

(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2006-519766

(P2006-519766A)

(43) 公表日 平成18年8月31日(2006.8.31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/30 (2006.01)	A 6 1 K 47/30	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	4 C 1 6 7
A 6 1 K 31/475 (2006.01)	A 6 1 K 31/475	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 118 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-508639 (P2005-508639)	(71) 出願人	505111753
(86) (22) 出願日	平成15年12月30日 (2003.12.30)		アンジオテック インターナショナル ア
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月30日 (2005.8.30)		クツィエン ゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/041576		スイス国 ツーク バンドブラッツ 1
(87) 国際公開番号	W02004/060405	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成16年7月22日 (2004.7.22)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	60/437, 384	(74) 代理人	100128048
(32) 優先日	平成14年12月30日 (2002.12.30)		弁理士 新見 浩一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	グラベット デビッド エム.
(31) 優先権主張番号	60/440, 924		カナダ国 ブリティッシュコロンビア州
(32) 優先日	平成15年1月17日 (2003.1.17)		バンクーバー ウェスト 21スト アベ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ニュー 616

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織反応性化合物および組成物、ならびにそれらの使用法

(57) 【要約】

任意に薬物の存在下で合成ポリマーを含む組成物であって、その合成ポリマーは複数の活性基を含む。この複数の活性基は動物組織に存在する官能基に反応性であり、その結果、その組織へのポリマーの投与に際して、そのポリマーがその組織に結合する。または、複数の活性基が非生物表面上に存在する官能基に反応性であり、ここでポリマーは、例えば、表面の潤滑性を増加させるためにこの表面に結合する。薬物がこの組成物中に存在する場合、この薬物はポリマー接着の部位に送達される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

合成ポリマーおよび薬物を含み、ポリマーが複数の活性基を含む、組成物。

【請求項 2】

合成ポリマーが環状コアを有する、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

環状コアが6員炭素環式基を含む、請求項2記載の組成物。

【請求項 4】

環状コアがイノシトール残基を含む、請求項2記載の組成物。

【請求項 5】

環状コアがラクチトール残基を含む、請求項2記載の組成物。

【請求項 6】

環状コアがソルビトール残基を含む、請求項2記載の組成物。

【請求項 7】

合成ポリマーが分枝鎖コアを有する、請求項1記載の組成物。

【請求項 8】

分枝鎖コアが多価化合物残基である、請求項7記載の組成物。

【請求項 9】

分枝鎖コアがグリセロール残基である、請求項8記載の組成物。

【請求項 10】

分枝鎖コアがペンタエリスリトール残基である、請求項8記載の組成物。

【請求項 11】

分枝鎖コアがジグリセロール残基である、請求項8記載の組成物。

【請求項 12】

分枝鎖コアがポリ(カルボン酸)化合物残基である、請求項7記載の組成物。

【請求項 13】

分枝鎖コアがポリアミン化合物残基である、請求項7記載の組成物。

【請求項 14】

分枝鎖コアがポリアミノ酸を含む、請求項7記載の組成物。

【請求項 15】

合成ポリマーがポリ(アルキレン)オキシドを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 16】

ポリ(アルキレン)オキシドがエチレンオキシド残基を含む、請求項15記載の組成物。

【請求項 17】

ポリ(アルキレン)オキシドがプロピレンオキシド残基を含む、請求項15記載の組成物。

【請求項 18】

ポリ(アルキレン)オキシドが約100から約100,000の分子量を有する、請求項15記載の組成物。

【請求項 19】

ポリ(アルキレン)オキシドが約1,000から約20,000の分子量を有する、請求項15記載の組成物。

【請求項 20】

ポリ(アルキレン)オキシドが約1,000から約15,000の分子量を有する、請求項15記載の組成物。

【請求項 21】

ポリ(アルキレン)オキシドが約1,000から約10,000の分子量を有する、請求項15記載の組成物。

【請求項 22】

ポリ(アルキレン)オキシドが約1,000から約5,000の分子量を有する、請求項15記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

ポリ(アルキレン)オキシドが約7,500から約20,000の分子量を有する、請求項15記載の組成物。

【請求項 2 4】

ポリ(アルキレン)オキシドが約7,500から約15,000の分子量を有する、請求項15記載の組成物。

【請求項 2 5】

ポリ(アルキレン)オキシドが約7,500から約20,000の分子量を有する、請求項17記載の組成物。

【請求項 2 6】

ポリマーが2から12個の活性基を有する、請求項1記載の組成物。

【請求項 2 7】

ポリマーが2個の活性基を有する、請求項26記載の組成物。

【請求項 2 8】

ポリマーが3個の活性基を有する、請求項26記載の組成物。

【請求項 2 9】

ポリマーが4個の活性基を有する、請求項26記載の組成物。

【請求項 3 0】

ポリマーが6個の活性基を有する、請求項26記載の組成物。

【請求項 3 1】

ポリマーが9個の活性基を有する、請求項26記載の組成物。

【請求項 3 2】

ポリマーが12個の活性基を有する、請求項26記載の組成物。

【請求項 3 3】

活性基がタンパク質反応性である、請求項1記載の組成物。

【請求項 3 4】

活性基がヒドロキシル基に反応性である、請求項33記載の組成物。

【請求項 3 5】

活性基がチオール基に反応性である、請求項33記載の組成物。

【請求項 3 6】

活性基がアミノ基に反応性である、請求項33記載の組成物。

【請求項 3 7】

活性基が求電子性部位を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 3 8】

求電子性部位がカルボニル基である、請求項37記載の組成物。

【請求項 3 9】

活性基が脱離基を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 4 0】

脱離基がN-オキシスクシンイミド基である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 1】

脱離基がN-オキシマレイミド基である、請求項39記載の組成物。

【請求項 4 2】

活性基が脱離基に隣接する求電子部位を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 4 3】

求電子性部位がカルボニル基である、請求項42記載の組成物。

【請求項 4 4】

脱離基がN-オキシスクシンイミド基およびN-オキシマレイミド基より選択される、請求項42記載の組成物。

【請求項 4 5】

求電子性基がカルボニル基であり、脱離基がN-オキシスクシンイミド基およびN-オキシ

10

20

30

40

50

マレイミド基より選択される、請求項42記載の組成物。

【請求項46】

合成ポリマーが式(ポリマー骨格)-(Q-Y)_n (式中、Qは結合基であり、Yは活性化官能基であり、nは1より大きな整数である)を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項47】

ポリマー骨格がポリ(アルキレン)オキシドを含む、請求項46記載の組成物。

【請求項48】

Qが、-G-(CH₂)_n- (式中、GはO、S、NH、-O-CO-および-O-CO-NH-(CH₂)_nより選択される); O₂C-CR¹H- (式中、R¹は水素およびアルキルより選択される); ならびにO-R²-CO-NH (式中、R²はCH₂およびCO-NH-CH₂CH₂より選択される) からなる群より選択される、請求項46記載の組成物。 10

【請求項49】

nが2から12である、請求項46記載の組成物。

【請求項50】

Yが脱離基に隣接する求電子部位を含む、請求項46記載の組成物。

【請求項51】

求電子部位がカルボニル基である、請求項50に記載の組成物。

【請求項52】

脱離基が(N-CO-CH₂)₂を含む、請求項50記載の組成物。

【請求項53】

合成ポリマーが式(ポリマー骨格)-(Q-Y)_nを有する、請求項46記載の組成物。 20

【請求項54】

鎖伸長剤が(ポリマー骨格)とQの間、またはQとYの間のいずれかに位置する、請求項46記載の組成物。

【請求項55】

合成ポリマーが式(ポリマー骨格)-(D-Q-Y)_n (式中、Dが生物分解可能な基であり、Qが連結基であり、Yが活性化官能基であり、nが1より大きい整数である)を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項56】

ポリマー骨格がポリ(アルキレン)オキシドを含む、請求項55記載の組成物。 30

【請求項57】

Dがラクチド、グリコリド、 ϵ -カプロラクトンおよびポリ(α -ヒドロキシ酸)より選択される化学基を含む、請求項55記載の組成物。

【請求項58】

Dがポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)より選択される化学基を含む、請求項55に記載の組成物。

【請求項59】

Qが、-G-(CH₂)_n- (式中、GはO、S、NH、-O-CO-および-O-CO-NH-(CH₂)_nより選択される); O₂C-CR¹H- (式中、R¹は水素およびアルキルより選択される); ならびにO-R²-CO-NH (式中、R²はCH₂およびCO-NH-CH₂CH₂より選択される) からなる群より選択される、請求項55記載の組成物。 40

【請求項60】

Yが脱離基に隣接する求電子部位を含む、請求項55記載の組成物。

【請求項61】

求電子部位がカルボニル基である、請求項60記載の組成物。

【請求項62】

脱離基が(N-CO-CH₂)₂を含む、請求項60記載の組成物。

【請求項63】

合成ポリマーが式(ポリマー骨格)-(D-Q-Y)_nを有する、請求項60記載の組成物。

【請求項64】

鎖伸長剤が(ポリマー骨格)とQの間、またはQとYの間のいずれかに位置する、請求項55記載の組成物。

【請求項65】

複数の活性基を含む第1のポリマーおよび第2のポリマーを含む組成物であって、第1のポリマーおよび第2のポリマーが同一でない、請求項1記載の組成物。

【請求項66】

第1のポリマーおよび第2のポリマーが異なる活性基を含む、請求項65記載の組成物。

【請求項67】

第1のポリマーおよび第2のポリマーが異なる数の平均分子量を有する、請求項65記載の組成物。

10

【請求項68】

第1のポリマーおよび第2のポリマーが異なる数の活性基を有する、請求項65記載の組成物。

【請求項69】

ポリマーが25 で少なくともポリマー1グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性である、請求項1記載の組成物。

【請求項70】

ポリマーが25 で少なくともポリマー2グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性である、請求項69記載の組成物。

【請求項71】

ポリマーが25 で少なくともポリマー3グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性である、請求項69記載の組成物。

20

【請求項72】

ポリマーが25 で少なくともポリマー4グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性である、請求項69記載の組成物。

【請求項73】

ポリマーが25 で少なくともポリマー5グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性である、請求項69記載の組成物。

【請求項74】

薬物が、細胞分裂、細胞分泌、細胞移動、細胞接着、炎症性活性化因子の産生および/または放出、血管形成、ならびにフリーラジカルの形成および/または放出からなる群より選択される細胞活性の1つまたは組み合わせの阻害に有効である、請求項1記載の組成物。

30

【請求項75】

薬物が血管形成阻害剤である、請求項1記載の組成物。

【請求項76】

薬物が5-リポキシゲナーゼの阻害剤またはアンタゴニストである、請求項1記載の組成物。

【請求項77】

薬物がケモカイン受容体アンタゴニストである、請求項1記載の組成物。

40

【請求項78】

薬物が細胞周期阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項79】

細胞周期阻害剤が微小管安定化剤である、請求項78記載の組成物。

【請求項80】

微小管安定化剤がパクリタキセル、ドセタキセル、またはペロルシドA(Peloruside A)である、請求項79記載の組成物。

【請求項81】

細胞周期阻害剤がタキサンである、請求項78記載の組成物。

50

【請求項 8 2】

タキサンがバクリタキセルまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項81記載の組成物。

【請求項 8 3】

細胞周期阻害剤が代謝拮抗物質、アルキル化剤、またはビンカアルカロイドである、請求項78記載の組成物。

【請求項 8 4】

ビンカアルカロイドがビンブラスチン、ビンクリスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、またはその類似体もしくは誘導体である、請求項83記載の組成物。

【請求項 8 5】

細胞周期阻害剤がカンプトテシンまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項78記載の組成物。

【請求項 8 6】

細胞周期阻害剤が、ミトキサントロン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、メトトレキサート、マイトマイシン-C、CDK-2阻害剤、およびそれらの類似体および誘導体からなる群より選択される、請求項78記載の組成物。

【請求項 8 7】

薬物がサイクリン依存性プロテインキナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 8 8】

薬物がEGF(上皮増殖因子)キナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 8 9】

薬物がエラスターゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 0】

薬物がXa因子阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 1】

薬物がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 2】

薬物がフィブリノーゲンアンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 3】

薬物がグアニル酸シクラーゼ刺激剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 4】

薬物が熱ショックタンパク質90アンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 5】

薬物がHMGCoA還元酵素阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 6】

薬物がヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 7】

薬物がIKK2阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 9 8】

薬物がIL-1、ICE、またはIRAKのアンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 99】

薬物がIL-4アゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 100】

薬物が免疫調節剤である、請求項1記載の組成物。

【請求項 101】

薬物がイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 102】

薬物がロイコトリエン阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。 10

【請求項 103】

薬物がMCP-1アンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 104】

薬物がMMP阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 105】

薬物がNF B阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 106】

薬物がNOアンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。 20

【請求項 107】

薬物がP38 MAPキナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 108】

薬物がホスホジエステラーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 109】

薬物がTGF 阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 110】

薬物がトロンボキサンA2アンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。 30

【請求項 111】

薬物がTNF アンタゴニスト、TACE、またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 112】

薬物がチロシンキナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 113】

薬物がビトロネクチン阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。 40

【請求項 114】

薬物が線維芽細胞増殖因子阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 115】

薬物がプロテインキナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 116】

薬物がPDGF受容体キナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。 50

【請求項 1 1 7】

薬物が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 1 8】

薬物がレチノイン酸受容体アンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 1 9】

薬物が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 0】

薬物がフィブリノーゲンアンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 1】

薬物が抗真菌剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 2】

薬物がビスホスホネートまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 3】

薬物がホスホリパーゼA1阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 4】

薬物がヒスタミンH1/H2/H3受容体アンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 5】

薬物がマクロライド系抗生物質またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 6】

薬物がGPIIb/IIIa受容体のアンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 7】

薬物がエンドセリン受容体のアンタゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 8】

薬物がペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニストまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 2 9】

薬物がエストロゲン受容体薬剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 3 0】

薬物がソマトスタチンまたはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 3 1】

薬物がJNKキナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 3 2】

薬物がメラノコルチンの類似体またはその誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 3 3】

薬物がrafキナーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項 1 3 4】

10

20

30

40

50

薬物がリシルヒドロキシラーゼ阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項135】

薬物がIKK 1/2阻害剤またはその類似体もしくは誘導体である、請求項1記載の組成物。

【請求項136】

薬物がサイトカインモジュレーターである、請求項74記載の組成物。

【請求項137】

薬物がサイトカインアンタゴニストである、請求項74記載の組成物。

【請求項138】

薬物が水不溶性である、請求項1記載の組成物。

10

【請求項139】

無水物型である、請求項1記載の組成物。

【請求項140】

滅菌型である、請求項1記載の組成物。

【請求項141】

ポリマーが組成物の重量の約0.5から40%に寄与する、請求項1記載の組成物。

【請求項142】

溶媒をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項143】

溶媒が水を含む、請求項142記載の組成物。

20

【請求項144】

緩衝剤をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項145】

緩衝剤が組成物のpHを4から10の範囲内に維持する、請求項144記載の組成物。

【請求項146】

緩衝剤が組成物のpHを5から9の範囲内に維持する、請求項144記載の組成物。

【請求項147】

緩衝剤が組成物のpHを6から8の範囲内に維持する、請求項144記載の組成物。

【請求項148】

緩衝剤がリン酸を含む、請求項144記載の組成物。

30

【請求項149】

タンパク質をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項150】

タンパク質がコラーゲンである、請求項149記載の組成物。

【請求項151】

タンパク質が一級アミノ基を含む、請求項149記載の組成物。

【請求項152】

多糖類をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項153】

多糖類がグリコアミノグリカンである、請求項152記載の組成物。

40

【請求項154】

以下の段階を含む、インビボで生物学的プロセスに影響をもたらす方法：

(a)官能基Xを含むインビボ生体組織を選択する段階；

(b)合成ポリマーおよび薬物を含む組成物を供給する段階であって、ポリマーが複数の活性基Yを含み、ここでYはXに反応性である、段階；

(c) (i)XがYと反応し、かつ(ii)組織の近傍の生物学的プロセスが薬物によって影響される条件下で、段階(a)の組織を段階(b)の組成物と接触させる段階。

【請求項155】

生体組織が段階(b)の組成物と接触する前に外科的外傷を受けており、それによって組織が接着形成の危険にさらされる、請求項154記載の方法。

50

- 【請求項 1 5 6】
接着形成が腹部手術の望ましくない副産物である、請求項155記載の方法。
- 【請求項 1 5 7】
接着形成が心臓手術の望ましくない副産物である、請求項155記載の方法。
- 【請求項 1 5 8】
接着形成が脊髄手術の望ましくない副産物である、請求項155記載の方法。
- 【請求項 1 5 9】
接着形成が鼻腔手術の望ましくない副産物である、請求項155記載の方法。
- 【請求項 1 6 0】
接着形成が咽頭手術の望ましくない副産物である、請求項155記載の方法。 10
- 【請求項 1 6 1】
接着形成が豊胸手術の望ましくない副産物である、請求項155記載の方法。
- 【請求項 1 6 2】
生体組織が段階(b)の組成物と接触する前に外科的外傷を受けており、手術が腫瘍を切除するために行われる、請求項155記載の方法。
- 【請求項 1 6 3】
手術が乳房手術である、請求項162記載の方法。
- 【請求項 1 6 4】
手術が乳房腫瘍摘出術である、請求項162記載の方法。
- 【請求項 1 6 5】
手術が脳外科手術である、請求項162記載の方法。 20
- 【請求項 1 6 6】
手術が肝切除手術である、請求項162記載の方法。
- 【請求項 1 6 7】
手術が結腸腫瘍切除手術である、請求項162記載の方法。
- 【請求項 1 6 8】
手術が神経外科腫瘍切除である、請求項162記載の方法。
- 【請求項 1 6 9】
組織が生理学的管腔の内部表面である、請求項154記載の方法。
- 【請求項 1 7 0】
組織が血管である、請求項169記載の方法。 30
- 【請求項 1 7 1】
組織がファロピウス管である、請求項169記載の方法。
- 【請求項 1 7 2】
組織がバルーンカテーテル処置を受けている、請求項169記載の方法。
- 【請求項 1 7 3】
以下の段階を含む方法：
(a)複数の活性基を含む合成ポリマーと組織をインピボで接触させる段階であって、活性基が組織反応性である、段階；
(b)合成ポリマーを組織と反応させて合成ポリマーを組織に共有結合によって接着させる段階。 40
- 【請求項 1 7 4】
組織が血管である、請求項173記載の方法。
- 【請求項 1 7 5】
組織が再狭窄を起こしやすい、請求項173記載の方法。
- 【請求項 1 7 6】
第2の組織への組織の接着が、合成ポリマーを組織と反応させる際に緩和される、請求項173記載の方法。
- 【請求項 1 7 7】
組織が他のいかなる合成ポリマーとも反応しない、請求項173記載の方法。 50

【請求項 178】

合成ポリマーが、合成ポリマーに反応性であるいかなる他のポリマーとも混合されていない、請求項173記載の方法。

【請求項 179】

合成ポリマーが、組織に反応性であるいかなる他のポリマーとも混合されていない、請求項173記載の方法。

【請求項 180】

合成ポリマーがアルキレンオキシド残基を含む、請求項173記載の方法。

【請求項 181】

合成ポリマーが4アームPEGである、請求項173記載の方法。

10

【請求項 182】

合成ポリマーが複数のチオール反応基を含む、請求項173記載の方法。

【請求項 183】

合成ポリマーが複数のヒドロキシル反応基を含む、請求項173記載の方法。

【請求項 184】

合成ポリマーが複数のアミン反応基を含む、請求項173記載の方法。

【請求項 185】

以下の段階を含む方法：

(a)複数の活性基を含む合成ポリマーと非生物表面を接触させる段階であって、活性基が組織反応性である、段階；

20

(b)合成ポリマーを表面と反応させて合成ポリマーを表面に共有結合によって接着させる段階。

【請求項 186】

表面がカテーテルの表面である、請求項185記載の方法。

【請求項 187】

表面がコンタクトレンズの表面である、請求項185記載の方法。

【請求項 188】

表面の生物組織への接着が、合成ポリマーを表面と反応させる際に緩和される、請求項185記載の方法。

【請求項 189】

表面が他のいかなる合成ポリマーとも反応しない、請求項185記載の方法。

30

【請求項 190】

合成ポリマーが、合成ポリマーに反応性であるいかなる他のポリマーとも混合されていない、請求項185記載の方法。

【請求項 191】

合成ポリマーが、表面に反応性であるいかなる他のポリマーとも混合されていない、請求項185記載の方法。

【請求項 192】

合成ポリマーがアルキレンオキシド残基を含む、請求項185記載の方法。

【請求項 193】

合成ポリマーが4アームPEGである、請求項185記載の方法。

40

【請求項 194】

合成ポリマーが複数のチオール反応基を含む、請求項185記載の方法。

【請求項 195】

合成ポリマーが複数のヒドロキシル反応基を含む、請求項185記載の方法。

【請求項 196】

合成ポリマーが複数のアミン反応基を含む、請求項185記載の方法。

【請求項 197】

以下の段階を含む、反応性組成物を調製するための方法：

(a)複数の活性基を含む合成ポリマーを供給する段階；

50

(b)合成ポリマーを6未満のpHを有する緩衝剤と合わせて、均質な溶液を形成する段階;
および

(c)均質な溶液のpHを約7.8よりも高いpHまで上昇させ、それによって合成ポリマーを反応性にする段階。

【請求項 198】

合成ポリマーがアルキレンオキシド残基を含む、請求項197記載の方法。

【請求項 199】

合成ポリマーがチオール反応基を含む、請求項197記載の方法。

【請求項 200】

合成ポリマーがN-オキシスクシンイミジル基を含む、請求項198記載の方法。

10

【請求項 201】

合成ポリマーが薬物と合わせられる、請求項198記載の方法。

【請求項 202】

薬物が疎水性である、請求項201記載の方法。

【請求項 203】

薬物に第2の担体が結合し、第2の担体が水性媒体中に分散される、請求項202記載の方法。

【請求項 204】

以下の段階を含む、インビボ組織に合成ポリマーを接着させる方法:

(a)複数の活性基を含む合成ポリマーを供給する段階;

20

(b)合成ポリマーを6未満のpHを有する緩衝剤と合わせて、均質な溶液を形成する段階;

(c)均質な溶液のpHを約7.8よりも高いpHまで上昇させ、それによって合成ポリマーを反応性にする段階;および

(d)反応性合成ポリマーをインビボ組織と接触させる段階。

【請求項 205】

合成ポリマーがアルキレンオキシド残基を含む、請求項204記載の方法。

【請求項 206】

合成ポリマーがチオール反応基を含む、請求項204記載の方法。

【請求項 207】

合成ポリマーがN-オキシスクシンイミジル基を含む、請求項204記載の方法。

30

【請求項 208】

均質な溶液のpHを約7.8よりも高いpHまで上昇させる前に、合成ポリマーを組織と接触させる、請求項204記載の方法。

【請求項 209】

均質な溶液のpHを約7.8よりも高いpHまで上昇させた後で、合成ポリマーを組織と接触させる、請求項204記載の方法。

【請求項 210】

合成ポリマーが薬物と合わせられる、請求項204記載の方法。

【請求項 211】

薬物が疎水性である、請求項210記載の方法。

40

【請求項 212】

薬物に第2の担体が結合し、第2の担体が水性媒体中に分散される、請求項211記載の方法。

【請求項 213】

(a)複数の活性基を含む合成ポリマー;および

(b)水性緩衝液;

を含む組成物であって、6未満のpHを有する均質な溶液である、組成物。

【請求項 214】

(a)複数の活性基を含む合成ポリマー;および

(b)水性緩衝液;

50

を含む組成物であって、約7.8よりも高いpHを有する均質な溶液である、組成物。

【請求項 2 1 5】

合成ポリマーに反応性であるいかなるポリマーも含まない、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 1 6】

薬物をさらに含む、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 1 7】

疎水性薬物をさらに含む、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 1 8】

第2の担体が結合する疎水性薬物をさらに含む、請求項213または214に記載の組成物。

10

【請求項 2 1 9】

第2の担体がミセルまたはナノスフェアの形態である、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 2 0】

合成ポリマーがアルキレンオキシド残基を含む、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 2 1】

合成ポリマーがチオール反応基を含む、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 2 2】

合成ポリマーがN-オキシスクシンイミジル基を含む、請求項213または214に記載の組成物。

20

【請求項 2 2 3】

合成ポリマーが4アームPEGである、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 2 4】

滅菌型である、請求項213または214に記載の組成物。

【請求項 2 2 5】

以下の段階を含む、装置を被覆する方法：

(a)多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体を装置の表面に適用する段階；および

(b)誘導体を、装置の表面上で官能基と反応させる段階。

30

【請求項 2 2 6】

装置上の表面官能基が表面処理プロセスを使用して装置に組み込まれる、請求項225記載の方法。

【請求項 2 2 7】

表面処理プロセスがプラズマ処理プロセスである、請求項226記載の方法。

【請求項 2 2 8】

表面処理プロセスが装置の表面をポリマーで被覆する段階を含み、ここで、ポリマーが、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体と反応し得る官能基を含む、請求項226記載の方法。

【請求項 2 2 9】

ポリマーがアミノ基を含む、請求項228記載の方法。

40

【請求項 2 3 0】

ポリマーがキトサンである、請求項229記載の方法。

【請求項 2 3 1】

ポリマーがポリエチレンイミンである、請求項229記載の方法。

【請求項 2 3 2】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体が4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレートである、請求項225記載の方法。

【請求項 2 3 3】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体を組織表面に適用する段階を含む、外科的接着を減少させる方法。

50

【請求項 2 3 4】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体が溶液の形態であり、ここで溶液が塩基性pHを有する、請求項233記載の方法。

【請求項 2 3 5】

pHが8よりも高い、請求項234記載の方法。

【請求項 2 3 6】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体が4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレートである、請求項235記載の方法。

【請求項 2 3 7】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体が他のいかなる組織反応性化合物とも混合されない、請求項233記載の方法。

【請求項 2 3 8】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体が、誘導体と反応するいかなる成分とも混合されない、請求項233記載の方法。

【請求項 2 3 9】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体から本質的になる組織反応組成物を組織表面に適用する段階を含む、外科的接着を減少させる方法。

【請求項 2 4 0】

多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体からなる組織反応組成物を組織表面に適用する段階を含む、外科的接着を減少させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は一般的に、医学的適用および装置適用における、複数の活性基を含む合成ポリマーを含む組成物、およびこのような組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

関連分野の説明

Rhee et al.に対して1992年11月10日に発行され、かつ本発明の出願人によって通常所有される米国特許第5,162,430号は、ポリエチレングリコールの種々の誘導体などの合成親水性ポリマーへのコラーゲンの共有結合によって調製されるコラーゲン-合成ポリマー結合体を開示する。

【0003】

Rhee et al.に対して1994年6月28日に発行された米国特許第5,324,775号は、合成の、非免疫原性の、親水性ポリエチレングリコールポリマーに共有結合された、種々の挿入物の、天然に存在する、生体適合性ポリマー(例えば多糖類)を開示する。

【0004】

Rhee et al.に対して1994年7月12日に発行された米国特許第5,328,955号は、一定の範囲の物理的特性および化学的特性を有するコラーゲン合成ポリマー結合体を産生するために使用され得る、種々の活性化型のポリエチレングリコールおよび種々の結合を開示する。

