール、前立腺特異的膜抗原に対する抗体 (MLN-591 、MLN-591RL 、MLN2704 など)、三酸化ヒ素、アバスチン(Avastin)™ (もしくはその他の抗VEGF抗体)、ベキサロテン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、グリアデルウエファー (Gliadel Wafer)、セレコキシブ、クロラムブシル、シスプラチン、シスプラチン－エピネフリンゲル、クラドリビン、シタラビンリポソーマル、ダウノルビシンリポソーマル、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デキスラゾキサン、ドセタクセル、ドキソルビシン、エリオットＢ溶液、エピルビシン、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、VP16、エクセメスタン、フルダラビン、5-FU、フルベストラント、ジェムシタビン、ジェムツズマブ－オゾガミシン、酢酸ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イダマイシン、イホスファミド、イマチニブメシレート、イリノテカン (もしくは、MLN576 (XR11576)などの抗体を含む、その他のトポイソメラーゼ阻害剤)、レトロゾール、ロイコボリン、レバミソール、リポソマールダウノルビシン、メルファラン、L-PAM 、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、MLN518もしくはMLN608 (またはflt-3 受容体チロシンキナーゼのその他の阻害剤、PDFG-Rもしくはc-kit)、イトキサントロン、パクリタキセル、ペガデメイス (Pegademase)、ペントスタチン、ポルフィマーナトリウム、リツキシマブ (RITUXAN™)、タルク、タモキシフェン、テモゾラミド、テニポシド、VM-26 、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ (Herceptin™、もしくはその他の抗Her2抗体)、2C4(もしくはHER2媒介シグナリングを妨げるその他の抗体)、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ビノレルビン、またはパミドロナート、ゾレドロナートもしくは別のビスホスホネートがある。

【０１９５】

本発明の化合物は、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、すい臓（膵島細胞）、角膜、小腸及び皮膚の同種移植片、及び心臓弁異種移植片を含む移植組織の拒絶の治療もしくは抑制；移植片対宿主病の治療もしくは抑制；狼瘡、リューマチ様関節炎、糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症などの自己免疫疾患の治療および抑制；乾癬、皮膚炎、湿疹、脂漏、炎症性腸疾患、肺の炎症 (例、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、急性呼吸不全症候群、気管支炎など)、眼のブドウ膜炎などの炎症性疾患；、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫；真菌感染症；再狭窄を含む高増殖性血管性疾患；移植血管性アテローム性動脈硬化症；心臓血管性疾患、脳の血管性疾患、および末梢血管性疾患、例えば冠動脈性疾患、脳血管性疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、非アテローム性動脈硬化症、または免疫により媒介される血管損傷に至る細胞性事象、抑制性発作もしくは多発梗塞性痴呆症による血管壁損傷の治療または抑制にも使用できる。

【０１９６】

免疫抑制剤又は抗炎症剤として使用する場合、本発明のラパログは、１又は２以上のその他の免疫調節剤と共に投与できる。かかるその他の免疫調節剤には、アザチオプリン、コルチコステロイド（プレドニソン及びメチルプレドニソロンなど）、シクロホスファミド、ラパマイシン、シクロスポリンＡ、FK-506、OKT-3 、マイコフェノレート及びATG が

あるが、これらに限定されない。本発明の化合物を、免疫抑制の誘発又は炎症症状の治療のための上記その他の薬剤と組み合わせることにより、所望の効果を達成するのに必要な各薬剤の量を少なくできる。かかる併用治療の基礎は、Stepkowskiにより確立され、彼の結果は、それぞれ治療用量以下の量のラパマイシンとシクロスポリンＡとの併用は心臓同種移植片の生存時間を著しく延ばすことを示した（Transplantation Proc. 23： 507（1991））。本発明のラパログは、例えば、米国特許第5,496,832 号に開示された方法及び材料の適用により、心臓の炎症性疾患の治療のために；例えば米国特許第5,387,589 号に開示された方法及び材料の適用により眼の炎症を治療するために；及び、例えば米国特許第5,286,731 号及び第5,286,730 号に開示された方法及び材料の適用により、免疫炎症性腸疾患及びその他の免疫炎症性疾患を治療するために用いることができる。

【０１９７】
本発明のラパログは、単一有効成分として、血管性疾患（特に、冠状動脈疾患、脳血管性疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、非アテローム性動脈硬化症、免疫媒介血管損傷に至る細胞性事象、発作もしくは多発梗塞性痴呆症による血管壁損傷を含む）を治療又は抑制して、心臓血管、脳又は末梢の血管に利点をもたらすのに使用できるか、あるいは、心臓血管、脳又は末梢の血管に有益な効果をもたらすその他の薬剤と併用して投与することもできる。かかる薬剤には、ACE 阻害剤 (キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、カプトプリル、トランドラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリルおよびエナラプリルなど) 、アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (カンデサルトン、イルベサルタン、ロサルタン、バルサルタンおよびテルミサルタン等) 、フィブリン酸 (fibric acid)誘導体 (クロフィブラート、ジェムフィブロジルなど) 、HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤 (セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンもしくはシムバスタチンなど) 、β－アドレナリン遮断薬 (ソタロール、チモロール、エスモロール、カルテオロール、プロプラノロール、ベタキソロール、ペンブトロール、ナドロール、アセブトロール、アテノロール、メトプロロールおよびビスオプロロールなど) 、カルシウム拮抗薬 (ニフェジピン、ベラパミル、ニカルジピン、ジルチアゼム、ニモジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニソルジピンおよびベプリジルなど) 、抗酸化薬、抗凝固薬 (ワルファリン、ダルテパリン、ヘパリン、エノキサパリンおよびダナパロイドなど) 、またはエストロゲン類を包含するホルモン置換療法に有用な薬剤 (エストロゲン複合体、エチニルエストラジオール、17－β－エストラジオール、エストラジオールおよびエストロピパートなど) が挙げられる。高増殖性およびその他の血管性疾患などの各種疾患の治療のための本発明のラパログの使用に応用しうる方法および材料については、例えば、米国特許第5,288,711 号およびWO 01/97809 参照。

【０１９８】
本発明の化合物は、神経栄養薬としても使用でき、特に、神経細胞の再生及び機能回復の促進、及び神経突起の伸長の刺激に有用であり、従って、各種神経病理学的状態、例えば、物理的損傷により生じる末梢神経及び中枢神経系への損傷（例、脊髄損傷及び外傷性、座骨もしくは顔面の神経の障害もしくは損傷）、疾患（例、糖尿病性神経障害）、ガン化学療法（例、ビンカアルカロイド及びドキソルビシン）、発作に伴う脳損傷及び発作に伴う虚血、並びに神経病学的障害 (限定されないが、例えば、神経変性に伴う神経障害的および神経学的疾患、例えば、三叉神経症、舌咽神経症、ベル麻痺 (顔面神経麻痺) 、重傷筋無力症、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、進行性筋萎縮症、進行性延髄遺伝性筋萎縮症、ヘルニア様、破裂もしくは椎骨の椎間板症候群、頚椎症、叢症、胸郭出口破壊症候群、鉛、アクリルアミド類、γ - ジケトン類 (シンナー遊び神経障害) 、二硫化炭素、ダプソン、ダニ類により生じる末梢神経性疾患、ポルフィリン症、グレインーバレ (Gullain-Barre)症候群、痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン舞踏病、の治療に有用である。

５．再狭窄の予防のための使用；ステント又はその他の器具を用いた使用

本発明のラパログは、それ自身で、又はミコフェノール酸と併用して、例えば、米国特許第5,665,728 に開示された方法及び材料を適用することにより、哺乳類における脈管内

膜平滑筋細胞増殖、再狭窄及び血管閉塞（特に、生物学的もしくは機械的に媒介された血管損傷後の、又は哺乳類をかかる血管損傷を受けやすくする条件下で）の治療又はそれらのリスクもしくは重篤度を低下させるのに使用できる。生物学的に媒介された血管損傷には、内毒素及びサイトメガウイルスなどのヘルペスウイルスを含む感染性の障害に起因する損傷；アテローム性動脈硬化などの代謝性障害；及び、特に、低体温及び放射線照射による血管の損傷が挙げられる。機械的に媒介された血管損傷としては、特に、カテーテル挿入操作や経皮的経腔的冠状脈管形成などの血管の擦過操作；血管手術；移植手術；レーザー治療、及び血管内膜もしくは内皮の完全さを破壊するその他の侵襲性操作が挙げられる。このように、本発明のラパログは、単独で又はミコフェノール酸と併用して、経皮経腔的冠状脈管形成、血管カテーテル挿入、血管擦過、血管手術またはレーザー治療操作などの、血管内皮の内層を破壊する侵襲性操作後の再狭窄を防止するのに使用できる。

【０１９９】

特に興味ある１つの用途には、脈管形成操作後の患者の一部に生じるような再狭窄の治療又はその可能性を減少させるための、本発明のラパログの使用がある。かかる方法に用いる場合、本発明の化合物は、脈管形成操作の前、該操作中、該操作の後、又はそれらの任意の組み合わせで投与することができる。非常に興味あるのは、器具の導入後の再狭窄の機会を減少させるための、ステント（又はその他の挿入又は埋め込み器具）の上または中に供給される本発明ラパログの使用である。本発明のラパログのステントとの使用は、例えば米国特許第5,516,781 号、第6,153,252 号、第5,665,728 号、第5,646,160 号、第5,563,146 号及び第5,516,781 号、並びに公開された国際特許出願WO 01/01957 、01/49338、01/ 87263 、01/ 97342 、01/ 87372 、01/ 87373 、01/ 87374 、01/ 87375 及び01/ 87376 及び本明細書で他の箇所で記載したステント及びその他の薬剤担持器具に関するその他の特許文献に開示されているように、かかる器具を用いてその他の薬剤、特にラパマイシンの供給のために用いられる方法及び材料を適用することにより行うことができる。本発明のラパログは、ステントの設計、並びに薬剤を被覆するかその他の方法で担持するための方法及び材料の全範囲にわたって広く適合しうる。かかる医療器具に本発明のラパログを担持すること、本発明のラパログを担持した医療器具、及びかかるラパログを担持した器具の挿入もすべて本発明に包含される。

【０２００】

一般的に言えば、本発明のラパログ担持器具は、体の内腔内に埋め込み可能な伸張性構造、及び本発明の化合物をある場合には予め選んだ速度で放出するための構造の上もしくは内の手段を含有する。化合物の放出は、 5～200 μｇ／日、好ましくは 10 ～60μｇ／日の範囲内の速度でよい。放出される化合物の全量は、ある場合には100 μｇ～10mg、好ましくは300 μｇ～２mg、より好ましくは500 μｇ～1.5mg の範囲であろう。

【０２０１】

伸張性構造は、さらに内腔の開通性を維持しているステントの形態でも、またさらに内腔壁の強度を保護もしくは向上させる移植片の形態でもよい。伸張性構造は、放射状伸張性及び／又は自己拡張性であり、好ましくは体の内腔の内腔位置に適している。埋め込みの部位は、患者の静脈、動脈、大動脈を含む、特に冠状及び末梢動脈を含む脈管構造の任意の血管、並びに、以前に埋め込んだ移植片、短絡、フィステル等、又はその他の体の内腔（例、胆汁管）、又はその他の器官（例、器官、神経、腺、管等）でよい。本発明で使用するためのステントの１例は、市販のDuraflex Coroary Stent (Avantec)である。

【０２０２】

「放射状に伸張性」とは、器具又はその一部が、小径形状から放射状に伸びた（通常、円柱状）の形状に変換されうることを意味し、これは器具が所望の標的位置に埋め込まれた場合になされる。器具は最小限に弾力がある、例えば展性があり、従ってこれを拡張して標的部位に配置するために内部の力の適用を必要とする。典型的には、抗張力は、バルーン（例、血管操作のための脈管形成カテーテルのバルーン）により供給されうる。器具は、ステントの可撓性及び捲縮性を向上させるのに特に有用な、連続した単位部品間のＳ字状の連結部を提供する。

【０２０３】
あるいは、器具は自己伸長性でありうる。かかる自己伸長性構造は、焼き戻ステンレス鋼や超弾性合金（Nitinol [TM]など）などの弾性材料を用い、拘束されない場合、即ちシースの放射状の拘束力から開放されている場合、所望の放射状に拡張した直径をもつように本体部分を形成することにより供給される。器具は、体の内腔に固定されるために、内腔に一部拘束されるであろう。自己伸長性器具は、例えばこの器具を供給用シースまたは管内に置き、そして標的部位でシースを除去することにより、通道し、その放射状になった形態で供給されるうる。
【０２０４】
器具の寸法はその意図する用途による。典型的には、血管用の場合、器具は約５～100mm、通常８～50mmの範囲の長さを有する。円筒状器具の小さい（放射状に折り畳まれた）直径は、血管用には普通約0.5 ～10 mm 、より普通には0.8 ～８mmの範囲であろう。拡張した直径は、血管用には通常約1.0 ～100 mm、好ましくは約2.0 ～30mmの範囲であろう。器具は、0.025 ～2.0mm 、好ましくは0.05～0.5mm の範囲の厚さを有するであろう。
【０２０５】
この器具の部品は、体の内腔用ステントおよび移植片に使用される慣用の材料から形成でき、典型的には、300 シリーズステンレス鋼などの展性金属、または超弾性の形状記憶合金（例、NItino[TM]合金）などの弾性金属、ばねステンレス鋼などから形成される。本体部分はこれらの金属の組み合わせ、またはこれらの種類の金属とその他の非金属材料の組み合わせから形成することが可能である。本発明の本体または単位部分の付加的構造は米国特許第5,195,417 号、第5,102,417 号および第4,776,337 号に説明され、これらの全開示はここに参照として援用される。ステント、および予め選択した速度を含む遅延または段階的薬剤放出の例は、米国特許第6,471,980 号に記載され、この全開示はここに参照として援用する。
【０２０６】
例示的態様において、化合物の放出手段は、構造物の少なくとも一部にわたって形成されたマトリックスを含む。マトリックスは、分解性、部分的分解性、非分解性ポリマー、合成または天然材料である材料から構成することができる。化合物は、所望の放出速度を提供するパターンでマトリックス内またはマトリックスに近接して設置すればよい。あるいは、化合物は、所望の放出速度を提供するようにマトリックスに近接した伸長可能な構造の上または内に設置してもよい。適当な生分解性または生物腐食性マトリックス材料には、この目的に使用される非常に広範なポリマー基材の中で、ポリ無水物類、ポリオルソエステル類、ポリカプロラクトン、ポリビニル酢酸、ポリヒドロキシブチラートーポリヒドロキシバリラート、ポリグリコール酸、ポリ酢酸／ポリグリコール酸共重合体、およびその他の脂肪族ポリエステル類が挙げられる。しばしば好まれる生分解性マトリックス材料は、ポリ-1- 乳酸とポリ-e- カプロラクタンの共重合体である。適当な非分解性マトリックス材料には、ポリウレタン、ポリエチレンイミン、セルロースアセテートブチレート、エチレンビニルアルコール共重合体等がある。
【０２０７】
ポリマーマトリックスは、バルク分解（即ち、マトリックスは完全に分解する）によって、あるいは表面分解（即ち、本体の完全性は維持しながらマトリックスの表面が分解する）によって分解してもよい。疎水性マトリックスは、予め決定した放出速度で化合物を放出する傾向があるので好ましいことがある。あるいは、非分解性マトリックスは拡散によって物質を放出するのに使用できる。
【０２０８】
ある場合には、マトリックスが同じまたは異なるマトリックス材料の複数の隣接層からなっていてもよく、ここで少なくとも１つの層は化合物を含み、他の層は化合物もしくはこの化合物以外の少なくとも１種の物質を含むか、または物質を含まない。例えば、マトリックスの分解性の上層内に配置された化合物は、マトリックス上層が分解するにつれて放出され、隣接する非分解性のマトリックス層に配置された第二の物質は主に拡散により

