

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年11月4日 (2010.11.4)

【公表番号】特表2010-503699(P2010-503699A)

【公表日】平成22年2月4日 (2010.2.4)

【年通号数】公開・登録公報2010-005

【出願番号】特願2009-528458(P2009-528458)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

C 0 7 D 498/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/14 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/436

C 0 7 D 498/18 C S P

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 45/00

A 6 1 L 31/00 Z

A 6 1 K 9/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/14

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月10日 (2010.9.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

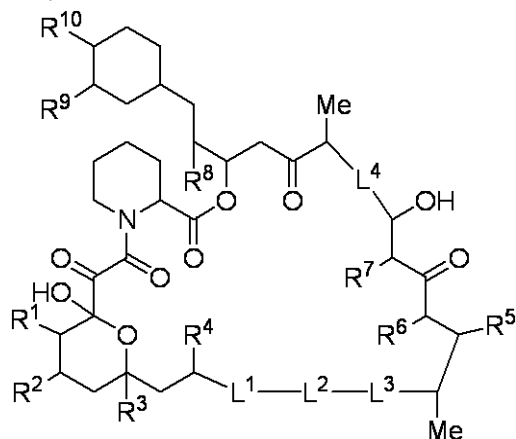
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬上許容される賦形剤、および下記式の化合物：

【化 1】



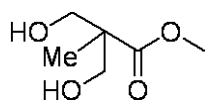
【式中、

R¹、R²、R³、R⁵、R⁶ および R⁸ は各々独立に、H、C₁₋₆ アルキル および OH からなる群から選択されるメンバーである；

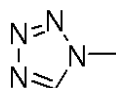
R⁴、R⁷ および R⁹ は各々独立に、C₁₋₆ アルコキシ および OH からなる群から選択される；

R¹⁰ は、H、-OH、-OP(O)Me₂、

【化 2】



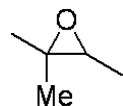
【化 3】



、-O-(CH₂)_n-OH および -O-(CH₂)_m-O-(CH₂)_o-CH₃ からなる群から選択されるメンバーであり、ここで、下付き文字 n および m は各々独立に 2 から 8 であり、下付き文字 o は 1 から 6 である；

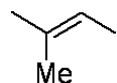
L¹ および L⁴ の各々は独立に、

【化 4】



および

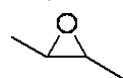
【化 5】



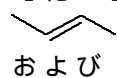
からなる群から選択される；

L² および L³ の各々は独立に、

【化 6】

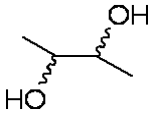


【化 7】



および

【化 8】



からなる群から選択される]; およびその塩、水和物、異性体、代謝産物およびプロドラッグ、を含む医薬組成物。

【請求項 2】

医薬上許容される賦形剤が、ポリマー、溶媒、抗酸化剤、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、甘味料、香料、安定化剤、着色料、金属、セラミックおよび半金属からなる群から選択されるメンバーである、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

ポリマーが、ポリウレタン、ポリエチレンイミン、エチレンビニルアルコール コポリマー、シリコーン、C-flex、ナイロン、ポリアミド、ポリイミド、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、パリレン、パリラスト、ポリ(メタクリレート)、ポリ(塩化ビニル)、ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(エチレン酢酸ビニル)、ポリカーボネート、ポリアクリルアミドゲル、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸n-ブチル)、ポリ(メタクリル酸ブチル)コポリマー、またはポリ(エチレン酢酸ビニル)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル)、ポリ(メタクリル酸エチレングリコール)、ポリ(炭酸エチレン)、ポリ L-ラクチド-グリコリド コポリマー、ポリ L-ラクチド-トリメチレンカーボネート コポリマー および ポリ L-ラクチドとブレンドされたものからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 4】

化合物およびポリマーの混合物中に

- (a) 化合物が少なくとも 25%(w/w) の量存在するか、
- (b) 化合物が少なくとも 50%(w/w) の量存在するか、または
- (c) 化合物が少なくとも 75%(w/w) の量存在する、

請求項 3 の組成物。

【請求項 5】

- (a) 化合物のうちラパマイシンへ代謝されるものが 5% よりも少ないか;
- (b) 化合物のうちラパマイシンへ代謝されるものが約 1% よりも少ないか;
- (c) 化合物のうちラパマイシンへ代謝されるものが約 0.1% よりも少ないか;
- (d) ひとつの剤形において、0.1 mg から約 20 mg の化合物の 1 日全身投与量を有するか;
- (e) ひとつの剤形において、約 0.5 mg から約 10 mg の化合物の 1 日全身投与量を有するか; または
- (f) ひとつの剤形において、約 1 mg から約 5 mg の化合物の 1 日全身投与量を有する、

請求項 1 の組成物。

【請求項 6】

インプラント; および

請求項 1 の化合物の少なくとも 1 つの供給源を含む、体内での使用のための装置であって、

- (a) 装置が、体内において細胞増殖を阻害するために体の内腔または器官に対して化合物を放出するよう構成されていてもよい;
- (b) 装置が、体内において平滑筋細胞の増殖および炎症を阻害するために体の内腔または器官に対して化合物を放出するよう構成されていてもよい;
- (c) インプラントが血管補綴であってもよい;
- (d) インプラントが拡張可能な構造を含む血管補綴であってもよい;
- (e) インプラントがステント、移植片、または少なくとも部分的には開いた格子から形成される足場を含む血管補綴であってもよい; または

(f) インプラントが、拡張可能な構造を含む血管補綴であってもよく、管腔側および組織に面する表面を有する血管補綴であってもよく、かつ、化合物が管腔側または組織に面する表面の少なくとも一方に結合していてもよい、装置。

【請求項 7】

(a) 装置上の化合物の量が、約 1 ナノグラム/cm² から約 1000 マイクログラム/cm² であるか；

(b) 装置上の化合物の量が、約 1 マイクログラム/cm² から約 500 マイクログラム/cm² であるか；

(c) 装置上の化合物の量が、約 10 マイクログラム/cm² から約 400 マイクログラム/cm² であるか；

(d) 隣接する組織における化合物の濃度が、約 0.001 ng/g組織 から約 1000 μg/g 組織であるか；

(e) 隣接する組織における化合物の濃度が、約 1 ng/g組織 から約 500 μg/g組織であるか；

(f) 隣接する組織における化合物の濃度が、約 100 ng/g組織 から約 100 μg/g組織であるか；

(g) 約 1 日 から約 2 年の期間の間に、化合物の少なくとも 75% が装置から放出されるか；

(h) 約 3 日 から約 6 ヶ月の期間の間に、化合物の少なくとも 90% が装置から放出されるか；

(i) 約 1 週間 から約 3 ヶ月の期間の間に、化合物の少なくとも 90% が装置から放出される、

請求項 6 の装置。

【請求項 8】

(a) 装置が治療剤をさらに含むか；

(b) 装置が治療剤をさらに含み、該治療剤が、抗血小板剤、抗血栓剤、抗炎症剤、抗増殖剤、免疫抑制剤および抗癌剤からなる群から選択されるメンバーであるか；

(c) 装置が治療剤をさらに含み、該治療剤が、化合物の放出よりも前に、同時に、またはその後放出されるか；

(d) 装置が治療剤をさらに含み、該治療剤が、化合物の放出よりも前に、同時に、またはその後放出され、該化合物が第 1 の供給源から放出され、かつ、治療剤が第 2 の供給源から放出されるか；または

(e) 装置が治療剤をさらに含み、該治療剤が、化合物の放出よりも前に、同時に、またはその後放出され、該化合物および治療剤が単一の供給源から放出される、請求項 6 の装置。

【請求項 9】

必要としている対象に対し請求項 1 の化合物を投与することによって細胞増殖を阻害する治療方法で用いるための請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

化合物が、

(a) 全身的、局所的またはそれらの組み合わせを介して投与されるか；または

(b) 経口投与、座剤としての投与、局所接触、非経口、血管内、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内、肺、粘膜、経皮、眼部、皮下投与または髄腔内投与により投与される、