【0005】

1995年3月14日に出願された米国特許出願第08/403,358号は、疎水性架橋剤、または親水性架橋剤および疎水性架橋剤の混合物を使用して調製される架橋生物物質組成物を開示する。好ましい疎水性架橋剤には2つもしくはそれ以上のスクシンイミジル基を含む任意の疎水性ポリマーが含まれるか、またはこれは、2つもしくはそれ以上のスクシンイミジル基を含むように化学的に誘導体化され得る。

【0006】

1995年3月14日に出願された米国特許出願第08/403,360号は、基材物質および抗接着結

10

20

30

40

50

合剤を含む、外科的接着の予防の際に有用である組成物を開示し、ここでこの基材物質は好ましくはコラーゲンを含み、およびこの結合剤は好ましくは少なくとも1つの組織反応性官能基および少なくとも1つの基材反応性官能基を含む。

【0007】

Rhee et al.によって1995年6月7日に出願された米国特許出願第08/476,825号は、多官能基活性化合成親水性ポリマーを使用して架橋されたコラーゲンを含み生物接着組成物、ならびに第1の表面と第2の表面の間の接着をもたらすこのような組成物を使用する方法を開示し、ここで、第1の表面と第2の表面の少なくとも1つは好ましくは自然な組織表面である。

【0008】

特許公報 (Japanese patent publication) 第07090241号は、機械加工装置上に材料を装着するためのレンズ材料の一時的な接着のために使用される組成物を開示し、これは、1000~5000の範囲の平均分子量を有するポリエチレングリコール、および30,000~200,000の範囲の平均分子量を有するポリ-N-ビニルピロリドンの混合物を含む。

【0009】

WestおよびHubbell、Biomaterials(1995) 16:1153-1156は、光重合されたポリエチレングリコール-コ-乳酸ジアクリレートヒドロゲルおよび物理的に架橋されたポリエチレングリコール-コ-ポリプロピレングリコールヒドロゲル、ポロキサマー407(BASF Corporation, Mount Olive, NJ)を使用する手術後接着の予防を開示する。

【0010】

US 5,874,500、US 6,051,648、およびUS 6,312,725は、インサイチュで架橋するまたは架橋されたポリマーを開示する。これらの開示は、架橋組成物を産生するための合成ポリマー、特にポリ(エチレングリコール)に基づくポリマーの使用を記載する。

【発明の開示】

【0011】

発明の簡単な概要

手短に述べると、本発明は、表面、特に組織などのインビボ表面に反応性であるが、医学的装置の表面にも反応性である組成物を提供する。種々の有益な目的が、表面に反応性である合成ポリマーを有することによって達成される。本発明の組成物は薬物を含んでもよいし、または含まなくてもよい。

【0012】

例えば、1つの局面において、本発明は、(a)複数の活性基を含む合成ポリマー;および(b)水性緩衝液を含む組成物を提供し、ここで、この組成物は6未満のpHを有する均質溶液である。関連する局面において、本発明は、(a)複数の活性基を含む合成ポリマー;および(b)水性緩衝液を含む組成物を提供し、ここで、この組成物は約7.8より高いpHを有する均質溶液である。複数の活性基を有する好ましい合成ポリマーは以下に記載される。本発明のこれらの局面のいずれかにおいて、種々の任意の態様において、例えば、この組成物は、合成ポリマーに反応性である任意のポリマーを含まず;および/またはこの組成物はさらに薬物を含み;この組成物はさらに疎水性薬物を含み;この組成物はさらに親水性薬物を含み;この組成物はさらに第2の担体(例えば、ミセル、ミクロスフェア、またはナノスフェアの形態である第2の担体)と結合する疎水性薬物または親水性薬物を含み;および/またはこの合成ポリマーはアルキレンオキシド残基を含み;および/またはこの合成ポリマーはチオール反応基を含み;および/またはこの合成ポリマーはN-オキシスクシンイミジル基を含み;および/またはこの合成ポリマーは本明細書中に記載される4アームPEGポリマーの1つであり;および/またはこの組成物は滅菌されることがさらに言及され得る。本発明のこの局面のこれらおよび他の態様は、以下により詳細に記載される。

【0013】

関連する局面において、本発明は反応性組成物を調製するための方法を提供し、この方法は、(a)複数の活性基を含む合成ポリマーを供給する段階;(b)合成ポリマーを、6未満のpHを有する緩衝剤と合わせて、均質な溶液を形成する段階;および(c)均質な溶液のpHを約

10

20

30

40

50

7.8よりも高いpHまで上昇させ、それによって合成ポリマーを反応性にする段階を含む。さらに、本発明は、反応性合成ポリマーをそれによって組織と反応させる方法を提供する。この局面において、本発明は、インビボ組織に合成ポリマーを接着させる方法を提供し、ここでこの方法は、(a)複数の活性基を含む合成ポリマーを供給する段階;(b)合成ポリマーを、6未満のpHを有する緩衝剤と合わせて、均質な溶液を形成する段階;(c)均質な溶液のpHを約7.8よりも高いpHまで上昇させ、それによって合成ポリマーを反応性にする段階;および(d)反応性合成ポリマーをインビボ組織と接触させる段階を含む。

【0014】

本発明はさらに、装置を被覆する方法を提供し、この方法は:(a)多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体を装置の表面に適用する段階;および
(b)誘導体を、装置の表面上で官能基と反応させる段階を含む。特定の態様において、装置上の表面官能基が表面処理プロセス(例えば、プラズマ処理プロセス、または多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体と反応し得る官能基(例えば、アミノ基)を有するポリマーで装置の表面を被覆する段階を含む表面処理プロセス)を使用して装置に組み込まれる。このようなポリマーの代表的な例にはキトサンおよびポリエチレンイミンが含まれる。1つの局面において、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体は4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレートである。

10

【0015】

任意に、この合成ポリマーは、薬物(例えば、疎水性薬物)と合わせられ、ここで薬物は第2の担体と任意に結合され、および第2の担体は水性媒体中に分散される。本発明のこれらの局面のこの態様および他の任意の態様は、本明細書中でさらに詳細に記載される。しかし、手短に要約すると、これらの任意の態様のいくつかは、非限定的に:合成ポリマーがアルキレンオキシド残基を含むこと;合成ポリマーがチオール反応基を含むこと;合成ポリマーがN-オキシスクシンイミジル基を含むこと;均質な溶液のpHを約7.8よりも高いpHまで上昇させる前に、合成ポリマーを組織と接触させること;および均質な溶液のpHを約7.8よりも高いpHまで上昇させた後で、合成ポリマーを組織と接触させることである。

20

【0016】

本発明の組成物は種々の方法において使用され得る。例えば、1つの局面において、本発明は、(a)複数の活性基を含む合成ポリマーとインビボの組織を接触させる段階であって、活性基が組織反応性である段階;(b)合成ポリマーを組織に共有結合によって接着させるために、合成ポリマーを組織と反応させる段階を含む方法を提供する。関連する局面において、本発明は、(a)複数の活性基を含む合成ポリマーと非生物表面を接触させる段階であって、活性基が組織反応性である段階;および(b)合成ポリマーを組織に共有結合によって接着させるために、合成ポリマーを表面と反応させる段階を含む方法を提供する。本発明の組成物を組織と接触させる場合、いくつかの例示的な組織には、非限定的に、血管および再狭窄を起こしやすい組織が含まれる。組織への合成ポリマーの付加は、例えば、第2の組織への組織の接着が緩和されることが所望される例において都合がよい。

30

【0017】

組成物を非生物表面と接触させる場合、その表面は医学的装置(例えば、カテーテルまたはコンタクトレンズ)の表面であり得る。いずれかの局面において、種々の任意の態様において、表面(組織または非生物)は、好ましくは、任意の他の合成ポリマーと反応せず;および/または合成ポリマーはその合成ポリマーに反応性である任意の他のポリマーと混合されず;および/または合成ポリマーは表面に反応性である任意の他のポリマーと混合されない。例示的な合成ポリマーは本明細書中に詳細に記載される。しかし、簡単に要約すると、本発明の種々の任意の態様において、合成ポリマーはアルカリオキシド残基を含むとして特徴付けされることができ;ならびに/または合成ポリマーが本明細書中に記載されるような4アームPEGであり;ならびに/または合成ポリマーが複数のチオール反応性基および/もしくは複数のヒドロキシル反応性基および/もしくは複数のアミン反応性基を含む。

40

【0018】

本発明の好ましい局面において、薬物送達のための組成物および方法が提供され、ここ

50

でこれらの組成物および方法は複数の活性基を含む合成ポリマーを含む。従って、1つの局面において、本発明は、合成ポリマーおよび薬物を含む組成物を提供し、このポリマーは複数の活性基を含む。

【0019】

薬物送達を伴う本発明のこれらの局面において、本発明の組成物は、本明細書中でより十分に記載されるような1つまたは複数の任意の特徴によって特徴付けされ得る。しかし、簡単に要約すると、これらの任意の特徴のいくつかには(非限定的に):合成ポリマーが環状コア(例えば、6員炭素環基を含む環状コア、またはイノシトールを含む環状コア)、ラクチトール残基、またはソルビトール残基を有すること;合成ポリマーが分子鎖コアを有すること;合成ポリマーが多価化合物残基を有すること;合成ポリマーが、グリセロール残基である分枝鎖コアを有すること;合成ポリマーが、ペンタエリスリトール残基である分枝鎖コアを有すること;合成ポリマーがジグリセロール残基である分枝鎖を有すること;合成ポリマーがポリ(カルボン酸)化合物残基である分枝鎖コアを有すること;合成ポリマーがポリアミン化合物残基である分枝鎖コアを有すること;または合成コアが、ポリアミノ酸を含む分枝鎖コアを有することが含まれる。

10

【0020】

他の任意の態様において、合成ポリマーはポリ(アルキレン)オキシドを含み、合成ポリマーはエチレンオキシド残基を含み;合成ポリマーはプロピレンオキシド残基を含む。合成ポリマーは、例えば、約100から約100,000までの分子量;約1,000から約20,000までの分子量;約1,000から約15,000までの分子量;約1,000から約10,000までの分子量;約1,000から約5,000までの分子量;約7,500から約20,000までの分子量;約7,500から約15,000までの分子量;約7,500から約20,000までの分子量;として特徴付けられ得る分子量を有する。この分子量は数平均分子量であり得る。この分子量は重量平均分子量であり得る。

20

【0021】

他の任意の態様において、合成ポリマーは2~12個の活性基を有し;例えば、2個の活性基を有し;または3個の活性基を有し;または4個の活性基を有し;または6個の活性基を有し;または9個の活性基を有し;または12個の活性基を有する。任意に、しかし好ましくは、合成ポリマーが組織反応性である例において、合成ポリマーの活性基は:タンパク質反応性であり;ヒドロキシル基に反応性であり;チオール基に反応性であり;アミノ基に反応性である。活性基の化学的性質に関して、種々の態様において、これらの基は、求電子部位を含み;カルボニル基であり;脱離基を含み、ここで脱離基は任意にN-オキシスクシンイミド基またはN-オキシマレイミド基であり;任意に活性基は脱離基に隣接する求電子部位を含み;求電子部位はカルボニル基であり;脱離基はN-オキシスクシンイミドおよびN-オキシマレイミドから選択され;求電子基はカルボニルでありかつ脱離基はN-オキシスクシンイミド基およびN-オキシマレイミド基より選択されるとして特徴付けられ得る。

30

【0022】

複数の活性基を含む合成ポリマーは、以下により詳細に議論されるような他の部分を含み得る。例えば、合成ポリマーは、式(ポリマー骨格)-(Q-Y)_nを含み得る(式中、Qは結合基、Yは活性化官能基、およびnは1より大きい整数である)。任意に、ポリマー骨格はポリ(アルキレン)オキシドを含み;および/またはQは-G-(CH₂)_n-(GはO、S、NH、S-CO-、-O-CO-、および-O-CO-NH-(CH₂)_n-より選択される);O₂C-CR¹H-(R¹は水素およびアルキルより選択される);およびO-R²-CO-NH(R²はCH₂およびCO-NH-CH₂CH₂から選択され、nは任意に2~12である)からなる群より選択され、Yは脱離基に隣接した求電子部位を含み、ここで、任意でその求電子部位はカルボニル基であり、かつ任意で脱離基は(N-CO-CH₂)₂を含む。

40

【0023】

別の例として、合成ポリマーは、式(ポリマー骨格)-(Q-Y)_nを含むことができ、ここで鎖伸長因子が任意に(ポリマー骨格)とQの間、またはQとYの間のいずれかに位置する。例えば、合成ポリマーは式(ポリマー骨格)-(D-Q-Y)_nによって特徴付けられ得る(式中、Dは生物分解可能な基であり、Qは結合基であり、Yは活性化官能基であり、およびnは1より大きな整数である)。任意に、Dはラクチド、グリコリド、-カプロラク톤およびポリ(

50

-ヒドロキシ酸)より選択される化学基を含み、またはDはポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)より選択される化学基を含む。任意に、Qは-G-(CH₂)_n-(GはO、S、NH、-O-CO-、および-O-CO-NH-(CH₂)_n-より選択される);O₂C-CR¹H-(R¹は水素およびアルキルより選択される);およびO-R²-CO-NH(R²はCH₂およびCO-NH-CH₂CH₂より選択される)からなる群より選択される。

【0024】

1つの局面において、本発明は、複数の活性基を含む第1のポリマーおよび第2のポリマーを含む上記に簡単に言及されるような組成物を提供し、ここで第1のポリマーおよび第2のポリマーは同一ではない。例えば、第1のポリマーおよび第2のポリマーは、異なる活性基を含むことができ;および/または第1のポリマーおよび第2のポリマーは異なる数平均分子量を有し;および/または第1のポリマーおよび第2のポリマーは異なる数の活性基を有する。

10

【0025】

複数の活性基を含む合成ポリマーは、その物理的特性によって特徴付けられ得る。本発明の1つの局面において、合成ポリマーは、25 で少なくともポリマー1グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性であり;さらに別の局面において、合成ポリマーは、25 で少なくともポリマー2グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性であり;さらに別の局面において、合成ポリマーは、25 で少なくともポリマー3グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性であり;さらに別の局面において、合成ポリマーは、25 で少なくともポリマー4グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性であり;さらに別の局面において、合成ポリマーは、25 で少なくともポリマー5グラム/水99グラムの濃度で水に可溶性である。

20

【0026】

薬物を含む本発明のこれらの局面において、適切な薬物は以下に詳細に記載される。しかし、手短に言うと、1つの任意の局面において、この薬物は、細胞分裂、細胞分泌、細胞移動、細胞接着、炎症性活性化因子の産生および/または放出、血管形成、ならびにフリーラジカルの形成および/または放出からなる群より選択される細胞活性の1つまたは組み合わせを阻害する際に有効である。例えば、この薬物は、血管形成阻害剤、または5-リボキシゲナーゼ阻害剤もしくはアンタゴニスト;またはケモカイン受容体アンタゴニスト;または細胞周期阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体(例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、もしくはペロルシドAなどの微小管安定化剤);パクリタキセルもしくはその類似体もしくは誘導体などのタキサン;代謝拮抗物質、アルキル化剤、もしくはピンカアルカロイド(例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン、硫酸ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン、もしくはその類似体もしくは誘導体);カンプトテシンもしくはその類似体もしくは誘導体;ミトキサントロン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ドキソルビシン、メトトレキサート、マイトマイシン-C、CDK-2阻害剤、もしくはそれらの類似体もしくは誘導体;またはサイクリン依存性プロテインキナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはEGF(上皮増殖因子)キナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはエラスターゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはXa因子阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはフィブリノーゲンアンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはグアニル酸シクラーゼ刺激剤もしくはその類似体もしくは誘導体;または熱ショックタンパク質90アンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはHMGCoA還元酵素阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはIKK2阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはIL-1、ICE、もしくはIRAKのアンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはIL-4アゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;または免疫調節剤(例えば、ラパマイシン、タクロリムス、エベロリムス、ピオリムス)もしくはその類似体もしくは誘導体;またはイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはロイコトリエン阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはMCP-1アンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはMMP阻害剤も

30

40

50

しくはその類似体もしくは誘導体;またはNF B阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはN0アンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはP38 MAPキナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはホスホジエステラーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはTGF 阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはトロンボキサンA2アンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはTNF アンタゴニスト、TACE、もしくはその類似体もしくは誘導体;またはチロシンキナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはピトロネクチン阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;または線維芽細胞増殖因子阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはプロテインキナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはPDGF受容体キナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;または内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはレチノイン酸受容体アンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;または血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはフィブリノーゲンアンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;または抗真菌剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはビスホスホネートもしくはその類似体もしくは誘導体;またはホスホリパーゼA1阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはヒスタミンH1/H2/H3受容体アンタゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはマクロライド系抗生物質もしくはその類似体もしくは誘導体;またはGPII b IIIa受容体のアンタゴニストもしくはアゴニストもしくはその誘導体;またはエンドセリン受容体のアンタゴニストもしくはアゴニストもしくはその誘導体;またはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニストもしくはその類似体もしくは誘導体;またはエストロゲン受容体薬剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはソマトスタチンもしくはその類似体もしくは誘導体;またはJNKキナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはメラノコルチンの類似体もしくはその誘導体;またはrafキナーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはリシルヒドロキシラーゼ阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはIKK1/2阻害剤もしくはその類似体もしくは誘導体;またはサイトカインモジュレーター;またはサイトカインアンタゴニスト;または薬物は水不溶性である。

10

20

40

【0027】

以下は本発明のさらなる特定の局面であり、これは例示のみである。1つの局面において、本発明の組成物および方法は細胞周期阻害剤を使用する(すなわち、組成物中に含むか、または方法において使用する)。1つの局面において、本発明の組成物および方法はバクリタキセルを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はドキソルビシンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はミトキサントロンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はポドフィロトキシンを使用する(例えば、エトポシド)。1つの局面において、本発明の組成物および方法は免疫調節剤を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はラパマイシンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はエベロリムスを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はタクロリムスを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はビオリムスを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は熱ショックタンパク質90アンタゴニストを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はゲルダナマイシンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はHMG CoA還元酵素阻害剤を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はシンバスタチンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はIMPDH阻害剤を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はマイコフェノール酸を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は1-25-ジヒドロキシビタミンD3を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は抗真菌剤を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はスルコニゾールを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はP38 MAPキナーゼ阻害剤を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はSB220025を使用する。

30

50

【0028】

種々の局面において、本発明の組成物は以下の判断基準の任意の1つまたは複数によっ

て特徴付けされ得る。この組成物は滅菌型である。ポリマーはこの組成物の重量の約0.5～40%に寄与する。この組成物は溶媒(例えば、水)をさらに含む。この組成物は緩衝剤(例えば、組成物の4～10の範囲内のpHを維持する緩衝剤、または組成物の5～9の範囲内のpHを維持する緩衝剤、または組成物の6～8の範囲内のpHを維持する緩衝剤、または組成物の6未満のpHを維持する緩衝剤)をさらに含む。任意に、緩衝剤はリン酸を含む。

【0029】

任意の態様において、薬物を含んでもよいし含まなくてもよい本発明の組成物はタンパク質を含み得る。種々の局面において、これは例示のみであるが、タンパク質はコラーゲンであり;タンパク質は一級アミノ基を含む。タンパク質を含む以外に、本発明の組成物は、多糖類(例えば、グリコサミノグリカン)をさらに含み得る。

10

【0030】

本発明の組成物およびそれらの製造方法に関するさらなる詳細は、本明細書中にさらに詳細に記載される通りである。さらに、および本明細書中にもまたさらに記載されているように、本発明は、インビボで生物学的プロセスに影響をもたらす種々の方法を提供する。例えば、1つの局面において、本発明は、(a)官能基Xを含むインビボの生体組織を選択する段階;(b)合成ポリマーおよび薬物を含む組成物を供給する段階であって、ポリマーが複数の活性基Yを含み、ここでYはXに反応性である段階;(c)(i)XがYと反応し、かつ(ii)組織の近傍の生物学的プロセスが薬物によって影響される条件下で、段階(a)の組織を段階(b)の組成物と接触させる段階を含む、インビボで生物学的プロセスに影響をもたらす方法を提供する。任意に、段階(b)の組成物と接触させる前に生体組織が外科的外傷を受けており、それによって組織が接着形成の危険にさらされる。接着形成は腹部手術の望ましくない副産物であり、または接着形成は心臓手術の望ましくない副産物であり、または接着形成は脊髄手術の望ましくない副産物であり、または接着形成は鼻腔手術の望ましくない副産物であり、または接着形成は咽頭手術の望ましくない副産物であり、または接着形成は豊胸手術の望ましくない副産物である。

20

【0031】

インビボで生物学的プロセスに影響をもたらすための方法の他の任意の態様において、生体組織は、段階(b)の組成物と接触させる前に外科的外傷を受けており、手術は腫瘍を切除するために行われる。任意に、手術は乳房手術であり;手術は乳房腫瘍摘出術であり;手術は脳外科手術であり;手術は肝切除手術であり;手術は結腸腫瘍切除手術であり;または手術は神経外科腫瘍切除であり、ここでこれらの手術の種類は例示のみである。

30

【0032】

1つの局面において、本発明は、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体を組織表面に適用する段階を含む、外科的接着を減少させる方法を提供する。この多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体(例えば、4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレート)は溶液の形態であることができ、ここでこの溶液は塩基性pH(例えば8より高いpH)を有する。1つの局面において、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体は他のいかなる組織反応性化合物とも混合されない。別の態様において、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体は、この誘導体と反応するいかなる成分とも混合されない。1つの局面において、外科的接着を減少させる方法が提供され、この方法は、本質的に、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体からなる組織反応組成物を組織表面に適用する段階を含む。別の局面において、外科的接着を減少させる方法が提供され、この方法は、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体からなる組織反応組成物を組織表面に適用する段階を含む。

40

【0033】

本発明の種々の局面において、複数の活性基を有する合成ポリマーと接触させる組織は:生理学的管腔の内部表面;血管;ファロピウス管;またはバルーンカテーテル処置を受けている任意の組織である。これらの組織および本発明の組成物と都合よく接触させる他の組織は、本明細書中でさらに詳細に記載される。

【0034】

50

本発明のこれらの局面および関連する局面は、以下の図面および詳細な説明についての参照によってより詳細に記載される。上記および本明細書中に引用される各々の刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられ、その文献がそのために引用される対照物を記載および開示する。

【0035】

発明の詳細な説明

本発明に従って、複数の活性基を含む合成ポリマーは、種々の医学的適用および医学的装置適用において使用され得る。より詳細には、本発明は、複数の活性基を含む合成ポリマーが、合成ポリマーの活性基と反応し得る官能基を含む基材に適用され得ることを提供する。この基材は、生物学的起源または合成起源であり得る。生物学的起源の基材には、皮膚組織、筋肉組織、血管組織、目の組織、表皮組織、上皮組織、外膜組織、腹腔組織、脳組織、鼻腔組織、食道組織、肺組織、脊髄組織、腱および靱帯、または哺乳動物中で見出しされる任意の他の組織のクラスが含まれるがこれらに限定されない。合成起源の表面には、医学的装置を製造するために使用される材料、医学的装置を被覆するために使用される材料、金属、プラスチック、セラミックス、ガラスなどが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0036】

本発明は、以下のように、1つまたは複数の活性官能(求電子)基(「Y」として以下に表される)を含む合成ポリマーが、合成ポリマーの活性官能基と反応することが可能な1つまたは複数の官能基(求核基;「X」として以下に表される)を含む表面と反応し、表面に共有結合する合成ポリマーが生じることを認識する。

20

表面-X_m+ポリマー-Y_n ポリマー-Z-表面

(式中、m 1、n 1、かつm+n 2であり;

X=-NH₂、-SH、-OH、-PH₂、-CO-NH-NH₂などであり、かつ同一であるかまたは異なることができ;

Y=-CO₂N(COCH₂)₂、-CO₂H、-CHO、-CHOCH₂、-N=C=O、-SO₂-CH=CH₂、-N(COCH₂)₂、-CO-O-CO-R、-S-S-(C₅H₄N)などであり、かつ同一であるかまたは異なることができ;かつ

Z=活性官能基[求電子性](Y)、および活性官能基と反応可能な対応する官能基[求核性](X)の結合から生じる官能基

である。)

30

【0037】

上記のように、XおよびYが同じであり得るかまたは異なることができ、すなわち、ポリマーが2つの異なる活性官能基を有することができ、かつ表面がポリマーの活性官能基と反応可能な2つまたはそれ以上の異なる官能基を有することができることが本発明によってまた意図される。

【0038】

各ポリマーの骨格は、好ましくは、アルキレンオキシド、特にエチレンオキシド、プロピレンオキシド、およびそれらの混合物の重合残基を含む。さらに、各ポリマーの骨格は、好ましくは、ポリ(アルキレンオキシド)部分、例えば、エチレンオキシド、プロピレンオキシドなどの重合生成物または共重合生成物を含む。

40

【0039】

二官能基アルキレンオキシドの例は

Y-ポリマー-Y

によって表され、式中、Yは上記のように規定され、かつ「ポリマー」という用語は

$-(CH_2CH_2O)_n-$ または $-(CH(CH_3)CH_2O)_n-$ または $-(CH_2CH_2O)_m-(CH(CH_3)CH_2O)_n-$

によって表される。

【0040】

ポリマーの例

必要とされる活性官能基Yは、基(「Q」として以下に表される)を連結することによって

50

ポリマー骨格に共通して結合され、その多くが周知であるかまたは可能である。

ポリマー-(Q-Y)_n

【0041】

種々の官能基を有するポリマーを調製するための多くの方法が存在し、そのうちいくつかを以下に列挙する。

式中のQ-	全体の構造 =
-O-(CH ²) _n -	ポリマー-O-(CH ₂) _n -Y
-S-(CH ₂) _n -	ポリマー-S-(CH ₂) _n -Y
-NH-(CH ₂) _n -	ポリマー-NH-(CH ₂) _n -Y
-O ₂ C-NH-(CH ₂) _n -	ポリマー-O ₂ C-NH-(CH ₂) _n -Y
-O ₂ C-(CH ₂) _n -	ポリマー-O ₂ C-(CH ₂) _n -Y
-O ₂ C-CR ¹ H-	ポリマー-O ₂ C-CRH-Y
-O-R ² -CO-NH-	ポリマー-O-R-CO-NH-Y

10

式中、各場合においてn=1~12であり；

R¹=H、CH₃、C₂H₅などであり；

R²=CH₂、CO-NH-CH₂CH₂である。

【0042】

例えば、Q=OCH₂CH₂；Y=-CO₂N(COCH₂)₂；かつX=-NH₂、-SH、または-OHである場合、得られる反応およびZ基は以下である。 20

表面-NH₂+ポリマー-OCH₂CH₂CO₂-N(COCH₂)₂

ポリマー-OCH₂CH₂CO₂-NH-表面(アミド)

表面-SH+ポリマー-OCH₂CH₂CO₂-N(COCH₂)₂

ポリマー-OCH₂CH₂CO-S-表面(チオエステル)

表面-OH+ポリマー-OCH₂CH₂CO₂-N(COCH₂)₂

ポリマー-OCH₂CH₂CO-O-表面(エステル)