放出される。ある場合には、単一のマトリックス層内に物質を入れる。本発明の化合物に加えて使用される任意の物質は、例えば、米国特許第6,471,980 号に挙げられたものから選択することができる。

【０２０９】

さらに、速度制限バリアを、構造物及び／又はマトリックスに隣接して形成してよい。かかる速度制限バリアは、非腐食性であるか非分解性でよく、例えば、シリコン、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、パリレンおよびPARYLAST™があり、速度制限バリアを通過する放出の流量を制御する。かかる場合には、化合物は速度制限バリアを通る拡散により放出されうる。さらに、生体適合性または血液適合性の層、例えばポリエチレングリコール（PEG)をマトリックスまたは速度制限バリア上に形成して、供給用人工器具をより生体適合性とすることができる。

【０２１０】

別の態様では、化合物を放出する手段が、構造物の少なくとも一部の上に形成された速度制限バリアを含有してもよい。化合物はバリア内またはバリアに隣接して置かれてもよい。速度制限バリアは、化合物の所望の放出速度を与えるように、十分な厚さを有していてよい。速度制限バリアは典型的には、所望の放出速度で化合物放出させるために、0.01～100 μ、好ましくは0.1 ～10μの範囲の合計厚さを有するであろう。速度制限バリアは典型的には非腐食性であり、例えばシリコン、PTFE、PARYLAST™、ポリウレタン、パリレンまたはその組み合わせであり、かかる速度制限バリアを通る化合物放出は通常は拡散によりなされる。ある場合には、速度制限バリアは同じまたは異なるバリア材料の複数の隣接層からなり、ここで少なくとも１つの層は化合物を含み、他の層は化合物もしくはこの化合物以外の少なくとも１種の物質を含むか、または物質を含まない。複数の物質は単一のバリア層内に含まれていてもよい。

【０２１１】

別の態様では、物質を放出するための手段は、化合物を含有する構造物の上もしくは中の貯蔵部、およびこの貯蔵部の上の被覆を含む。この被覆は、所望の放出速度を与えるために、予め選択した時間にわたり分解性であるか部分分解性でありうる。被覆は上記のようにポリマーマトリックスを含み、これは化合物を貯蔵部内に含有する。シリコンなどの速度制限バリアをさらに、貯蔵部及び／又は被覆に隣接して形成してもよく、こうして化合物が速度制限バリアを通る拡散により放出されうる。あるいは、被覆が非分解性マトリックスであるか、速度制限バリアーであってもよい。

【０２１２】

本発明の別の器具は、予め選択された速度、例えば平滑筋細胞増殖を抑制するために選択された速度で化合物の放出を可能にする構造物上の速度制限バリアを有する、体の内腔内に埋め込み可能な伸長性構造物を含む。バリアは、複数の層を含み、各層はPARYLAST™またはパリレンを含み、50nm～10μの範囲の厚さを有する。少なくとも１つの層は化合物を含み、他の層は化合物もしくは化合物以外の少なくとも１種の物質、または物質を含まない。

【０２１３】

この種の別の器具は、伸長可能な構造物、この構造物上もしくは内の化合物供給源、および場合により構造物上もしくは内の化合物の他に少なくとも１種の他の物質の供給源を含む血管用人工器具である。化合物は、伸長性構造物が血管に埋め込まれた場合、供給源から放出される。任意の追加の物質も、伸長性構造物が血管に埋め込まれた場合、その供給源から放出される。各供給源は、マトリックス、速度制限膜、貯蔵部またはここに記載のその他の速度制御手段を含んでもよい。任意の追加物質の例としては、免疫抑制剤（例、ミコフェノール酸またはその類似体）、抗血小板剤、抗血栓薬または米国特許第6,471,980 に開示されたようなIIb/IIIa因子が挙げられる。

【０２１４】

従って、本発明は血管の再疎通後の血管における再狭窄を抑制するための方法を提供する。例えば、１つの方法は、例えば血管の再閉鎖を防止するために、本発明の化合物を有

する血管用人工器具を、冠状もしくは末梢血管などの体の内腔に埋め込むことを含む。次いで、ある場合には平滑筋細胞増殖を抑制するために選択された速度で、化合物を放出させる。化合物の放出は、ステントの導入または伸長後直ちに生じてもよく、また放出が遅れてもよい。このように、ある場合には、化合物の実質的放出が人工器具の埋め込み後少なくとも１時間遅れてもよい。貯蔵部からの遅延放出は、その１時間にわたって血管環境において少なくとも一部分解する材料を用いて提供しうる。ある場合には、放出は、その１時間にわたって血管環境において少なくとも一部分解するマトリックスの使用により遅延される。別の場合には、その１時間の後、非分解性マトリックスもしくはバリアを通る化合物の拡散を可能にする非分解性マトリックスもしくは速度制限バリアを用いて遅延させてもよい。化合物の放出は、典型的には、５～200 μｇ／日、好ましくは10～60μｇ／日の範囲内の速度であろう。典型的には、化合物は、血管環境において１～45日、好ましくは血管環境において７～21日の期間内に放出される。

【０２１５】

本器具は、噴霧、浸漬、析出または塗装によりマトリックスまたはバリアで被覆されてもよい。かかる被覆は、不均一であってもよい。例えば、被覆は人工器具の片側のみに設けるか、被覆を一方側で厚くしてもよい。同様に、この器具は、器具の表面の全部または一部に化合物を被覆、噴霧、浸漬、析出、化学的結合または塗装することにより、化合物を導入してもよい。

【０２１６】

器具が、化合物に加えて少なくとも１種の追加の物質も含有する場合には、化合物は１～45日の期間内で放出され、追加の物質は２日～３カ月の期間内で放出されてもよい。このように、化合物および追加の物質の放出は同時または順次であってよい。

【０２１７】

放出される化合物の合計量は、血管の損傷のレベルおよび量に一部依存する。ある態様では、放出速度は100 μｇ～10mg、好ましくは300 μｇ～２mg、より好ましくは500 μｇ～1.5mg の範囲内であろう。初期相での放出速度は、０μｇ／日～50μｇ／日、通常５μｇ／日～30μｇ／日、であるのがしばしば好ましい。次期相での化合物放出速度は、より高く、典型的には５μｇ／日～200 μｇ／日、通常10μｇ／日～100 μｇ／日の範囲である。このように、初期放出速度は、典型的には次期相の放出速度の０％～99%、通常０％～90%、好ましくは０％～75%であろう。初期相での化合物の哺乳類組織濃度は典型的には、０μｇ/ mg組織～100 μｇ/ mg組織、好ましくは０μｇ/ mg組織～10μｇ/ mg組織の範囲であろう。次期相での物質の哺乳類組織濃度は典型的には、１pg/ mg組織～100 μｇ/ mg組織、好ましくは１ng/ mg組織～10μｇ/ mg組織の範囲であろう。

【０２１８】

初期相、次期相、その他の任意の追加の相の期間は変動しうる。典型的には、初期相は、ステントの少なくとも一部の初期細胞化または内皮化を可能にするのに十分長く、普通は12週間より短く、より普通には１時間～８週間、より好ましくは12時間～２週間、最も好ましくは１日～１週間であろう。次期相の期間も変動し、血管環境においては典型的には４時間～24週間、より普通には１日～12週間、より好ましくは２日～８週間の期間、最も好ましくは３日～50日の期間である。

【０２１９】

ある場合には、化合物の予め決定した期間にわたる放出プロフィルは、初期相の間、より高い放出速度を可能にし、典型的には40μｇ／日～300 μｇ／日、通常40μｇ／日～200 μｇ／日である。かかる場合には、次期相の化合物放出速度はより低くなり、典型的には１μｇ／日～100 μｇ／日、通常10μｇ／日～40μｇ／日の範囲であろう。より高い放出速度の初期相の期間は、１日～７日の範囲であり、より低い放出速度の次期相の期間は２日～45日の範囲であろう。１～７日の初期相での物質の哺乳類組織濃度は典型的には10ng/mg 組織～100 μｇ/mg 組織の範囲内であろう。２～45日の次期相での物質の哺乳類組織濃度は典型的には0.1ng/mg組織～10μｇ/mg 組織の範囲内であろう。その他の例では、化合物の放出は、１日～45日の範囲内の期間、５μｇ／日～200 μｇ／日の範囲の一定の

速度でありうる。１日～45日の期間にわたる哺乳類組織濃度は、典型的には１ng/mg 組織～10μｇ/mg 組織の範囲内であろう。

【０２２０】

１つの態様において、化合物の放出の手段は、器具の少なくとも一部上に形成されたマトリックスまたは被覆を含み、ここでマトリックスは分解を受ける材料から構成されている。化合物は、所望の放出速度を与えるパターンでマトリックス内に置かれてよい。あるいは、化合物を、所望の放出速度を与えるようにマトリックスの下の器具内または上に置いてもよい。

【０２２１】

器具が供給マトリックスの機械的支持体として働き、こうして広い範囲の材料を供給マトリックスとして利用できるようにすることも理解されるであろう。適当な生分解性または生物腐食性の間は材料には、この目的のために使用される合成または天然のポリマー物質の中で、ポリ無水物類、ポリオルトポリエステル類、ポリカプロラクトン、ポリビニル酢酸、ポリヒドロキシブチラート－ポリヒドロキシバリラート、ポリグリコール酸、ポリ酢酸／ポリグリコール酸共重合体、およびその他の脂肪族ポリエステル類がある。

【０２２２】

本発明を実施するのに有用な生分解性マトリックス材料の１例は、ポリ-1- 乳酸（約200,000 ダルトンの平均分子量を有する）およびポリ-e- カプロラクトン（約30,000ダルトンの平均分子量を有する）の共重合体である。ポリ-e- カプロラクトン（PCL)は融点が59℃～64℃の範囲で、約２年の分解期間を有する部分的結晶性ポリマーである。従って、ポリ-1- 乳酸（PLLA）をPCL と混合して、所望の放出速度を生じるマトリックスを形成させることができる。PLLAとPCL の好ましい割合は75：25（PLLA：PCL)である。Rajasubramanian 等によりASAIO Journal, 40,pp.M584-589(1994) において一般的に報告されたように（この全開示はここに参照として援用する）、75：25のPLLA：PCL 共重合体ブレンドは、骨組上にPLLA/PCLマトリックスをより容易に塗布しうるのに十分な強度と引張特性を示す。さらに、75：25 PLLA ：PCL 共重合体マトリックスは、予め決定された期間にわたり制御された薬剤供給を可能にするが、より低いPCL 含量では共重合体ブレンドの疎水性をより低くし、一方、より高いPLLA含量では体積多孔率が減少する。

【０２２３】

ポリマーマトリックスは、マトリックスが全体として分解するバルク分解、または、好ましくは、マトリックスの表面のみがある時間にわたって分解し全体の完全性は維持される表面分解により分解しうる。あるいは、マトリックスは、拡散により化合物を放出する非分解性材料から構成されていてもよい。適当な非分解性マトリックス材料は、ポリウレタン、ポリエチレンイミン、セルロースアセテートブチレート、エチレンビニルアルコール共重合体などである。

【０２２４】

マトリックスは、複数の相を含有してもよく、各相は化合物または別の物質を含むか、物質を含まない。上層は物質を含有せず、下層は化合物を含有してもよい。上層が分解するにつれ、化合物供給速度が増す。さらに、本発明では、器具とマトリックスの間に形成された、または場合によりマトリックスの上に形成された速度制限バリアを使用することができる。かかる速度制限バリアは非腐食性であり、バリアを通した化合物の拡散により放出の流量を制御することができる。適当な非腐食性速度制限バリアには、シリコン、PTFE、PARYLAST^{TM}などがある。さらに、ポリエチレングリコール（PEG)などの相をマトリックス上に設けて、供給器具をより生分解性とすることができる。

【０２２５】

別の態様では、化合物を放出する手段は、化合物を含有する器具の上もしくは中の貯蔵部、およびこの貯蔵部の上の被覆を含む。この被覆は、貯蔵部からの化合物の放出が予め選択した期間後に実質的に開始するように、予め選択した期間にわたり分解性である。この例において、被覆は上記のようにポリマーマトリックスを含み、これは、マトリックスが貯蔵部内の化合物により補充されるように、化合物を貯蔵部内に含有する。速度制限バ

リアをさらに、貯蔵部と被覆の間、または被覆の上に形成してもよく、こうして化合物が速度制限バリアを通る拡散により放出されうる。

【０２２６】

操作において、化合物供給の方法は、化合物を入れた、または含有する内腔用の人工器具を提供することを含む。人工器具は、血管環境で分解を受けるマトリックスで被覆される。人工器具は、予め決定した期間にわたりマトリックスの少なくとも一部が分解し、実質的に化合物の放出が一部が分解した後に始まるように、体の内腔に埋め込まれる。場合により、人工器具は、バリアまたは非分解性マトリックスを通して化合物の拡散が可能になるのに十分な厚さを有する速度制限バリアまたは非分解性マトリックスで被覆されてもよい。人工器具は、バリアまたは非分解性マトリックスからの化合物の実質的放出が、好ましくは予め選択した期間後に開始するように、体の内腔に埋め込まれる。再狭窄の増殖性の効果は通常、数週間から数カ月内に生じるので、ある態様における化合物の実質的放出は、血管環境において、４時間～24週間、好ましくは１日～12週間、より好ましくは２日～８週間、最も好ましくは３日～50日の期間内に開始するであろう。