請求項 9 の化合物。

【請求項 11】

化合物の投与が、

(a) 好ましくはカテーテルおよび多孔質バルーンからなる群から選択される、一時的装置；または

(b) 請求項 6 のインプラント装置
を通じた送達を介するものである、請求項 9 の化合物。

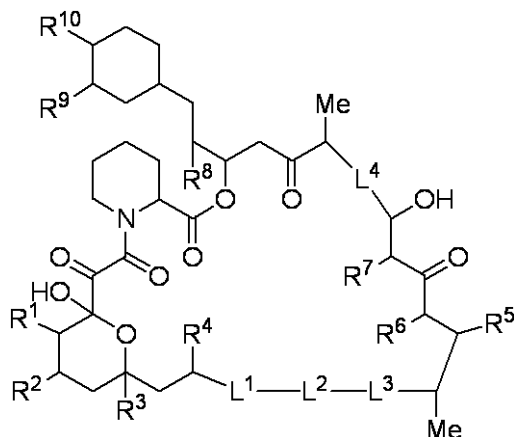
【請求項 1 2】

- (a) 化合物の IC_{50} が、約 0.1 nM から約 1 μ M であるか；
 (b) 化合物の IC_{50} が、約 1 nM から約 0.5 μ M であるか；
 (c) 化合物の IC_{50} が、約 5 nM から約 100 nM であるか；
 (d) 化合物が、約 0.1 mg から約 20 mg の有効量で投与されるか；
 (e) 化合物が、約 0.5 mg から約 10 mg の有効量で投与されるか；または
 (f) 化合物が、約 1 mg から約 5 mg の有効量で投与される、
 請求項 9 の化合物。

【請求項 1 3】

下記式の化合物：

【化 9】



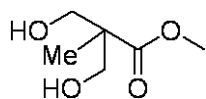
【式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 および R^8 は各々独立に、H、 C_{1-6} アルキル および OH からなる群から選択されるメンバーである；

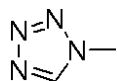
R^4 、 R^7 および R^9 は各々独立に、 C_{1-6} アルコキシ および OH からなる群から選択される；

R^{10} は H、-OH、-OP(O)Me₂、

【化 1 0】



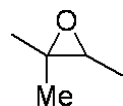
【化 1 1】



、-O-(CH₂)_n-OH および -O-(CH₂)_m-O-(CH₂)_o-CH₃ からなる群から選択されるメンバーであり、ここで、下付き文字 n および m は各々独立に 2 から 8 であり、下付き文字 o は 1 から 6 である；

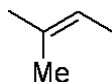
L^1 および L^4 の各々は独立に、

【化 1 2】



および

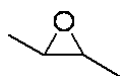
【化 1 3】



からなる群から選択される；

L^2 および L^3 の各々は独立に、

【化 1 4】

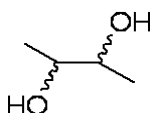


【化 1 5】



および

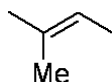
【化 1 6】



からなる群から選択される；

ただし、 R^1 、 R^6 および R^8 が Me であり、 R^3 および R^5 が H であり、 R^4 、 R^7 および R^9 が OMe であり、 R^{10} が OH であり、 L^2 および L^3 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 L^1 および L^4 が

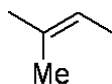
【化 1 7】



である場合は、 R^2 は OH 以外であることを条件とする；

ただし、 R^1 、 R^6 および R^8 が Me であり、 R^2 、 R^3 および R^5 が H であり、 R^7 および R^9 が OMe であり、 R^{10} が OH であり、 L^2 および L^3 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 L^1 および L^4 が

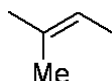
【化 1 8】



である場合は、 R^4 は OH 以外であることを条件とする；

ただし、 R^1 、 R^6 および R^8 が Me であり、 R^2 、 R^3 および R^5 が H であり、 R^4 および R^7 が OMe であり、 R^{10} が OH であり、 L^2 および L^3 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 L^1 および L^4 が

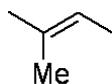
【化 1 9】



である場合は、 R^9 は OH 以外であることを条件とする；

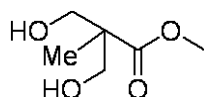
ただし、 R^1 、 R^6 および R^8 が Me であり、 R^2 、 R^3 および R^5 が H であり、 R^4 、 R^7 および R^9 が OMe であり、 L^2 および L^3 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 L^1 および L^4 が

【化 2 0】

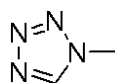


である場合は、 R^{10} は OH、 $-\text{OP}(\text{O})\text{Me}_2$ 、

【化 2 1】



【化 2 2】

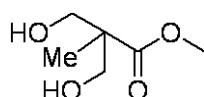


、 $-O-(CH_2)_n-OH$ および $-O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-CH_3$ 以外であることを条件とする]; およびその塩、水和物、異性体、代謝産物およびプロドラッグ。

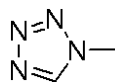
【請求項 1 4】

R^{10} が $-OP(O)Me_2$ 、

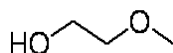
【化 2 3】



【化 2 4】

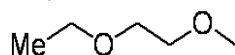


【化 2 5】



または

【化 2 6】



である、

請求項 1 3 の化合物。

【請求項 1 5】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 の少なくとも 1 つが OH であり、好ましくは R^4 が OH である、請求項 1 3 または 1 4 の化合物。

【請求項 1 6】

化合物が、図 2 の化合物である、請求項 1 3 の化合物。

【請求項 1 7】

請求項 1 3 の化合物を製造する方法であって、

(a) 大環状ラク톤を酸と接触させてアルコキシ基を求核剤で置換すること、それによって請求項 1 3 の化合物を製造すること; または

(b) 大環状ラク톤をエポキシ化剤と接触させてアルケン基をエポキシドへ改変すること、それによって請求項 1 3 の化合物を製造すること、を含む方法。

【請求項 1 8】

(a) 大環状ラク톤がラパマイシンであるか;

(b) 求核剤が、 $-OH$ 、 $-SH$ および電子豊富な芳香族基からなる群から選択されるメンバーであるか; または

(c) エポキシ化剤が、過酸および過酸化物からなる群から選択されるメンバーである

請求項 1 7 の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】図面

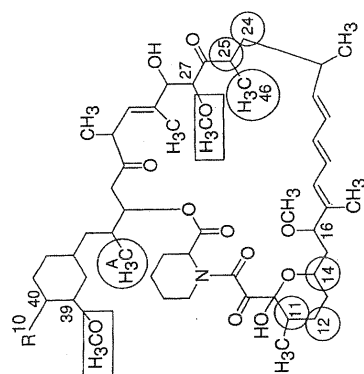
【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】

Fig. 1



【図 2 - 1】

Fig. 2b

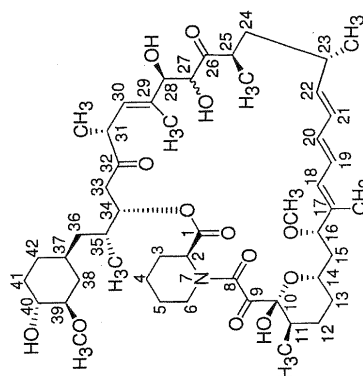
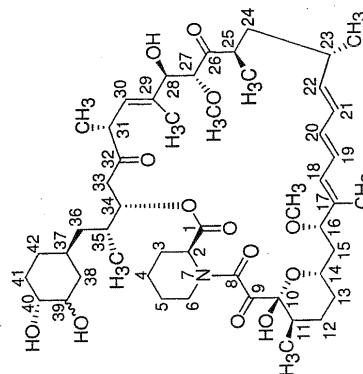