【0043】

以下に「D」として表されるさらなる基は、ポリマーと連結基との間に挿入され、表面結合ポリマーの分解プロファイルおよび遊離を変化させ得る。 30

表面-X+ポリマー-D-Q-Y 表面-Z-Q-D-ポリマー

【0044】

いくつかの有用な分解可能な基「D」には、ラクチド、 ϵ -カプロラクトン、ポリ(ϵ -ヒドロキシ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、 ϵ -カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサン-2-オン、および1,5-ジオキセパン-2-オン、ペプチド、炭水化物および種々のジペプチドまたはトリペプチドより選択される1つまたは複数のモノマーからの残基を含む)が含まれる。

【0045】

別の好ましい態様において、各化合物は12官能基を有する。このような化合物は、第1の4官能基活性化ポリマーを4つの4官能基活性化ポリマーと反応させることから形成され、ここで、2つの化合物の各々の官能基は反応対であり、「12アーム」官能基活性化ポリマーを形成する。このような「12アーム」化合物の例は、ドデカ-スルフヒドリル-PEG、50,000分子量であり、これは、4つの(外部)4官能性スルフヒドリル-PEG分子に連結された、コア4官能性スクシンイミドエステルPEGから構築される。このようなポリマーは、10,000分子量超から100,000分子量よりも高いサイズまでの範囲であり、これは、4官能基活性化ポリマー開始物質の分子量に依存する。 40

【0046】

他の型の多官能性ポリマーは、日常的な合成を使用して容易に合成され得る。しかし、反応基の立体障害を回避するために、一致するアーム長を有する複数アーム生成物を生成 50

【 0 0 4 7 】

上記のように、各化合物は、複数の活性化官能基、スクシンイミジル基またはマレイミド反応基のいずれかを有する。化合物の非反応性の残りはその「コア」と見なされる。

10

20

【 0 0 5 0 】

30

40

50

反応させ、かつその表面またはその化合物のいずれも任意の他の化合物と反応させない。

【0053】

外科的接着の予防のための組成物における使用のために、または再狭窄の心配に応えるために、または組織もしくは医学的装置の表面上の潤滑性の増強が所望される場合は常に、好ましい活性化ポリマーは以下の通りである。活性化された官能基含有化合物は4官能性PEG、ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラスクシンイミジルグルタレート(10,000分子量)である。この「4アーム」PEGは、ペンタエリスリトールのエトキシ化によって形成され、ここで4つの鎖の各々が約2,500分子量であり、次いで、4アームの各々に官能基を導入するように誘導体化される。ペンタエリスリトールの代わりにジグリセロールから重合させた類似のポリ(エチレングリコール)様化合物もまた好ましい。

10

【0054】

多官能基活性有機低分子もまた、これらの適用において使用され得る。このような化合物には、二官能基ジスクシンイミジルエステルおよびジマレイミジル化合物、ならびに他の周知の市販の化合物(Pierce Chemical Co., Rockford, IL)が含まれる。さらに、当業者は、日常的な有機化学技術を使用して、低分子量多官能基反応性化合物を容易に合成し得る。このような化合物は、N-ヒドロキシ-スクシンイミジルエステル(NHS)で各々アームキャップされた4つのグルタレートに結合されるペンタエリスリトールである。類似の化合物は、イノシトール(放射状6アーム)、ラクチトール(9アーム)またはソルビトール(直鎖状6アーム)から合成され得る。末端キャップされた反応基は、容易にNHSの代わりにマレイミジル、ビニルスルホンなどであることができる。

20

【0055】

反応基およびマトリックスの結合

本発明において、最も好ましい結合であるZは、表面化合物中の硫黄原子、酸素原子、または窒素原子と、活性化官能基中の炭素原子または硫黄原子との間の共有結合を含む。従って、結合はアミド、チオエステル、ジスルフィドなどであり得る。広範な種々のスルフヒドリル反応基およびスルフヒドリル基と反応する際にそれらが形成する結合の型は、科学文献において周知である。例えば、Bodanszky, M., Principles of Peptide Synthesis, 第2版., 21-37頁, Springer-Verlog, Berlin (1993)を; およびLundbland, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification, 第2版, 第6章, CRC Press, Boca Raton, Fla. (1991)を参照されたい。

30

【0056】

大部分の適用のために、スルフヒドリル基と反応してチオエステル結合を形成するか、またはアミン基と反応してアミド結合を形成する活性化官能基が好ましい。このような化合物は図1に記載されており、これらには、とりわけ、図1に示される構造に対応して括弧内の数字を付した以下の化合物が含まれる: PEG-グルタリル-アセチル無水物(1)、PEG-グルタリル-イソバレリル無水物(2)、PEG-グルタリル-ピバリル無水物(3)、およびBodanszky, 23頁において提示されるような関連化合物などの混合無水物; 構造(4)および(5)などのリンのエステル誘導体; p-ニトロフェノール(6)、p-ニトロチオフェノール(7)、ペンタフルオロフェノール(8)、構造(9)、および関連する活性エステルのエステル誘導体(Bodanszky, 31-32頁、および表2に記載されるようなもの); N-ヒドロキシ-フタルイミド(10)、N-ヒドロキシ-スクシンイミド(11)、およびN-ヒドロキシ-グルタルイミド(12)、ならびにBodanszky; 表3における関連する構造などの置換ヒドロキシアミンのエステル; 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのエステル(13)、3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-ベンゾトリアジン-4-オン(14)および3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-4-オンのエステル; カルボニルイミダゾールの誘導体; およびイソシアネート。これらの化合物とともに、補助的な試薬もまた結合形成を容易にするために使用され得、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が、カルボキシル基(すなわち、グルタル酸およびコハク酸)の、スルフヒドリル基とのカップリングを容易にするために使用され得る。

40

【0057】

50

チオエステル結合を形成するスルフィドリル反応化合物に加えて、他の型の結合を形成する種々の他の化合物が使用され得る。例えば、メチルイミデート誘導体を含む化合物は、スルフィドリル基とイミド-チオエステル結合を形成する。代替として、オルトピリジルジスルフィド、3-ニトロ-2-ピリデンスルフェニル、2-ニトロ-5-チオシアノ安息香酸、5,5'-ジチオ-ビス(2-ニトロ安息香酸)、メタン-チオサルフェートの誘導体、および2,4-ジニトロフェニルシステニルジスルフィドなどのスルフィドリル基とジスルフィド結合を形成するスルフィドリル反応基が使用され得る。このような例において、補助的な薬剤、例えば、過酸化水素またはアソジカルボン酸のジ-tert-ブチルエステルが、ジスルフィド結合形成を容易にするために使用され得る。

【0058】

10

さらに、スルフィドリル反応基のもう1つのクラスはスルフィドリル基とのチオエステル結合を形成する。このような基には、とりわけヨードアセトアミド、N-エチルマレイミドおよび他のマレイミド(デキストランマレイミドを含む)、モノ-ブromo-バイメインおよび関連化合物、ビニルスルホン、エポキシド、0-メチル-イソウレアの誘導体、エチレンイミン、アジリジン、および4-(アミノスルホニル-)7-フルオロ-2,1,3-ベンゾキサジアゾールが含まれる。

【0059】

鎖伸長剤

官能基は、化合物コアに直接的に結合され得るか、またはそれらは鎖伸張剤を通して間接的に結合され得る。このような鎖伸長剤は当技術分野で周知である。例えば、本発明の組成物における鎖伸長剤としての使用のために適切である「結合基」を記載するW0 97/22 371を参照されたい。鎖伸長剤は、分子間の直接的結合の形成と関連する立体傷害の問題を回避するために有用である場合がある。代替として、鎖伸長剤は、より大きな分子を作製するために、いくつかの多官能性活性化化合物を連結するために使用され得る。特に好ましい態様において、鎖伸長剤はまた、投与および得られるゲル形成の後で組成物の分解特性を変化させるために使用され得る。例えば、鎖伸長剤は、加水分解を促進するために、加水分解を阻止するために、または酵素分解のための部位を提供するために、活性化されたポリマーに取り込まれ得る。鎖伸長剤はまた、アミン反応性またはスルフィドリル反応性基の活性を活性化または抑制し得る。例えば、活性化官能基についてかさ高い隣接基は、立体障害に起因してカップリング速度を減少することが予想される。グルタルル-N-ヒドロキシスクシンイミジルの反応性カルボニルに隣接する電子吸引基は、このカルボニル炭素を、表面アミノ基またはスルフィドリル基パートナーに対してさらにより反応性にすることが予想される。

20

30

【0060】

鎖伸長剤は、分解、すなわち、加水分解可能な部位のための部位を提供し得る。加水分解可能な鎖伸長剤の例には、とりわけ、以下が含まれる:乳酸およびグリコール酸などの-ヒドロキシ酸;カプロラクトン、バレロラクトン、ブチラクトン、およびp-ジオキサノンなどのポリ(ラクトン);ポリ(アミノ酸);グルタル酸およびコハク酸などのポリ(無水物);ポリ(オルトエステル);トリメチレンカーボネートなどのポリ(オルトカーボネート);ポリ(リン酸エステル)。分解不可能な鎖伸長剤の例には、とりわけ、スクシンイミド、プロピオン酸、およびカルボキシメチレートが含まれる。例えば、W0 99/07417を参照されたい。酵素により分解可能な鎖伸長剤の例には、コラゲナーゼによって分解されるLeu-Gly-Pro-Ala;およびプラスミンによって分解されるGly-Pro-Lysが含まれる。

40

【0061】

合成ポリマー

本発明の組成物を調製するために、2つまたはそれ以上の活性化された官能基(例えば、スクシンイミジル基またはマレイミド基)を含む第1の合成ポリマーを提供することがまず必要である。本明細書中で使用される場合、「ポリマー」という用語は、とりわけ、ポリアルキル、ポリアミノ酸および多糖類をいう。さらに、装置、移植物、または経口使用のために、本発明のポリマーはポリアクリル酸またはカルボポールであり得る。

50

【0062】

本明細書中で使用される場合、「合成ポリマー」という用語は、天然には存在せず、かつ化学合成によって産生されるポリマーをいう。このようなものとして、コラーゲンなどの天然に存在するタンパク質、およびヒアルロン酸などの天然に存在する多糖類は特に除外される。合成コラーゲン、および合成ヒアルロン酸、およびそれらの誘導体は含まれる。求電子基を含む合成ポリマーはまた、本明細書中では「多官能基活性化合成ポリマー」といわれる。「多官能基活性化」(または単に「活性化」)という用語は、求核基と反応して共有結合を形成することが可能な2つまたはそれ以上のまたは求電子基を有するか、またはそのような基を有するように化学修飾された合成ポリマーをいう。多官能基活性化合成ポリマーの型には、二官能基活性化ポリマー、四官能基活性化ポリマー、および星形分枝ポリマーが含まれる。

10

【0063】

本発明における使用のための多官能基活性化合成ポリマーは、少なくとも2つ、より好ましくは少なくとも3つの官能基を含まなければならない。

【0064】

複数の活性化官能基を含む合成ポリマー

複数の活性化官能基を含む合成ポリマーもまた、本明細書中で「活性化ポリマー」といわれる。本発明における使用のために、活性化多官能性合成ポリマーは、少なくとも2つ、より好ましくは少なくとも3つの活性化官能基、および最も好ましくは少なくとも4つの活性化官能基を含まなければならない。

20

【0065】

本発明の組成物における使用のための好ましい活性化ポリマーは、他の分子上の求電子基と共有結合を形成可能な2つまたはそれ以上のスクシンイミジル基を含むポリマーである。スクシンイミジル基は一級アミノ基(-NH₂)を含む物質(例えば組織表面、ポリ(リジン)、アミノ官能化ポリマーまたはコラーゲン)に対して反応性が高い。スクシンイミジル基はチオール基(-SH)を含む物質(例えば、多チオールPEG、組織表面、チオール官能化ポリマーまたは複数のシステイン残基を含有する合成ポリペプチド)に対してわずかにより低い反応性である。

【0066】

本明細書中で使用される場合、「2つまたはそれ以上のスクシンイミジル基を含む」という用語は、2つまたはそれ以上のスクシンイミジル基を含む市販のポリマー、ならびに2つまたはそれ以上のスクシンイミジル基を含む含むように化学的に誘導体化されなければならないポリマーを含むことを意味する。本明細書中で使用される場合、「スクシンイミジル基」という用語は、スルホスクシンイミジル基および「一般的」スクシンイミジル基の他のこのような変種を含むことが意図される。スルホスクシンイミジル基上の亜硫酸ナトリウム部分の存在は、ポリマーの溶解度を増加させるように働く。

30

【0067】

親水性ポリマー

親水性ポリマー、および特に、種々のポリエチレングリコールは、本発明の組成物における使用のために好ましい。本明細書中で使用されるように、「PEG」という用語は反復構造(OC₂H₄)_nを有するポリマーをいう。

40

【0068】

PEGのいくつかの特異的な、4官能基活性化型の構造を図1~11に示す。図に示されるように、スクシンイミジル基は-N(COCH₂)₂として表される5員環構造である。

【0069】

図1は、4官能基活性化されたPEGスクシンイミジルグルタレート(本明細書中ではSG-PEGと呼ばれる)の構造を示す。別のPEGの活性化型はPEGスクシンイミジルプロピオネート(SE-PEG)と呼ばれる。4官能基活性化型SE-PEGについての構造式を図2に示す。この化合物についての一般的な構造式において、下付き文字3は「m」で置き換えられる。図4に示される態様において、PEGのいずれかの側で3つの反復するCH₂基が存在するという意味におい

50

て $m=3$ である。

【0070】

図2における構造は、より加水分解を受けにくい「エーテル」結合を含む結合体を生じる。これは、エステル結合が提供される図1に示される結合体と区別される。このエステル結合は、生理学的条件下で加水分解を受けやすい。

【0071】

ポリエチレングリコールのさらに別の官能基活性化型を図3に示す。

【0072】

図2および3の化合物に類似する別の官能基活性化PEGを図4に提供する。

【0073】

PEGの別の官能基活性化型はPEGスクシンイミジルスクシンアミド(SSA-PEG)と呼ばれ、図5に示される。図5において示される構造において、 $m=2$ であるが、しかし $m=1$ または $m=3 \sim 10$ である関連化合物もまた、本発明の組成物において使用され得る。

【0074】

図5における構造は、以前に記載されたエーテル結合のような、「アミド」結合を含む結合体を生じ、より加水分解されにくく、それゆえにエステル結合よりもより安定である。

【0075】

$m=0$ の場合にさらに別の活性化型のPEGが提供される。この化合物は、PEGスクシンイミジルカーボネート(SC-PEG)といわれる。4官能基活性化されたSC-PEGの構造式を図6に示す。

【0076】

上記に議論したように、本発明における使用のための好ましい活性化ポリエチレングリコール誘導体は、反応基としてスクシンイミジル基を含む。しかし、異なる活性基がPEG分子の長さに沿った部位に結合され得る。例えば、PEGは、官能基活性化PEGプロピオンアルデヒド(A-PEG)を形成するように誘導体化されることができ、その4官能基活性化型が図7において示される。図5において示される結合は $-(CH_2)_m-NH-$ 結合と言われる(式中、 $m=1 \sim 10$ である)。

【0077】

活性化ポリエチレングリコールのさらに別の型は官能基活性化されたPEGグリシジルエーテル(E-PEG)であり、その4官能基活性化化合物が図8に示される。

【0078】

ポリエチレングリコールの別の活性化誘導体は、官能基活性化PEG-ビニルスルホン(V-PEG)であり、これは図9に示される。ポリエチレングリコールの別の活性化誘導体は、官能基活性化PEG-イソシアネート(I-PEG)であり、これは図10に示される。別の活性化ポリエチレングリコールは、官能基活性化ビニルスルホンPEGであり、これは図11に示される。

【0079】

本発明の組成物における使用のための好ましい多官能基活性化ポリエチレングリコールは、スクシンイミジル基を含むポリエチレングリコール(例えば、SG-PEGおよびSE-PEG)(図1~4に示される)であり、好ましくは3官能基または4官能基活性化型である。

【0080】

上記の活性化型のポリエチレングリコールの多くが、現在、SunBio PEG-SHOP、Anyang City、South Korea、Shearwater Polymers、Huntsville、AL、およびUnion Carbide、South Charleston、WVから市販されている。

【0081】

疎水性ポリマー

疎水性ポリマーもまた、本発明の組成物を調製するために使用され得る。本発明における使用のための疎水性ポリマーは、好ましくは、2つまたはそれ以上の求電子基(例えばスクシンイミジル基)、最も好ましくは、2つ、3つ、または4つの求電子基を含むかまたは含むように誘導体化され得る。本明細書中で使用される場合、「疎水性ポリマー」という用

10

20

30

40

50

語は、比較的小さな部分の酸素原子または窒素原子を含むポリマーをいう。

【0082】

2つまたはそれ以上のスクシンイミジル基をすでに含む疎水性ポリマーには、非限定的に、ジスクシンイミジルスベレート(DSS)、ビス(スルホスクシンイミジル)スベレート(BS³)、ジチオビス(スクシンイミジルプロピオネート)(DSP)、ビス(2-スクシンイミドオキシカルボニルオキシ)エチルスルホン(BSOC0ES)、および3,3'-ジチオビス(スルホスクシンイミジルプロピオネート)(DTSP)、およびそれらの類似体および誘導体が含まれる。上記に言及したポリマーはPierce(Rockford, IL)から、それぞれカタログ番号21555、21579、22585、21554、および21577で市販されている。

【0083】

本発明における使用のための好ましい疎水性ポリマーは、一般的に、約14個の炭素を超えない炭素鎖を有する。14個の炭素を実質的に超えない炭素鎖を有するポリマーは、一般的に、水溶液に非常に乏しい溶解性を有し、そのこと自体が、複数の求核基を含む合成ポリマーの水溶液を混合された場合に非常に長い反応時間を有する。

【0084】

特定の官能基を含むためのポリマーの誘導体化

ポリ酸などの特定のポリマーは、2つまたはそれ以上の官能基(例えばスクシンイミジル基)を含むように誘導体化され得る。本発明における使用のためのポリ酸には、非限定的に、トリメチロールプロパンに基づくトリカルボン酸、ジ(トリメチロールプロパン)に基づくテトラカルボン酸、ヘプタン二酸、オクタン二酸(スベリン酸)、およびヘキサデカン二酸(タブス酸)が含まれる。これらのポリ酸の多くはDuPont Chemical Company(Wilmington, DE)から市販されている。

【0085】

一般的方法に従って、ポリ酸は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)の存在下で適切なモル濃度のN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)を用いる反応によって2つまたはそれ以上のスクシンイミジル基を含むように化学的に誘導体化され得る。

【0086】

トリメチロールプロパンおよびジ(トリメチロールプロパン)などのポリアルコールは種々の方法を使用してカルボン酸型に転換されることができ、次いで、DCCの存在下でNHSを用いる反応によってさらに誘導体化され、それぞれ、米国特許出願第08/403,358号に記載されるような三官能基および四官能基が活性化されたポリマーを産生することができる。ヘプタン二酸(HOOC-(CH₂)₅-COOH)、オクタン二酸(HOOC-(CH₂)₆-COOH)、およびヘキサデカン二酸(HOOC-(CH₂)₁₄-COOH)などのポリ酸は、スクシンイミジル基の付加によって誘導体化され、二官能基活性化ポリマーを産生する。

【0087】

エチレンジアミン(H₂N-CH₂CH₂-NH₂)、テトラメチルエチレンジアミン(H₂N-(CH₂)₄-NH₂)、ペンタメチレンジアミン(カダベリン)(H₂N-(CH₂)₅-NH₂)、ヘキサメチレンジアミン(H₂N-(CH₂)₆-NH₂)、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン(HN-(CH₂CH₂OH)₂)、ビス(2)アミノエチルアミン(HN-(CH₂CH₂NH₂)₂)、およびトリス(2-アミノエチル)アミン(N-(CH₂CH₂NH₂)₃)などのポリアミンは、ポリ酸に化学的に誘導体化されることができ、次いで、米国特許出願第08/403,358号に記載されるように、DCCの存在下で適切なモル量のN-ヒドロキシスクシンイミドを用いる反応によって2つまたはそれ以上のスクシミジル基を含むように誘導体化されることができ、これらのポリアミンの多くはDuPont Chemical Companyから市販されている。

【0088】

組成物の調製

一般的に、本発明の組成物を調製するために使用される活性化ポリマーの濃度は、使用される特定の合成ポリマーの型および分子量ならびに所望される最終用途適用を含む因子の数に依存して変化する。

【0089】

10

20

30

40

50

一般的に、本発明者らは、合成ポリマーとして複数のスクシンイミジルPEGを使用する場合に、好ましくは、これは約0.5～約40パーセント重量の最終組成物の範囲の濃度で使用されることを見い出した。例えば、1グラム(1000ミリグラム)の総重量を有する最終組成物は約5～約400ミリグラムの間の複数のスクシンイミジルPEGを含む。

【0090】

複数の活性化官能基を含むポリマーはまた、水と反応する潜在能力を有するので、活性化ポリマーは一般的に、このような活性基の水性媒体への曝露の際に典型的に起こる水との反応に起因する活性化反応基の活性の損失を妨害するために乾燥形態で調製、パッケージ、および保存される。滅菌された、乾燥形態で複数の求電子基を含む合成親水性ポリマーを調製するためのプロセスは、1995年6月30日に出願された米国特許出願第08/497,573号に記載されている。例えば、乾燥合成ポリマーは薄いシートまたはメンブレンに圧縮成型されることができ、次いで線または電子線の照射を使用して滅菌されることができる。得られる乾燥メンブレンまたはシートは、所望のサイズに切断されることができ、またはより小さなサイズの粒子に切り刻まれることができる。

10

【0091】

活性化合成ポリマーへの他の成分の組み込み

コラーゲンなどの天然に存在するタンパク質、およびグリコサミノグリカンなどの種々の天然に存在する多糖類の誘導体が、本発明の組成物にさらに組み込まれ得る。これらの他の成分はまた、合成ポリマー上の官能基と反応する官能基を含む場合、第1の合成ポリマーおよび第2の合成ポリマーの混合および/または架橋の間のそれらの官能基の存在は、架橋された合成ポリマー-天然に存在するポリマーマトリックスの形成を生じる。特に、天然に存在するポリマー(タンパク質または多糖類)がまた、一級アミノ基などの求核基を含む場合、第2の合成ポリマー上の求電子基は、これらの化合物上の一級アミノ基ならびに第1の合成ポリマー上の求核基と反応し、これらの他の成分をポリマーマトリックスの一部にする。

20

【0092】

一般的に、合成ポリマー分子上の求電子基との反応のために使用可能な一級アミノ基を含むために、グリコサミノグリカンは脱アセチル化、脱硫酸化、または両方によって化学的に誘導体化されなければならない。上記の方法のいずれかまたはその両方に従って誘導体化され得るグリコサミノグリカンには以下が含まれる:ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸A、コンドロイチン硫酸B(デルマタン硫酸)、コンドロイチン硫酸C、キチン(キトサンに誘導体化され得る)、ケラタン硫酸、ケラト硫酸、およびヘパリン。脱アセチル化および/または脱硫酸化によるグリコサミノグリカンの誘導体化ならびに得られるグリコサミノグリカン誘導体の合成親水性ポリマーとの共有結合は、同一出願人に譲渡された、特許が認められた1993年11月3日に提出された米国特許出願第08/146,843号においてより詳細に記載されている。

30

【0093】

同様に、第2の合成ポリマー上の求電子基は、特定の天然に存在するタンパク質のリジン残基上の一級アミノ基またはシステイン残基上のチオール基と反応する。コラーゲンおよびその誘導体などのリジンリッチタンパク質は、合成ポリマー上の求電子基に特に反応性である。本明細書中で使用される場合、「コラーゲン」という用語は、組織から抽出されたかまたは組換えにより産生されたコラーゲン、コラーゲン類似体、コラーゲン誘導体、修飾コラーゲン、およびゼラチンなどの変性コラーゲンを含むがこれらに限定されない、任意の供給源からの、任意の型のコラーゲンを含むことが意図される。合成親水性ポリマーへのコラーゲンの共有結合は、Rhee et al.らに対し1992年11月10日に発行され、同一出願人に譲渡された、米国特許第5,162,430号において詳細に記載される。

40

【0094】

一般的に、任意の供給源からのコラーゲンが本発明の組成物において使用されることができ、例えば、コラーゲンは、ヒトおよび他の哺乳動物供給源(例えば、ウシもしくはブタの真皮またはヒト胎盤)から抽出および精製されることができ、または組換えによりも

50

しくは他の方法で産生されることができる。ウシ皮膚からの溶液中での精製され、実質的に非抗原性のコラーゲンの調製は当技術分野において周知である。Palefsky et al. に対し1995年6月27日に発行された米国特許第5,428,022号は、ヒト胎盤からコラーゲンを抽出および精製する方法を開示する。1994年1月18日に出願された米国特許出願第08/183,648号は、トランスジェニック動物(トランスジェニックウシを含む)のミルク中に組換えヒトコラーゲンを産生する方法を開示する。「コラーゲン」または「コラーゲン材料」という用語は、本明細書中で使用される場合、すべての型のコラーゲンをいい、加工されたかまたは他に修飾されたものを含む。

【0095】

I型、II型、III型、IV型、またはこれらの任意の組み合わせを含むがこれらに限定されない任意の型のコラーゲンが本発明の組成物において使用され得るが、I型が一般的に好ましい。アテロペプチドまたはテロペプチド含有コラーゲンのいずれかが使用され得るが;しかし、ウシコラーゲンなどの異種供給源からのコラーゲンが使用される場合、テロペプチド含有コラーゲンと比較したその免疫原性の減少のため、アテロペプチドコラーゲンが一般的に好ましい。

【0096】

熱、照射、または化学的架橋剤などの方法によってあらかじめ架橋されていなかったコラーゲンは本明細書の組成物における使用のために好ましいが、あらかじめ架橋されたコラーゲンは使用され得る。非架橋アテロペプチド原線維コラーゲンは、それぞれ商標ZYDERM IコラーゲンおよびZYDERM IIコラーゲンの下で35mg/mlと65mg/mlのコラーゲン濃度で、Inamed Aesthetics(Santa Barbara, CA)から市販されている。グルタルアルデヒド架橋アテロペプチドは、商標ZYPLASTコラーゲンの下で35mg/mlコラーゲン濃度で、Inamed Aestheticsから市販されている。

【0097】

本発明における使用のためのコラーゲンは一般的に約20mg/mlから約120mg/mlの間の濃度で、好ましくは約30mg/mlから約90mg/mlの間の濃度で水性懸濁液中にある。

【0098】

完全な状態のコラーゲンが好ましいが、一般的にはゼラチンとして知られる変性コラーゲンもまた、本発明の組成物において使用され得る。ゼラチンはコラーゲンよりも速く分解されるという付加的な利点を有し得る。

【0099】

その粘稠度のために、生物接着剤としての使用のために意図される本発明の組成物における使用のために非原線維コラーゲンが一般的に好ましい。「非原線維コラーゲン」という用語は、コラーゲンの水性懸濁液中の光学的な清澄度によって示されるような、pH7において実質的に非原線維型にある、任意の修飾されているかまたは修飾されていないコラーゲン材料をいう。

【0100】

すでに非原線維型であるコラーゲンが本発明の組成物中で使用され得る。本明細書中で使用される場合、「非原線維コラーゲン」という用語は、天然型の非原線維のコラーゲン型、ならびにこれらが中性pHにあるかまたはその周辺のpHである非原線維型であるように化学修飾されたコラーゲンを含むことが意図される。天然型である非原線維(またはミクロフィブリル)であるコラーゲンの型には、IV型、VI型、およびVII型が含まれる。