【０２２７】

化合物は器具の中または上の貯蔵部に入れてもよい。この形態では、貯蔵部は、マトリックスが貯蔵部を被覆しない程度に十分分解した後に実質的に化合物の放出が開始するように、マトリックスにより被覆される。あるいは、化合物はマトリックス中に置かれ、マトリックスが器具を被覆している。この形態では、外層が分解するまで化合物放出が実質的に開始しないように、マトリックスの外層は実質的に化合物を含まない。場合により、化合物は、マトリックスで被覆された器具内またはその一部の上に置かれる。

【０２２８】

人工器具は、化合物を人工器具上に被覆、噴霧、浸漬、析出または塗装することにより化合物を取り込む。通常、化合物は溶剤に溶解されて溶液を形成する。適当な溶剤としては、水性溶剤（例、pH緩衝剤、pH調整剤、有機塩および無機塩を有する水）、アルコール（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ヘキサノールおよびグリコール類）、ニトリル類（例、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびブチロニトリル）アミド類（例、ホルムアミドおよびN-ジメチルホルムアミド）、ケトン類、エステル類、エーテル類、DMSO、気体類（例、二酸化炭素）などがある。例えば、人工器具は溶液で噴霧するか、溶液中に浸漬して、そして化合物結晶が人工器具表面上に残るように乾燥させる。あるいは、ポリマー溶液を人工器具上に噴霧、浸漬、析出または塗装することにより、人工器具をマトリックス溶液で被覆してもよい。通常、人工器具をマドレル上で回転させながら、ポリマーを人工器具上に微細に噴霧する。マトリックス被覆の厚さは、噴霧の時間とマンドレルの回転速度によって制御できる。マトリックス被覆の厚さは、典型的には0.01μ～100 μ、好ましくは0.1 μ～10μである。人工器具が化合物／マトリックスで被覆されると、ステントを減圧または炉に入れて、溶剤の蒸発を完了させる。

【０２２９】

例えば、3.0 ～14mmの寸法のステンレス鋼Durafkex.TM.ステントを、100 %エタノール、メタノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレンまたはその他の溶剤中25mg/ml の化合物の溶液で噴霧する。ステントを乾燥させ、溶剤を蒸発させて化合物をステント表面上に残す。75：25 PLLA/PCL 共重合体（Polyscience から市販）を1,4-ジオキサン（Aldrich Chemicals から市販）中で調製する。化合物を担持したステントを、200rpmで回転しているマンドレル上に載せ、スプレーガン（Binks Manufacturing から市販）が10～30秒周期で回転するにつれ、化合物担持ステント上に微細噴霧で共重合体溶液を分配する。次いでステントを24時間まで25～35℃の炉中に置き、溶剤の蒸発を完了させる。

【０２３０】

あるいは、別の態様では、本発明のラパログ含有ステントを、Sousa 等、Circulation, 2001; 103:192; Sousa 等、Circulation, 2001; 104:2007;およびMorice等，N Engl J Med 2002;346(23):1773-1780 の方法から類推し、シロリムス(Sirolimus) に代えてラパログを用いて、製造および使用できる。従って、先天性冠状動脈疾患および狭心症に罹患し

た患者は、単一のラパログ溶出Bx VELOCITY ステントを埋め込んで治療しうる。

【０２３１】

この態様では、ラパログを非腐食性ポリマー（例えば、Kindt-Larsen et al, J Appl Biomater. 1995;6:75-83; Revell et al, Biomaterials.1998;19:1579-1586 参照）の混合物中に混合し、５μｍ厚のラパログーポリマーマトリックス層をBx VELOCITY ステント（Cordis）、レーザーカット316Lステンレス鋼バルーン拡張性ステントの表面に塗布する。これは高速放出〔ＦＲ〕処方と称される。

【０２３２】

ＦＲ処方における埋め込み後、15日までに薬剤はほとんど完全に溶出する。

遅延放出〔ＳＲ〕処方を作製するために、薬剤を含有しないポリマーの別の層を薬剤－ポリマーマトリックスの上に塗布して拡散バリアを導入し、薬剤放出を＞28日に延長する。ラパログの約80％が約30日以内にＳＲ処方から放出されるはずである。

【０２３３】

この態様では、被覆組成にかかわりなく、ステントに金属表面積単位当たり一定量の薬剤（140 μｇ薬剤／ cm^2 ）を担持させる。

シロリムスでの経験に基づき、全血中の薬剤レベルは埋め込み後１時間でピークとなるはずであり（約２～３ng/ml,FR; 約１ng/ml,SR）、約72時間までに定量の下限以下となる。腎臓移植の患者が８～17ng/ml のラパマイシンの長期血中レベルを維持していることを考慮すると、この種類のラパログ溶出ステントを埋め込んだ後のピーク血中レベルは無視しうるはずである。

【０２３４】

ラパログ担持Bx VELOCITY ステントを標準的方法により、バルーン予備拡張後に埋め込み、次いで拡張後に高圧（＞12気圧）バルーンが生じる。この態様においては、ステントは長さ18mmで、直径が3 ～3.5mm である。活性化血液凝固時間を＞300 秒に維持するためにヘパリンを与えてもよい。患者はアスピリン(325mg／日、無期限）を操作後の少なくとも12時間前から、そしてステント埋め込み後直ちに300mg 負荷用量のクロピドグレルを60日間75mg／日投与されてもよい。

【０２３５】

他の態様では、化合物の放出手段は、化合物を保持する骨組みの上またはその内部の貯蔵部、および化合物の放出を行うために埋め込み後人工器具にエネルギーを向けるための外部エネルギー供給源を包含することができる。貯蔵部内に化合物を含有させるために、貯蔵部の上にマトリックスを形成してもよい。あるいは、化合物を放出する手段は、骨組みの少なくとも一部の上に形成されたマトリックス（ここで、化合物はマトリックスの下または内部に配置される）、および化合物の放出を行うために、埋め込み後人工器具にエネルギーを向けるための外部エネルギー供給源を包含してもよい。適当な外部エネルギー供給源としては、超音波、磁気共鳴映像法、磁場、高周波、温度変化、電磁気、Ｘ線、放射線照射、ガンマ線およびマイクロ波が挙げられる。

【０２３６】

例えば、20kHz から100MHz、好ましくは0.1MHzから20MHz の範囲の周波数、および0.05 W/cm^2 ～ $10W/cm^2$ 、好ましくは $0.5W/cm^2$ ～５ W/cm^2 の範囲の強度を有する超音波外部エネルギー供給源が使用できる。超音波エネルギーは、１mm～30cm、好ましくは１cm～20cmの範囲の距離から人工器具に向けられるべきである。超音波は５秒～30分、好ましくは１分～15分の範囲の時間、連続して適用するか、またはパルスによってもよい。この間の人工器具の温度は37℃～48℃の範囲であろう。超音波を、人工器具の多孔度を増加させるために使用してもよく、それにより人工器具からの化合物の放出を可能にする。

【０２３７】

１つの態様では、化合物の放出手段は、化合物に結合した磁気粒子、および化合物の放出を行うために埋め込み後の人工器具において磁場を導く磁気供給源を含む。場合により、化合物を放出する手段は、器具上に形成されたマトリックスに結合した磁気粒子、および化合物の放出を行うために埋め込み後の人工器具において磁場を導く磁気供給源を含む

。化合物はマトリックスの下または内部に設置することができる。磁気粒子は磁気ビーズから形成され、典型的には１nm～100nm の範囲の大きさである。磁気供給源は、典型的には0.01T ～2Tの範囲の強度で人工器具を磁場に暴露させ、これによって磁気粒子を活性化して、人工器具からの化合物の放出を行わせる。

【０２３８】

従って、本発明は、記載の化合物の１つを、動脈に供給する方法を包含する。この方法は、人工器具が動脈に埋め込まれ、この人工器具が化合物を放出するタイプのものである。この方法は、人工器具の一部の上で、少なくとも１層の細胞の増殖の開始、好ましくは増殖後に実質的な化合物の放出が開始するようにプログラムされた人工器具を埋め込むことを含む。細胞は典型的には、再狭窄の開始を示す炎症、平滑筋または内皮細胞を含むであろう。

【０２３９】

化合物を体の内腔に供給するために、供給用人工器具を内腔に置く方法も提供される。１つの方法においては、血管中の狭窄部に人工器具を供給するために、典型的にはバルーン拡張カテーテルが使用されよう。人工器具は最初、バルーンカテーテルの空気を抜いたバルーン上の放射状に折り畳まれた直径構造中に収容される。バルーンカテーテルは典型的には、蛍光透視鏡のガイドの下のガイドワイヤー上に導入される。カテーテルとガイドワイヤーは、冠状動脈に到達するために、大腿動脈、上腕動脈、鎖骨下動脈または橈骨動脈を経由するなどの、血管系への通常の進入路部位を通して導入することができる。供給用人工器具を狭窄部の中に正しく設置した後、バルーンを膨らませて狭窄部の中で人工器具を放射状に拡張させる。次いで、バルーンの空気を抜き、カテーテルをガイドワイヤー上に引き抜く。ガイドワイヤーの除去後、拡張した人工器具をその場に残し、再狭窄の発生を抑制するために、上記のように化合物の内腔供給を与える。

【０２４０】

一般的に、上記したように、異なる人工器具と処置方法の要素を組み合わせることは可能であろう。例えば、化合物を放出するための貯蔵手段を有する人工器具が、さらに速度制限バリアーを取り入れてもよい。さらに、本発明の方法は、バルーン血管形成及び／又はここに記載の内腔への化合物供給処置で狭窄部を溶解するためのその他の介入的処置を組み合わせてもよい。

<u>処方、薬剤組成物、用量および投与</u>

本発明のラパログ類は、遊離形態で、または適当であれば、塩の形態で存在しうる。多数の種類の化合物の薬学的に許容される塩およびその調製は当業者には周知である。薬学的に許容される塩には、例えば、無機または有機の酸または塩基とこの種の化合物により形成される第四級アンモニウム塩などの慣用の無毒な塩が含まれる。

【０２４１】

本発明の化合物は、水和物または溶媒和物を形成しうる。電荷を持つ化合物は水を用いて凍結乾燥すると水和種を形成し、また適当な有機溶媒との溶液状態で濃縮すると溶媒和物種を形成することは当業者には知られている。

【０２４２】

本発明は、治療（または予防）有効量の本発明の化合物と、１または２以上の薬学的に許容さる担体及び／又はその他の賦形剤を含む薬剤組成物を包含する。担体としては、例えば、食塩水、緩衝剤含有食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびこれらの混合物が挙げられ、後でより詳しく説明する。この組成物はまた、所望により、少量の湿潤もしくは乳化剤、またはｐＨ緩衝剤を含有していてもよい。薬剤組成物は、液体溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、カプセル、持効性処方剤または散剤の形態をとりうる。組成物は、トリグリセライド等の従来の結合剤兼担体を用いて座剤として処方することもできる。経口用処方は、製剤用品質のマンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等の標準的な担体を含有しうる。処方は、所望の製剤に応じて、成分の混合、造粒（顆粒化）および圧縮、または溶解といった操作を適宜含んでいる。別の方法では、組成物はナノ粒

子に処方されてもよい。

【０２４３】

使用する薬剤用担体は、例えば、固体と液体のいずれでもよい。

固体の担体の例としては、乳糖、白土、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等が挙げられる。固体担体は、香料、滑剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、グリダント(glidant)、圧縮助剤、結合剤、または錠剤崩壊剤としても作用しうる１種または２種以上の物質を含有することができ、またカプセル化材料であってもよい。散剤の場合、担体は微細な固体であり、これを微細な有効成分と混合する。錠剤では、有効成分を必要な圧縮特性を持つ担体と適当な割合で混合し、所望の形状および寸法に圧縮する。散剤および錠剤の有効成分の含有量は好ましくは99％までである。適当な固体担体としては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、乳糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、低融点ワックスおよびイオン交換樹脂が挙げられる。

【０２４４】

液体担体の例としては、シロップ、ピーナツ油、オリーブ油、水などが挙げられる。液体担体は溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エリキシールおよび加圧組成物の調製に使用される。有効成分を、水、有機溶媒、両者の混合物などの薬学的に許容される液体担体、または薬学的に許容される油脂に溶解または懸濁させることができる。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存料、甘味料、香料、懸濁剤、増粘剤、着色料、粘度調整剤、安定剤、または浸透圧調整剤などの他の適当な製薬用添加剤を含有しうる。経口および非経口投与用の液体担体の適当な例としては、水（上記の添加剤、例えば、セルロース誘導体を部分的に含有する、好ましくはナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液）、アルコール（１価アルコールおよび多価アルコール、例、グリコールを含む）およびその誘導体、ならびに油（例、分留ヤシ油およびアラキス<arachis> 油）がある。非経口投与に対しては、担体はオレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルのような油性エステルであってもよい。滅菌液体担体は非経口投与用の滅菌液体形態組成物に有用である。加圧組成物用の液体担体は、ハロゲン化炭化水素その他の薬学的に許容される噴射剤でよい。滅菌溶液または懸濁液である液体薬剤組成物は、例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、または皮下注射により投与することができる。注射は、一回の注入でも、徐々の注入、例えば30分の静脈内注入によってもよい。化合物はまた、液体または固体のいずれかの組成物形態で経口投与することもできる。

【０２４５】

担体または賦形剤には、モノステアリン酸グリセリルもしくはジステアリン酸グリセリルなどの当該技術分野で周知の遅効材料があり、またさらに、ワックス、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレート等も含まれる。経口投与用に処方する場合、PHOSAL PG-50 (1,2-プロピレングリコールとのリン脂質濃厚液, A. Nattermann & Cie. GmbH)中の0.01％Tween 80溶液が、他の化合物に対して許容される経口処方を与えることが認められ、また本発明の各種化合物に対する処方にも適用しうる。

【０２４６】

本発明の化合物の投与の際は、多様な剤形を採用できる。固体担体を使用した場合、調剤物を打錠するか、粉末もしくはペレット状で硬質ゼラチンカプセル内に充填するか、またはトローチもしくはロジンジの形態にすることができる。固体担体の量は広範囲に変動しうるが、好ましくは約25mgないし約１ｇであろう。液体担体を使用する場合には、製剤はシロップ、エマルジョン、軟質ゼラチンカプセル、アンプルもしくはバイアル内の滅菌注射用溶液もしくは懸濁液、または非水液体懸濁液の形態となろう。