Fig. 2a



【 図 2 - 2 】

Fig. 2d

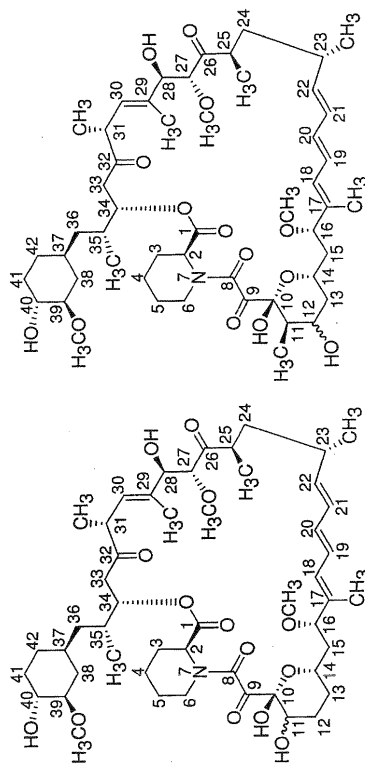
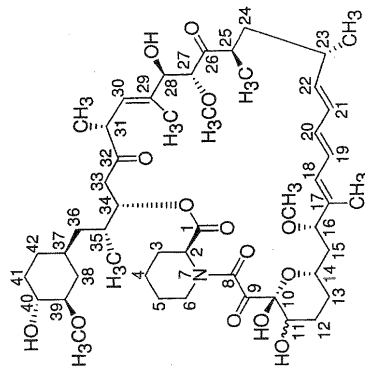


Fig. 2c



【 図 2 - 4 】

Fig. 2h

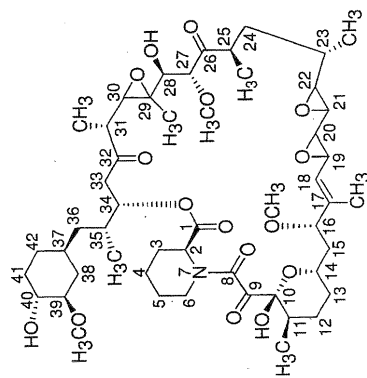
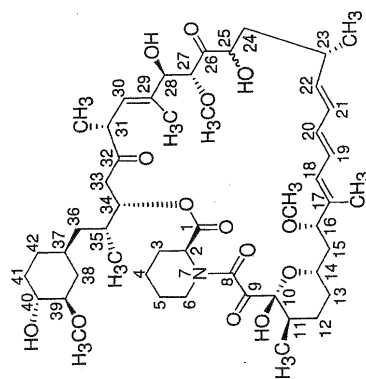


Fig. 2g



【 図 2 - 3 】

Fig. 2f

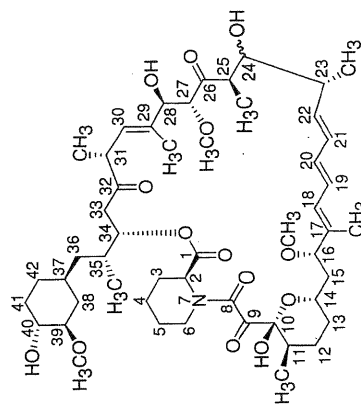
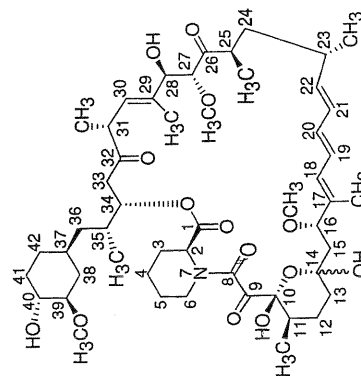


Fig. 2e



【 図 2 - 5 】

Fig. 2j

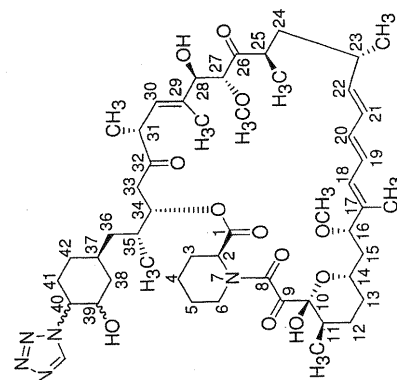
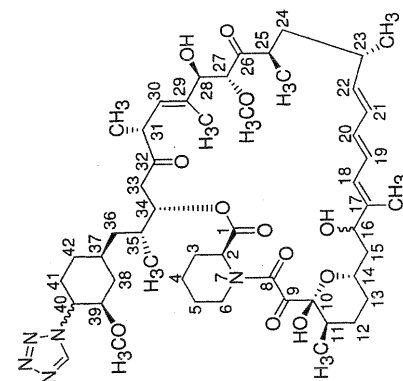


Fig. 2i



【 図 2 - 7 】



【 図 2 - 9 】



【 図 2 - 1 0 】

Fig. 2t

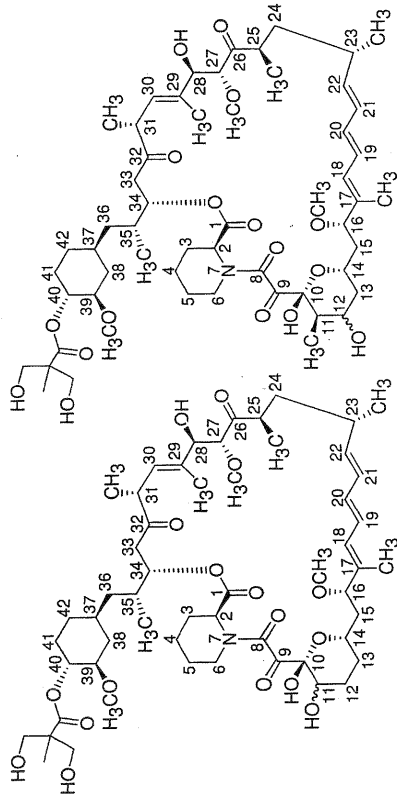
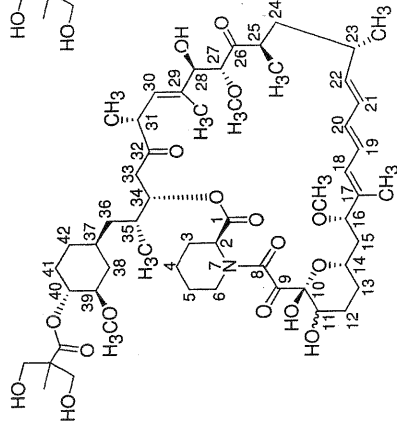


Fig. 2s



【 図 2 - 1 2 】

Fig. 2x

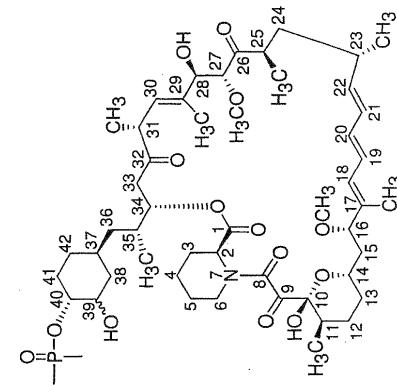
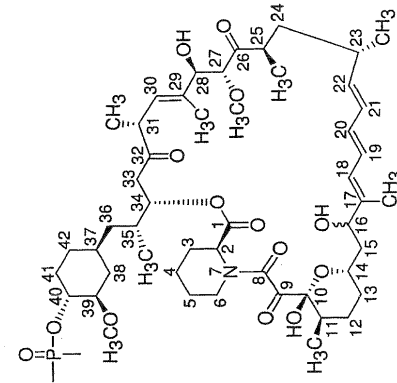


Fig. 2w



【 図 2 - 1 1 】

Fig. 2v

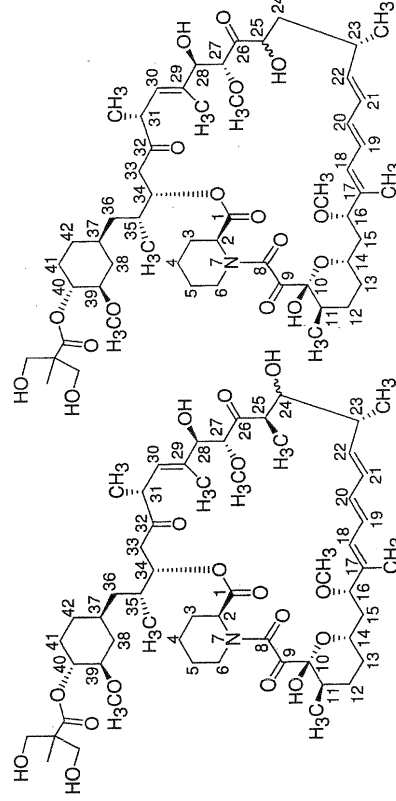
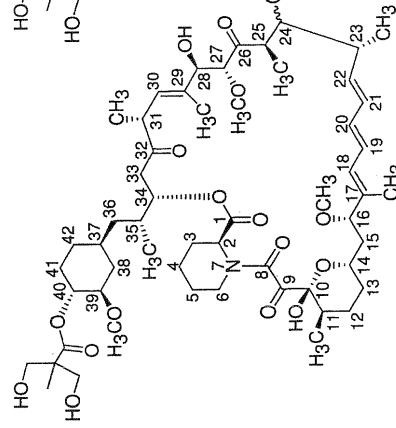