【0101】

中性pHで非原線維型である化学修飾されたコラーゲンには、スクシニル化コラーゲンおよびメチル化コラーゲンが含まれ、これらの両方がMiyata et al. に対して1979年8月14日に発行された米国特許第4,164,559号(これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載される方法に従って調製される。その固有の粘着性に起因して、メチル化コラーゲンは、米国特許出願第08/476,825号において開示されるように、生物接着性組成物における使用のために特に好ましい。

【0102】

10

20

30

40

50

本発明の架橋ポリマー生成物における使用のためのコラーゲンは、原線維型で開始されることができ、次いで1種または複数の原線維分解剤の付加によって非原線維性にされる。線維分解剤は、上記のように、pH7でコラーゲンを実質的に非原線維にするのに十分な量で存在しなくてはならない。本発明における使用のための線維分解剤には、種々の生体適合性アルコール、アミノ酸、無機塩、および炭水化物が非限定的に含まれ、生体適合性アルコールが特に好ましい。好ましい生体適合性アルコールにはグリセロールおよびプロピレングリコールが含まれる。生体適合性でないアルコール(例えば、エタノール、メタノール、およびイソプロパノールなど)は、それらを受容する患者の身体に対するそれらの潜在的に有害な効果に起因して、本発明における使用のために好ましくない。好ましいアミノ酸にはアルギニンが含まれる。好ましい無機塩には、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムが含まれる。スクロースを含む種々の糖などの炭水化物が本発明の実施において使用され得るが、これらは他の型の線維分解剤ほど好ましくない。これらはインビボで細胞毒性効果を有し得るからである。

10

【0103】

原線維コラーゲンは不透明でありかつ非原線維コラーゲンよりも粘着性が低いため、これは生物接着組成物中における使用のためにはより好ましくない。しかし、米国特許出願第08/476,825号において開示されるように、原線維コラーゲン、または非原線維コラーゲンおよび原線維コラーゲンの混合物は、光学的な透明度が必要条件でない場合には、長期的インビボ持続のために意図される接着性組成物における使用のために好ましくあり得る。

20

【0104】

非原線維コラーゲンを使用して調製されたものよりも高い長期的インビボ持続を有する、より強力な架橋ゲルを形成する傾向があるので、原線維コラーゲンは、組織増強における使用のために意図される組成物のために好ましい。

【0105】

一般的に、コラーゲンは第1の合成ポリマーに付加され、次いでコラーゲンおよび第1の合成ポリマーが完全に混合されて均質な組成物を達成する。次いで、第2の合成ポリマーが加えられかつコラーゲン/第1の合成ポリマー混合物と混合され、ここでこれは、第1の合成ポリマー上の一級アミノ基またはチオール基およびコラーゲン上の一級アミノ基と共有結合し、均質な架橋ネットワークの形成を生じる。種々の脱アセチル化および/または脱硫酸化されたグリコサミノグリカン誘導体が、コラーゲンについて上記と同様の様式で組成物に組み込まれ得る。

30

【0106】

以下に議論されるような組織接着における使用のために、細胞接着を促進するためにアルブミン、フィブリン、またはフィブリノーゲンなどのタンパク質を架橋ポリマー組成物に組み込むことが望ましい場合もある。

【0107】

さらに、カルボキシメチルセルロースなどの親水コロイドの導入は、組織接着および/または膨潤性を促進し得る。

【0108】

合成ポリマー組成物の投与

本発明の組成物は多数の異なる方法で投与され得る。

40

【0109】

1つの態様において、活性化ポリマーは固体として所望の表面に適用され得る。好ましい固体は粉末の形態である。活性化ポリマーは、粉末を表面に散布、ブラシかけ、またはスプレーすることによって表面に適用され得る。表面が組織である場合においては、次いで活性化ポリマーの固体粉末形態がゆっくりと水和する。次いでこれは、活性化官能基が適切な表面官能基と反応することを可能にする。スクシンイミジル活性基については、吸収される液体のpHが約7.2~7.4のpH範囲であることが予想されるので、この反応は比較的遅いことが予測される。

50

【0110】

別の態様において、活性化ポリマーは第2の固体化合物の存在下で表面に適用され得る。第2の化合物は、液体の吸収後の崩壊の際に塩基性環境(例えば、 $\text{pH} > \text{約} 7.5$)を作るものである。この第2の固体化合物は、活性化ポリマーの適用の前、それと同時に、またはその後適用され得る。活性化ポリマーがスクシンイミジル基を含む場合、塩基性環境の作製は、活性化ポリマーの、それが適用された表面との反応速度を増加させる。

【0111】

別の態様において、固体活性化粉末は、生物学的に許容される溶液に溶解され得る。好ましい態様において、この溶液は、約6.5未満の pH を有する緩衝化水溶液である。この水溶液の緩衝能は特定の適用の pH 必要条件に依存して変化され得る。次いで、この溶液は、組織に溶液をブラシかけ、滴下、またはスプレーすることによって所望の表面に適用され得る。

10

【0112】

別の態様において、第2の生物学的に許容される溶液は、活性化ポリマー溶液(上記のように調製される)の適用の前、それと同時に、またはその後適用され得る。好ましい態様において、第2の生物学的に許容される溶液は、約7.6よりも高い pH を有する緩衝化水溶液である。

【0113】

別の態様において、活性化ポリマーは固体形態で(上記のように)適用されることができ、第2の生物学的に許容される溶液は、固体形態の活性化ポリマーの適用の前、それと同時に、またはその後適用される。好ましい態様において、第2の生物学的に許容される溶液は、約7.6よりも高い pH を有する緩衝化水溶液である。

20

【0114】

別の態様において、本発明の組成物は、粘性改变剤をさらに含み得る。好ましい態様において、粘性改变剤は組成物の溶液粘性を増加させる。粘性改变剤の例には、ヒアルロン酸、ポリアルキレンオキシド(例えば、BASF Corporation, Mount Olive, NJからのPLURONIC F127)、グリセロール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、キトサン、デキストラン、硫酸デキストラン、およびコラーゲンが含まれるがこれらに限定されない。これらの粘性改变剤は活性化ポリマーとの反応を妨害するように化学修飾され得る。当技術分野において周知である他の粘性改变剤もまた、本発明の組成物に組み込まれ得る。

30

【0115】

上記のように、本発明の組成物は、表面にブラシかけすることによって、組成物に表面を浸漬することによって、または表面に組成物をスプレーすることによって直接的に適用され得る。米国特許第6,152,943号、同6,15,201号、および同6,328,229号ならびに米国特許公開番号(U.S. Publication No.) 2002/0082636は、本発明の組成物を適用するために使用され得る異なる装置を記載し、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0116】

生物学的に活性な薬剤を送達するための活性化合成ポリマーの使用

本発明のポリマー組成物はまた、種々の薬物および他の生物学的に活性な薬剤の局所的送達のために使用され得る。「生物学的に活性な薬剤」または「活性薬剤」という用語は、本明細書中で使用される場合、インビボで生物学的効果を及ぼす有機分子をいう。手短に述べると、1つの局面において、本発明は、外科的接着の処置のための組成物および方法を提供する。別の局面において、本発明は、再狭窄を緩和するための組成物および方法を提供する。別の局面において、本発明は、線維症を阻害するための組成物および方法を提供する。別の局面において、本発明は、表面の潤滑性を増強するための組成物および方法を提供し、ここで1つの態様において、この表面は組織であるのに対して、別の態様において、この表面は医学的装置の表面である。

40

【0117】

本発明の1つの局面は、発生および/もしくは外科的接着の維持および/もしくは再狭窄

50

に關与する細胞プロセスおよび/もしくは非細胞プロセスの薬理学的変化、ならびに/または線維症に關与する1つまたは複数のプロセスの阻害を含む。従って、本発明の範囲内にある薬理学的物質は、細胞分裂、細胞分泌、細胞移動、細胞接着などのプロセス、サイトカイン(例えば、TNF、IL-1、IL-6)もしくは他の炎症性アクチベーター(例えば、ケモカイン(例えば、MCP-1、IL-8))の産生および/もしくは放出、免疫調節、血管形成、ならびに/またはフリーラジカルの形成および/もしくは放出の1つまたはその組み合わせを阻害するものを含むがこれらに限定されない。

【0118】

適切な線維症、接着、または狭窄阻害薬剤は、実施例8-13において提供されるものなどのインビトロモデルおよびインビボ(動物)モデルに基づいて容易に決定され得る。本発明において有用である、多数の線維症、接着、および/または狭窄を阻害する治療用化合物が同定されており、それには以下が含まれる。

【0119】

1. 血管形成阻害剤

1つの態様において、薬理学的に活性な化合物は血管形成阻害剤(例えば、2-ME(NSC-659853)、PI-88(D-マンノース、0-6-0-ホスホノ-D-マンノピラノシル-(1-3)-0-D-マンノピラノシル-(1-3)-0-D-マンノピラノシル-(1-3)-0-D-マンノピラノシル-(1-2)-硫酸水素[CAS])、サリドマイド(1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-[CAS])、CDC-394、CC-5079、ENMD-0995(S-3-アミノ-フタリドグルタルイミド)、AVE-8062A、Vatalanib、SH-268、臭化水素酸ハロフジノン)またはその類似体または誘導体である。

【0120】

2. 5-リボキシゲナーゼ阻害剤およびアンタゴニスト

別の態様において、薬理学的に活性な化合物は5-リボキシゲナーゼ阻害剤およびアンタゴニスト(例えば、リコフェロン(licofelone)(ML3000)、2-ウレイドチオフェン/2アミノチオフェン、15-デオキシプロスタグランジンJ2、Wy-50295(2-ナフタレン酢酸、-メトキシ-6-(2-キノリニルメトキシ)-, (S)-[CAS])、ONO-LP-269(2,11,14-エイコサトリエンアミド、N-[4-ヒドロキシ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-8-キノリニル]-, (E,Z,Z)-[CAS])、リコフェロン(1H-ピロリジン-5-酢酸、6-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-フェニル-[CAS])、CMI-568(尿素、N-ブチル-N-ヒドロキシ-N'-[4-[3-(メチルスルホニル)-2-プロポキシ-5-[テトラヒドロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-フラニル]ブチル]-, トランス-[CAS])、IP-751((3R,4R)-(6)-THC-DMH-11-酸)、PF-5901(ベンゼンメタノール、-ペンチル-3-(2-キノリニルメトキシ)-[CAS])、LY-293111(安息香酸、2-[3-[3-[(5-エチル-4'-フルオロ-2-ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]プロポキシ]-2-プロピルフェノキシ]-[CAS])、RG-5901-A(ベンゼンメタノール、-ペンチル-3-(2-キノリニルメトキシ)-塩酸塩[CAS])、リロピロックス(rilopirox)(2(1H)-ピロリドン、6-[4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシ]メチル]-1-ヒドロキシ-4-メチル-[CAS])、L-674636(酢酸、((4-(4-クロロフェニル)-1-(4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル)ブチル)チオ)-AS))、7-[3-(4-メトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]メトキシ]-4-フェニルナフト[2,3-c]フラン-1(3H)-オン、MK-886(1H-インドール-2-プロパン酸、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-, -ジメチル-5-(1-メチルエチル)-[CAS])、クイフラボン(quiflapon)(1H-インドール-2-プロピオン酸、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-, -ジメチル-5-(2-キノリニルメトキシ)-[CAS])、クイフラボン(quiflapon)(1H-インドール-2-プロピオン酸、1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-, -ジメチル-5-(2-キノリニルメトキシ)-[CAS])、ドセベノン(docebenone)(2,5-シクロヘキサジオン-1,4-ジオン、2-(12-ヒドロキシ-5,10-ドデカジニル)-3,5,6-トリメチル-[CAS])、ジレウトン(尿素、N-(1-ベンゾ[b]チエン-2-イルエチル)-N-ヒドロキシ-[CAS]))またはこれらの類似体または誘導体である。

【0121】

10

20

30

40

50

3. ケモカイン受容体アンタゴニストCCR(1, 3, および5)

別の態様において、薬理的に活性な化合物はケモカイン受容体アンタゴニスト(例えば、AMD-3100(Anormed)、ONO-4128(1,4,9-トリアザスピロ(5.5)ウンデカン-2,5-ジオン、1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-9-((2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イル)メチル-[CAS])、L-381、CT112(L-アルギニン、L-スレオニル-L-スレオニル-L-セリル-L-グルタミニル-L-パリル-L-アルギニル-L-プロリル-[CAS])、AS-900004、SCH-C、ZK-81175 2、PD-172084、UK-427857、SB-380732、vMIP II、SB-265610、DPC-168、TAK-779(N,N-ジメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イルカルボキサミド]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-塩化アミニウム(aminium)、TAK-220、KRH-1120)またはこれらの類似体または誘導体である。

10

【0122】

4. 細胞周期阻害剤

別の態様において、薬理的に活性な化合物は細胞周期阻害剤またはその類似体または誘導体である。関連する態様において、細胞周期阻害剤はタキサン(例えば、パクリタキセルまたはその類似体または誘導体)、代謝拮抗物質、アルキル化剤、またはピンカアルカロイドである。別の態様において、細胞周期阻害剤はカンプトテシンまたはその類似体または誘導体である。他の適切な化合物には、ミトキサントロン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ドキシソルピシン、メトトレキサート、パクリタキセル、Peloruside A-微小管安定化剤、マイトマイシン-C、およびCDK-2阻害剤が含まれる。

【0123】

20

「細胞周期阻害剤」とは、本明細書中で使用される場合、細胞の周期を通して進行しかつ複製する、分裂している細胞の能力を遅延させるかまたは損なう、任意のタンパク質、ペプチド、化学分子、または他の分子をいう。広範な種々の方法が、化合物が細胞周期を阻害する能力を決定するために使用され得、これには、細胞DNAの単変量解析および多パラメーター解析が含まれる(実施例参照)。細胞周期阻害剤は、図16に示される生物学的経路の段階のいずれかで、ならびに他の生物学的経路における他の可能な段階で細胞周期を阻害するように作用し得る。さらに、単一の細胞周期薬剤がしばしば言及されるが、実際は、これには2つまたはそれ以上の細胞周期薬剤が含まれることが理解されるべきである。なぜなら、1つより多くの細胞周期薬剤が、本明細書中に記載される組成物、方法、および/または装置中で使用され得るからである(例えば、図16において示される異なる段階に対して作用する2つの細胞周期阻害剤が選択され得る)。

30

【0124】

広範な種々の細胞周期阻害剤が、外科的接着を治療または予防するために、担体(例えば、ポリマーまたは軟膏またはベクター)を伴って、または担体なしで使用され得る。このような薬剤の代表的な例には以下が含まれる:タキサン(例えば、パクリタキセル(以下により詳細に議論される)およびドセタキセル)

(Schiff *et al.*, *Nature* 277:665-667, 1979; Long and Fairchild, *Cancer*

Research 54:4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst.*

83(4):288-291, 1991; Pazdur *et al.*, *Cancer Treat. Rev.* 19(40):351-386, 1993),

Etanidazole, Nimorazole (B.A. Chabner and D.L. Longo. *Cancer*

Chemotherapy and Biotherapy – Principles and Practice. Lippincott-Raven

Publishers, New York, 1996, p.554)

40

、高圧酸素を伴うペルフルオロ化合物、輸液剤、エリスロポエチン、BW12C、ニコチンアミド、ヒドララジン、BSO、WR-2721、IudR、DUdR、エタニダゾール(etanidazole)、WR-2721、BSO、モノ置換ケト-アルデヒド化合物(L.G. Egyud. Keto-aldehyde-amine addition products and method of making same. 米国特許第4,066,650号, Jan 3, 1978)、ニトロ

50

イミダゾール(K.C. Agrawal and M.Sakaguchi. Nitroimidazole radiosensitizers for Hypoxic tumor cells and compositions thereof. 米国特許第4,462,992号, Jul.31,1984)、5-置換-4-ニトロイミダゾール(Adams et al., Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 40(2):153-61, 1981)、SR-2508(Brown et al., Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys. 7(6):695-703, 1981)、2H-イソインドールジオン(J.A. Myers, 2H-Isosindoliones, their synthesis and use as radiosensitizers. 特許第4,494,547号, Jan. 22, 1985)、キラル [[(2-ブロモエチル)-アミノ]メチル]-ニトロ-1H-イミダゾール-1-エタノール(V.G. Beylin, et al., Process for preparing chiral [(2-bromoethyl)-amino]methyl]-nitro-1H-imidazole-1-ethanol and related compounds. 米国特許第5,543,527号, Aug. 6, 1996;米国特許第4,797,397号;Jan. 10, 1989; 米国特許第5,342,959号, Aug. 30, 1994)、ニトロアニリン誘導体(W.A. Denny, et al. Nitroaniline derivatives and their use as anti-tumor agents. 米国特許第5,571,845号, Nov. 5, 1996)、DNA-親和性低酸素症選択的細胞毒(M.V. Papadopolou-Rosenzweig. DNA-affinic hypoxia selective cytotoxins. 米国特許第5,602,142号, Feb. 11,1997)、ハロゲン化DNAリガンド(R.F. Martin. Halogenated DNA ligand radiosensitizers for cancer therapy. 米国特許第5,641,764号, Jun 24,1 997)、1,2,4 ベンゾトリアジンオキシド(W.W. Lee et al. 1,2,4-benzotriazine oxides as radiosensitizers and selective cytotoxic agents. 米国特許第5,616,584号, Apr. 1, 1997; 米国特許第5,624,925号, Apr. 29, 1997; Process for Preparing 1,2,4 Benzotriazine oxides. 米国特許第5,175,287号, Dec. 29, 1992)、一酸化窒素(J.B. Mitchell et al., Use of Nitric oxide releasing compounds as hypoxic cell radiation sensitizers. 米国特許第5,650,442号, Jul. 22, 1997)、2-ニトロイミダゾール誘導体(M.J. Suto et al. 2-Nitroimidazole derivatives useful as radiosensitizers for hypoxic tumor cells. 米国特許第4,797,397号, Jan. 10, 1989; T.Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 米国特許第5,270,330号, Dec. 14,1993; T.Suzuki et al. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 米国特許第5,270,330号, Dec 14, 1993; T.Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof and radiosensitizer containing the same as active ingredient; 特許番号EP 0 513 351 B1, Jan. 24, 1991)、フッ素含有ニトロアゾール誘導体(T. Kagiya. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 米国特許第4,927,941号, May 22, 1990)、銅(M.J. Abrams. Copper Radiosensitizers. 米国特許第5,100,885号, Mar. 31, 1992)、組み合わせ様式癌治療(D.H. Picker et al. Combination modality cancer therapy. 米国特許第4,681,091号, Jul. 21, 1987)、5-Cl₂Cまたは(d)H₄Uまたは5-ハロ-2'-ハロ-2'-デオキシ-シチジン誘導体または5-ハロ-2'-ハロ-2'-デオキシ-ウリジン誘導体(S.B. Green. Method and Materials for sensitizing neoplastic tissue to radiation. 米国特許第4,894,364号 Jan. 16, 1990)、白金複合体(K.A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 米国特許第4,921,963号. May 1, 1990; K.A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 特許番号EP 0 287 317 A3)、フッ素含有ニトロアゾール(T. Kagiya, et al. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 米国特許第4,927,941号. May 22, 1990)、ベンズアミド(W.W. Lee, Substituted Benzamide Radiosensitizers, 米国特許第5,032,617号, Jul.16, 1991)、抗生物質(L.G. Eglyud. Antibiotics and their use in eliminating nonself cells in Vivo. 米国特許第5,147,652号. Sep. 15, 1992)、ベンズアミドおよびニコチンアミド(W.W. Lee et al. Benzamide and Nicotinamide Radiosensitizers. 米国特許第5,215,738号, Jun 1 1993)、アクリジンインターカレーター(M. Papadopolou-Rosenzweig. Acridine Intercalator based hypoxia selective cytotoxins. 米国特許第5,294,715号, Mar. 15, 1994)、フッ素含有ニトロイミダゾール(T. Kagiya et al. Fluorine containing nitroimidazole compounds. 米国特許第5,304,654号, Apr. 19, 1994)、水酸化テキサフィリン(texaphyrin)(J.L. Sessler et al. Hydroxylated texaphyrins. 米

国特許第5,457,183号, Oct. 10, 1995)、水酸化化合物誘導体(T. Suzuki et al. Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer and antiviral agent containing said derivative as active ingredient. 公報番号011106775 A (日本), Oct. 22, 1987; T. Suzuki et al. Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer, antiviral agent and anti cancer agent containing said derivative as active ingredient. 公報番号01139596 A (日本), Nov. 25, 1987; S. Sakaguchi et al. Heterocyclic compound derivative, its production and radiosensitizer containing said derivative as active ingredient; 公報番号63170375 A (日本), Jan. 7, 1987)、フッ素含有3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(T. Kagitani et al. Novel fluorine-containing 3-nitro-1,2,4-triazole and radiosensitizer containing same compound. 公報番号02076861 A (日本), Mar. 31, 1988), 5-thiotetrazole derivative or its salt (E. Kano et al. Radiosensitizer for Hypoxic cell. 公報番号61010511 A (日本), Jun. 26, 1984)、ニトロチアゾール(T. Kagitani et al. Radiation-sensitizing agent. 公報番号61167616 A (日本) Jan. 22, 1985)、イミダゾール誘導体(S. Inayama et al. Imidazole derivative. 公報番号6203767 A (日本) Aug. 1, 1985; 公報番号62030768 A (日本) Aug. 1, 1985; 公報番号62030777 A (日本) Aug. 1, 1985)、4-ニトロ-1,2,3-トリアゾール(T. Kagitani et al. Radiosensitizer. 公報番号62039525 A (日本), Aug. 15, 1985)、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(T. Kagitani et al. Radiosensitizer. 公報番号62138427 A (日本), Dec. 12, 1985)、制癌作用レギュレーター(H. Amagase. Carcinostatic action regulator. 公報番号63099017 A (日本), Nov. 21, 1986)、4,5-ジニトロイミダゾール誘導体(S. Inayama. 4,5-Dinitroimidazole derivative. 公報番号63310873 A (日本) Jun. 9, 1987)、ニトロトリアゾール化合物(T. Kagitani. Nitrotriazole Compound. 公報番号07149737 A (日本) Jun. 22, 1993)、シスプラチン、ドキソルビシン、ミソニダゾール、マイトマイシン、チリパザミン(tiripazamine)、ニトロソ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、フルオロウラシル、ブレオマイシン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エピルビシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、エトポシド(I.F. Tannock. Review Article: Treatment of Cancer with Radiation and Drugs. Journal of Clinical Oncology 14(12):3156-3174, 1996)、カンプトテシン(Ewend M.G. et al. Local delivery of chemotherapy and concurrent external beam radiotherapy prolongs survival in metastatic brain tumor models. Cancer Research 56(22):5217-5223, 1996)およびパクリタキセル(Tishler R.B. et al. Taxol: a novel radiation sensitizer. International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics 22(3):613-617, 1992)。

【 0 1 2 5 】

上記に述べた多数の細胞周期阻害剤(シスプラチン、シクロホスファミド、ミソニダゾール、チリパザミン(tiripazamine)、ニトロソ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、フルオロウラシル、エピルビシン、ドキソルビシン、ビンデシン、およびエトポシドを含むがこれらに限定されない)はまた、広範な種々の類似体および誘導体を有する。類似体および誘導体には以下が含まれる:(CPA)₂Pt[DOLYM]および(DACH)Pt[DOLYM]シスプラチン(Choi et al., Arch. Pharmacol Res. 22(2):151-156, 1999)、シス-[PtCl₂(4,7-H-5-メチル-7-オキソ)1,2,4(トリアゾ[1,5-a]ピリミジン)₂](Navarro et al., J. Med. Chem. 41(3):332-338, 1998)、[Pt(シス-1,4-DACH)(トランス-Cl₂)(CBDCA)]・1/2MeOHシスプラチン(Shamsuddin et al., Inorg. Chem. 36(25):5969-5971, 1997)、4-ピリドキサートジアミンヒドロキシ白金(Tokunaga et al., Pharm. Sci. 3(7):353-356, 1997)、Pt(II).. Pt(II)(Pt₂[NHCHN(C(CH₂)(CH₃))]₄)(Navarro et al., Inorg. Chem. 35(26):7829-7835, 1996)、254-Sシスプラチン類似体(Koga et al., Neurol. Res. 18(3):244-247, 1996)、o-フェニレンジアミンリガンドを有するシスプラチン類似体(KoeckerbauerおよびBednarski, J. Inorg. Biochem. 62(4):281-298, 1996)、トランス, シス-[Pt(OAc)₂I₂(en)](Kratochwil et al., J. Med. Chem. 39(13):2499-2507, 1996)、エストロゲン性1,2-ジアリールエチレンジアミンリガンドを有するシスプラチン類似体(硫黄含有アミノ酸および

グルタチオンを有する)(Bednarski, J. Inorg. Biochem. 62(1):75, 1996)、シス-1,4-ジアミノシクロヘキサンシスプラチン類似体(Shamsuddin et al., J. Inorg. Biochem. 61(4):291-301, 1996)、シス-[Pt(NH₃)(4-aminoTEMP-0){d(GpG)}]の5'配向性異性体(DunhamおよびLippard, J. Am. Chem. Soc. 117(43):10702-12, 1995)、キレート化ジアミンを有するシスプラチン類似体(KoeckerbauerおよびBednarski, J. Pharm. Sci. 84(7):819-23, 1995)、1,2-ジアリールエチレンアミンリガンドを有するシスプラチン類似体(Otto et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121(1):31-8, 1995)、(エチレンジアミン)白金(II)複合体(Pasini et al., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4:579-85, 1995)、Cl-973シスプラチン類似体(Yang et al., Int. J. Oncol. 5(3):597-602, 1994)、シス-ジアミンジクロロ白金(II)およびその類似体、シス-1,1-シクロブタンジカルボシラト(2R)-2-メチル-1,4-ブタンジウム-ミン-白金およびシス-ジアミン(グリコラト)白金(ClaycampおよびZimbrick, J. Inorg. Biochem. 26(4):257-67, 1986; Fan et al., Cancer Res. 48(11):3135-9, 1988; Heiger-Bernays et al., Biochemistry 29(36):8461-6, 1990; Kikkawa et al., J. Exp. Clin. Cancer Res. 12(4):233-40, 1993; Murray et al., Biochemistry 31(47):11812-17, 1992; Takahashi et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 33(1):31-5, 1993)、シス-アミン-シクロヘキシルアミン-ジクロロ白金(II)(Yoshida et al., Biochem. Pharmacol. 48(4):793-9, 1994)、ジェム-ジホスホネートシスプラチン類似体(FR 2683529)、(メソ-1,2-ビス(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシプレニル)エチレンジアミン)ジクロロ白金(II)(Bednarski et al., J. Med. Chem. 35(23):4479-85, 1992)、つながれたダンシル基を含むシスプラチン類似体(Hartwig et al., J. Am. Chem. Soc. 114(21):8292-3, 1992)、白金(II)ポリアミン(Siegmann et al., Inorg. Met.-Containing Polym. Mater., (Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.), 335-61, 1990)、シス-(3H)ジクロロ(エチレンジアミン)白金(II)(Eastman, Anal. Biochem. 197(2):311-15, 1991)、トランス-ジアミンジクロロ白金(II)およびシス-(Pt(NH₃)₂(N₃-シトシン)Cl)(BellonおよびLippard, Biophys. Chem. 35(2-3):179-88, 1990)、3H-シス-1,2-ジアミノシクロヘキサンジクロロ白金(II)および3H-シス-1,2-ジアミノシクロヘキサンマロナト白金(II)(Oswald et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64(1):41-58, 1989)、ジアミノカルボキシラト白金(EP A 296321)、トランス-(D,1)-1,2-ジアミノシクロヘキサン 担体リガンドを有する白金類似体(WyrickおよびChaney, J. Labelled Compd. Radiopharm. 25(4):349-57, 1988)、アミノアルキルアミノアントラキノン誘導体化シスプラチン類似体(Kitov et al., Eur. J. Med. Chem. 23(4):381-3, 1988)、スピロプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、およびJM40白金類似体(Schroyen et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24(8):1309-12, 1988)、二座三級ジアミン含有シスプラチン誘導体(Orbell et al., Inorg. Chim. Acta 152(2):125-34, 1988)、白金(II)、白金(IV)(LiuおよびWang, Shandong Yike Daxue Xuebao 24(1):35-41, 1986)、シス-ジアミン(1,1-シクロブタンジカルボキシラト-)白金(II)(カルボプラチン, JM8)およびエチレンジアミン-マロナト白金(II)(JM40)(Begg et al., Radiother. Oncol. 9(2):157-65, 1987)、JM8およびJM9シスプラチン類似体(Harstrick et al., Int. J. Androl. 10(1):139-45, 1987)、(NPr4)2((PtCl4).シス-(PtCl2-(NH2Me)2))(Brammer et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 6:443-5, 1987)、脂肪族トリカルボン酸白金複合体(EPA 185225)、シス-ジクロロ(アミノ酸)(tert-ブチルアミン)白金(II)複合体(PasiniおよびBersanetti, Inorg. Chim. Acta 107(4):259-67, 1985); 4-ヒドロパーオキシシルコホスファミド(Ballard et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 26(6):397-402, 1990)、アシクロウリジン シクロホスファミド誘導体(Zakerinia et al., Helv. Chim. Acta 73(4):912-15, 1990)、1,3,2-ジオキサ-およびオキサザホスホリナンシクロホスファミド類似体(Yang et al., Tetrahedron 44(20):6305-14, 1988)、C5-置換シクロホスファミド類似体(Spada, University of Rhode Island Dissertation, 1987)、テトラヒドロオキサジン シクロホスファミド類似体(Valente, University of Rochester Dissertation, 1988)、フェニルケトン シクロホスファミド類似体(Hales et al., Teratology 39(1):31-7, 1989)、フェニルケトホスファミド シクロホスファミド類似体(Ludeman et al., J. Med. Chem. 29(5):716-27, 1986)、ASTA Z-7557 シクロホスファミド類似体(