【０２４７】

安定な水溶性の剤形を得るために、化合物またはその薬学的に許容される塩を、0.3Mコハク酸またはクエン酸溶液といった有機酸または無機酸の水溶液中に溶解させてもよい。或いは、酸性誘導体を適当な塩基性溶液中に溶解させることができる。可溶性の塩の形態

が利用できない場合には、化合物を適当な共溶媒または２種以上の共溶媒の混合物中に溶解させる。このような適当な共溶媒の例としては、これらに限られないが、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール300 、ポリソルベート80、グリセリン、ポリオキシエチル化脂肪酸、脂肪アルコールまたはグリセリンヒドロキシ脂肪酸エステルなどが挙げられ、全容積の０～60%の範囲内の濃度で使用される。

【０２４８】
各種の供給システムが公知であり、本化合物、またはその各種の処方物（錠剤、カプセル剤、注射液、リポソーム内封入剤、微粒子剤、マイクロカプセル剤等を含む）を投与するのに使用することができる。導入方法としては、これに限られないが、皮膚、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻孔内、肺、硬膜外、眼、および経口経路（これが通常は好ましい）が挙げられる。化合物は任意の好都合なまたはその他の点で有利な経路、例えば、輸注もしくはボーラス注射により、上皮または粘膜皮膚内層（例、口腔粘膜、直腸および腸管粘膜等）を通る吸収により、または薬剤担持ステントを介して投与してもよく、また他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与してもよい。投与は全身または局所でよい。鼻孔、気管支または肺の症状の治療または予防の場合、好ましい投与経路は経口、経鼻、または気管支用エアゾールまたはネブライザーである。

【０２４９】
ある種の態様では、化合物を治療を必要とする部位に局所的に投与することが望ましいことがある。これは、例えば（限定としてではないが）手術中の局所輸注、局部への塗布、注射、カテーテルの使用、座薬として、または皮膚パッチ、ステントもしくは移植片（この移植片は、シアラスティック<sialastic> 膜のような膜または繊維を含む、多孔質、非多孔質、またはゼラチン質材料のものでよい）により達成することができる。

【０２５０】
ある具体的態様においては、薬剤組成物をヒトへの静脈内投与に使われる薬剤組成物として常套的な手法に従って処方する。典型的には、静脈内投与用の組成物は滅菌等張水性緩衝液中の溶液である。必要であれば、組成物はさらに可溶化剤および注射部位の痛みを緩和するための局所麻酔薬を含有していてもよい。一般に、各成分は別々に供給されるか、一緒に混合されて単位用量（一回量）形態にされ、例えば、有効成分の量を表示したアンプルまたは小袋のような密封容器内に凍結乾燥粉末または無水濃厚液として収容される。組成物を輸注により投与すべき場合には、滅菌した薬剤用の水または食塩水を入れた輸液ビンで投薬することができる。組成物を注射により投与する場合には、成分を投与前に混合することができるように、注射用滅菌水または食塩水のアンプルを用意することができる。

【０２５１】
例えば、本発明のラパログの注射用溶液は、0.5 ～４%エタノール、例えば1.5 %～2.5 %エタノールを含有するPhosal 50 PG（ホスファチジルコリン、プロピレングリコール、モノおよびジグリセライド、エタノール、大豆脂肪酸およびパルミチン酸アスコルビル）およびポリソルベート80含有希釈溶液中に、ラパログを0.1 ～10mg/ml 、例えば１～３mg/ml 含有することができる。別の例としては、希釈液が、注射用水中にプロピレングリコールUSP およびポリソルベート80のそれぞれを２～８%、例えば５～６%含有してもよい。ある場合には、それぞれ5.2 %であるのがよいことを見いだした。典型的には、溶液は、例えば１または２回以上の滅菌濾過を含む、慣用の方法および材料を用いて加工される。

【０２５２】
本発明化合物を含む経口製剤は、錠剤、カプセル、バッカル形態，トローチ、菱形錠剤および経口用液剤、懸濁液もしくは溶液を含む任意の慣用される経口剤型を包含する。カプセルは、活性な化合物と、不活性な充填剤及び／又は希釈剤、例えば、薬学的に許容されるテンプン（例、コーン、ジャガイモ、もしくはタピオカデンプン）、糖類、人工甘味料、粉末セルロース（結晶性および微結晶性セルロース）、小麦粉、ゼラチン、ゴムなどとの混合物を含有してもよい。有用な錠剤は、慣用の圧縮、湿式造粒または乾式造粒の方

法により製造でき、薬学的に許容される希釈剤、結合剤、滑剤、崩壊剤、表面改質剤（界面活性剤を含む）、懸濁剤、または安定剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶性セルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アカシアガム、アラビアゴム、キサンチンゴム、コハク酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、ショ糖、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、タルク、乾燥デンプン、糖粉末などが（これらに限定されない）を用いる。適当な表面改質剤には、非イオンおよび陰イオン表面改質剤がある。代表的表面改質剤としては、これらに限定されないが、ポロキサマー188 、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴル乳化ワックス、ソルビタンエステル類、コロイダル二酸化ケイ素、リン酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、およびトリエタノールアミンが挙げられる。ここにおける経口製剤は、活性化合物の吸収を変えるために、標準的な遅効性または徐放性処方を利用できる。経口処方はまた、必要であれば適宜可溶化剤または乳化剤を含有する、水中または果汁中の有効成分を投与することからなっていてもよい。本発明のラパログでの使用に適用できる経口処方は、米国特許第5,559,121 号、第5,536,729 号、第5,989,591 号、第5,985,325 号、第5,145,684 号（ナノ粒子）、第6,197,781 号、およびWO 98/56358 に開示されており、これらはすべてここに参照として援用する。本発明のラパログを含有する錠剤は、慣用の不活性成分、例えば、ショ糖、ラクトース、ポリエチレングリコール8000、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、薬剤等級のつや出し、タルク、二酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ポロキサマー188 、ポリエチレングリコール20,000、モノステアリン酸グリセリン、カルナウバろう、およびその他の成分を含有してもよい。経口投与用のナノサイズの組成物はも使用できる。かかる場合は、ラパログ１〜20%、ショ糖などの不活性材料70〜95%、ポリビニルピロリドンや塩化ベンジルコニウムなどの材料0.1 〜４%およびTween などの界面活性剤０〜１%を含有する（重量／重量基準で）組成物からナノ粒子を形成する。かかる組成物の一例は、ラパログ約15%、ショ糖81%、ポリビニルピロリドン２%、塩化ベンジルコニウム２%およびTween １%を含有する。

【０２５３】

ある場合には、化合物をエアゾール形態で直接気道に投与することが望ましいかもしれない。

有効量の化合物の個体への投与は、化合物を個体の皮膚の患部に直接投与することにより局所的に行うこともできる。このためには、ゲル、軟膏、ローション、またはクリームといった薬学的に許容される局所用担体を含む組成物中で化合物が投与または塗布される。担体としては、水、グリセロール、アルコール、プロピレングリコール、脂肪アルコール、トリグリセライド、脂肪酸エステル、または鉱油といった担体（これらに制限されないが）が挙げられる。

【０２５４】

他の局所用担体としては、流動パラフィン、パルミチン酸イソプロピル、ポリエチレングリコール、エタノール（95%）、ポリオキシエチレンモノラウレート水溶液(5%）、またはラウリル硫酸ナトリウム水溶液(5%）が挙げられる。酸化防止剤、保湿剤、粘度安定剤および類似の薬剤等の他の材料も、必要に応じて添加しうる。アゾン(Azone) のような経皮浸透向上剤も含有させることができる。

【０２５５】

さらに、ある種の態様では、皮膚の上、中、または下に置いた経皮器材の内部に化合物を配置する場合があることも予想される。かかる器材としては、受動的または能動的放出機構により化合物を皮膚に放出するパッチ、移植片、および注射が挙げられる。この開示の目的にとって、経皮投与は、上皮および粘膜組織を含む、体の表面および体内の管の内層を通るすべての投与を包含すると理解される。かかる投与は、ローション、クリーム、フォーム、パッチ、懸濁液、溶液および座薬（直腸用および膣用）中の、本発明の化合物

またはその薬学的に許容されるその塩を用いて行うことができる。
【０２５６】
経皮投与は、活性化合物、およびこの活性化合物に対して不活性であり、皮膚に対して毒性がなく、そして皮膚を介して血流中へ全身的に吸収させるための薬剤供給を可能にする担体とを含有する経皮パッチの使用により行うことができる。担体は、クリーム、軟膏、ペースト、ゲルおよび閉塞性器材等のどの形態をとってもよい。クリームおよび軟膏は、水中油または油中水タイプのいずれかの、粘性の液体または半固体エマルジョンでありうる。有効成分を含有する石油または親水性石油中に分散された吸収性粉末からなるペーストも適当である。担体含有もしくは非含有の有効成分含有貯蔵部、または有効成分含有マトリックス、を覆う半透膜などの多様な閉塞性器材が、血流へ有効成分を放出するために使用できる。その他の閉塞性器材は文献において既知である。
【０２５７】
座薬製剤は、座薬の融点を変更するためのワックスを添加もしくは添加していないカカオバターやグリセリンなどの伝統的な材料から製造できる。各種分子量のポリエチレングリコールなどの水溶性座薬基材も使用できる。
【０２５８】
多様な処方を作るための材料および方法は当該技術分野において周知であり、本発明の実施に応用することができる。例えば、米国特許第5,182,293 号および第4,837,311 号（錠剤、カプセル剤およびその他の経口用処方ならびに静脈内処方）ならびに欧州特許出願公開第0 649 659 号（1995年４月26日公開；静脈内投与用のラパマイシン処方）および第0 648 494 号（1995年４月19日公開；経口投与用のラパマイシン処方）を参照。米国特許第5,145,684 号（ナノ粒子）および第5,989,591 号（固体剤型）およびWO 98/56358 、並びにYu,K. 等のEndocrine:Related Cancer (2001) 8, 249-258およびGeoerger等のCancer Res. (2001)61 1527-1532も参照。
【０２５９】
本化合物の有効全身用投与量は、哺乳類の体重１kg当たりで、典型的には約0.01～約100 mg/kg 、好ましくは約0.1 ～約10 mg/kgの範囲内であり、１回または複数回に分けて投与されよう。一般に、本発明の化合物は、かかる治療を必要とする患者に、一人当たり約１～約2000 mg の日用量範囲内で投与しうる。投与は毎日、毎週（もしくはその他いくつかの複数日の間隔で）または間欠的なスケジュールで１回または複数回でありうる。例えば、数週間（例、４～10週間）の間、週基準(例、毎月曜日）で１日につき１回または２回以上投与してもよい。あるいは、数日間（例、２～10日）毎日投与後に、化合物の投与なしで数日間（例、１～30日）というように、このサイクルを一定回数、例えば４～10サイクル繰り返す。１例として、本発明の抗がん化合物を５日間毎日投与し、その後９日間中断し、それから５日間毎日投与し、９日間中断するなど、合計４～10回サイクルを繰り返す。
【０２６０】
ある特定の障害または症状の治療または予防に有効な化合物の量は、その薬剤の用量に影響する周知の因子に部分的に依存し、遺伝子および細胞治療用途の場合は、多量体化されるべき融合タンパク質の特性、遺伝子工学処理された細胞の特性および位置、および障害および症状の性質に依存し、標準的な臨床技術により決定することができる。また、最適投与量範囲の決定を助けるため、in vitroまたはin vivo アッセイを場合により採用してもよい。有効量は、in vitro分析または動物モデル試験系から得られた用量－応答曲線から外挿してもよい。厳密な投与量レベルは、担当医師または他の健康管理提供者が決定すべきであり、投与経路、ならびにその個人（患者）の年齢、体重、性別および一般健康状態；疾患の性質、重篤度および臨床段階；同時治療の使用（またはその有無）、および患者の細胞の遺伝子工学処理の性質および程度を含む周知の因子に応じて変動しよう。
【０２６１】
特定の病状または障害の治療または抑制のために投与する場合、本発明のラパログの有効用量は、使用する特定の化合物、投与の方式、治療されるべき症状の状況およびその重

篤度、並びに治療される個体に関する各種身体的因子により変動しうる。多くの場合、ラパログを約0.01～約100 mg/kg 、好ましくは約0.01～約25 mg/kg、より好ましくは約0.01～約５mg/kg の日用量で投与すると満足な結果を得ることができる。投与される日用量は投与経路によって変動すると考えられる。従って、非経口投薬は、経口用量レベルの約10％～20％のレベルであることが多いであろう。

【０２６２】

ラパログを併用療法の一部として使用した場合、この併用の各成分の用量を、所望の治療期間の間に投与する。併用の成分は、両方の成分を含有する単位用量として、あるいは別々の用量単位として同時に投与しうる。併用の成分は、治療期間の間に異なる回数投与するか、あるいは一方が下方の予備治療として投与しうもよい。

【０２６３】

本発明は、本発明の薬剤組成物の１または２以上の成分を含む１または２以上の容器を含む薬剤パックまたはキットも提供する。場合により、かかる容器に、医薬製品または生物学的製品の製造、使用または販売を管理する政府機関により規定された形の注意書きを添付することもできる。注意書きまたは包装内装入物は、本明細書の開示と一致した、本のラパログの使用のための指示を含んでいてもよい。

【０２６４】

以下の実施例は、各種の態様およびその同等のものにおいて、本発明の実施に適用しうる更なる重要な情報、例示および指針を含む。実施例は、例示のために示されるものであり、いかなる意味でも制限として解釈されるべきでない。

【０２６５】

本発明のラパログを選択し、製造し、処方し、そして投与する際の設計の選択、ステントの設計、材料およびステントへのラパログの担持、および薬剤溶出ステントの供給のための方法と材料の選択などを包含するかかる変形や変化は本発明および特許請求の範囲に包含される。

【０２６６】

本明細書で引用された参照文献、発行特許および公開された特許出願を含むすべての引用文献はここに援用される。本発明の実施例は、特に指示がない限り、生成物回収、精製および処方を包含する合成有機化学、並びに細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組換えDNA および免疫学（これらは当分野の技術の範囲である）の慣用の手法を使用するであろう。かかる手法は、特許および化学文献に十分に説明されている。例えば、生物学の手法については以下を参照：Molecular Cloning A Laboratory Manual,第２版, Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); DNA Cloning, IおよびII巻 (D.N.Glover編,1985); Oligonucleotide Synthesis (M.J.Gait,編,1984); Mullis et al. 米国特許第4,683,195 号; Nucleic Acid Hybridization (B.D.Hames & S.J.Higgins 編, 1984); Transcription And Translation (B.D.Hames およびS.J.Higgins 編, 1984); Culture Of Animal Cells (R.I.Freshney, Alan R.Liss,Inc., 1987); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986); B.Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J.H.Miller and M.P.Calos 編,1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, Vols.154, 155 (Wu 等編); Immuochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker編, Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Vol.I-IV (D.M.Weir an C.C.Blackwell 編,1986); Manupulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986)。