Fig. 2u



【 図 2 - 1 3 】

Fig. 2z

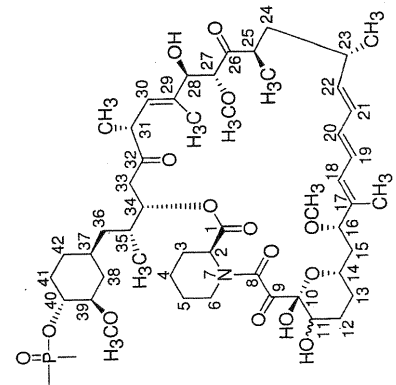
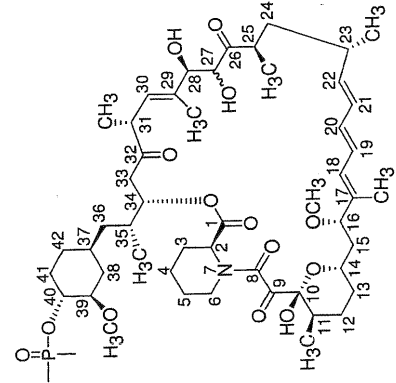


Fig. 2y



【 図 2 - 1 4 】

Fig. 2ab

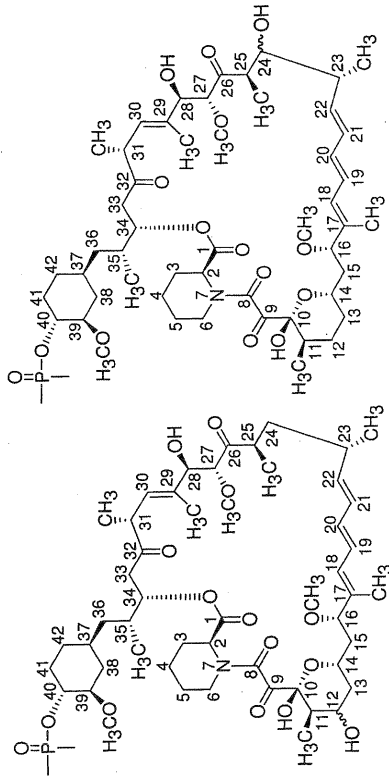
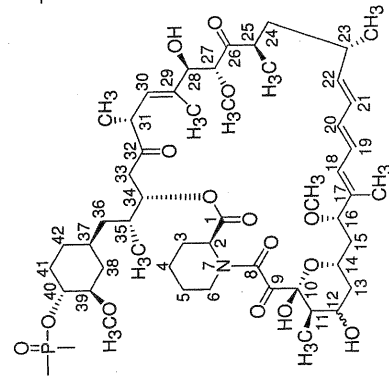


Fig. 2aa



【 図 2 - 1 5 】

Fig. 2ad

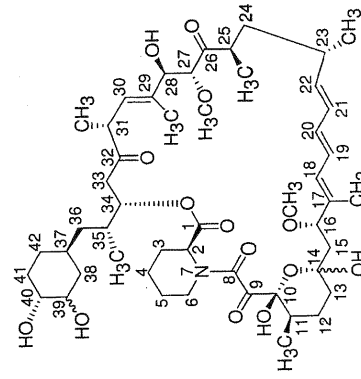
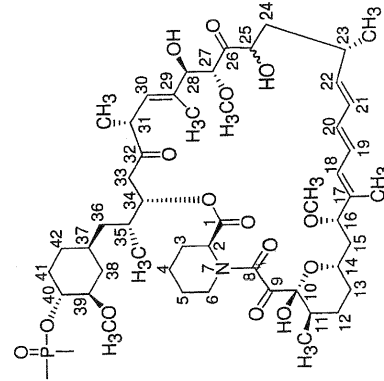


Fig. 2ac



【 図 2 - 1 6 】

Fig. 2af

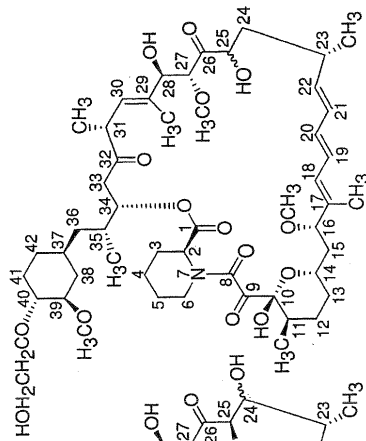
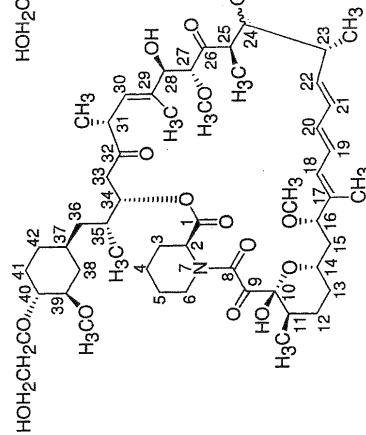


Fig. 2ae



【 図 2 - 1 7 】

Fig. 2ah

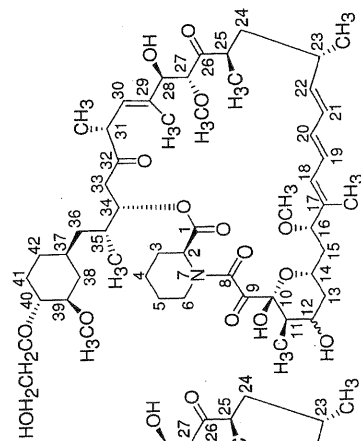
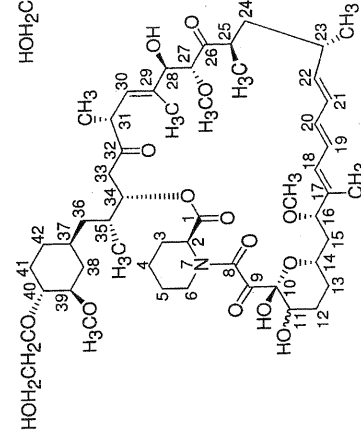


Fig. 2ag



【 図 2 - 1 8 】

Fig. 2aj

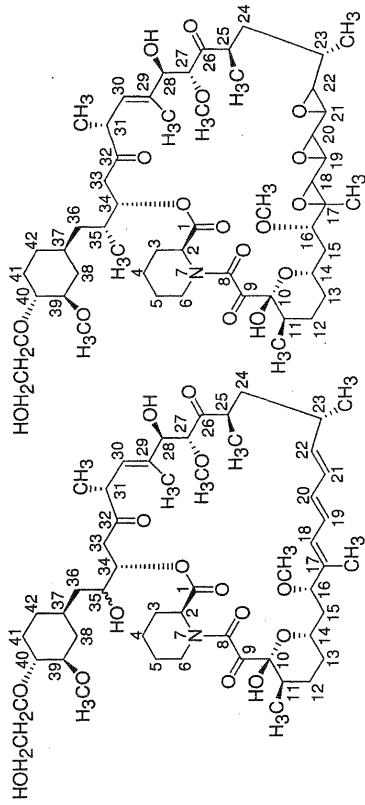
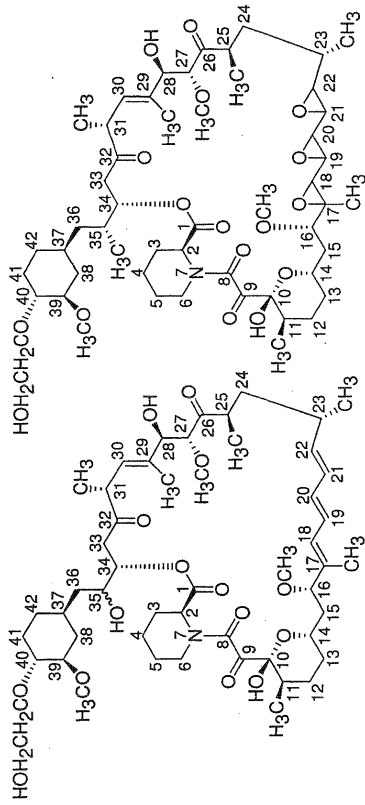