Evans et al., *Int. J. Cancer* 34(6):883-90, 1984)、3-(1-オキシ-2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジニル)シクロホスファミド(Tsui et al., *J. Med. Chem.* 25(9):1106-10, 1982)、2-オキシビス(2-クロロエチルアミノ)-4-,6-ジメチル-1,3,2-オキサザホスホリナン シクロホスファミド(Carpenter et al., *Phosphorus Sulfur* 12(3):287-93, 1982)、5-フルオロ-および5-クロロシクロホスファミド(Foster et al., *J. Med. Chem.* 24(12):1399-403, 1981)、シス-およびトランス-4-フェニルシクロホスファミド(Boyd et al., *J. Med. Chem.* 23(4):372-5, 1980)、5-ブromoシクロホスファミド、3,5-デヒドロシクロホスファミド(Ludeman et al., *J. Med. Chem.* 22(2):151-8, 1979)、4-エトキシカルボニル シクロホスファミド類似体(Foster, *J. Pharm. Sci.* 67(5):709-10, 1978)、アリールアミノテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン 2-オキシドシクロホスファミド類似体(Hamacher, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 310(5):J,428-34, 1977)、NSC-26271シクロホスファミド類似体(MontgomeryおよびStruck, *Cancer Treat. Rep.* 60(4):J381-93, 1976)、ベンゾ環状シクロホスファミド類似体(LudemanおよびZon, *J. Med. Chem.* 18(12):J1251-3, 1975)、6-トリフルオロメチルシクロホスファミド(FarmerおよびCox, *J. Med. Chem.* 18(11):J1106-10, 1975)、4-メチルシクロホスファミドおよび6-メチルシクロホスファミド類似体(Cox et al., *Biochem. Pharmacol.* 24(5):J599-606, 1975); FCE 23762ドキシソルピシン誘導体(Quaglia et al., *J. Liq. Chromatogr.* 17(18):3911-3923, 1994)、アンナマイシン(Zou et al., *J. Pharm. Sci.* 82(11):1151-1154, 1993)、ルボキシル(Rapoport et al., *J. Controlled Release* 58(2):153-162, 1999)、アントラサイクリン二糖ドキシソルピシン類似体(Pratesi et al., *Clin. Cancer Res.* 4(11):2833-2839, 1998)、N-(トリフルオロアセチル)ドキシソルピシンおよび4'-O-アセチル-N-(トリフルオロアセチル)ドキシソルピシン(BerubeおよびLepage, *Synth. Commun.* 28(6):1109-1116, 1998)、2-ピロリノドキシソルピシン(Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 95(4):1794-1799, 1998)、二糖ドキシソルピシン類似体(Arcamone et al., *J. Nat'l Cancer Inst.* 89(16):1217-1223, 1997)、4-デメトキシ-7-O-[2,6-ジデオキシ-4-O-(2,3,6-トリデオキシ-3-アミノ-L-リキソ-ヘキソプラノシル)-L-リキソ-ヘキソピラノシル]アドリアマイシノンドキシソルピシン二糖類似体(Monteagudo et al., *Carbohydr. Res.* 300(1):11-16, 1997)、2-ピロリノドキシソルピシン(Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 94(2):652-656, 1997)、モルホリニルドキシソルピシン類似体(Duran et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 38(3):210-216, 1996)、エナミノマロニル-アラニンドキシソルピシン誘導体(Seitz et al., *Tetrahedron Lett.* 36(9):1413-16, 1995)、セファロsporin ドキシソルピシン誘導体(Vrudhula et al., *J. Med. Chem.* 38(8):1380-5, 1995)、ヒドロキシルピシン(Solary et al., *Int. J. Cancer* 58(1):85-94, 1994)、メトキシモルホリノドキシソルピシン誘導体(Kuhl et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 33(1):10-16, 1993)、(6-マレイミドカプロイル)ヒドラゾンドキシソルピシン誘導体(Willner et al., *Bioconjugate Chem.* 4(6):521-7, 1993)、N-(5,5-ジアセトキシペント-1-イル)ドキシソルピシン(CherifおよびFarquhar, *J. Med. Chem.* 35(17):3208-14, 1992)、FCE 23762メトキシモルホリニルドキシソルピシン誘導体(Ripamonti et al., *Br. J. Cancer* 65(5):703-7, 1992)、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルドキシソルピシン誘導体(Demant et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1118(1):83-90, 1991)、ポリデオキシヌクレオチドドキシソルピシン誘導体(Ruggiero et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1129(3):294-302, 1991)、モルホリニルドキシソルピシン誘導体(EPA 434960)、ミトキサントロンドキシソルピシン類似体(Krapcho et al., *J. Med. Chem.* 34(8):2373-80, 1991)、AD 198ドキシソルピシン類似体(Traganos et al., *Cancer Res.* 51(14):3682-9, 1991)、4-デメトキシ-3'-N-トリフルオロアセチルドキシソルピシン(Horton et al., *Drug Des. Delivery* 6(2):123-9, 1990)、4'-エピドキシソルピシン(Drzewoski et al., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 40(2):159-65, 1988; Weenen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20(7):919-26, 1984)、アルキル化シアノモルホリノドキシソルピシン誘導体(Scudder et al., *J. Nat'l Cancer Inst.* 80(16):1294-8, 1988)、デオキシジヒドロヨードオキシソルピシン(EPA 275966)、アドリブラスチン(Kalishevskaya et al., *Vestn. Mosk. Univ.*, 16(Biol. 1):21-7, 1988),

4'-デオキシドキシソルピシン(Schoelzel et al., Leuk. Res. 10(12):1455-9, 1986)、4-デメチルオキシ-4'-o-メチルドキシソルピシン(Giuliani et al., Proc. Int. Congr. Chem other. 16:285-70-285-77, 1983)、3'-デアミノ-3'-ヒドロキシドキシソルピシン (Horton et al., J. Antibiot. 37(8):853-8, 1984)、4-デメトキシドキシソルピシン類似体(Barbieri et al., Drugs Exp. Clin. Res. 10(2):85-90, 1984)、N-L-ロイシルドキシソルピシン誘導体(Trouet et al., Anthracyclines (Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.), 179-81, 1983)、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキシソルピシン誘導体(4,314,054)、3'-デアミノ-3'-(4-モルホリニル)ドキシソルピシン誘導体(4,301,277)、4'-デオキシドキシソルピシンおよび4'-o-メチルドキシソルピシン(Giuliani et al., Int. J. Cancer 27(1):5-13, 1981)、アグリコンドキシソルピシン誘導体(ChanおよびWatson, J. Pharm. Sci. 67(12):1748-52, 1978)、SM 5887 (Pharma Japan 1468:20, 1995)、MX-2(Pharma Japan 1420: 19, 1994)、4'デオキシ-13(S)-ジヒドロ-4'-ヨードドキシソルピシン(EP 275966)、モルホリニルドキシソルピシン誘導体(EPA 434960)、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキシソルピシン誘導体(4,314,054)、ドキシソルピシン-14-バレレート、モルホリノドキシソルピシン (5,004,606)、3'-デアミノ-3'-(3"-シアノ-4"-モルホリニルドキシソルピシン; 3'-デアミノ-3'-(3"-シアノ-4"-モルホリニル)-13-ジヒドロドキシソルピシン; (3'-デアミノ-3'-(3"-シアノ-4"-モルホリニル)) ダウノルピシン; 3'-デアミノ-3'-(3"-シアノ-4"-モルホリニル)-3-ジヒドロダウノルピシン; および3'-デアミノ-3'-(4"-モルホリニル-5-イミノドキシソルピシンおよび誘導体(4,585,859)、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキシソルピシン誘導体(4,314,054)および3-デアミノ-3-(4-モルホリニル)ドキシソルピシン誘導体(4,301,277); 4,5-ジメチルミソナダゾール(Born et al., Biochem. Pharmacol. 43(6):1337-44, 1992)、アゾおよびアゾキシミソナダゾール誘導体(GattavecchiaおよびTonelli, Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 45(5):469-77, 1984); RB90740 (Wardman et al., Br. J. Cancer, 74 Suppl. (27):S70-S74, 1996); 6-プロモおよび6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン ニトロソ尿素誘導体(Rai et al., Heterocycl. Commun. 2(6):587-592, 1996、ジアミノ酸ニトロソ尿素誘導体(Dulude et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(22):2697-700, 1994; Dulude et al., Bioorg. Med. Chem. 3(2):151-60, 1995)、アミノ酸 ニトロソ尿素誘導体 (Zheleva et al., Pharmazie 50(1):25-6, 1995)、3',4'-ジデメトキシ-3',4'-ジオキソ-4-デオキシポドフィロトキシニトロソ尿素誘導体(Miyahara et al., Heterocycles 39(1):361-9, 1994)、ACNU(Matsunaga et al., Immunopharmacology 23(3):199-204, 1992)、三級ホスフィンオキシドニトロソ尿素誘導体(Guguva et al., Pharmazie 46(8):603, 1991)、スルファメチゾールおよびスルファメチゾールニトロソ尿素誘導体 (Chiang et al., Zhonghua Yaozue Zazhi 43(5):401-6, 1991)、チミジンニトロソ尿素類似体(Zhang et al., Cancer Commun. 3(4):119-26, 1991)、1,3-bis(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素 (August et al., Cancer Res. 51(6):1586-90, 1991)、2,2,6,6-tetramethyl-1-オキソピペリジニウムニトロソ尿素誘導体 (U.S. S.R. 1261253)、2-および4-デオキシ糖ニトロソ尿素誘導体(4,902,791)、ニトロキシルニトロソ尿素誘導体(U.S.S.R. 1336489)、フォテムスチン(fotemustine)(Boutin et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 25(9):1311-16, 1989)、ピリミジン(II)ニトロソ尿素誘導体(Wei et al., Chung-hua Yao Hsueh Tsa Chih 41(1):19-26, 1989)、CGP 6809(Schieweck et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 23(6):341-7, 1989)、B-3839(Prajda et al., In Vivo 2(2):151-4, 1988)、5-ハロゲノシトシンニトロソ尿素誘導体 (ChiangおよびTseng, Tai-wan Yao Hsueh Tsa Chih 38(1):37-43, 1986)、1-(2-クロロエチル)-3-イソブチル-3-(-マルトシル)-1-ニトロソ尿素(FujimotoおよびOgawa, J. Pharmacobio-Dyn. 10(7):341-5, 1987)、硫黄含有ニトロソ尿素(Tang et al., Yaoxue Xuebao 21(7):502-9, 1986)、スクロース、6-(((2-クロロエチル)ニトロソアミノ-)カルボニル)アミノ)-6-デオキシスクロース(NS-1 C)および6'-(((2-クロロエチル)ニトロソアミノ)カルボニル)アミノ)-6'-デオキシスクロース(NS-1D) ニトロソ尿素誘導体 (Tanoh et al., Chemotherapy (Tokyo) 33(11):969-77, 1985)、CNCC, RFCNUおよびクロロゾトシン(Mena et al.,

Chemotherapy (Basel) 32(2):131-7, 1986), CNUA (Edanami et al., Chemotherapy (Tokyo) 33(5):455-61, 1985), 1-(2-クロロエチル)-3-イソブチル-3-(-マルトシル)-1-ニトロソ尿素 (FujimotoおよびOgawa, Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 76(7):651-6, 1985)、コリン様ニトロソアルキル尿素 (Belyaev et al., Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Khim. 3: 553-7, 1985)、スクロースニトロソ尿素 誘導体 (JP 84219300)、サルファ剤ニトロソ尿素類似体 (Chiang et al., Proc. Nat'l Sci. Council., Repub. China, Part A 8(1):18-22, 1984)、DONU (Asanuma et al., J. Jpn. Soc. Cancer ther. 17(8):2035-43, 1982), N,N'-bis(N-(2-クロロエチル)-N-ニトロソカルバモイルシスタミン (CNCC) (Blazsek et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 74(2):250-7, 1984)、ジメチルニトロソ尿素 (Krutova et al., Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Biol. 3:439-45, 1984)、GANU (SavaおよびGiraldi, Cancer Chemother. Pharmacol. 10(3):167-9, 1983), CCNU (Capelli et al., Med., Biol., Environ. 11(1):111-16, 1983), 5-アミノメチル-2'-デオキシウリジンニトロソ尿素類似体 (Shiau, Shih Ta Hsueh Pao (Taipei) 27:681-9, 1982)、TA-077 (FujimotoおよびOgawa, Cancer Chemother. Pharmacol. 9(3):134-9, 1982)、ゲンチアノース (gentianose) ニトロソ尿素誘導体 (JP 82 80396)、CNCC、RFCNU、RPCNUおよびクロロゾトシン (CZT) (Marzin et al. INSERM Symp., 19(Nitrosoureas Cancer Treat.):165-74, 1981)、チオコルヒチンニトロソ尿素類似体 (George, Shih Ta Hsueh Pao (Taipei) 25:355-62, 1980)、2-クロロエチル-ニトロソ尿素 (ZellerおよびEisenbrand, Oncology 38(1):39-42, 1981)、ACNU、(1-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル-3-(2-クロロエチル)-3-ニトロソ尿素塩酸塩) (Shibuya et al., Gan To Kagaku Ryoho 7(8):1393-401, 1980), N-デアセチルメチルチオコルヒチンニトロソ尿素類似体 (Lin et al., J. Med. Chem. 23(12):1440-2, 1980)、ピリジンおよびピペリジンニトロソ尿素誘導体 (Crider et al., J. Med. Chem. 23(8):848-51, 1980)、メチル-CCNU (ZimberおよびPerk, Ref. Vet. 35(1):28, 1978)、フェンスズイミドニトロソ尿素誘導体 (Crider et al., J. Med. Chem. 23(3):324-6, 1980)、エルゴリンニトロソ尿素 誘導体 (Crider et al., J. Med. Chem. 22(1):32-5, 1979)、グルコピラノースニトロソ尿素誘導体 (JP 78 95917)、1-(2-クロロエチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソ尿素 (Farmer et al., J. Med. Chem. 21(6):514-20, 1978), 4-(3-(2-クロロエチル)-3-ニトロソウレイド)-シス-シクロヘキサンカルボン酸 (Drewinko et al., Cancer Treat. Rep. 61(8):J1513-18, 1977)、RPCNU (ICIG 1163) (Larnicol et al., Biomedicine 26(3):J176-81, 1977)、IOB-252 (Sorodoc et al., Rev. Roum. Med. Virol. 28(1):J55-61, 1977), 1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素 (BCNU) (SiebertおよびEisenbrand, Mutat. Res. 42(1):J45-50, 1977), 1-テトラヒドロキシシクロペンチル-3-ニトロソ-3-(2-クロロエチル)-ウレア (4,039,578)、d-1-1-(-クロロエチル-3(2-オキソ-3-ヘキサヒドロアゼピニル)-1-ニトロソ尿素 (3,859,277) およびゲンチアノースニトロソ尿素誘導体 (JP 57080396); 6-S-アミノアシルオキシメチルメルカプトプリン誘導体 (Harada et al., Chem. Pharm. Bull. 43(10):793-6, 1995), 6-メルカプトプリン (6-MP) (Kashida et al., Biol. Pharm. Bull. 18(11):1492-7, 1995)、7,8-ポリメチレンイミダゾ-1,3,2-ジアザホスホリン (Nilov et al., Mendeleev Commun. 2:67, 1995), アザチオプリン (Chifotides et al., J. Inorg. Biochem. 56(4):249-64, 1994), メチル-D-グルコピラノシドメルカプトプリン誘導体 (Da Silva et al., Eur. J. Med. Chem. 29(2):149-52, 1994) および s-アルキニルメルカプトプリン誘導体 (Ratsino et al., Khim.-Farm. Zh. 15(8):65-7, 1981); インドリン環および修飾オルニチンまたはグルタミン酸を有するメトトレキサート誘導体 (Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 45(7):1146-1150, 1997)、アルキル置換ベンゼン環Cを有するメトトレキサート誘導体 (Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(12):2287-2293, 1996)、ベンゾキサジンまたはベンゾチアジン部分を有するメトトレキサート誘導体 (Matsuoka et al., J. Med. Chem. 40(1):105-111, 1997)、10-デアザアミノプテリン類似体 (DeGraw et al., J. Med. Chem. 40(3):370-376, 1997)、5-デアザアミノプテリンおよび5,10-ジデアザアミノプテリンメトトレキサート類似体 (Piper et al., J. Med. Chem. 40(3):377-384, 1997)、インドリン部分を有するメトトレキサート誘導体 (Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(7):1332-1337, 1996

)、親油性アミドメトトレキサート誘導体(Pignatello et al., World Meet. Pharm., Bio pharm. Pharm. Technol., 563-4, 1995)、L-スレオ-(2S,4S)-4-フルオログルタミン酸およびDL-3,3-ジフルオログルタミン酸含有メトトレキサート類似体(Hart et al., J. Med. Chem. 39(1):56-65, 1996)、メトトレキサートテトラヒドロキナゾリン類似体(Gangjee, et al., J. Heterocycl. Chem. 32(1):243-8, 1995)、N-(-アミノアシル)メトトレキサート誘導体(Cheung et al., Pteridines 3(1-2):101-2, 1992)、ピオチンメトトレキサート誘導体(Fan et al., Pteridines 3(1-2):131-2, 1992)、D-グルタミン酸またはD-エリスロウ、スレオ-4-フルオログルタミン酸類似体(McGuire et al., Biochem. Pharmacol. 42(12):2400-3, 1991)、 -メタノメトトレキサート類似体(Rosowsky et al., Pteridines 2(3):133-9, 1991)、10-デアザアミノプテリン (10-EDAM)類似体(Braakhuis et al., Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv., 1027-30, 1989)、 -テトラゾールメトトレキサート類似体(Kalman et al., Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv., 1154-7, 1989)、N-(L- -アミノアシル)メトトレキサート誘導体(Cheung et al., Heterocycles 28(2):751-8, 1989)、アミノプテリンのメタおよびオルト異性体(Rosowsky et al., J. Med. Chem. 32(12):2582, 1989)、ヒドロキシメチルメトトレキサート(DE 267495)、 -フルオロメトトレキサート(McGuire et al., Cancer Res. 49(16):4517-25, 1989)、ポリグルタミルメトトレキサート誘導体(Kumar et al., Cancer Res. 46(10):5020-3, 1986)、ジェム-ジホスホネートメトトレキサート類似体(WO 88/06158)、 -置換メトトレキサート類似体および -置換メトトレキサート類似体(Tsushima et al., Tetrahedron 44(17):5375-87, 1988)、5-メチル-5-デアザメトトレキサート類似体(4,725,687)、N -アシル-N -(4-アミノ-4-デオキシプテロイル)-L-オルニチン誘導体(Rosowsky et al., J. Med. Chem. 31(7):1332-7, 1988)、8-デアザメトトレキサート類似体(Kuehl et al., Cancer Res. 48(6):1481-8, 1988)、アシビシンメトトレキサート類似体(Rosowsky et al., J. Med. Chem. 30(8):1463-9, 1987)、ポリマー性プラチノールメトトレキサート誘導体(Carraher et al., Polym. Sci. Technol. (Plenum), 35(Adv. Biomed. Polym.):311-24, 1987)、メトトレキサート- -ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン(Kinsky et al., Biochim. Biophys. Acta 917(2):211-18, 1987)、メトトレキサートポリグルタミン酸類似体(Rosowsky et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects:985-8, 1986)、poly- -グルタミルメトトレキサート誘導体(Kisliuk et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv. Chem., Biol. Clin. Aspects: 989-92, 1986)、デオキシウリジレートメトトレキサート誘導体(Webber et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 659-62, 1986)、ヨードアセチルリジンメトトレキサート類似体(Delcamp et al., Chem, Biol. Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 807-9, 1986)、 -ジアミノアルカロイド酸含有メトトレキサート類似体(McGuire et al., Biochem. Pharmacol. 35(15):2607-13, 1986)、ポリグルタミン酸メトトレキサート誘導体(KamenおよびWinick, Methods Enzymol. 122(Vitam. Coenzymes, Pt. G):339-46, 1986)、5-メチル-5-デアザ類似体(Piper et al., J. Med. Chem. 29(6):1080-7, 1986)、キナゾリンメトトレキサート類似体(Mastropalo et al., J. Med. Chem. 29(1):155-8, 1986)、ピラジンメトトレキサート類似体(LeveeおよびVestal, J. Heterocycl. Chem. 22(1):5-6, 1985)、システイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサート類似体(4,490,529)、 -tert-ブチルメトトレキサートエステル(Rosowsky et al., J. Med. Chem, 28(5):660-7, 1985)、フッ素化メトトレキサート類似体(Tsushima et al., Heterocycles 23(1):45-9, 1985)、葉酸メトトレキサート類似体(Trombe, J. Bacteriol. 160(3):849-53, 1984)、ホスホノグルタミン酸類似体(SturtzおよびGuillamot, Eur, J. Med. Chem.-Chim. Ther. 19(3):267-73, 1984)、ポリ(L-リジン)メトトレキサート結合体(Rosowsky et al., J. Med. Chem. 27(7):888-93, 1984)、ジ

リジンおよびトリリジンメトトレキサート誘導体 (ForschおよびRosowsky, J. Org. Chem. 49(7):1305-9, 1984)、7-ヒドロキシメトトレキサート (Fabre et al., Cancer Res. 43(10):4648-52, 1983)、ポリ- グルタミンメトトレキサート類似体 (PiperおよびMontgomery, Adv. Exp. Med. Biol., 163(Folyl Antifolyl Polyglutamates):95-100, 1983)、3',5'-ジクロロメトトレキサート (RosowskyおよびYu, J. Med. Chem, 26(10):1448-52, 1983)、ジアゾケトンおよびクロロメチルケトンメトトレキサート類似体 (Gangjee et al., J. Pharm. Sci. 71(6):717-19, 1982)、10-プロパージルアミノプテリンおよびアルキルメトトレキサートホモログ (Piper et al., J. Med. Chem. 25(7):877-80, 1982)、メトトレキサートのレクチン誘導体 (Lin et al., JNCI 66(3):523-8, 1981)、ポリグルタミン酸メトトレキサート誘導体 (Galivan, Mol. Pharmacol. 17(1): 105-10, 1980)、ハロゲン化メトトレキサート誘導体 (Fox, JNCI 58(4):J955-8, 1977)、8-アルキル-7,8-ジヒドロ類似体 (Chaykovsky et al., J. Med. Chem. 20(10):J1323-7, 1977)、7-メチルメトトレキサート誘導体およびジクロロメトトレキサート (RosowskyおよびChen, J. Med. Chem. 17(12):J1308-11, 1974)、親油性メトトレキサート誘導体および3',5'-ジクロロメトトレキサート (Rosowsky, J. Med. Chem. 16(10):J1190-3, 1973)、デアザアメトプテリン類似体 (Montgomery et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 186:J227-34, 1971)、MX068 (Pharma Japan, 1658:18, 1999)およびシステイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサート類似体 (EPA 0142220); 5-フルオロアルキルのN3-アルキル化類似体 (Kozai et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(19):3145-3146, 1998)、1,4-オキサヘテロエパン部分を有する5-フルオロウラシル誘導体 (Gomez et al., Tetrahedron 54(43):13295-13312, 1998)、5-フルオロウラシルおよびヌクレオシド類似体 (Li, Anticancer Res. 17(1A):21-27, 1997)、シス-およびトランス-5-フルオロ-5,6-ジヒドロ-6-アルコキシウラシル (Van der Wilt et al., Br. J. Cancer 68(4):702-7, 1993)、シクロペンタン5-フルオロウラシル類似体 (HronowskiおよびSzarek, Can. J. Chem. 70(4):1162-9, 1992)、A-OT-フルオロウラシル (Zhang et al., Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20(11):513-15, 1989)、N4-トリメトキシベンゾイル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジンおよび5'-デオキシ-5-フルオロウリジン (Miwa et al., Chem. Pharm. Bull. 38(4):998-1003, 1990)、1-ヘキシルカルバモイル-5-フルオロウラシル (Hoshi et al., J. Pharmacobio-Dun. 3(9):478-81, 1980; Maehara et al., Chemotherapy (Basel) 34(6):484-9, 1988)、B-3839 (Prajda et al., In Vivo 2(2):151-4, 1988)、ウラシル-1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル (Anai et al., Oncology 45(3):144-7, 1988)、1-(2'-デオキシ-2'-フルオロ- -D-アラビノフラノシル)-5-フルオロウラシル (Suzuko et al., Mol. Pharmacol. 31(3):301-6, 1987)、ドキシフリジン (Matuura et al., Oyo Yakuri 29(5):803-31 1985)、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン (BollagおよびHartmann, Eur. J. Cancer 16(4):427-32, 1980)、1-アセチル-3-0-トルイル-5-フルオロウラシル (Okada, Hiroshima J. Med. Sci. 28(1):49-66, 1979)、5-フルオロウラシル-m-ホルミルベンゼン-スルホネート (JP 55059173)、N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウラシル (JP 53149985)および1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル (JP52089680); 4'-エピドキシソルピシン (Lanius, Adv. Chemother. Gastrointest. Cancer, (Int. Symp.), 159-67, 1984); N-置換デアセチルピンプラスチンアミド (ピンデシン)サルフェート (Conrad et al., J. Med. Chem. 22(4):391-400, 1979); およびCu(II)-VP-16(エトポシド)複合体 (Tawa et al., Bioorg. Med. Chem. 6(7):1003-1008, 1998)、ピロールカルボキサミジノを有するエトポシド類似体 (Ji et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7(5):607-612, 1997)、4'-アミノエトポシド類似体 (Hu, University of North Carolina Dissertation, 1992)、-ラクトン環修飾アリアルアミノエトポシド類似体 (Zhou et al., J. Med. Chem. 37(2):287-92, 1994)、N-グルコシルエトポシド類似体 (Allevi et al., Tetrahedron Lett. 34(45):7313-16, 1993)、エトポシドA環類似体 (Kadow et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(1):17-22, 1992)、4'-デスヒドロキシ-4'-メチルエトポシド (Saulnier et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(10): 1213-18, 1992、ペンジュラム環エトポシド類似体 (Sinha et al., Eur. J. Cancer 26(5):590-3, 1990)およびE環デスオキシエトポシド類似体 (Saulnier et al., J. Med. Chem. 32(7):1418-20, 1989)。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 6 】