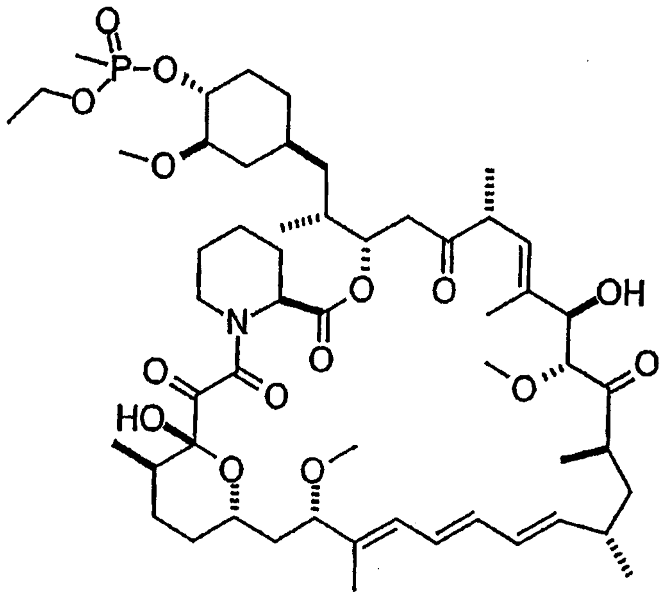
【実施例】

【０２６７】

実施例１：メチルホスホン酸エチルエステルC-43ラパマイシンエステル

【０２６８】

【化６１】



【０２６９】

エチル・メチルホスホノクロリデート

ベンゼン(30 mL) 中のメチルホスホン酸ジエチル(15.2 g, 0.1 mol) の冷却 (０℃) 溶液に、PCl5 (20.8 g, 0.1 mol)を一度に加えた。反応混合物を０℃で２時間攪拌した後、溶媒と副生したPOCl3 を高真空下で除去した。生成物を蒸留して無色油状物12.7 gを得た：沸点52～54℃／1 mmHg; ^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 40.7 。

【０２７０】

メチルホスホン酸エチルエステルC-43ラパマイシンエステル

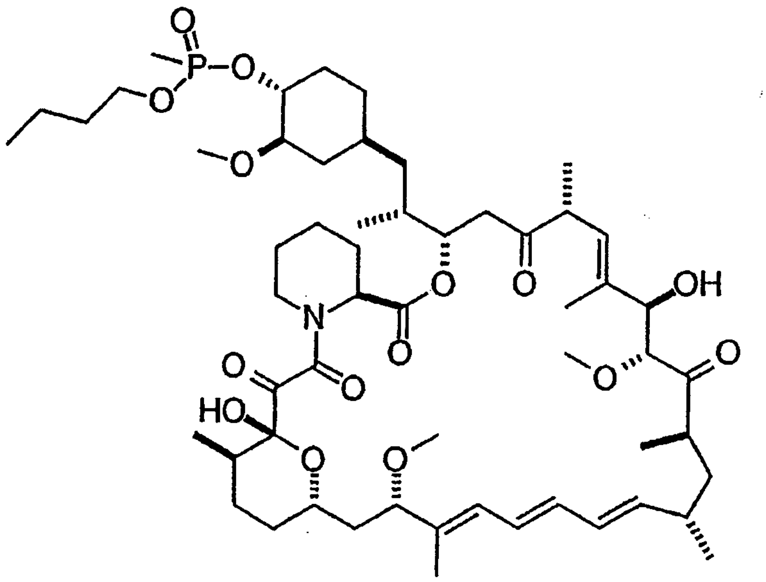
ジクロロメタン1.5 mL中のラパマイシン(0.1 g, 0.109 mmol) の冷却 (０℃) 溶液に、N2雰囲気下でジクロロメタン0.25 mL 中の3,5-ルチジン(0.088 g, 0.82 mmol)の溶液と、その後直ちにジクロロメタン0.25 mL 中のエチル・メチルホスホノクロリデート(0.078 g, 0.547 mmol) の溶液とを添加した。この無色の反応溶液を０℃で３時間攪拌した (反応を質量分析(MS)で監視した；分析前に反応サンプルを50:50 CH3CN/H2O, DMSO １滴で直接希釈) 。冷たい (０℃) 反応溶液を約20 mL のEtOAc で希釈した後、EtOAc (150 mL)と飽和NaHCO3 (100 mL) とを入れた分液漏斗に移した。水層を除去した後、有機層を氷冷1N HCl (１×100 mL) 、飽和NaHCO3 (１×100 mL) 、および食塩水 (１×100 mL) で順に洗浄し、次にMgSO4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0.5:10:3:3のMeOH/DCM/EtOAc/ヘキサンで溶離) により精製すると、白色固体 (約2:1 のジアステレオマー混合物) 0.024 g が得られた：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 4.19 (m, 1Ha, 1Hb), 4.15-4.01 (m, 3Ha, 3Hb), 1.56-1.27 (m, 6Ha, 6Hb); ^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 32.1, 29.9; 1043 m/z (M+Na)。

【０２７１】

実施例１の別の合成法：

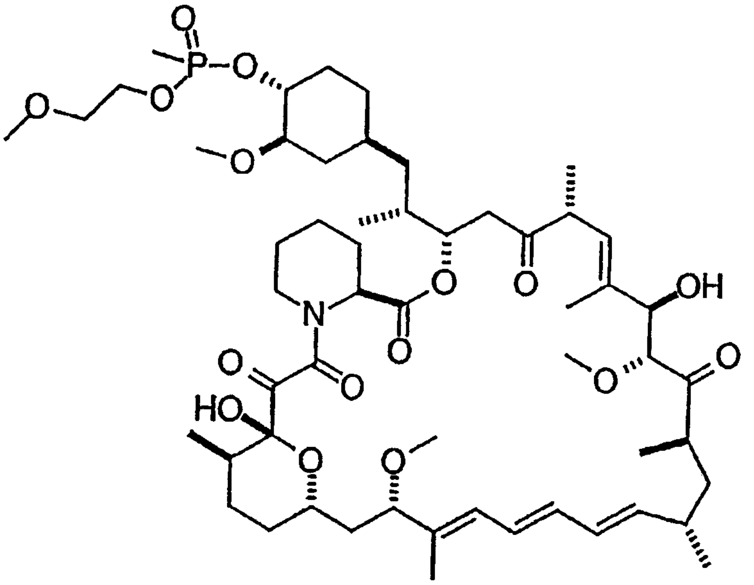
ラパマイシンとジクロロメタンを窒素パージした反応フラスコに入れる。得られた溶液を攪拌して約０℃に冷却する (反応中ずっと－５±５℃の外部温度を保持する) 。次いでジクロロメタン中のエチル・メチルホスホノクロリデートの溶液を約８～13分間かけて添加する。その後直ちに、ジクロロメタン中の3,5-ルチジンの溶液を約15～20分間かけて添加する。両方の添加中、反応の内部温度を０℃以下に保持する。冷却した反応溶液を３時間攪拌し、その間、反応の進行をTLC (1:10:3:3 のMeOH/DCM/EtOAc/ヘキサン) および逆相HPLC分析により監視する。その後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、上記のように処理する。

【０２７２】
実施例２：メチルホスホン酸n-ブチルエステルC-43ラパマイシンエステル
【０２７３】
【化６２】



【０２７４】
1H-テトラゾール（約0.002 g, 0.028 mmol)を入れたフラスコに、DCM 0.33 mL 中のn-ブタノール(0.041 g, 0.55 mmol)の溶液と、次にDCM 0.33 mL 中の3,5-ルチジン(0.090 g, 0.84 mmol)の溶液を加えた。得られた透明な溶液を０℃に冷却した後、N2雰囲気下で、DCM 0.33 mL 中のメチルホスホン酸ジクロリド(0.073 g, 0.55 mmol)の溶液を添加した。得られた白色の懸濁液を室温で一晩攪拌した。DCM 0.5 mL中のラパマイシン(0.1 g, 0.11 mmol)の冷却（０℃）溶液に、DCM 0.5 mL中の3,5-ルチジン(0.090 g, 0.84 mmol)の溶液と、その後直ちに上記のホスホリル化試薬（白色沈殿を含んだ黄色溶液）および1.0 mLのDCM 洗浄液を加えた。得られた黄色溶液を０℃で1.0 時間攪拌した（MSで追跡）。冷たい（０℃）反応溶液を約20 mL のEtOAc で希釈した後、EtOAc（120 mL)と飽和NaHCO3（100 mL）とを入れた分液漏斗に移した。水層を除去した後、有機層を氷冷1N HCl（１×100 mL）、飽和NaHCO3（３×100 mL）および食塩水（１×100 mL）で順に洗浄し、次にMgSO4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0.25:10:3:3 のMeOH/DCM/EtOAc/ヘキサンで溶離）と次にRP HPLC（85% MeOH/H2O)により精製すると、白色固体（約2:1 のジアステレオマー混合物）0.063 g が得られた：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 4.15 (m, 1Ha, 1Hb), 4.11-3.89 (m, 3Ha, 3Hb), 3.04 (m, 1Ha, 1Hb); ^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 32.1, 29.9; 1071 m/z (M+Na) 。
【０２７５】
実施例３：メチルホスホン酸2-メトキシエチルエステルC-43ラパマイシンエステル
【０２７６】

【化６３】



【０２７７】

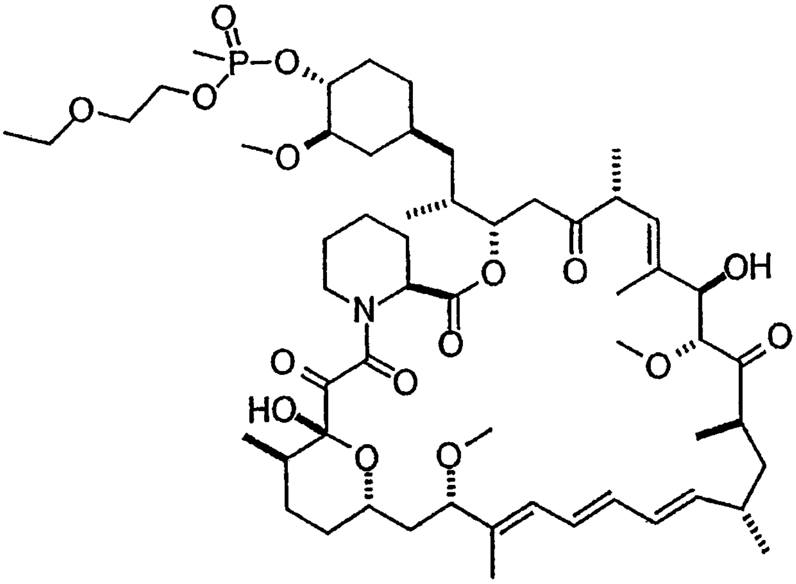
標記化合物を実施例２に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体（約2:1のジアステレオマー混合物）として得られた：^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 33.0, 30.8; 1073 m/z (M+Na)。

【０２７８】

実施例４：メチルホスホン酸2-エトキシエチルエステルC-43ラパマイシンエステル

【０２７９】

【化６４】



【０２８０】

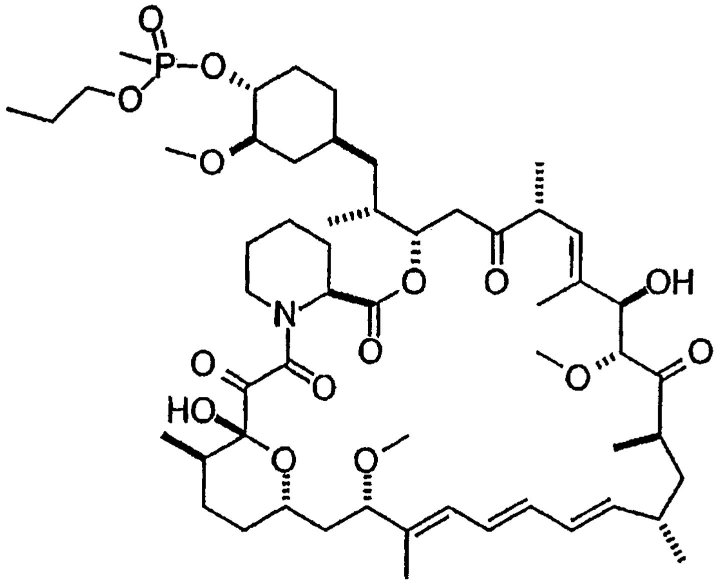
標記化合物を実施例２に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体（約2:1のジアステレオマー混合物）として得られた：^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 32.8, 30.8; 1087 m/z (M+Na)。

【０２８１】

実施例５：メチルホスホン酸n-プロピルエステルC-43ラパマイシンエステル

【０２８２】

【化６５】



【０２８３】

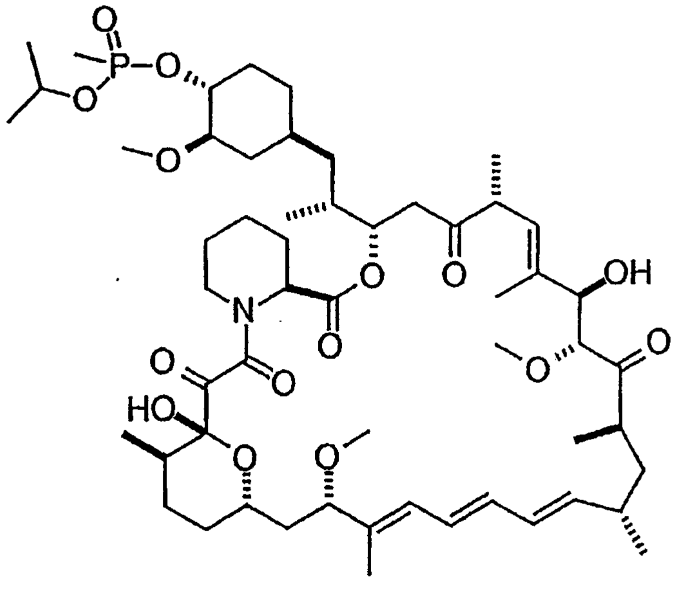
標記化合物を実施例２に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体（約2:1のジアステレオマー混合物）として得られた：^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 32.1, 29.9 ; 1057 m/z (M+Na) 。