Fig. 2ai



【 図 2 - 2 0 】

Fig. 2an

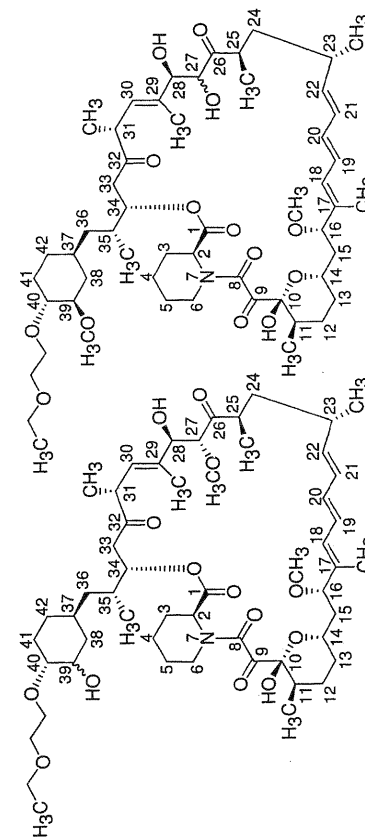
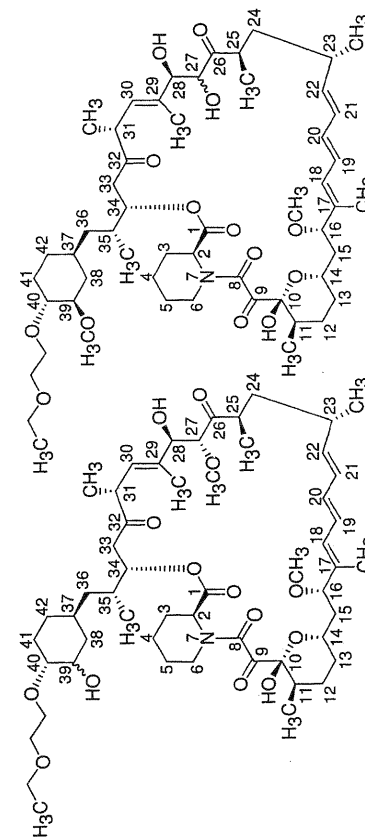


Fig. 2am



【 図 2 - 1 9 】

Fig. 2al

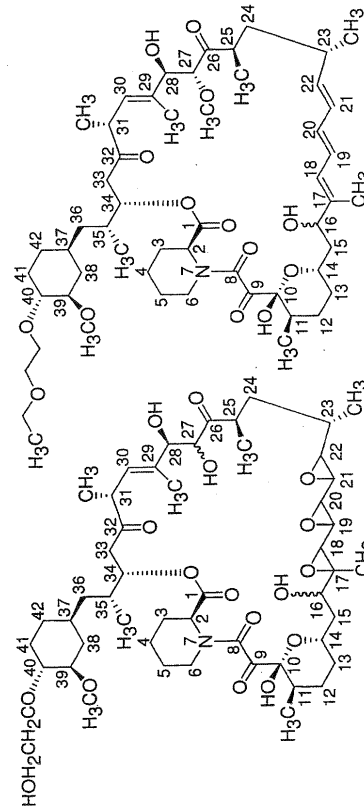
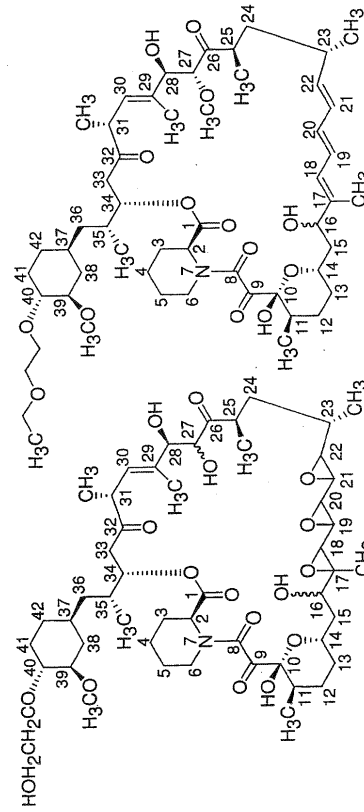


Fig. 2ak



【 図 2 - 2 1 】

Fig. 2ap

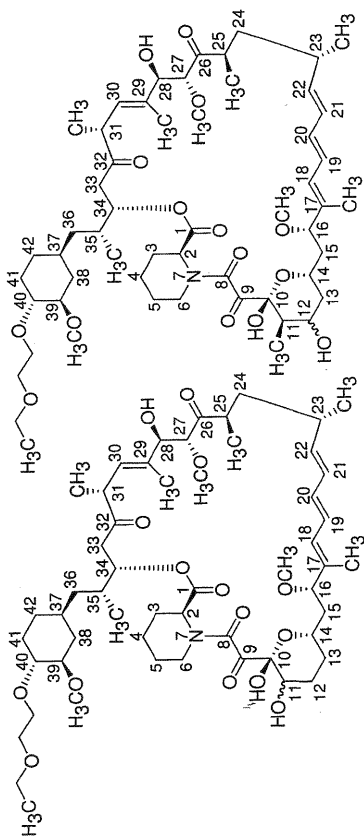
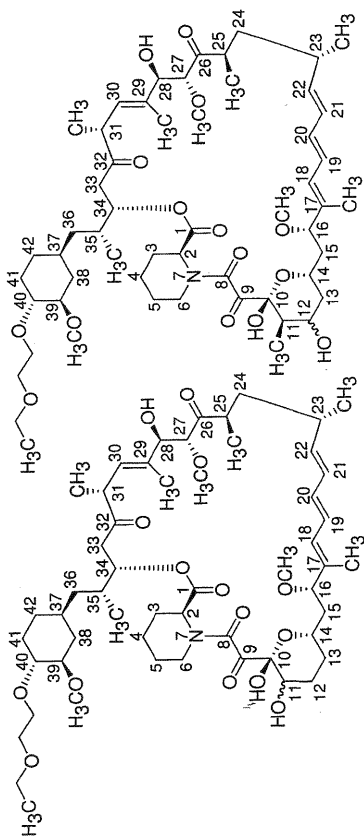


Fig. 2ao



【 図 2 - 2 2 】

Fig. 2ar

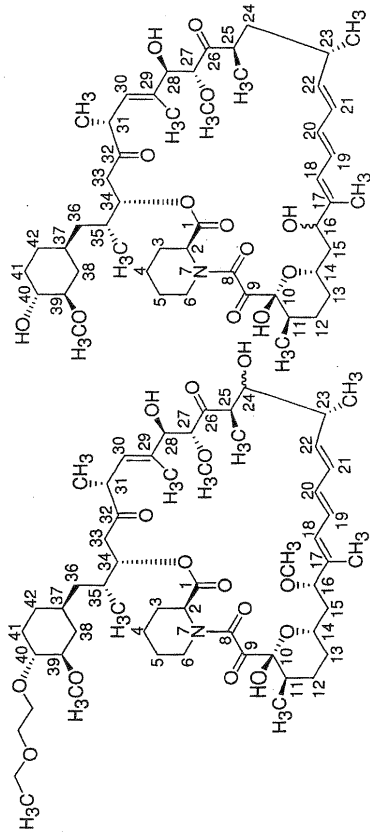
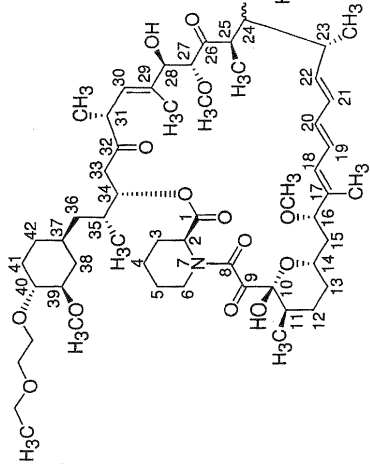