本発明の1つの好ましい態様において、細胞周期阻害剤は、チューブリンに結合して異常な紡錘体を形成することによって有糸分裂(M期)を破壊する化合物であるパクリタキセルまたはその類似体または誘導体である。手短に述べると、パクリタキセルは高度に誘導体化されたジテルペノイドであり(Wani et al., J. Am. Chem. Soc. 93:2325, 1971)、これは、*Taxus brevifolia*(Pacific Yew)の収集され乾燥された樹皮および*Taxomyces Andreanae*およびPacific Yewの内部寄生菌から得られた(Stierle et al., Science 60:214-216, 1993)。「パクリタキセル」(これは、例えば、タキソール(Bristol-Myers Squibb Company, New York, NY)、タキソテール(Aventis Pharmaceuticals, France)、ドセタキセル、パクリタキセルの10-デスアセチル類似体およびパクリタキセルの3'-N-デスペンゾイル-3'-N-t-ブトキシカルボニル類似体などの、製剤、プロドラッグ、類似体、および誘導体を含むことが本明細書中で理解されるべきである)は、当業者に周知の技術

10

(例えば、Schiff

et al., *Nature* 277:665-667, 1979; Long and Fairchild, *Cancer Research*

54:4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst.* 83(4):288-291,

1991; Pazdur *et al.*, *Cancer Treat. Rev.* 19(4):351-386, 1993; WO 94/07882;

WO 94/07881; WO 94/07880; WO 94/07876; WO 93/23555; WO 93/10076;

WO94/00156; WO 93/24476; EP 590267; WO 94/20089; 米国特許第

20

5,294,637; 5,283,253; 5,279,949; 5,274,137; 5,202,448; 5,200,534; 5,229,529;

5,254,580; 5,412,092; 5,395,850; 5,380,751; 5,350,866; 4,857,653; 5,272,171;

5,411,984; 5,248,796; 5,248,796; 5,422,364; 5,300,638; 5,294,637; 5,362,831;

5,440,056; 4,814,470; 5,278,324; 5,352,805; 5,411,984; 5,059,699; 4,942,184号;

Tetrahedron Letters 35(52):9709-9712, 1994; *J. Med. Chem.* 35:4230-4237,

1992; *J. Med. Chem.* 34:992-998, 1991; *J. Natural Prod.* 57(10):1404-1410,

1994; *J. Natural Prod.* 57(11):1580-1583, 1994; *J. Am. Chem. Soc.* 110:6558-

30

6560, 1988 を参照されたい)

を使用して容易に調製され得るか、または種々の商業的な供給源(例えば、Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri(T7402-Taxus brevifoliaより)を含む)から入手され得る。

【 0 1 2 7 】

パクリタキセルの誘導体または類似体の代表的な例には以下が含まれる:7-デオキシ-ドセタキソール、7,8-シクロプロパタキサン、N-置換2-アゼチドン、6,7-エポキシパクリタキセル、6,7-修飾パクリタキセル、10-デスアセトキシタキソール、10-デアセチルタキソール(10-デアセチルバッカチン(baccatin)IIIより)、タキソールのホスホノオキシおよびカーボネート誘導体、タキソール 2',7-ジ(1,2-ベンゼンジカルボン酸ナトリウム)、10-デスアセトキシ-11,12-ジヒドロタキソール-10,12(18)-ジエン誘導体、10-デスアセトキシタキソール、プロタキソール(2'-および/または7-0-エステル誘導体)、(2'-および/または7-0-炭酸誘導体)、タキソール側鎖の不斉合成、フルオロタキソール、9-デオキシタキサン、(13-アセチル-9-デオキシバッカチンIII、9-デオキシタキソール、7-デオキシ-9-デオキシタキソール、10-デスアセトキシ-7-デオキシ-9-デオキシタキソール、水素またはアセチル基およびヒドロキシおよびtert-ブトキシカルボニルアミノを含む誘導体、スルホン化2'-アクリロイルおよびスルホン化2'-0-アシル酸タキソール誘導体、スクシニルタキソール、2'- -アミノブチリルタキソールホルメート、2'-アセチルタキソール、7-アセチルタキソール、7-グリシニカルバメートタキソール、2'-OH-7-PEG(5000)カルバメ

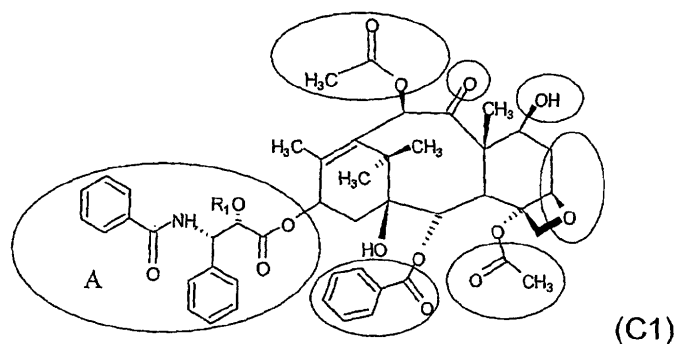
40

50

ートタキソール、2'-ベンゾイルおよび2',7-ジベンゾイルタキソール誘導体、他のプロド
 ラッグ(2'-アセチルタキソール;2',7-ジアセチルタキソール;2'スクシニルタキソール;2'
 -(-アラニル)-タキソール);2' -アミノブチリルタキソールホルメート;2'-スクシニル
 タキソールのエチレングリコール誘導体;2'-グルタリルタキソール;2'-(N,N-ジメチルグ
 リシル)タキソール;2'-(2-(N,N-ジメチルアミノ)プロピオニル)タキソール;2'-オルトカ
 ルボキシベンゾイルタキソール;タキソールの2'脂肪族カルボン酸誘導体、プロドラッグ{
 2'(N,N-ジエチルアミノプロピオニル)タキソール, 2'(N,N-ジメチルグリシル)タキソ
 ール, 7(N,N-(ジメチルグリシル)タキソール, 2',7-ジ-(N,N-ジメチルグリシル)タキソ
 ール, 7-(N,N-ジエチルアミノプロピオニル)タキソール, 2',7-ジ(N,N-ジエチルアミノプロ
 ピオニル)タキソール, 2'-(L-グリシル)タキソール, 7-(L-グリシル)タキソール, 2',7-ジ(10
 L-グリシル)タキソール, 2'-(L-アラニル)タキソール, 7-(L-アラニル)タキソール, 2',7
 -ジ(L-アラニル)タキソール, 2'-(L-ロイシル)タキソール, 7-(L-ロイシル)タキソール,
 2',7'-ジ(L-ロイシル)タキソール, 2'-(L-イソロイシル)タキソール, 7-(L-イソロイシル
)タキソール, 2',7-ジ(L-イソロイシル)タキソール, 2'-(L-バリル)タキソール, 7-(L-バ
 リル)タキソール, 2',7-ジ(L-バリル)タキソール, 2'-(L-フェニルアラニル)タキソール,
 7-(L-フェニルアラニル)タキソール, 2',7-ジ(L-フェニルアラニル)タキソール, 2'-(L-
 プロリル)タキソール, 7-(L-プロリル)タキソール, 2',7-ジ(L-プロリル)タキソール, 2'
 -(L-リシル)タキソール, 7-(L-リシル)タキソール, 2',7-ジ(L-リシル)タキソール, 2'-(
 L-グルタミル)タキソール, 7-(L-グルタミル)タキソール, 2',7-ジ(L-グルタミル)タキソ
 ール, 2'-(L-アルギニル)タキソール, 7-(L-アルギニル)タキソール, 2',7-ジ(L-アルギ 20
 ニル)タキソール}、修飾フェニルイソセリン側鎖を有するタキソール類似体、タキソテ
 ール、(N-デベンゾイル-N-tert-(ブトキシカロニル)-10-デアセチルタキソール、およびタ
 キサン(例えば、パッカチンIII、セファロマニン(cephalomannine)、10デアセチルパッカ
 チンIII、ブレビフォリオール(brevifoliol)、ユナンタクシン(yunantaxusin)、タクシン
 (taxusin));ならびに、14- -ヒドロキシ-10デアセチルパッカチンIIIを含む他のタキサ
 ン類似体および誘導体、デベンゾイル-2-アシルパクリタキセル誘導体、ベンゾエートパ
 クリタキセル誘導体、ホスホノオキシおよびカーボネートパクリタキセル誘導体、スルホ
 ン化2'-アクリロイルタキソール;スルホン化2'-0-アシル酸パクリタキセル誘導体、18-位
 -置換パクリタキセル誘導体、塩素化パクリタキセル類似体、C4メトキシエーテルパクリ
 タキセル誘導体、スルフェンアミドタキサン誘導体、臭素化パクリタキセル類似体、ジラ 30
 ール(Girard)タキサン誘導体、ニトロフェニルパクリタキセル10-デアセチル化置換パ
 クリタキセル誘導体、14- -ヒドロキシ10デアセチルパッカチンIIIタキサン誘導体、C7
 タキサン誘導体、C10タキサン誘導体、2-デベンゾイル-2-アシルタキサン誘導体、2-デ
 ベンゾイルおよび-2-アシルパクリタキセル誘導体、新規のC2およびC4官能基を有するタキ
 サンおよびパッカチンIII類似体、n-アシルパクリタキセル類似体、10-デアセチルタキソ
 ールAからの10-デアセチルパッカチンIIIおよび7-保護-10-デアセチルパッカチンIII誘導
 体、10-デアセチルタキソールB、および10-デアセチルタキソール、タキソールのベンゾ
 エート誘導体、2-アロイル-4-アシルパクリタキセル類似体、オルトエステルパクリタキ
 セル類似体、2-アロイル-4-アシルパクリタキセル類似体ならびに1-デオキシパクリタキ
 セルおよび1-デオキシパクリタキセル類似体。 40

【 0 1 2 8 】

1つの局面において、細胞周期阻害剤は式(C1):



10

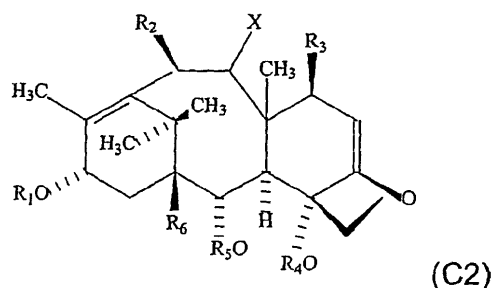
を有するタキサンであり、

式中、灰色に強調表示した部分は置換され得、強調表示していない部分はタキサンコアである。側鎖(図中「A」と標識している)は、望ましくは、この化合物が細胞周期阻害剤として良好な活性を有するために存在する。この構造を有する化合物の例には、パクリタキセル(Merck Index entry 7117)、ドセタキソール(Taxotere, Merck Index entry 3458)、および3'-デスフェニル-3'-(4-ニトロフェニル)-N-デベンゾイル-N-(t-ブトキシカルボニル)-10-デアセチルタキソールが含まれる。

【0129】

1つの局面において、適切なタキサン(例えば、パクリタキセルおよびその類似体および誘導体)は、構造(C2)：

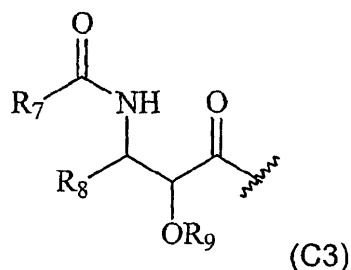
20



を有するとして特許第5,440,056号に記載されており、

30

式中、Xは酸素(パクリタキセル)、水素(9-デオキシ誘導体)、チオアシル、またはジヒドロオキシ前駆体であり得；R₁は、パクリタキセル側鎖またはタキソテール側鎖または式(C3)：



40

のアルカノイルから選択され、

式中、R₇は、水素、アルキル、フェニル、アルコキシ、アミノ、フェノキシ(置換または非置換)から選択され；R₈は、水素、アルキル、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、アミノアルキル、フェニル(置換または非置換)、-ナフチルもしくは-ナフチルから選択され；およびR₉は、水素、スルフヒドリル、アラルコキシ、およびアミノアルカノイルから選択され；ここで置換とは、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アラルコキシル、カルボキシル、ハロゲン、チオアルコキシル、N,N-ジメチルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、および-OSO₃Hをいうか、ならびに/またはこのような置換を含む

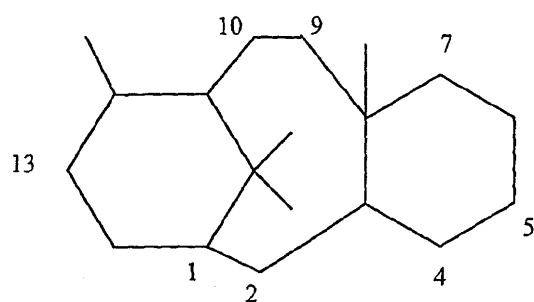
50

基をいい得; R_2 は水素もしくは酸素含有基、例えば、ヒドロキシル、アルコイル、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジアルカノイルオキシから選択され; R_3 は水素または酸素含有基、例えばヒドロキシル、アルコイル、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジアルカノイルオキシから選択され、さらにシリル含有基または硫黄含有基であり得; R_4 はアシル、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイル、ペプチジアルカノイルおよびアロイルから選択され; R_5 はアシル、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイル、ペプチジアルカノイルおよびアロイルから選択され; R_6 は水素または酸素含有基、例えば水素、ヒドロキシル、アルコイル、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジアルカノイルオキシから選択される。

10

【0130】

1つの局面において、本発明において細胞周期阻害剤として有用なパクリタキセルの類似体および誘導体は、W0 93/10076に記載されている。この特許公開に開示されているように、この類似体または誘導体は、タキサンに抗腫瘍活性を付与するために、以下の構造(式C4):



(C4)

20

において示されるように、 C_{13} でタキサンの核に結合した側鎖を有するはずである。

【0131】

W0 93/10076は、タキサン核が存在しているメチル基以外の任意の位置で置換され得ることを開示している。この置換には、例えば、水素、アルカノイルオキシ、アルケノイルオキシ、アリーロイルオキシが含まれる得る。さらに、オキシ基が2位、4位、9位、10位の標識した炭素に結合され得る。同様に、オキセタン環は、炭素4位および5位で結合され得る。同様に、オキシラン環は、標識炭素4位に結合され得る。

30

【0132】

1つの局面において、本発明において有用なタキサンに基づく細胞周期阻害剤は米国特許第5,440,056号において開示されており、これは9-デオキソタキサンを開示する。これらは、上記に示すタキサン構造(式C4)において標識炭素9位にオキシ基を欠く化合物である。タキサン環は、標識炭素1位、7位および10位において(独立して)、H、OH、O-R、またはC-CO-Rで置換され得、ここで、Rはアルキルまたはアミノアルキルである。同様に、これは、標識炭素2位および4位において(独立して)、アリーール基、アルカノイル基、アミノアルカノイル基、またはアルキル基で置換され得る。式(C3)の側鎖は、 R_7 および R_8 において(独立して)、フェニル環、置換フェニル環、直鎖アルカン/アルケン、およびH、O、またはNを含む基で置換され得る。 R_9 はH、または置換もしくは非置換アルカノイル基で置換され得る。

40

【0133】

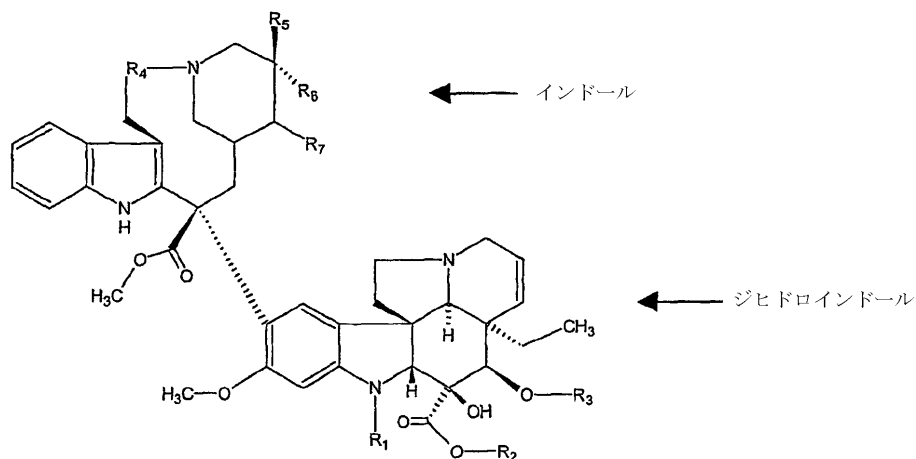
タキサンは一般的に、特にパクリタキセルは、抗微小管薬剤として、より詳細には安定剤として作用することによって、細胞周期阻害剤として機能すると見なされている。これらの化合物は、非小細胞(NSC)肺;小細胞肺;乳房;前立腺;子宮頸部;子宮内膜;頭頸部の癌を含む増殖性障害の処置のために有用であることが示されてきた。

【0134】

別の局面において、細胞周期阻害剤はピンカアルカロイドである。ピンカアルカロイド

50

は以下の一般構造を有する。これらはインドール-ジヒドロインドールダイマーである。



10

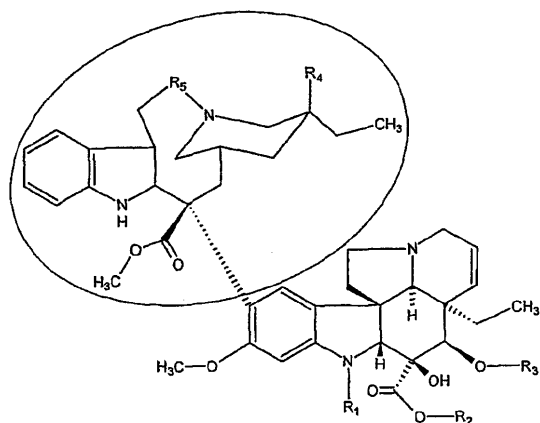
【 0 1 3 5 】

米国特許第4,841,045号および同第5,030,620号において記載されているように、 R_1 は、ホルミル基またはメチル基または代替としてはHであり得る。 R_1 はまた、アルキル基またはアルデヒド置換アルキル(例えば、 CH_2CHO)であり得る。 R_2 は代表的には、 CH_3 基または NH_2 基である。しかし、これは、代替的には、低級アルキルエステルで置換され得るか、またはジヒドロインドールコアへのエステル結合は C(=O)-R で置換され得、ここでRは NH_2 、アミノ酸エステル、またはペプチドエステルである。 R_3 は、代表的には、 C(=O)CH_3 、 CH_3 、またはHである。代替として、タンパク質フラグメントが、マレオイルアミノ酸などの二官能基によって連結され得る。 R_3 はまた、さらに置換され得るアルキルエステルを形成するように置換され得る。 R_4 は $-\text{CH}_2-$ または単結合であり得る。 R_5 および R_6 は、H、OH、または低級アルキル、代表的には $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり得る。代替として、 R_6 および R_7 は、一緒にオキセタン環を形成し得る。 R_7 は、代替として、Hであり得る。さらに、置換は、メチル基が他のアルキル基で置換され、それによって不飽和環が、アルカン、アルケン、アルキン、ハロゲン、エステル、アミド、またはアミノ基などの側鎖の付加によって誘導体化される分子を含む。

30

【 0 1 3 6 】

例示的なピンカアルカロイドは、以下の構造：



40

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
ピンブラスチン：	CH_3	CH_3	C(=O)CH_3	OH	CH_2
ピンクリスチン：	CH_2O	CH_3	C(=O)CH_3	OH	CH_2
ピンデシン：	CH_3	NH_2	H	OH	CH_2
ピノレルピン：	CH_3	CH_3	CH_3	H	単結合

50

を有するピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンクリスチンサルフェート、ビンデシン、およびビノレルビンである。

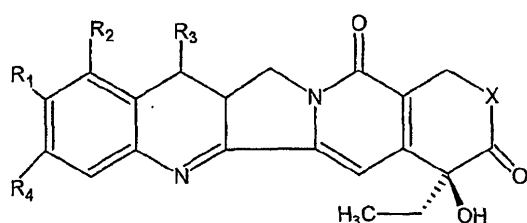
【0137】

類似体は、代表的には、活性を有するために側鎖(影を付けた部分)を必要とする。これらの化合物は、抗微小管薬剤として機能することによって細胞周期阻害剤として作用する、より詳細には、重合を阻害すると考えられている。これらの化合物は、NSC肺；小細胞肺；乳房；前立腺；脳；頭頸部；網膜芽細胞腫；膀胱；およびペニスの癌；ならびに軟部組織肉腫を含む増殖性障害を処置する際に有用であることが示されてきた。

【0138】

別の局面において、細胞周期阻害剤はカンプトテシンまたはその類似体または誘導体である。カンプトテシンは以下の一般的構造を有する。

10



【0139】

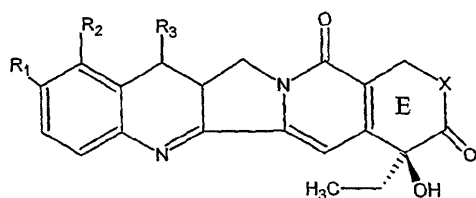
20

この構造において、Xは代表的にはOであるが、他の基、例えば、21-ラクタム誘導体の場合はNHであり得る。R₁は、代表的にはHまたはOHであるが、他の基、例えば、末端ヒドロキシ化されたC₁₋₃アルカンであり得る。R₂は、代表的にはHまたはアミノ含有基、例えば(CH₃)₂NHCH₂であるが、他の基、例えば、NO₂、NH₂、ハロゲン(例えば、米国特許第5,552,156号において開示されるように)、または短いアルカン含有基であり得る。R₃は、代表的には、Hまたは短いアルキル、例えば、C₂H₅であり得る。R₄は、代表的にはHであるが、他の基、例えば、R₁を有するメチレンジオキシ基であり得る。

【0140】

例示的なカンプトテシン化合物には、トポテカン、イリノテカン(CPT-11)、9-アミノカンプトテシン、21-ラクタム-20(S)-カンプトテシン、10,11-メチレンジオキシカンプトテシン、SN-38、9-ニトロカンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシンが含まれる。例示的な以下の構造を有する。

30



	R ₁	R ₂	R ₃
カンプトテシン：	H	H	H
トポテカン：	OH	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H
SN-38:	OH	H	C ₂ H ₅

40

X: 大部分の類似体についてはO, 21ラクタム類似体についてはNH

【0141】

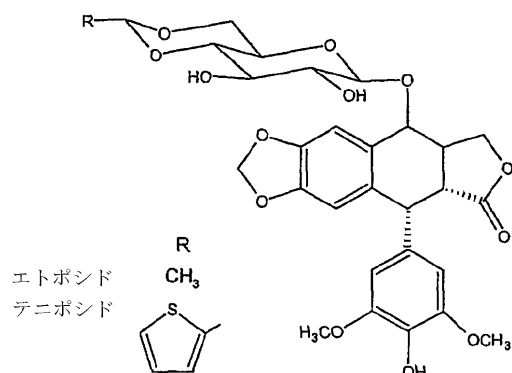
カンプトテシンはここに示される5つの環を有する、標識環Eは、最大活性および最小の毒性のために完全な状態のまま(カルボキシレート型ではなくラクトン)でなくてはならない。これらの化合物は、細胞周期阻害剤として有用であり、ここでそれらは、トポイソメラーゼI阻害剤および/またはDNA切断剤として機能する。これらは、例えば、NSC肺；小細胞

50

胞肺；および子宮頸部の癌を含む増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

【0142】

別の局面において、細胞周期阻害剤はポドフィロトキシンまたはその誘導体または類似体である。この型の例示的な化合物はエトポシドまたはテニポシドであり、これは以下の構造を有する。



10

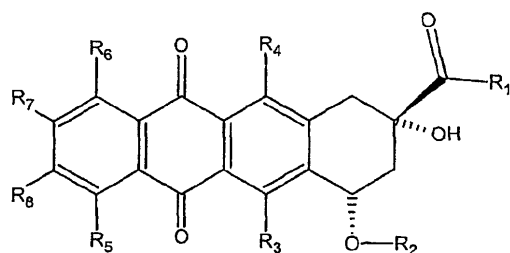
【0143】

これらの化合物は、トポイソメラーゼII阻害剤、および/またはDNA切断剤であることによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらは、例えば、小細胞肺、前立腺、および脳の癌、ならびに網膜芽細胞腫において増殖剤として有用であることが示されてきた。

20

【0144】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、アントラサイクリンである。アントラサイクリンは以下の一般的構造を有し、ここでR基は種々の有機基であり得る。



30

【0145】

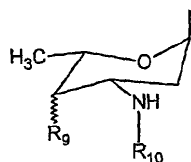
米国特許第5,594,158号に従って、適切なR基は： R_1 が CH_3 または CH_2OH ； R_2 がダウノサミンまたはH； R_3 および R_4 が独立して、OH、 NO_2 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、H、またはこれらから誘導された基のうちの1つ； R_5 、 R_6 、 R_7 がすべてHであるか、または R_5 および R_6 がHでありかつ R_7 および R_8 がアルキルもしくはハロゲンであるか、または逆もまた同様であり： R_7 および R_8 はHでありかつ R_5 および R_6 がアルキルもしくはハロゲンである。

40

【0146】

米国特許第5,843,903号に従って、 R_2 は複合ペプチドであり得る。米国特許第4,215,062号および同第4,296,105号に従って、 R_5 はOHまたはエーテル結合アルキル基であり得る。 R_1 はまた、C(=O)以外の基（例えば、その末端にC(=O)連結部分を有するアルキル基または分枝アルキル基、例えば、 $-CH_2CH(CH_2-X)C(=O)-R_1$ （式中、XはHまたはアルキル基である）（例えば、米国特許第4,215,062号を参照されたい））によってアントラサイクリン環に連結され得る。 R_2 は、代替としては、官能基 $=N-NHC(=O)-Y$ によって連結された基であり得、式中、Yは、フェニルまたは置換フェニル環などの基である。代替として、 R_3 は以下の構造を有し得：