【０２８４】

実施例６：メチルホスホン酸イソプロピルエステルC-43ラパマイシンエステル

【０２８５】

【化６６】



【０２８６】

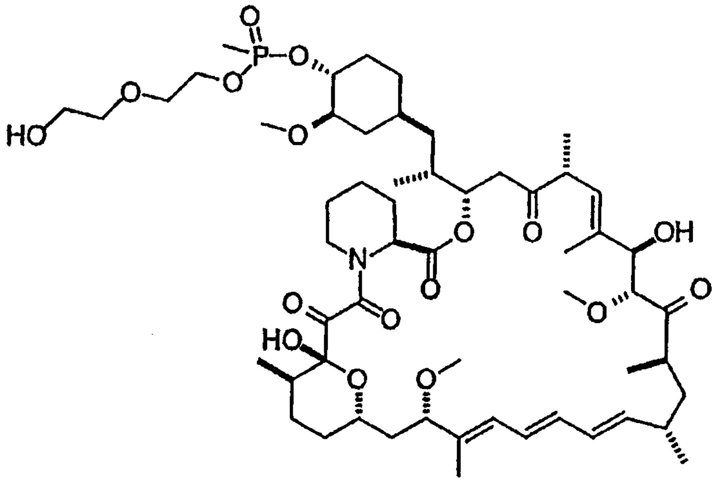
標記化合物を実施例２に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体（約2:1のジアステレオマー混合物）として得られた：[31]P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 31.3, 28.8; 1057 m/z (M+Na)。

【０２８７】

実施例７：メチルホスホン酸2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチルエステルC-43ラパマイシンエステル

【０２８８】

【化６７】



【０２８９】

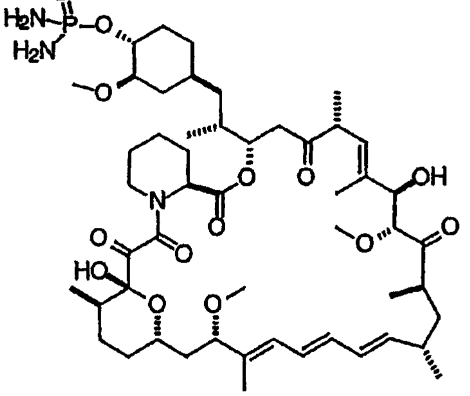
標記化合物を実施例２に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体（約2:1のジアステレオマー混合物）として得られた：[31]P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 32.7, 30.9; 1103 m/z (M+Na)。

【０２９０】

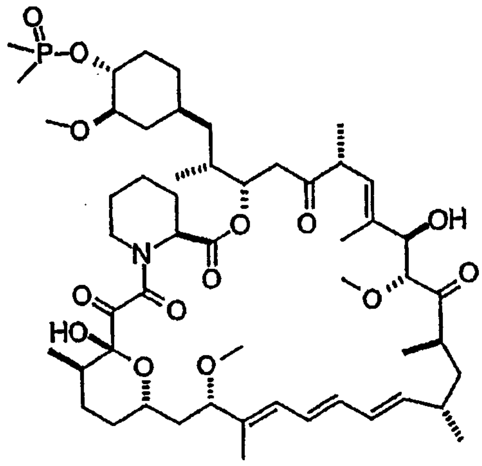
実施例８：ジアミノホスフィン酸C-43ラパマイシンエステル

【０２９１】

【化６８】



【０２９２】
ジアミノホスフィン酸C-43ラパマイシンエステル
DCM 5.0 mL中のラパマイシン(0.109 g, 0.12 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.072 g, 0.59 mmol)の溶液（０℃）を撹拌し、これにオキシ塩化リン(0.050 mL, 0.54 mmol)を滴下した。15分後、混合物を追加のDCM 5.0 mLで希釈し、－78℃に冷却した。次いで、反応混合物中にアンモニアを２分間バブリングさせて、多数の白色沈殿を析出させた。その後、反応混合物をEtOAc 75 mL と5% HCl水溶液25 mL との２相混合物の間で分配した。有機部分を水25 mL と食塩水25 mL とで順に洗浄し、MgSO4 で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（9:1 のジクロロメタン／メタノールで溶離）により精製して目的生成物0.029 g を得た：^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 16.4; 1014 m/z (M+Na)。
【０２９３】
実施例９：ジメチルホスフィン酸C-43ラパマイシンエステル
【０２９４】
【化６９】



【０２９５】
ジメチルホスフィン酸C-43ラパマイシンエステル
ジクロロメタン1.8 mL中のラパマイシン(0.1 g, 0.109 mmol) の冷却（０℃）溶液に、N2気流下で2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジン0.168 g (0.82 mmol) を加え、その後直ちに、ジクロロメタン0.2 mL中のジメチルホスフィン酸クロリド(0.062 g, 0.547 mmol) の溶液を加えた。生成したやや黄色い反応溶液をN2雰囲気下、０℃で3.5 時間撹拌した（反応をTLC で監視）。冷たい（０℃）反応溶液を約20 mL のEtOAc で希釈した後、EtOAc (150 mL)と飽和NaHCO3 (100 mL) とを入れた分液漏斗に移した。水層を除去した後、有機層を氷冷1N HCl（１×100 mL）、飽和NaHCO3（１×100 mL）および食塩水（１×100 mL）で順に洗浄し、次にMgSO4 で乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（1:10:3:3のMeOH/DCM/EtOAc/ヘキサンで溶離）により精製すると、白色固体 0.092 gが得られた：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) d 4.18 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.51 (m, 6H); ^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 53.6; 1013 m/z (M+Na)。
【０２９６】
実施例９の別の合成法：
ラパマイシンとジクロロメタンを窒素パージした反応フラスコに入れる。得られた溶液を撹拌して約０℃に冷却する（反応中ずっと－５±５℃の外部温度を保持する）。次いでジクロロメタン中のジメチルホスフィン酸クロリド(2.0モル当量）の溶液を約８～13分間かけて添加する。その後直ちに、ジクロロメタン中の3,5-ルチジン(2.2モル当量）の溶液を約15～20分間かけて添加する。両方の添加中、反応の内部温度を０℃以下に保持する。

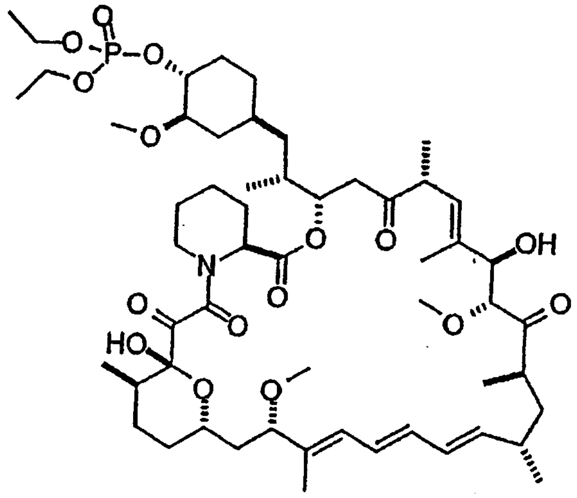
冷却した反応溶液を１時間攪拌した後、冷たいまま、飽和NaHCO3水溶液とメチルt-ブチルエーテル(MTBE)、酢酸エチルまたはジエチルエーテルとを入れた抽出器に移す。進行中、30分および60分の時点でサンプルを取り出す。サンプルは反応の処理について説明したのと同様にして調製する。反応の進行は、TLC (1:10:3:3 のMeOH/DCM/EtOAc/ヘキサン）および逆相HPLC分析により監視する。単離した有機層を、氷冷1N HCl、飽和NaHCO3水溶液（２回）および飽和NaCl水溶液で順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過および溶媒の除去後に、残渣をアセトンで溶媒交換し、その後に減圧濃縮すると粗生成物が得られる。これを順相および逆相HPLCで純度について分析してもよい。

【０２９７】

実施例10：リン酸ジエチルエステルC-43ラパマイシンエステル

【０２９８】

【化７０】



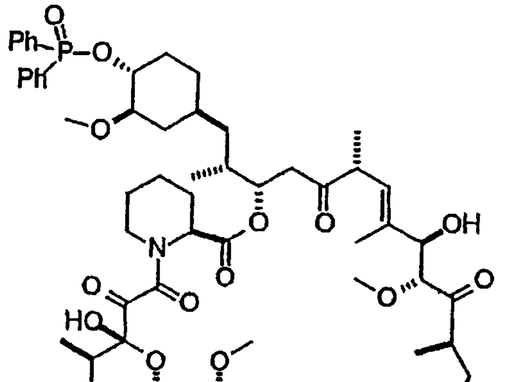
【０２９９】

標記化合物を実施例９に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体として得られた：^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d -1.2; 1073 m/z (M+Na)。

実施例11：ジフェニルホスフィン酸C-43ラパマイシンエステル

【０３００】

【化７１】



【０３０１】

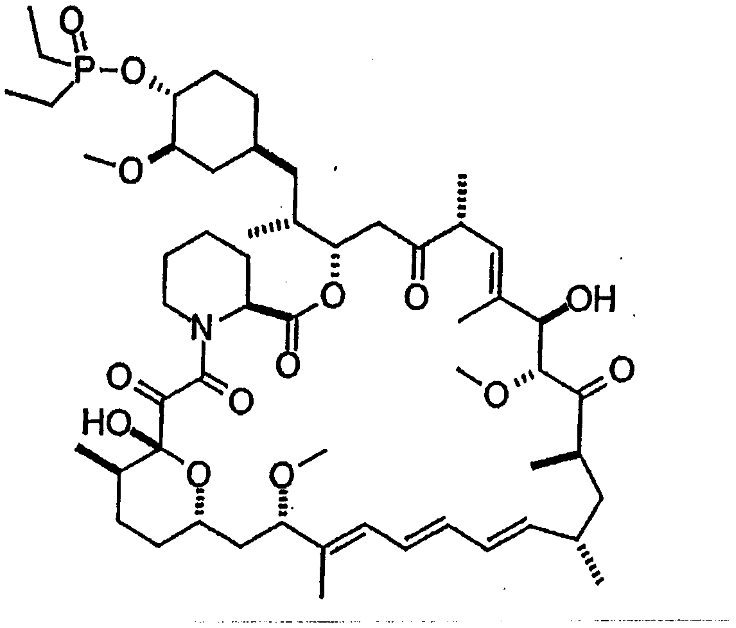
標記化合物を実施例９に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体として

得られた：^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 31.3; 1137 m/z (M+Na)。

実施例12：ジエチルホスフィン酸C-43ラパマイシンエステル

【０３０２】

【化７２】



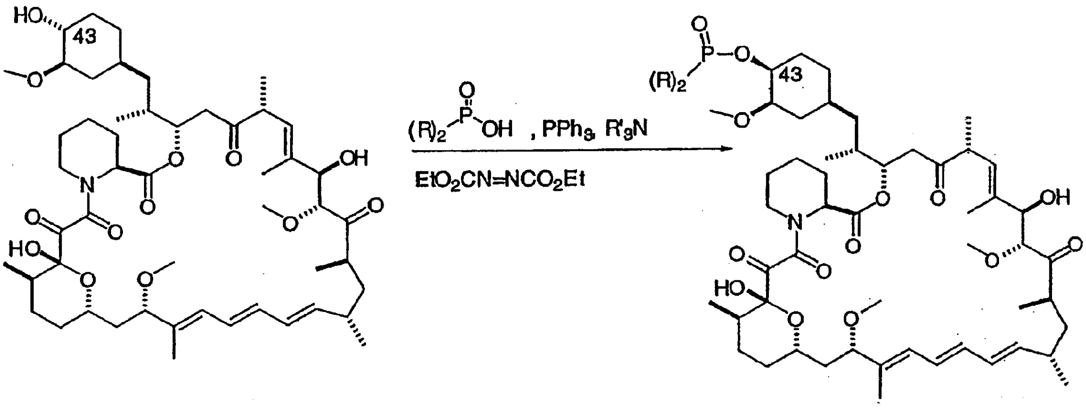
【０３０３】

標記化合物を実施例９に記載したのと同様の方法で合成した。生成物は白色固体として得られた：^{31}P-NMR (121 MHz, CDCl3) d 61.3; 1041 m/z (M+Na)。

実施例13：リン含有エピC-43ラパマイシンエステル誘導体の調製

【０３０４】

【化７３】



【０３０５】

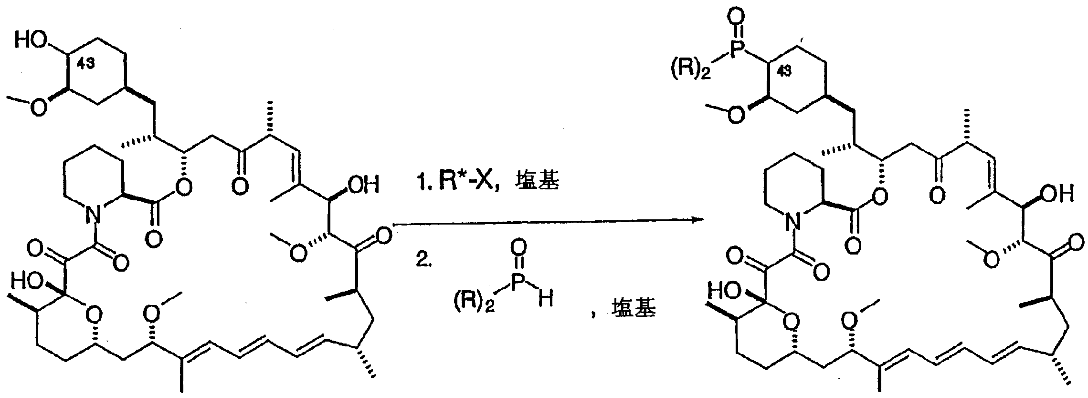
上に示した種類の43－エピ化合物は、表示の試薬（式中、Ｒおよび各R'は置換もしくは非置換の脂肪族、脂肪族-O-、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ等の部分である）を用いて、Kay, P.B., et al, J Chem Soc, Perkin Trans. 1, 1987, [8], 1813-1815 の方法を採用して調製することができる。