Fig. 2aq



【 図 2 - 2 4 】

Fig. 2av

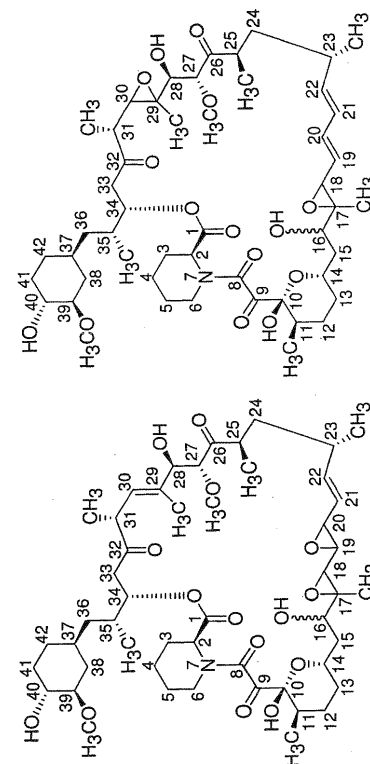
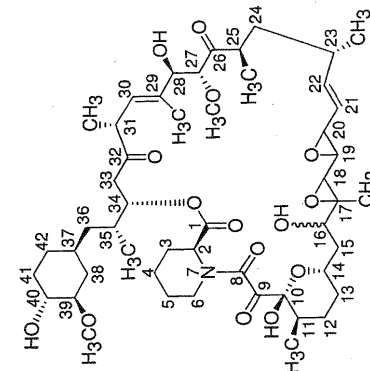


Fig. 2au



【 図 2 - 2 3 】

Fig. 2at

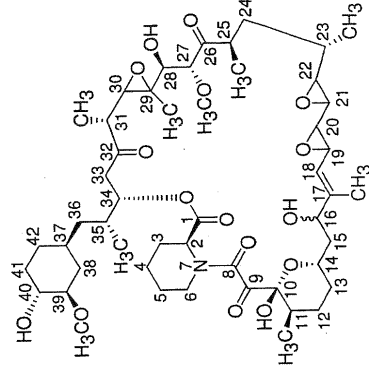
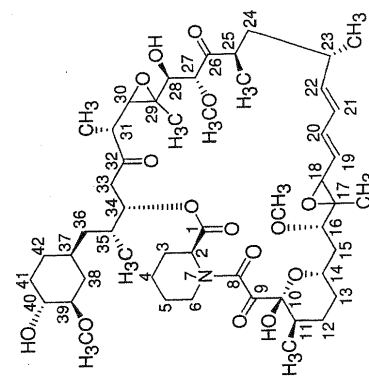


Fig. 2as



【 図 2 - 2 5 】

Fig. 2ax

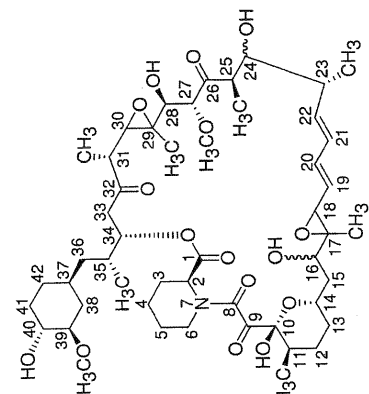
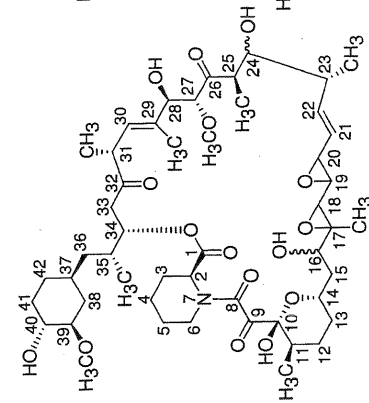


Fig. 2aw



【 図 2 - 26 】

Fig. 2az

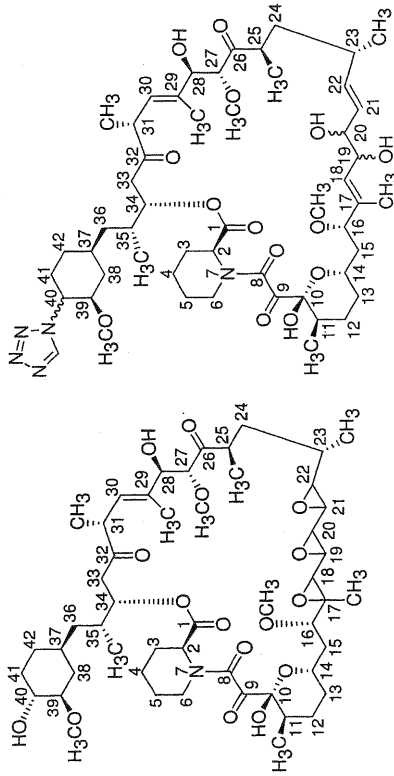
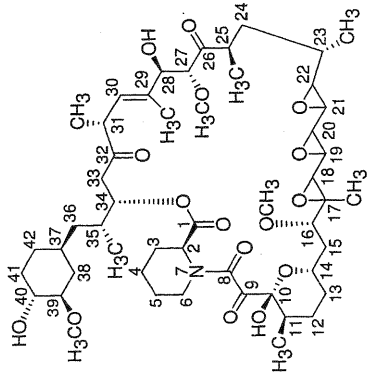
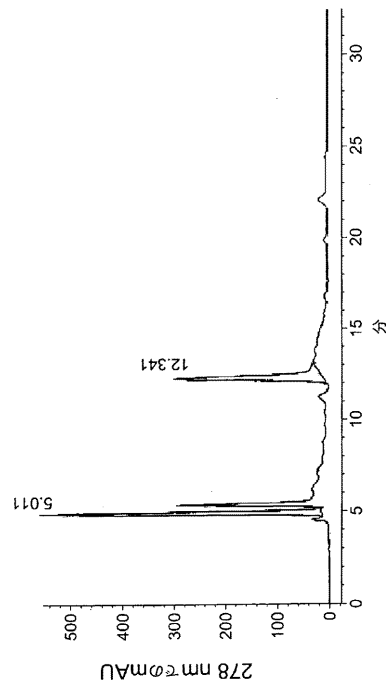