50

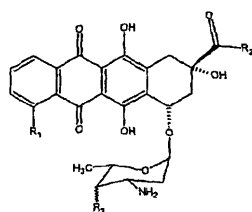


式中、 R_9 は環の表面上にあるかもしくは表面上にないかのいずれかであり、または R_3 などの第2の糖部分である。 R_{10} はHであり得るか、または芳香基などと二球アミンを形成し得、この芳香基は、少なくとも1つの環窒素を有する、飽和したまたは部分的に飽和した5員または6員の複素環である(米国特許第5,843,903第を参照されたい)。代替として、 R_{10} は、構造 $-C(=O)CH(NHR_{11})(R_{12})$ を有するアミノ酸に由来し得、式中、 R_{11} はHであるか、または R_{12} と C_{3-4} 員アルキレンを形成する。 R_{12} は、H、アルキル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、フェニル、ベンジル、またはメチルチオであり得る(米国特許第4,296,105号を参照されたい)。

10

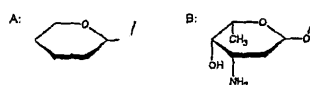
【 0 1 4 7 】

例示的なアントラサイクリンは、ドキソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、エビルピシン、ピラルピシン、ゾルピシン、およびカルピシンである。適切な化合物は以下の構造を有する。



20

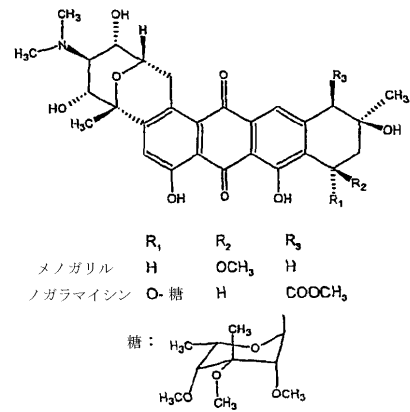
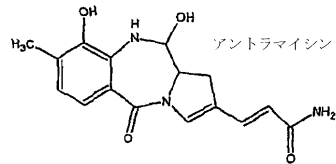
	R_1	R_2	R_3
ドキソルピシン:	OCH_3	CH_2OH	環平面の外部 OH
エビルピシン:	OCH_3	CH_2OH	環平面上 OH
(ドキソルピシンの 4' エピマー)			
ダウノルピシン:	OCH_3	CH_3	環平面の外部 OH
イダルピシン:	H	CH_3	環平面の外部 OH
ピラルピシン:	OCH_3	OH	A
ゾルピシン:	OCH_3	$=N-NHC(=O)C_6H_5$	B
カルピシン:	OH	CH_3	B



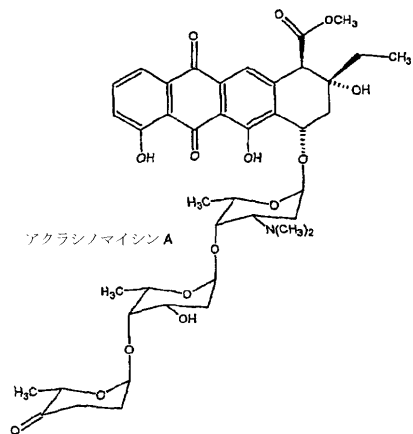
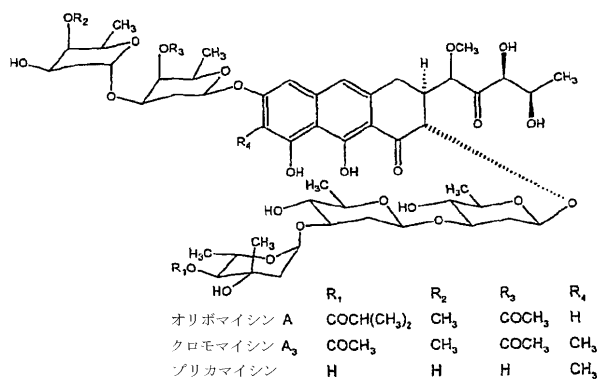
30

【 0 1 4 8 】

他の適切なアントラサイクリンは、以下の構造を有するアントラマイシン、ミトキサントロン、メノガリル、ノガラマイシン、アクラシノマイシンA、オリボマイシンA、クロモマイシンA₃、およびプリカマイシンである。



10



20

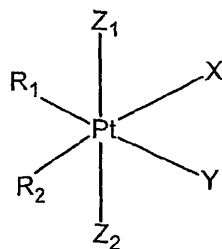
【 0 1 4 9 】

これらの化合物は、トポイソメラーゼ阻害剤および/またはDNA切断剤であることによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらは、小細胞肺；乳房；子宮内膜；頭頸部；網膜芽細胞腫；肝臓；胆管；島細胞；および膀胱の癌；ならびに軟部組織肉腫を含む増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

30

【 0 1 5 0 】

別の局面において、細胞周期阻害剤は白金化合物である。一般的に、適切な白金複合体はPt(II)またはPt(IV)の複合体であり得、およびこの基本的構造：



40

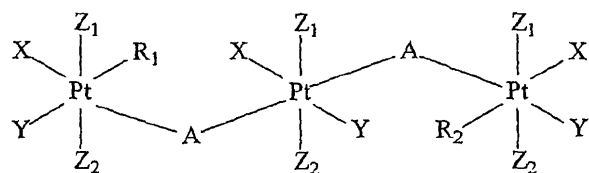
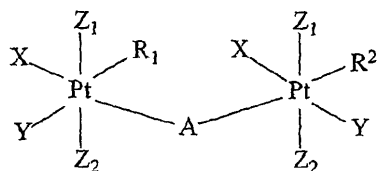
を有し得、式中、XおよびYは、硫酸、リン酸、カルボン酸、およびハロゲンなどのアニオン遊離基であり；R₁およびR₂は、アルキル、アミン、アミノアルキルであり、いずれかがさらに置換され得、かつ基本的に不活性であるかまたは架橋基である。Pt(II)複合体については、Z₁とZ₂は非存在である。Pt(IV)については、Z₁およびZ₂は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボン酸、エステル、硫酸、またはリン酸などのアニオン基である。例えば、米国特許第4,588,831号および同第4,250,189号を参照されたい。

【 0 1 5 1 】

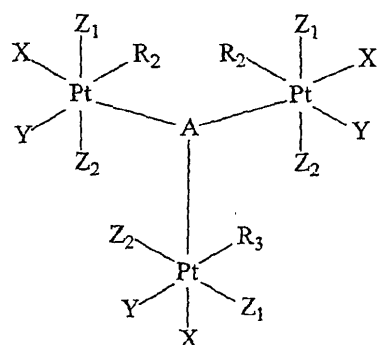
適切な白金複合体は複数のPt原子を含み得る。例えば、米国特許第5,409,915号および同第5,380,897号を参照されたい。例えば、この型の二白金複合体および三白金複合体は

50

以下である。



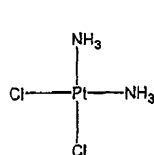
10



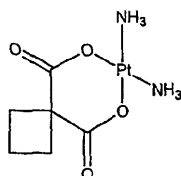
20

【 0 1 5 2 】

例示的な白金化合物は、以下の構造を有するシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、およびミボプラチンである。

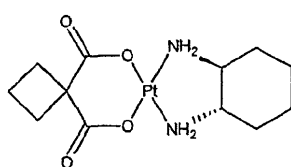


シスプラチン

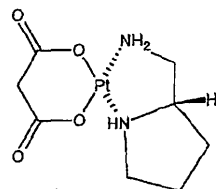


カルボプラチン

30



オキサリプラチン



ミボプラチン

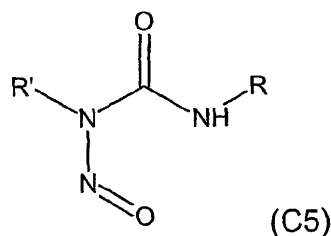
40

【 0 1 5 3 】

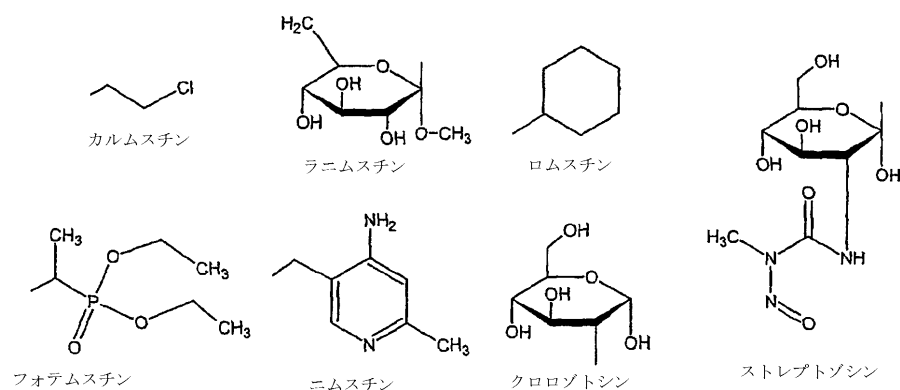
これらの化合物は、DNAに結合することによって、すなわち、DNAのアルキル化剤として作用することによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらの化合物は、例えば、NSC肺；小細胞肺；乳房；子宮頸部；頭頸部；食道；網膜芽細胞腫；肝臓；胆管；膀胱；ペニス；および外陰部の癌ならびに軟部組織肉腫を含む増殖性障害の処置のために有用であることが示されてきた。

【 0 1 5 4 】

別の局面において、細胞周期阻害剤の例はニトロソ尿素である。ニトロソ尿素は以下の一般的構造(C5)を有し、ここで代表的なR基は以下に示される。



R 基：



10

20

【 0 1 5 5 】

他の適切なR基には、環状アルカン、アルカン、ハロゲン置換基、糖、アリアルおよびヘテロアリアル基、ホスホニルおよびスルホニル基が含まれる。米国特許第4,367,239号に開示されるように、Rは適切に $\text{CH}_2\text{-C(X)(Y)(Z)}$ であり得、式中、XおよびYは以下の基の同じかまたは異なるメンバーであり得る：フェニル、シクロヘキシル、またはハロゲンなどで置換されたフェニルもしくはシクロヘキシル基、低級アルキル(C_{1-4})、トリフルオロメチル、シアノ、フェニル、シクロヘキシル、低級アルコキシ(C_{1-4})。Zは以下の構造：-アルキレン-N- R_1R_2 を有し、式中、 R_1 および R_2 は以下の基の同じかまたは異なるメンバーであり得る。低級アルキル(C_{1-4})およびベンジル、または R_1 および R_2 は一緒に飽和した5員もしくは6員のヘテロ環(例えば、ピロリドン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、N-低級アルキルピペラジンなど)を形成し得、ここでヘテロ環は、低級アルキル基で置換されてもよい。

30

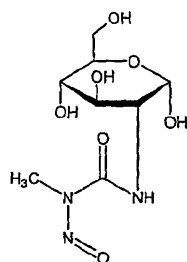
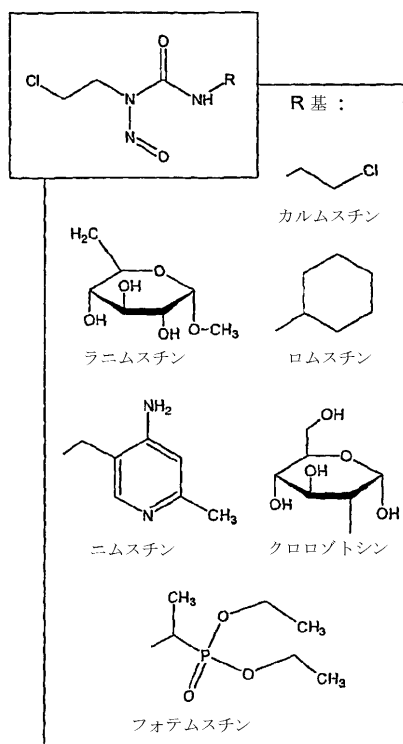
【 0 1 5 6 】

米国特許第6,096,923号に開示されるように、式(C5)のRおよびR'は同じかまたは異なり得、ここで各々が1-10炭素を有する置換または非置換の炭化水素であり得る。置換基には、ヒドロカルビル基、ハロ基、エステル基、アミド基、カルボン酸基、エーテル基、チオエーテル基およびアルコール基が含まれ得る。米国特許第4,472,379号に開示されるように、式(C5)のRはアミド結合およびピラノース構造(例えば、メチル2'-[N-[N-(2-クロロエチル)-N-ニトロソ-カルバモイル]グリシル]アミノ-2'-デオキシ-D-グルコピラノシド)であり得る。米国特許第4,150,146号に開示されるように、式(C5)のRは2個から6個の炭素のアルキル基であり得、エステル基、スルホニル基、またはヒドロキシル基で置換され得る。これはまた、カルボン酸(carboxylic acid)基または CONH_2 基で置換され得る。

40

【 0 1 5 7 】

例示的なニトロソ尿素は、以下の構造を有するBCNU(カルムスチン)、メチル-CCNU(セムスチン)、CCNU(ロムスチン)、ラニムスチン、ニムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ストレプトゾシン、およびストレプトゾシンである。



10

20

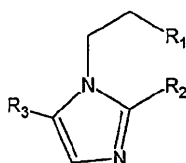
【 0 1 5 8 】

これらのニトロソ尿素化合物は、DNAに結合することによって、すなわち、DNAアルキル化剤として機能することによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらの細胞周期阻害剤は、例えば、島細胞；小細胞肺；メラノーマ；および脳の癌などの細胞増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

【 0 1 5 9 】

別の局面において、細胞周期阻害剤はニトロイミダゾールであり、ここで、例示的なニトロイミダゾールはメトロニダゾール、ベンズニダゾール、エタニダゾール、およびミノニダゾールであり、以下の構造を有する。

30



	R ₁	R ₂	R ₃
メトロニダゾール	OH	CH ₃	NO ₂
ベンズイミダゾール	C(O)NHCH ₂ -ベンジル	NO ₂	H
エタニダゾール	CONHCH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	H

40

【 0 1 6 0 】

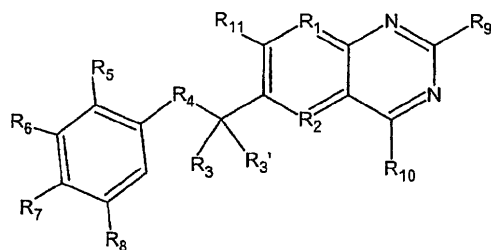
適切なニトロイミダゾール化合物は、例えば、米国特許第4,371,540号および同第4,462,992号に開示されている。

【 0 1 6 1 】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、メトトレキサートまたはその誘導体または類似体などの葉酸アンタゴニストであり、これにはエダトレキサート、トリメトレキサート、ラルトレキセド(raltitrexed)、ピリトレキシム(piritrexim)、ダノプテリン、トムデックス、およびプテロプテリンが含まれる。メトトレキサート類似体は以下の一般的構造を

50

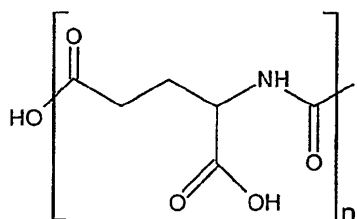
有する。



【 0 1 6 2 】

10

R基の同一性は、有機基、特に米国特許第5,166,149号および同第5,382,582号に示されるものから選択される。例えば、R₁はNであり得、R₂はNまたはC(CH₃)であり得、R₃およびR₃'はHまたはアルキル(例えばCH₃)であり得、R₄は単結合またはNRであり得、ここでRはHまたはアルキル基である。R₅, R₆, R₈はH、OCH₃であり得るか、または代替として、これらはハロゲンもしくはヒドロ基であり得る。R₇は一般的構造

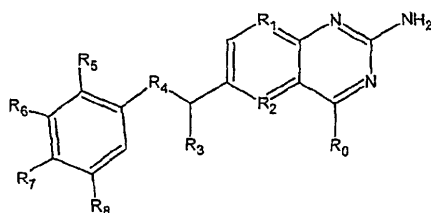


20

の側鎖であり、式中、メトトレキサートについてはn=1、プテロプテリンについてはn=3である。この側鎖におけるカルボキシル基はエステル化され得るかまたはZn²⁺塩などの塩を形成し得る。R₉およびR₁₀はNH₂であり得、またはアルキル置換され得る。

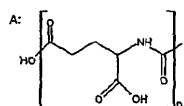
【 0 1 6 3 】

例示的な葉酸アンタゴニスト化合物は以下の構造を有する。

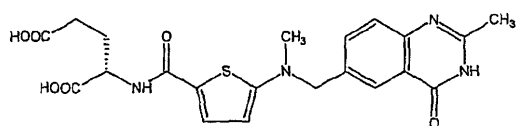


30

	R ₉	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
メトトレキサート	NH ₂	N	N	H	N(CH ₃)	H	H	A (n=1)	H
エダトレキサート	NH ₂	N	N	H	N(CH ₂ CH ₃)	H	H	A (n=1)	H
トリメトレキサート	NH ₂	N	C(CH ₃)	H	NH	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
プテロプテリン	NH ₂	N	N	H	N(CH ₃)	H	H	A (n=3)	H
ダノプテリン	OH	N	N	CH ₃	N(CH ₃)	H	H	A (n=1)	H
ピリトレキシム	NH ₂	N	C(CH ₃)H	単結合	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H



40



トムデックス

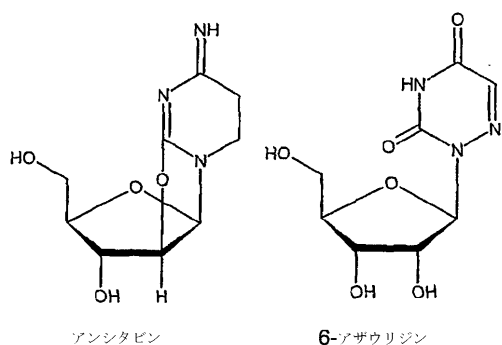
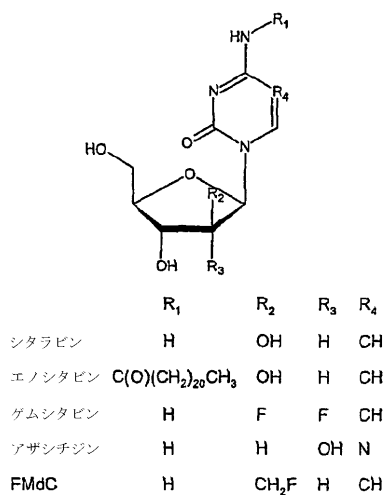
【 0 1 6 4 】

50

これらの化合物は、葉酸の代謝拮抗物質として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらの化合物は、例えば、軟部組織肉腫、小細胞肺、乳房、脳、頭頸部、膀胱、およびペニスの癌を含む細胞増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

【 0 1 6 5 】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、シタラビンおよびその誘導体または類似体などのシチジン類似体であり、これには、エノシタビン、FMdC(E(-2'-デオキシ-2'-(フルオロメチレン)シチジン))、ゲムシタビン、5-アザシチジン、アンシタビン、および6-アザウリジンが含まれる。例示的な化合物は以下の構造を有する。

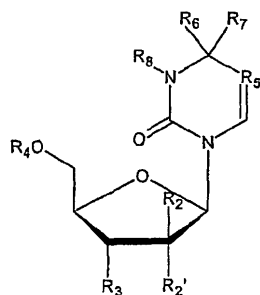


【 0 1 6 6 】

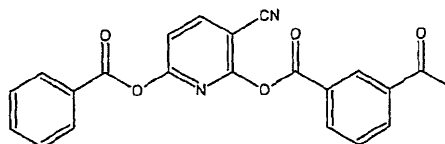
これらの化合物は、ピリミジンの代謝拮抗物質として作用することによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらの化合物は、例えば、脾臓、乳房、子宮頸部、NSC肺、および胆管の癌を含む細胞増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

【 0 1 6 7 】

別の局面において、細胞周期阻害剤はピリミジン類似体である。1つの局面において、ピリミジン類似体は以下の一般的構造：



を有し、式中、糖環の2'位、3'位、および5'位(それぞれ R_2 、 R_3 、および R_4)は、H、ヒドロキシル、ホスホリル(例えば、米国特許第4,086,417号を参照されたい)、またはエステル(例えば、米国特許第3,894,000号を参照されたい)であり得る。エステルは、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロ環/アリール型であり得る。2'位の炭素は、 R_2 または R_2' のいずれかでヒドロキシル化され得、他の基はHである。代替としては、2'位の炭素はハロゲンで置換され得る(例えば、ゲムシタピンなどのフルオロシチジンまたはジフルオロシチジン)。代替として、糖は、フリル基などの別のヘテロ環で、またはアルカン、アルキルエーテル、もしくは $C(=O)NH(CH_2)_5CH_3$ などのアミド結合アルカンで置換され得る。2級(2°)アミンは、アミド結合(例えば、米国特許第3,991,045号を参照されたい)またはウレタン結合(例えば、米国特許第3,894,000号を参照されたい)に連結された脂肪族アシル(R_1)で置換され得る。これはまた4級アンモニウム塩を形成するように置換され得る。ピリミジン環中の R_5 はNまたはCRであり得、ここでRはH、ハロゲン含有基、またはアルキル(例えば、米国特許第4,086,417号を参照されたい)であり得る。 R_6 および R_7 は一緒にオキソ基を形成し得るか、または $R_6 = -NH-R_1$ かつ $R_7 = H$ であり得る。 R_8 はHであるか、または R_7 および R_8 は一緒に二重結合を形成し得るか、または R_8 はXであり得、ここでXは以下である。



30

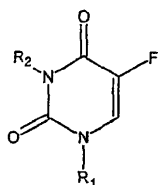
【0168】

特定のピリミジン類似体は、米国特許第3,894,000号(例えば、2'-O-パルミチル-アラシチジン、3'-O-ベンゾイル-アラシチジン、および10例を超える他の例を参照されたい);米国特許第3,991,045号(例えば、N4-アシル-1-β-D-アラビノフラノシルシチジン、およびそこに列挙されている多数のアシル基誘導体(例えばパルミトイルなど)を参照されたい)に開示されている。

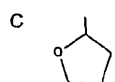
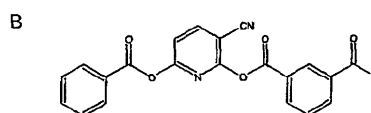
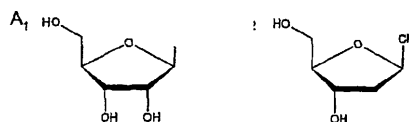
【0169】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、5-フルオロウラシルまたはその類似体または誘導体などのフルオロ-ピリミジン類似体であり、これには、カルモフル、ドキシフルリジン、エミテフル、テガフル、およびフロクスウリジンが含まれる。例示的な化合物は以下の構造を有する。

40



	R ₁	R ₂
5-フルオロウラシル	H	H
カルモフル	C(O)NH(CH ₂) ₆ CH ₃	H
ドキシフルリジン	A ₁	H
フロクスウリジン	A ₂	H
エミデフル	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	B
デガフル	C	H

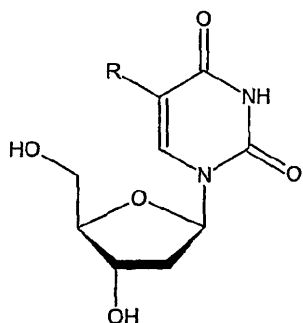


10

20

【 0 1 7 0 】

他の適切なフルオロピリミジン類似体には、5-FudR(5-フルオロ-デオキシウリジン)またはその類似体または誘導体が含まれ、これには、5-ヨードデオキシウリジン(5-IudR)、5-ブロモデオキシウリジン(5-BudR)、フルオロウリジントリリン酸(5-FUTP)、およびフルオロデオキシウリジナーリン酸(5-dFUMP)が含まれる。例示的な化合物は以下の構造を有する。



5-フルオロ-2'-デオキシウリジン: R = F
 5- ブロモ -2'-デオキシウリジン: R = Br
 5- ヨード -2'-デオキシウリジン: R = I

30

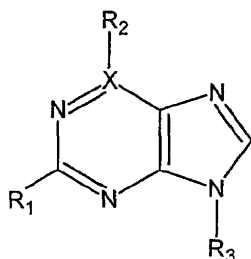
40

【 0 1 7 1 】

これらの化合物は、ピリミジンの代謝拮抗物質として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。

【 0 1 7 2 】

別の局面において、細胞周期阻害剤はプリン類似体である。プリン類似体は以下の一般的な構造を有する。



式中、Xは代表的には炭素であり；R₁はH、ハロゲン、アミン、または置換フェニルであり；R₂はH、一級、二級、もしくは三級アミン、硫黄含有基(代表的には-SH)、アルカン、環状アルカン、ヘテロ環、または糖であり；R₃はH、糖(代表的にはフラノースもしくはピラノース構造)、置換糖、または環状もしくはヘテロ環式のアルカンまたはアリール基である。この型の化合物については、例えば、米国特許第5,602,140号を参照されたい。

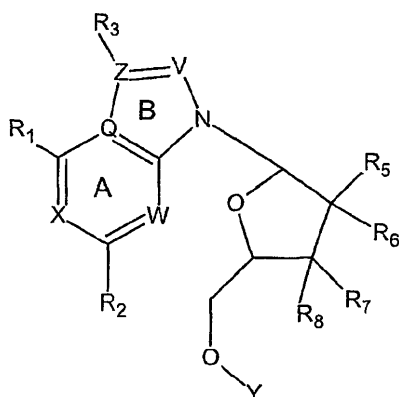
10

【0173】

ペントスタチンの場合においては、X-R₂は-CH₂CH(OH)-である。この場合において、第2の炭素が、Xと隣接する窒素原子との間の環に挿入される。X-N二重結合は単結合になる。

【0174】

米国特許第5,446,139号は以下に示される型の適切なプリン類似体を記載する。



20

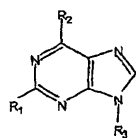
式中、Nは窒素を表し、V、W、X、Zは以下の条件で炭素または窒素であり得る。A環はその構造中に0~3個の窒素原子を有し得る。2つの窒素がA環に存在する場合、1つはW位になければならない。1つのみが存在する場合、それはQ位にあってはならない。VおよびQは同時に窒素であってはならない。ZおよびQは同時に窒素であってはならない。Zが窒素である場合、R₃は存在しない。さらに、R₁₋₃は、独立して、H、ハロゲン、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルケニル、ヒドロキシル、メルカプト、C₁₋₇アルキルチオ、C₁₋₇アルコキシ、C₂₋₇アルケニルオキシ、アリールオキシ、ニトロ、一級、二級、もしくは三級アミン含有基のうちの1つである。R₅₋₈はHであり、またはそれらの位置の2つまでが、独立して、OH、ハロゲン、シアノ、アジド、置換アミノのうちの1つを含み得、R₅およびR₇は一緒に二重結合を形成し得る。YはH、C₁₋₇アルキルカルボニル、または一リン酸、二リン酸、もしくは三リン酸である。

30

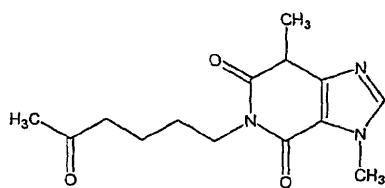
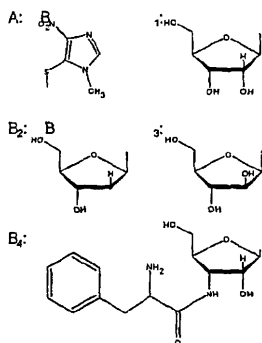
40