【０３０６】

実施例14：リン結合C-43ラパマイシン誘導体の調製

【０３０７】

【化７４】



【０３０８】

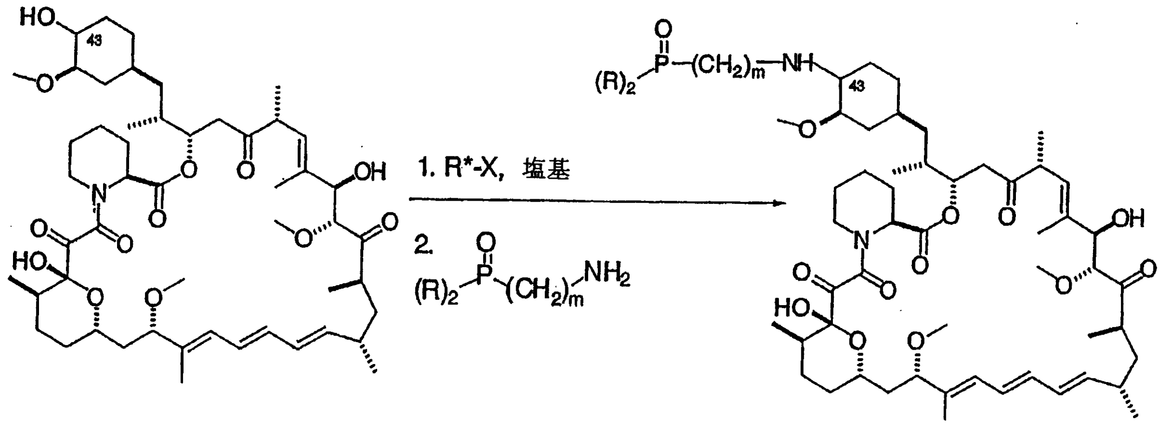
上に示した種類のリン結合化合物は、表示の試薬（式中、X は例えばハロゲンまたは無水物であり、R*X は、脱離基として作用するC-43 R*O部分を発生し、そして各所のR は置換もしくは非置換の脂肪族、脂肪族-O- 、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ等の部分である）を用いて、Yamashita, M. et al, Bull Chem Soc Japan, 1983, 56, 1871-1872 の方法を採用して調製することができる。

【０３０９】

実施例15：リン含有C-43ラパマイシンアルキルアミン結合誘導体の調製

【０３１０】

【化７５】



【０３１１】

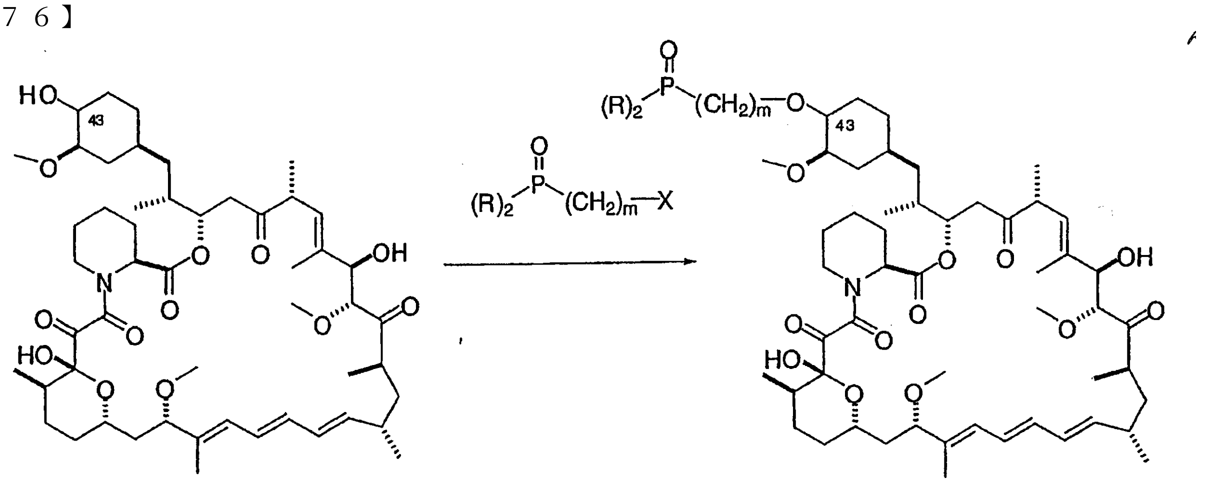
上に示した種類のアミン結合化合物は、表示の試薬（式中、X は例えばハロゲンまたは無水物であり、R*X は、脱離基として作用するC-43 R*O部分を発生し、m は１～10の数であり、そして各所のR は置換もしくは非置換の脂肪族、脂肪族-O-、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ等の部分である）を用いて、Cavalla, D. et al. Tet. Lett., 1983, 24, 295-298; Grinfield, A. et al, WO 98/09972および Or, Y.S. et al,米国特許第5,583,139 号の方法を用いて調製することができる。

【０３１２】

実施例16：リン含有C-43ラパマイシンエーテル結合誘導体の調製

【０３１３】

【化７６】



【０３１４】

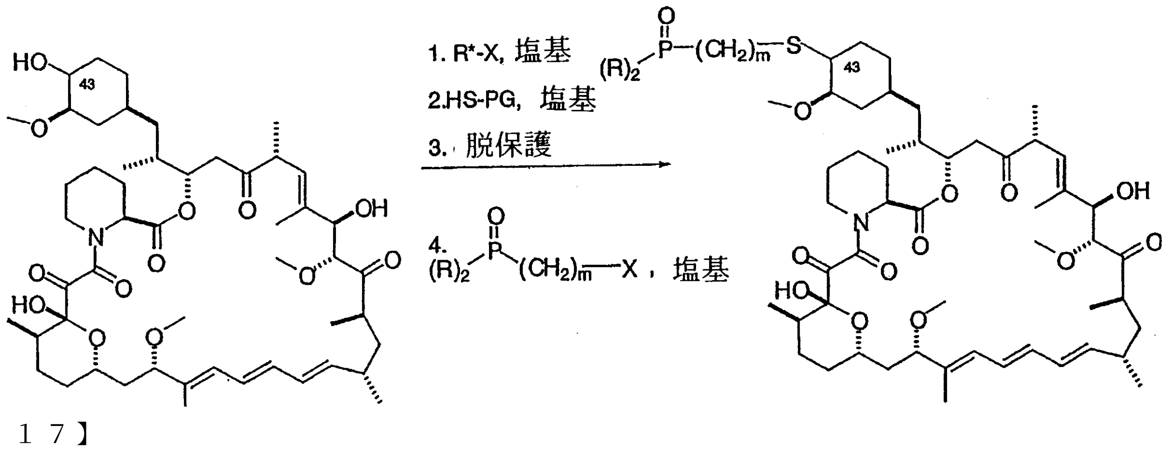
上に示した種類のエーテル化合物は、表示の試薬（および塩基)(式中、X は脱離基であり、m は１～10の数であり、そして各所のR は置換もしくは非置換の脂肪族、脂肪族-O-、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ等の部分である）を用いて、Cottens, S. et al, PCT国際出願公開番号WO 94/09010 およびCheng,D. et al, WO 98/09970 の方法を採用して調製することができる。

【０３１５】

実施例17：リン含有C-43ラパマイシンアルキルチオ結合誘導体の調製

【０３１６】

【化７７】



【０３１７】

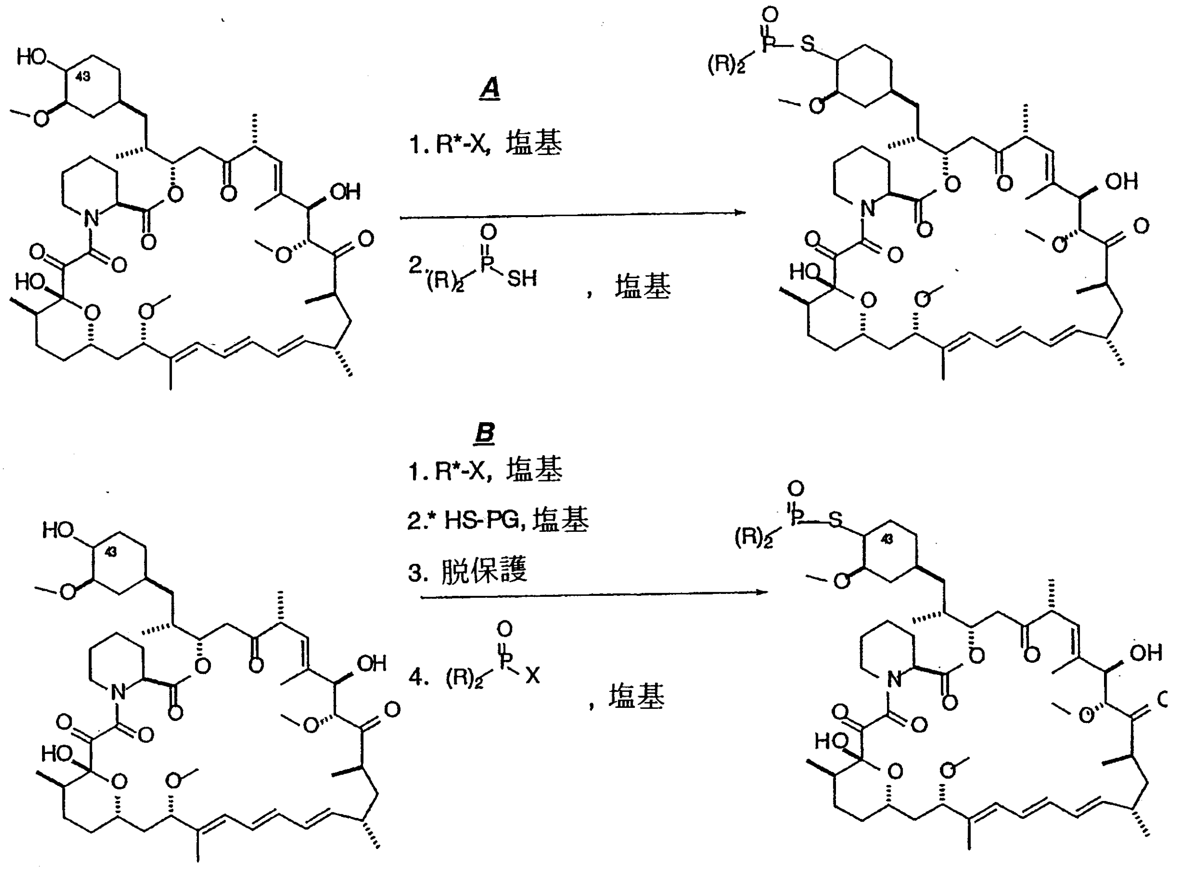
上に示した種類のチオエーテル化合物は、表示の試薬（式中、X は例えばハロゲンまたは無水物であり、R*X は、脱離基として作用するC-43 R*O部分を発生し、m は１～10の数であり、PGはチオール保護基であり、そして各所のR は置換もしくは非置換の脂肪族、脂肪族-O-、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ等の部分である）を用いて、Grinfield et al, PCT国際出願公開番号WO 98/09972 の方法を採用して調製することができる。

【０３１８】

実施例18：別のリン含有C-43ラパマイシンチオ結合誘導体の調製

【０３１９】

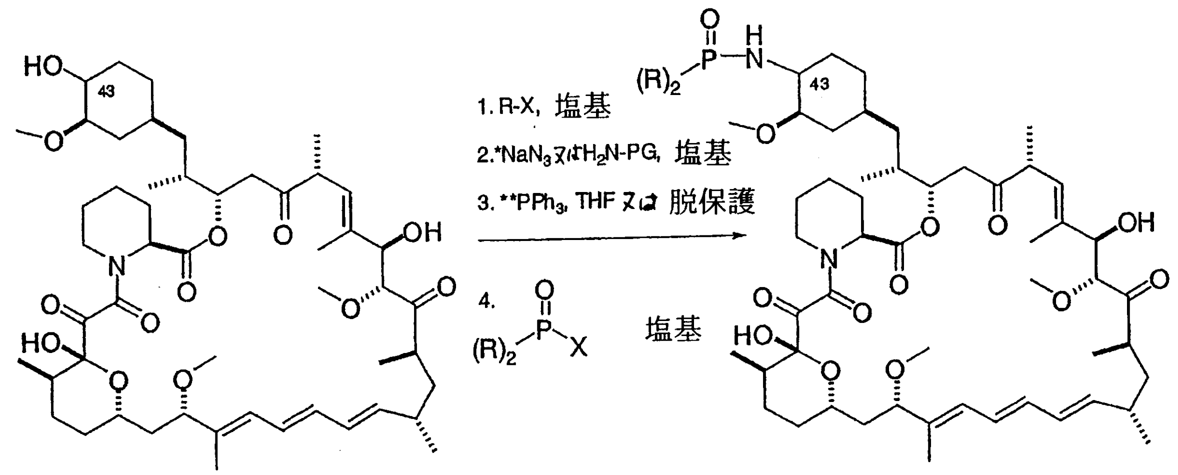
【化78】



【0320】
上に示した種類のチオ化合物は、表示の試薬（式中、X は例えばハロゲンまたは無水物であり、R*X は、脱離基として作用するC-43 R*O部分を発生し、m は１～10の数であり、そして各所のR は置換もしくは非置換の脂肪族、脂肪族-O- 、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ等の部分である）を用いて、Yuan et al, Synthesis, 1989, 1, 48-50（経路Ａ）またはGrinfield et al, PCT国際出願公開番号WO 98/09972 およびMasson S et al, Bull Soc Chim Fr, 1996, 133, 951-964（経路Ｂ）の方法を採用して調製することができる。

【0321】
実施例19：リン含有C-43ラパマイシンアミノ結合誘導体の調製

【0322】
【化79】



【0323】

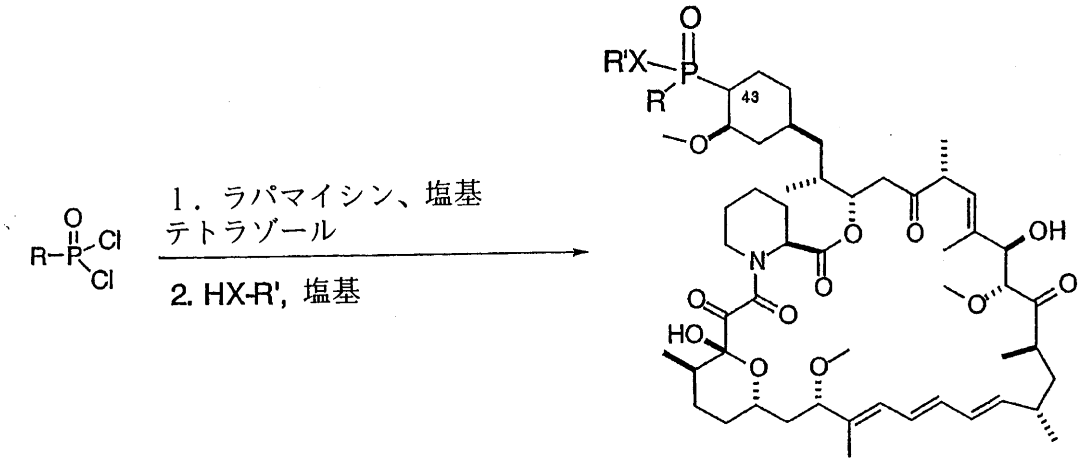
上に示した種類の化合物は、表示の試薬（式中、X は、例えばハロゲンまたは無水物であり、R*X は、脱離基として作用するC-43 R*O部分を発生し、m は１～10の数であり、PGは保護基であり、そして各所のR は置換もしくは非置換の脂肪族、脂肪族-O- 、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ等の部分である）を用いて、Grinfield et al, PCT国際出願公開番号WO 98/09972; Bravo, F et al, Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 1635-1643; およびWang M, et al, J Org Chem, 1995, 60, 7364-7365の方法を採用して調製することができる。