Fig. 2ay



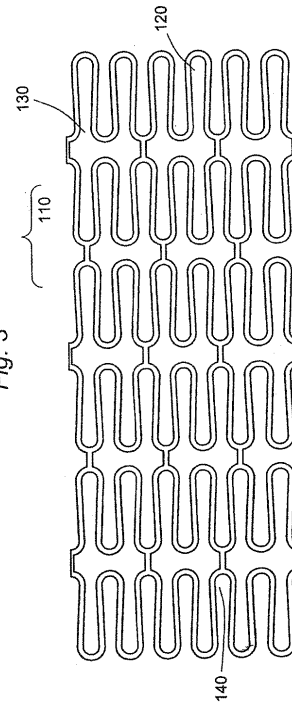
【 図 4 】

Fig. 4



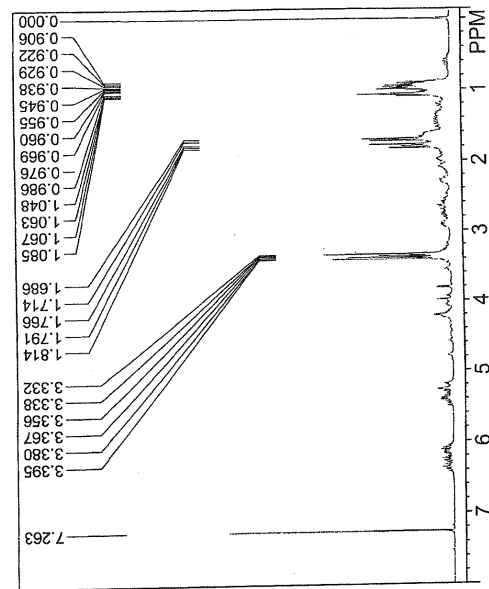
【 図 3 】

Fig. 3

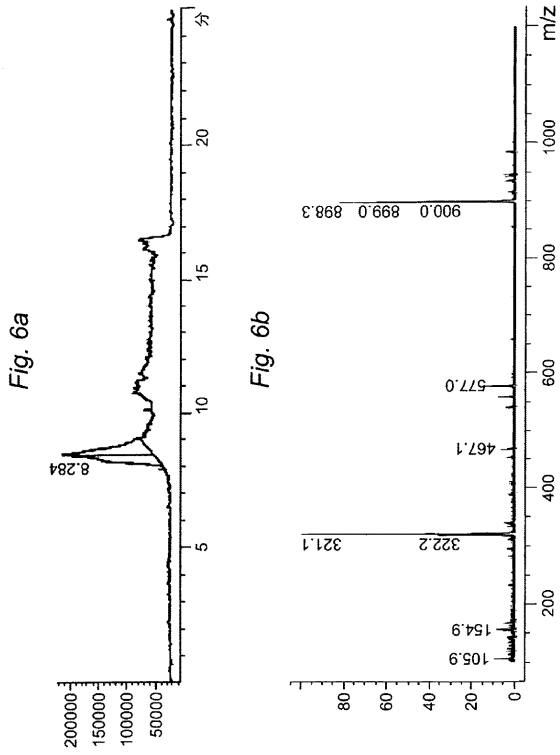


【 図 5 】

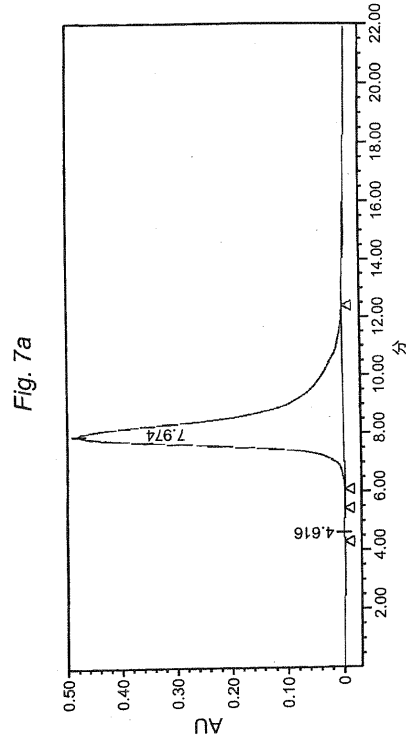
Fig. 5



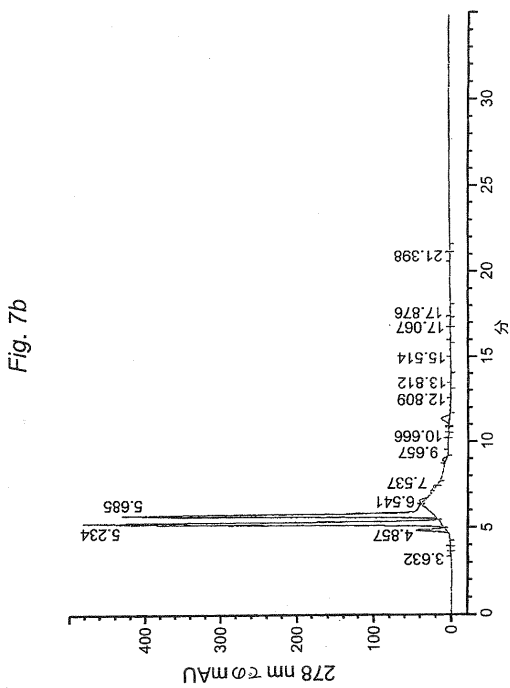
【図 6】



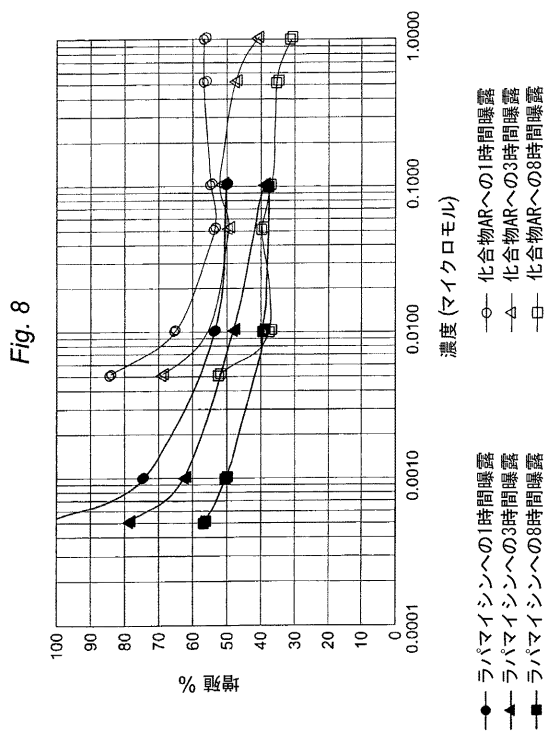
【図 7 - 1】



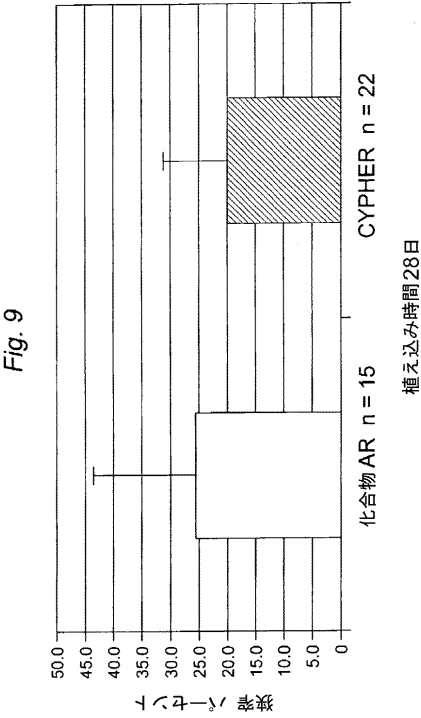
【図 7 - 2】



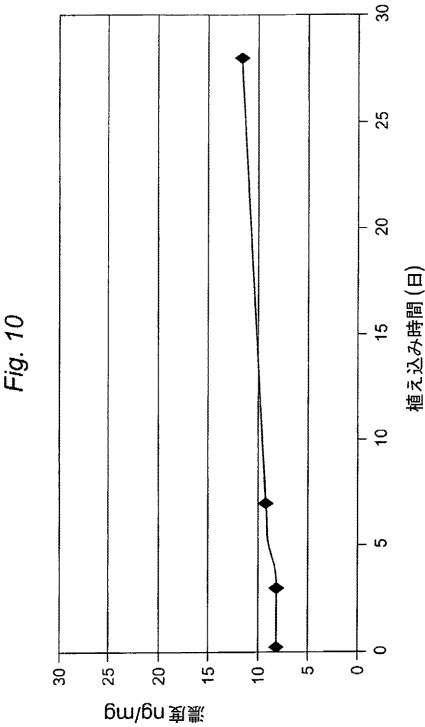
【図 8】