【０３２４】

実施例20：リン含有C-43ラパマイシン混合エステル誘導体の調製

【０３２５】

【化８０】



【０３２６】

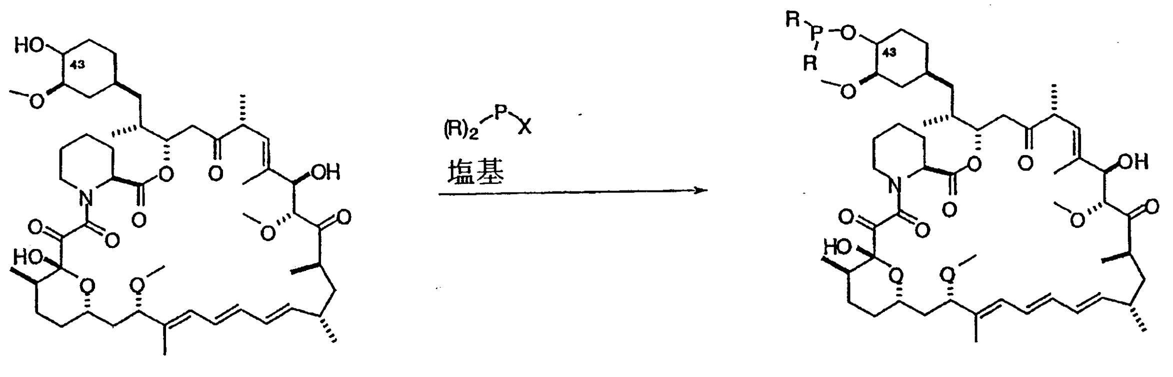
上に示した種類の化合物は、表示の試薬（式中、X はNH, O またはS であり、そして各所のR およびR'は置換もしくは非置換の脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリール部分である（または、X がNHである場合、R'はH でもよい））を用いて、Zhao, K. et al, Tetrahedron, 1993, 49, 363-368の方法を採用して調製することができる。

【０３２７】

実施例21：別のO-P 結合化合物

【０３２８】

【化８１】



【０３２９】

上に示した種類の化合物は、表示の試薬（式中、X は脱離基である）を用いて、McCallum, J.S. et al. Synthesis, 1993, 8, 819-823 およびNifantyev, E.E. et al, J. Organomet. Chem., 1997, 529, 171-176の方法を採用して調製することができる。

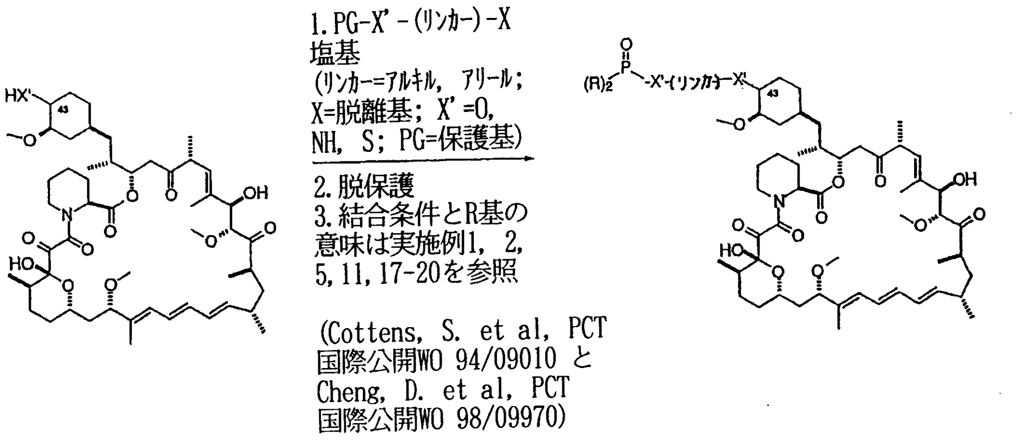
【０３３０】

実施例22：別の化合物

リン含有C-43ラパマイシンエーテル結合誘導体の調製（結合条件およびＲ基の意味については、実施例１、２、５、11、17～20を参照）

【０３３１】

【化８２】

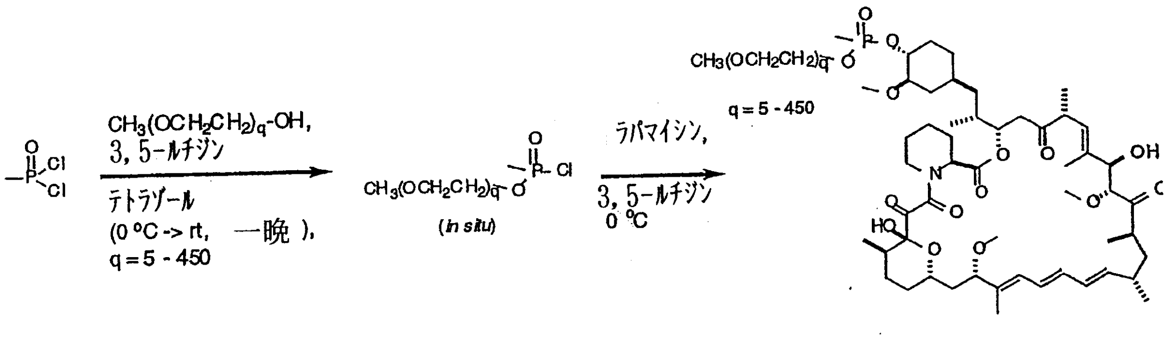


【０３３２】

実施例23：リン結合C-43ラパマイシンPEG エステルの調製

【０３３３】

【化８３】



【０３３４】

実施例24：精製

以上に例示として示した実施例の化合物は、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製することにより、残留反応成分（残留ラパマイシンもしくはラパログ出発物質を含む）ならびに望ましくない副生物といった存在可能な不純物を除去してもよい。適当なフラッシュクロマトグラフィー系としては、BIOTAGE 社（米国バージニア州55906-8006、シャーロッツビル）製のような市販のプリパック型カートリッジ式のものが挙げられる。粒度約30～70μｍ、細孔寸法60Åのシリカが充填されたカートリッジを入手してもよい。このようなフラッシュクロマトグラフィー系を用いて本発明の化合物を精製するための典型的なプロトコルを次に説明する。

【０３３５】

粗生成物を最少量の適当な溶媒（例、ジクロロメタン,"DCM"）に溶解して、FLASH Biotage カートリッジに加える。非極性不純物をDCM で溶離させた後、0.5:10:3:3のMeOH/DCM/EtOAc/ヘキサンのような溶媒系で生成物を溶離させる。カラムの最終洗浄を、例えば、1:10:3:3のMeOH/DCM/EtOAc/ヘキサン溶媒系で行う。集めた画分をTLC 、順相および逆相HPLCで分析してもよい。２以上の溶離段階での純生成物の画分を順相HPLCにより同定した後、１つにプールして、減圧濃縮する。精製品の収率を向上させるために、不純な画分を別のFLASH Biotage 系（カートリッジ）により、同じ溶離溶媒および採取用の純度基準を用いて再精製してもよい。得られた複数の精製品のプールを個々に、例えばアセトンを用い

て、複数回の溶媒交換（典型的には４～６回）を受けさせた後、移行溶媒として同じ溶媒（例、アセトン）を用いて、１つに合わせる。合わせる前に、個々のプールを分析して許容可能な純度であることを確認してもよい。合わせた製品バッチについて同じ溶媒（この例ではアセトン）を用いてさらに溶媒交換（典型的には２回）を行ってもよい。この製品バッチを次いで室温で一定重量になるまで減圧乾燥すると、所望によりQC分析のためにサンプリングしてもよい材料が得られる。

【０３３６】

実施例25：血管ステントに含有させた化合物

3.0 mm×14 mm の寸法のステンレス鋼製のDuraflex^{TM}ステントに、100 %エタノール、アセトンまたは酢酸エチル溶媒中の実施例１～12のいずれかの化合物の25 mg/mlの溶液を噴霧する。ステントを乾燥させて溶媒を蒸発させると、ステントの表面に化合物が残る。75:25 のPLLA/PCLコポリマー(Polysciences より市販）を1,4-ジオキサン(Aldrich Chemicalsより市販）中に準備する。化合物を含有させたステントを200 rpm で回転するマンドレルに装架し、スプレーガン(Binks Manufacturingより市販）を用いて、コポリマー溶液を微細スプレー状で、回転している化合物含有ステントに10～30秒間噴霧する。ステントを次いで25～35℃のオーブンに24時間まで入れて溶媒の蒸発を完了させる。

【０３３７】

実施例26：血管ステントへの化合物の含有の増大

ステンレス鋼からステンレス鋼Duraflexステント(3.0×13 mm)をレーザー切断ないし加工する。ステントの表面粗さの増大により薬剤を含有させる表面積を増大させる。表面積とステントの容積は、ステントのストラット(strut) の連結部に沿って幅10 nm 、深さ5 nmのミゾを形成することによってもさらに増大させることができる。ミゾは、膨張中に受ける応力が低い部分に造られるので、ステントの半径方向の強度が犠牲になることはない。その後、実施例１～12のいずれかの化合物を、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、アセトン、酢酸エチル、エタノールまたはメタノールといった表面張力が低い溶媒にとかした溶液として、ステントに浸漬または噴霧することによりステント上とミゾ内に含有させることができる。次に、ステントを乾燥すると、化合物がステントの表面とミゾ内（薬剤貯槽として機能する）に残る。その後、ステント上にパリレンを付着させて、速度制限バリアーとして機能させる。化合物は１日ないし45日の範囲内の期間にわたってステントから溶出する。

【０３３８】

実施例27

実施例１～12のいずれかの化合物を酢酸エチルに溶解した後、ステントに噴霧し、乾燥させて溶媒を蒸発させ、化合物をステント表面に残留させる。マトリックスまたはバリアー（シリコーン、ポリテトラフルオロエチレン、PARYLAST^{TM}、パリレン）をステント上に噴霧または付着させて、化合物を被覆する。化合物の量は100 μg から２mgまでの範囲に及び、放出速度（期間）は１日から45日間に及ぶ。

【０３３９】

実施例28

実施例25に記載したようにしてステント上に被覆された化合物を含むマトリックスを準備し、速度制限バリアーの上層被覆（および／または速度制限バリアーとして作用するように薬剤を含有しないマトリックス）で被覆または噴霧する。或いは、化合物を速度制限バリアーを介してステント上に被覆し、その後に上層被覆（別のバリアーまたはマトリックス）を被覆してもよい。上層被覆を使用すると放出速度のさらなる制御が可能となり、生体適合性が向上し、および／またはステントの納入または膨張後の引っ掻き疵およびクラック発生に対する耐性が向上する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/03030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 491/06; A61K 31/395
US CL : 540/456; 514/291
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. : 540/456; 514/291

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,391,730 A (SKOTNICKI et al.) 21 February 1995 (21.02.1995), column 2, lines 1-68	1-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 August 2003 (07.08.2003)

Date of mailing of the international search report
09 SEP 2003

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer
Bruck Kifle, Ph.D.
Janice Ford
Telephone No. 703-308-1235

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｌ	27/00	Ａ６１Ｌ	27/00	Ｐ	
Ａ６１Ｍ	29/02	Ａ６１Ｍ	29/02		
Ａ６１Ｐ	1/04	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	3/10	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	9/00	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	9/10	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	11/00	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ	17/02	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	17/04	Ａ６１Ｐ	17/02		
Ａ６１Ｐ	17/06	Ａ６１Ｐ	17/04		
Ａ６１Ｐ	19/02	Ａ６１Ｐ	17/06		
Ａ６１Ｐ	21/04	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	25/00	Ａ６１Ｐ	21/04		
Ａ６１Ｐ	25/28	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	27/02	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	29/00	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	31/10	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	35/00	Ａ６１Ｐ	31/10		
Ａ６１Ｐ	35/02	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	37/00	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ｃ０７Ｆ	9/09	Ａ６１Ｐ	37/00		
Ｃ０７Ｆ	9/22	Ｃ０７Ｆ	9/09	Ｕ	
Ｃ０７Ｆ	9/32	Ｃ０７Ｆ	9/22		
Ｃ０７Ｆ	9/36	Ｃ０７Ｆ	9/32		
Ｃ０７Ｆ	9/44	Ｃ０７Ｆ	9/36		
Ｃ０７Ｆ	9/46	Ｃ０７Ｆ	9/44		
Ｃ０７Ｆ	9/53	Ｃ０７Ｆ	9/46		
		Ｃ０７Ｆ	9/53		

(31)優先権主張番号　60/433,930
(32)優先日　平成14年12月17日(2002.12.17)
(33)優先権主張国　米国(US)

(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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　メトカーフ、チェスター・エイ・ザ・サード
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州０２４９２、ニーダム、ブレイク・ストリート７０
(72)発明者　ロザムス、レナード・ダブリュー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州０１７３０、ベッドフォード、グレンリッジ・ドライブ４
(72)発明者　ワン、イーアン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州０２４６０、ニュートン、マディソン、アベニュー４５

Ｆターム(参考)　4C081 AB13 AB31 CA132 CA272 CE02 CG05 DA03 EA13
4C084 AA02 AA19 MA02 MA17 MA23 MA28 MA52 MA56 MA63 MA66

	MA67	NA05	NA10	NA14	ZA011	ZA151	ZA331	ZA361	ZA451	ZA591
	ZA681	ZA891	ZA941	ZA961	ZB071	ZB151	ZB261	ZB271	ZB351	ZC351
	ZC751									
4C086	AA01	AA02	AA03	DA37	DA38	MA02	MA04	MA17	MA23	MA28
	MA52	MA56	MA63	MA66	MA67	NA05	NA10	NA14	ZA01	ZA15
	ZA33	ZA36	ZA45	ZA59	ZA68	ZA89	ZA94	ZA96	ZB07	ZB15
	ZB26	ZB27	ZB35	ZC35	ZC75					
4C167	AA50	BB06	CC09	DD01	HH30					
4H050	AA01	AA03	AB22	AB23	AB24	AB28	AB29			