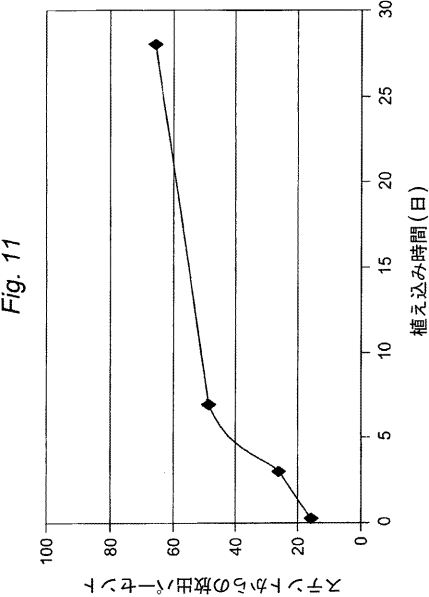
【 図 9 】



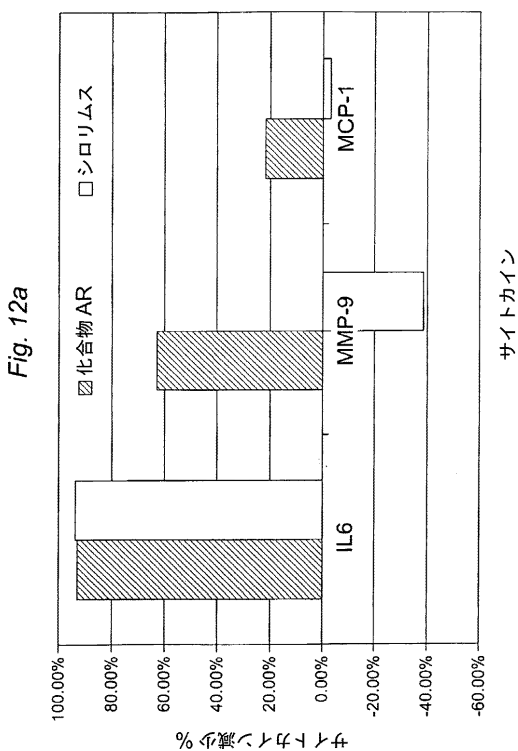
【 図 10 】



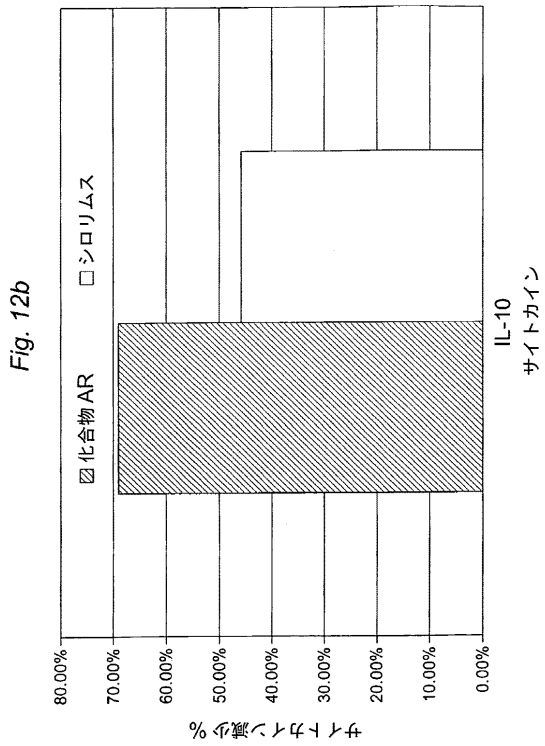
【 図 11 】



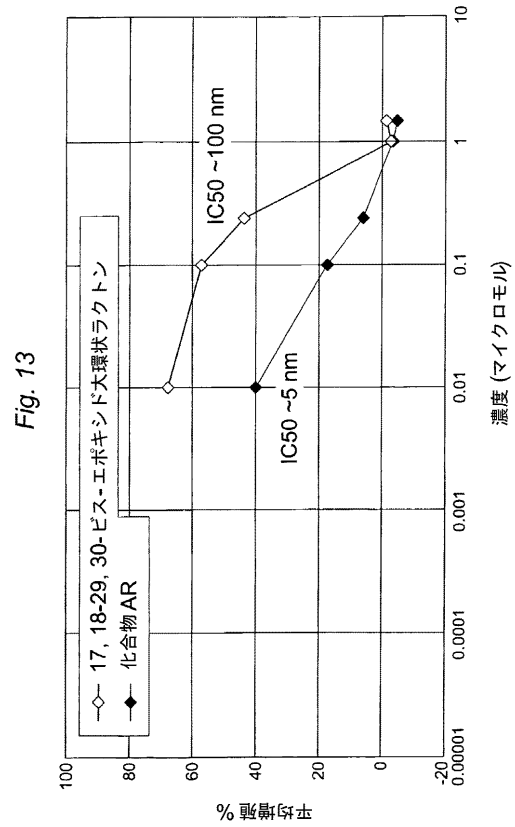
【 図 12 - 1 】



【図 12 - 2】

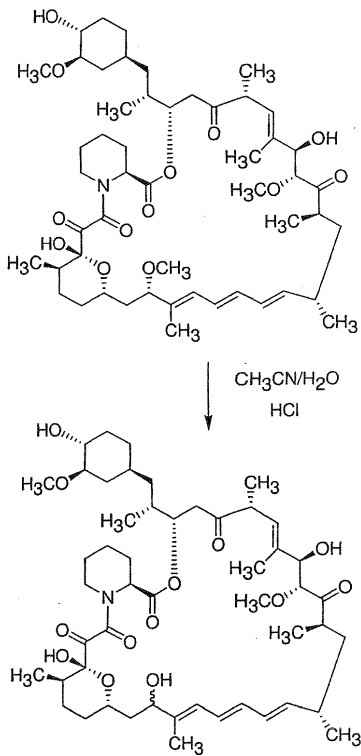


【図 13】



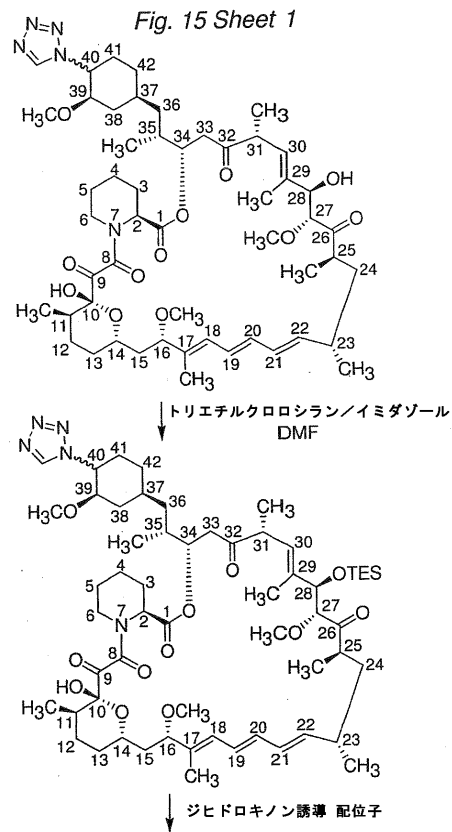
【図 14】

Fig. 14



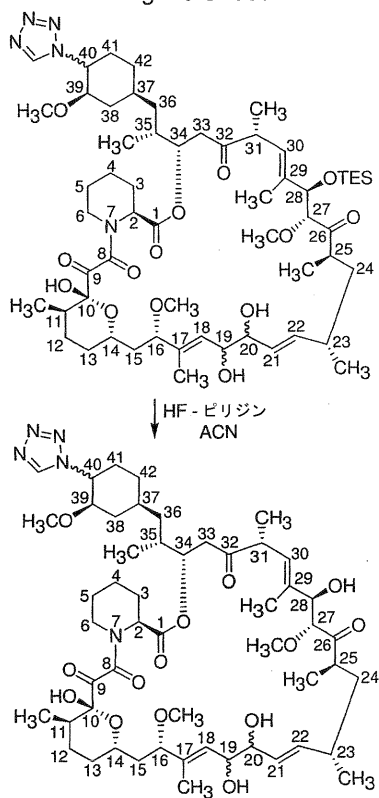
【図 15 - 1】

Fig. 15 Sheet 1



【 図 15 - 2 】

Fig. 15 Sheet 2



【 図 16 】

Fig. 16