【0175】

例示的な適切なプリン類似体には、6-メルカプトプリン、チオグアノシン(thiuguanosine)、チアミプリン、クラドリピン、フルダラビン、ツベルシジン、ピューロマイシン、ペントキシフィリン(pentoxifylline)が含まれ：ここで、これらの化合物は、任意にリン酸化され得る。例示的な化合物は以下の構造を有する。



R	R ₁	R ₂	R ₃
6-メルカプトプリン	H	SH	H
チオグアニシン	NH ₂	SH	B ₁
チアミプリン	NH ₂	A	H
クラドリピン	Cl	NH	B ₂
フルダラピン	F	NH	B ₃
ピューロマイシン	H	N(CH ₃) ₂	B ₄
ツベルシジン	H	NH	B ₅



ペントキシフィリン

10

20

【 0 1 7 6 】

これらの化合物は、プリンの代謝拮抗物質として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。

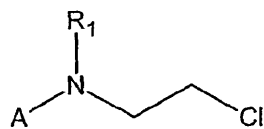
【 0 1 7 7 】

別の局面において、細胞周期阻害剤はナイトロジェンマスタードである。多くの適切なナイトロジェンマスタードが周知であり、本発明において細胞周期阻害剤として適切に使用される。適切なナイトロジェンマスタードはまた、シクロホスファミドとして周知である。

30

【 0 1 7 8 】

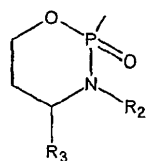
好ましいナイトロジェンマスタードは以下の一般的構造



(i)

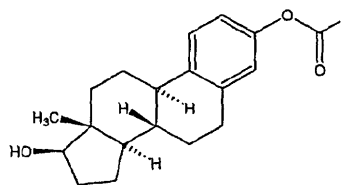
40

を有し、式中、Aは

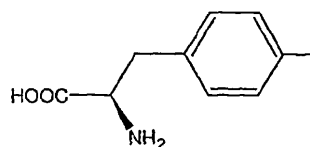


または-CH₃もしくは他のアルカン、または塩素化されたアルカン、代表的にはCH₂CH(CH₃)Cl、またはBなどの多環式基、またはCなどの置換フェニル、またはDなどのヘテロ環基である。

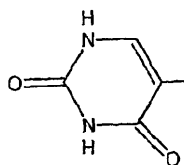
50



(ii)



(iii)



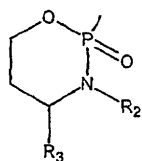
(iv)

10

20

【 0 1 7 9 】

適切なナイトロジェンマスタードは米国特許第3,808,297号に開示されており、式中、Aは

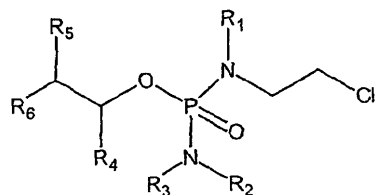


30

であり、 R_{1-2} はHまたは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ であり; R_3 はHまたはヒドロペルオキシなどの酸素含有基であり;および R_4 はアルキル、アリール、ヘテロ環であり得る。

【 0 1 8 0 】

環部分は完全な状態のままである必要はない。例えば、米国特許第5,472,956号、同第4,908,356号、同第4,841,085号を参照されたい。これらは、以下の型の構造を記載する。



40

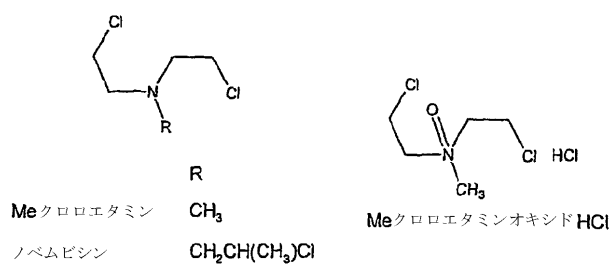
式中、 R_1 はHまたは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ であり、 R_{2-6} は種々の置換基である。

【 0 1 8 1 】

例示的なナイトロジェンマスタードには、メチルクロロエタミンおよびその類似体または誘導体が含まれ、これにはメチルクロロエタミンオキシド塩酸塩、ノベムピシン (Novem

50

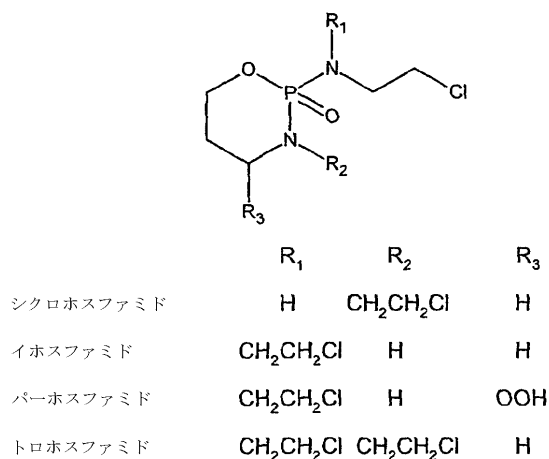
bichin)、およびマンノムスチン(ハロゲン化糖)が含まれる。例示的な化合物以下の構造を有する。



10

【 0 1 8 2 】

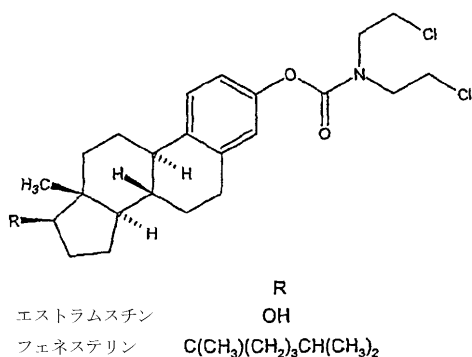
ナイトロジェンマスタードは、シクロホスファミド、イホスファミド、パーホスファミド、またはトロホスファミドであり得、ここでこれらの化合物は以下の構造を有する。



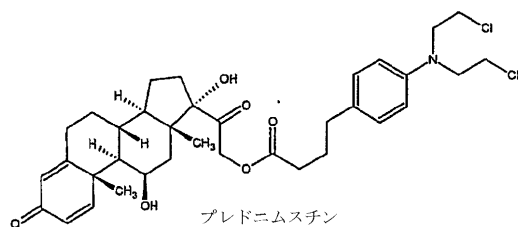
20

【 0 1 8 3 】

ナイトロジェンマスタードはエストラムスチンまたはその類似体または誘導体であり得、これらにはフェネステリン、プレドニムスチン、およびエストラムスチンP0₄が含まれる。従って、適切なナイトロジェンマスタード型の本発明の細胞周期阻害剤は以下の構造を有する。

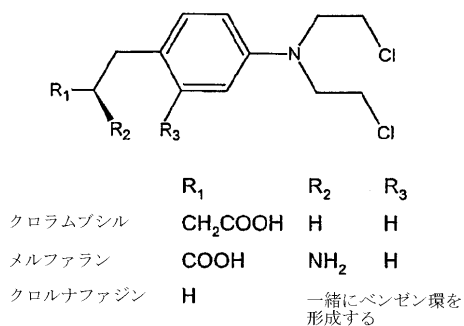


40



【 0 1 8 4 】

ナイトロジェンマスタードはクロラムブシルまたはその類似体または誘導体であり得、これらにはメルファランおよびクロルナファジンが含まれる。従って、適切なナイトロジェンマスタード型の本発明の細胞周期阻害剤は以下の構造を有する。

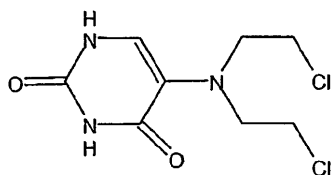


10

20

【 0 1 8 5 】

ナイトロジェンマスタードはウラシルマスタードであり得、これは以下の構造を有する。



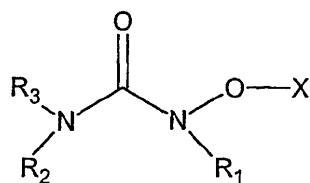
30

【 0 1 8 6 】

ナイトロジェンマスタードはDNAのアルキル化剤として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。

【 0 1 8 7 】

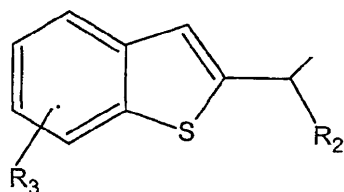
本発明の細胞周期阻害剤はヒドロキシ尿素であり得る。ヒドロキシ尿素は以下の一般的構造を有する。



40

【 0 1 8 8 】

適切なヒドロキシ尿素は、例えば、米国特許第6,080,874号に開示されており、ここでR₁は、



であり、

R_2 は1-4炭素を有するアルキル基であり、 R_3 はH、アシル、メチル、エチル、およびそれらの混合物、例えばメチルエーテルのうちの1つである。

10

【0189】

他の適切なヒドロキシ尿素は、例えば、米国特許第5,665,768号に開示されており、ここで R_1 はシクロアルケニル基、例えば、N-[3-[5-(4-フルオロフェニルチオ)-フリル]-2-シクロペンテン-1-イル]N-ヒドロキシ尿素であり、 R_2 はHまたは1~4炭素を有するアルキル基であり、および R_3 はHであり、XはHまたはカチオンである。

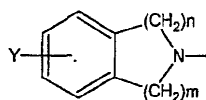
【0190】

他の適切なヒドロキシ尿素は、例えば、米国特許第4,299,778号に開示されており、ここで R_1 は1つまたは複数のフッ素原子で置換されたフェニル基であり、 R_2 はシクロプロピル基であり、かつ R_3 およびXはHである。

【0191】

他の適切なヒドロキシ尿素は、例えば、米国特許第5,066,658号に開示されており、ここで R_2 および R_3 は隣接する窒素原子と一緒に

20

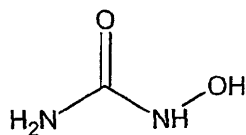


を形成し、式中、 m は1または2であり、 n は0-2であり、Yはアルキル基である。

【0192】

1つの局面において、ヒドロキシ尿素は以下の構造を有する。

30



ヒドロキシ尿素

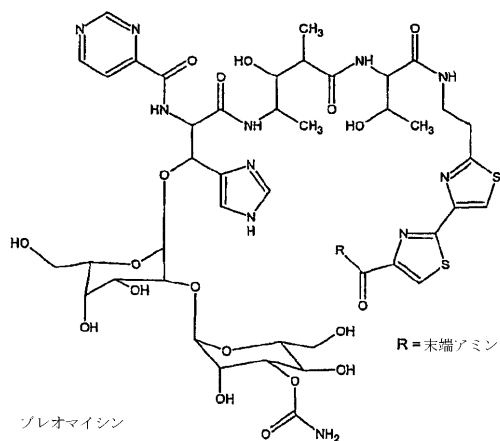
【0193】

ヒドロキシ尿素は、DNA合成を阻害するように働くことによって細胞周期阻害剤をして機能すると考えられている。

【0194】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、ブレオマイシン A_2 などのベロマイシンであり、これは以下の構造を有する。

40



10

ブレオマイシンA₂: R = (CH₃)₂S⁺(CH₂)₃NH-

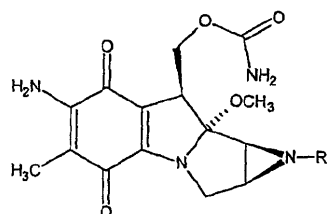
【 0 1 9 5 】

ブレオマイシンはDNAを切断することによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらは、例えば、ペニスの癌などの細胞増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

【 0 1 9 6 】

別の局面において、細胞周期阻害剤はマイトマイシンCなどのマイトマイシン、またはその類似体または誘導体、例えばポルフィロマイシンである。適切な化合物は以下の構造を有する。

20



30

マイトマイシンC

ポルフィロマイシン

(N-メチルマイトマイシンC)

R

H

CH₃

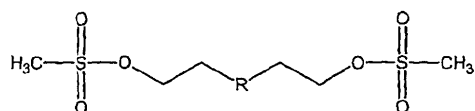
【 0 1 9 7 】

これらの化合物は、DNAアルキル化剤として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。

【 0 1 9 8 】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、ブスルファンなどのアルキルスルホネートまたはその類似体または誘導体、例えばトレオスルファン、インプロスルファン、ピポスルファン、およびピポプロマンである。例示的な化合物は以下の構造を有する。

40



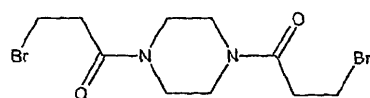
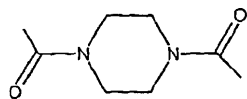
ブスルファン

単結合

インプロスルファン

-CH₂-NH-CH₂-

ビボスルファン



ビボプロマン

10

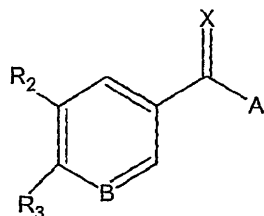
【 0 1 9 9 】

これらの化合物は、DNAアルキル化剤として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。

20

【 0 2 0 0 】

別の局面において、細胞周期阻害剤はベンズアミドである。さらに別の局面において、細胞周期阻害剤はニコチンアミドである。これらの化合物は以下の基本構造を有する。



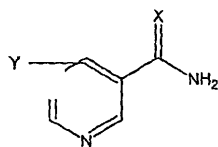
30

式中、XはOまたはSのいずれかであり；Aは共通してNH₂であるか、またはそれはOHもしくはアルコキシ基であり得；BはNまたはC-R₄であり、ここでR₄はHまたはOCH₂CH₂OHなどのエーテル結合した水酸化アルカンであり、このアルカンは直鎖状または分枝状であり得、かつ1つまたは複数のヒドロキシル基を含み得る。代替として、BはN-R₅であり得、この場合、Bを含む環における二重結合は単結合である。R₅はH、およびアルキル基またはアリール基であり得（例えば米国特許第4,258,052号を参照されたい）；R₂はH、OR₆、SR₆、またはNHR₆であり、ここでR₆はアルキルであり；およびR₃はH、低級アルキル、-O-Meまたは-O-エチルなどのエーテル結合低級アルキル（例えば米国特許第5,215,738号を参照されたい）である。

【 0 2 0 1 】

40

適切なベンズアミド化合物は以下の構造：



ベンズアミド

X = O または S

Y = H, OR, CH₃, アセトキシ

Z = H, OR, SR, NHR

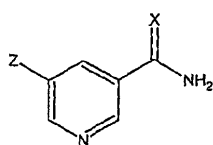
R = アルキル基

10

を有し、ここで、さらなる化合物は米国特許第5,215,738号に開示されている(ある32化合物を列挙している)。

【0202】

適切なニコチンアミド複合体は以下の構造を有する。



ニコチンアミド

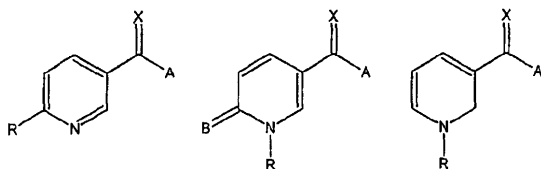
X = O または S

Z = H, OR, SR, NHR

R = アルキル基

20

ここで、さらなる化合物は米国特許第5,215,738号に開示されており(ある58化合物(例えば、5-OHニコチンアミド、5-アミノニコチンアミド、5-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ニコチンアミド)を列挙している)、および化合物は以下の構造を有し、



ニコチンアミド

X = O または S (O のみが記載されている)

A = OH, NH₂, アルコキシ

B = O

R = アルキル基またはアリール基

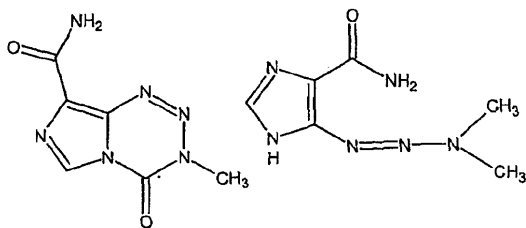
30

および米国特許第4,258,052号に開示されている(ある46化合物(例えば、1-メチル-6-ケト-1,6-ジヒドロニコチン酸)を列挙している)。

【0203】

1つの局面において、細胞周期阻害剤は、テモゾロマイドなどのテトラジン化合物、またはその類似体または誘導体であり、これには、デカルバジンが含まれる。適切な化合物は以下の構造を有する。

40



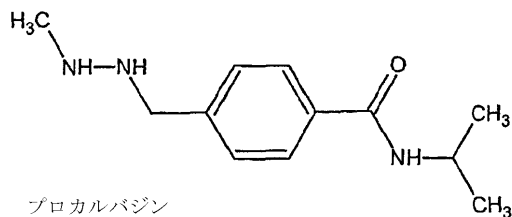
テモゾロマイド

デカルバジン

50

【0204】

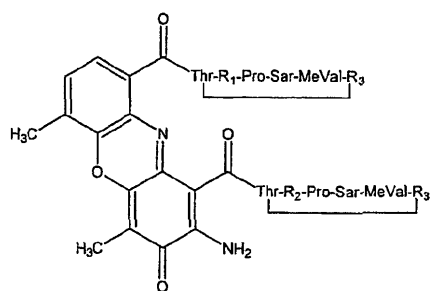
別の適切なテトラジン化合物は、HCl塩およびHBr塩を含むプロカルバジンであり、以下の構造を有する。



10

【0205】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、アクチノマイシンDまたはこのファミリーの他のメンバーであり、これには、ダクチノマイシン、アクチノマイシンC₁、アクチノマイシンC₂、アクチノマイシンC₃、およびアクチノマイシンF₁が含まれる。適切な化合物は以下の構造を有する。



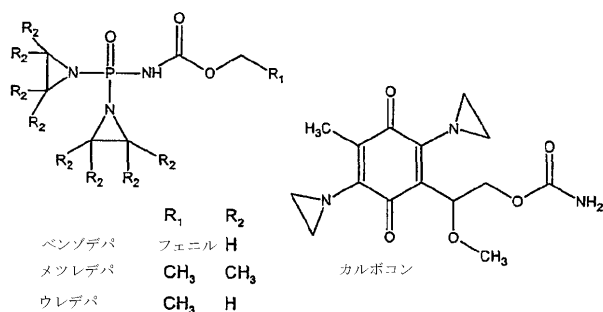
20

	R ₁	R ₂	R ₃
アクチノマイシン D (C ₁)	D-Val	D-Val	単結合
アクチノマイシン C ₂	D-Val	D-アロイソロイシン	O
アクチノマイシン C ₃	D-アロイソロイシン	D-アロイソロイシン	O

【0206】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、ベンゾデパなどのアジリジン化合物、またはその類似体または誘導体であり、これには、メツレデパ (meturedipa)、ウレデパ (uredipa)、およびカルボコンが含まれる。適切な化合物は以下の構造を有する。

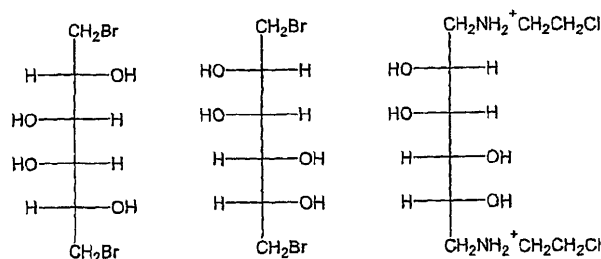
30



40

【0207】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、ミトラクトール (Mitolactol) などのハロゲン化糖、またはその類似体または誘導体であり、これには、ミトブロニトールおよびマンノムスチンが含まれる。適切な化合物は以下の構造を有する。



ミトラクトール

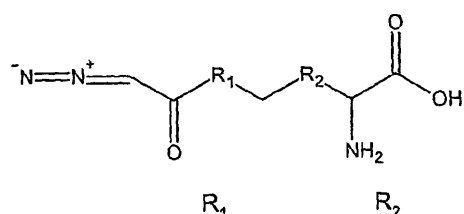
ミトプロクロール

マンノムスチン

10

【0208】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、アザセリンなどのジアゾ化合物、またはその類似体または誘導体であり、これには、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシンおよび5-ジアゾウラシル(ピリミジン類似体でもある)が含まれる。適切な化合物は以下の構造を有する。



アザセリン

O

単結合

6-ジアゾ-5-オキソ-
L-ノルロイシン

単結合

CH₂

20

【0209】

本発明に係る細胞周期阻害剤として働き得る他の化合物は、パゼリプチン;ウォートマンニン;メトクロプラミド;RSU;ブチオニンスルホキシミン(Buthionine sulfoxime);ツメリック(Tumeric);クルクミン;AG337(チミジル酸シンターゼ阻害剤);レバミゾール;レンチナン(多糖類);ラゾキサソ(EDTA類似体);インドメタシン;クロルプロマジン;およびインターフェロン;MnBOPP;ガドリニウムテキサフィリン;4-アミノ-1,8-ナフタルイミド;CGPのスタウロスポリン誘導体;およびSR-2508である。

30

【0210】

従って、1つの局面において、細胞周期阻害剤はDNAアルキル化剤である。別の局面において、細胞周期阻害剤は抗微小管剤である。別の局面において、細胞周期阻害剤はトポイソメラーゼ阻害剤である。別の局面において、細胞周期阻害剤DNA切断剤である。別の局面において、細胞周期阻害剤は代謝拮抗物質である。別の局面において、細胞周期阻害剤はアデノシンデアミナーゼを阻害することによって機能する(例えば、プリン類似体として)。別の局面において、細胞周期阻害剤はプリン環合成を阻害することによって、および/またはヌクレオチド相互変換阻害剤として機能する(例えば、メルカプトプリンなどのプリン類似体として)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、ジヒドロ葉酸還元を阻害することによって、および/またはチミジノーリン酸ブロックとして機能する(例えば、メトトレキサート)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、DNA損傷を引き起こすことによって機能する(例えば、ブレオマイシン)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、DNA挿入剤として、および/またはRNA合成阻害として機能する(例えば、ドキソルビシン)。細胞周期阻害剤は、ピリミジン合成を阻害することによって機能する(例えば、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、リボヌクレオチドを阻害することによって機能する(例えば、ヒドロキシ尿素)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、チミジノーリン酸を阻害することによって機能する(例えば、5-フルオロウラシル)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、DNA合成を阻害することによって機能する(例えば、シタラビン)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、DNA付加物形成を引き起

40

50

こすことによって機能する(例えば、白金化合物)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、タンパク質合成を阻害することによって機能する(例えば、L-アスパラギナーゼ)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、微小管機能を阻害することによって機能する(例えば、タキサン)。別の局面において、細胞周期阻害剤は、図16に示される生物学的経路における1つまたは複数の段階で作用する。

【0211】

本発明において有用であるさらなる細胞周期阻害剤、ならびにそれらの作用のメカニズムの議論は、Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff R.B., Ruddon R.W., Gilman A.G. 編, *Chemotherapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 第9版, McGraw-Hill Professions Division, New York, 1996, 1225-1287頁において見い出され得る。 10

以下もまた参照されたい：米国特許

第 3,387,001; 3,808,297; 3,894,000; 3,991,045; 4,012,390; 4,057,548;
4,086,417; 4,144,237; 4,150,146; 4,210,584; 4,215,062; 4,250,189; 4,258,052;
4,259,242; 4,296,105; 4,299,778; 4,367,239; 4,374,414; 4,375,432; 4,472,379;
4,588,831; 4,639,456; 4,767,855; 4,828,831; 4,841,045; 4,841,085; 4,908,356;
4,923,876; 5,030,620; 5,034,320; 5,047,528; 5,066,658; 5,166,149; 5,190,929;
5,215,738; 5,292,731; 5,380,897; 5,382,582; 5,409,915; 5,440,056; 5,446,139;
5,472,956; 5,527,905; 5,552,156; 5,594,158; 5,602,140; 5,665,768; 5,843,903;
6,080,874; 6,096,923; および RE030561 号

20

(これらの全ては上記のようにその全体が参照に組み入れられる。)

【0212】

多数のポリペプチド、タンパク質およびペプチド、ならびにこのようなタンパク質をコードする核酸もまた、細胞周期阻害剤として治療的に使用され得る。これは、細胞周期阻害剤をコードする適切なベクターまたは遺伝子送達ビヒクルによる送達によって達成される(WaltherおよびStein, *Drugs* 60(2):249-71, Aug 2000; Kim et al., *Archives of Pharmacol Res.* 24(1):1-15, Feb 2001; およびAnwer et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 17(4):377-424, 2000)。細胞周期を調節するタンパク質をコードする遺伝子には 30

遺伝子のINKファミリー (US 5,889,169; US 6,033,847), ARF-p19
(US 5,723,313), p21^{WAF1/CIP1} および p27^{KIP1} (WO 9513375; WO 9835022), p27^{KIP1}
(WO 9738091), p57^{KIP2} (US 6,025,480), ATR/ATR (WO 99/04266), Gadd 45
(US 5,858,679), Myt1 (US 5,744,349), Wee1 (WO 9949061) smad 3 および smad
4 (US 6,100,032), 14-3-3 σ (WO 9931240), GSK3 β (Stambolic, V. and
Woodgett, J. R., *Biochem Journal* 303: 701-704, 1994), HDAC-1 (Furukawa, Y.
et al., *Cytogenet. Cell Genet.* 73: 130-133, 1996; Taunton, J. et al., *Science*
272: 408-411, 1996), PTEN (WO 9902704), p53 (U.S. 5,532,220), p33^{ING1} (US
5,986,078), Retinoblastoma (EPO 390530), ならびに NF-1 (WO 9200387)

40

が含まれる。

【0213】

広範な種々の遺伝子送達ビヒクルが、本明細書中に記載されるタンパク質を送達および 50

発現するために使用され得、これらには以下が含まれる：レトロウイルスベクターなどのウイルスベクター（例えば、米国特許第5,591,624号，同第5,716,832号，同第5,817,491号，同第5,856,185号、同第5,888,502号，同第6,013,517号，および同第6,133,029号ならびにレンチウイルスベクターなどのレトロウイルスベクターのサブクラス（例えば、WO 00/66759，WO 00/00600，WO 99/24465，WO 98/51810，WO 98/51810，WO 99/51754，WO 99/31251，WO 99/30742，およびWO 99/15641））、アルファウイルスに基づくベクター系（例えば、米国特許第5,789,245号，同第5,814,482号，同第5,843,723号，および同第6,015,686号）、アデノ関連ウイルスに基づく系（例えば、米国特許第6,221,646号，同第6,180,613号，同第6,165,781号，同第6,156,303号，同第6,153,436号，同第6,093,570号，同第6,040,183号，同第5,989,540号，同第5,856,152号，および同第5,587,308号）およびアデノウイルスに基づく系（例えば、米国特許第6,210,939号，同第6,210,922号，同第6,203,975号，同第6,194,191号，同第6,140,087号，同第6,113,913号，同第6,080,569号，同第6,063,622号，同第6,040,174号，同第6,033,908号，同第6,033,885号，同第6,020,191号，同第6,020,172号，同第5,994,128号，および同第5,994,106号）、ヘルペスウイルスに基づくかまたは「アンプリコン」系（例えば、米国特許第5,928,913号，同第5,501,979号，同第5,830,727号，同第5,661,033号，同第4,996,152号および同第5,965,441号）ならびに「裸のDNA」に基づく系（例えば、米国特許第5,580,859号および同第5,910,488号）（これらのすべては、上記に注記されるように、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる）

10

【0214】

本発明の1つの局面において、リボザイム配列またはアンチセンス配列（ならびにこのような配列を送達し得る遺伝子治療ビヒクル）は、細胞周期阻害剤として使用され得る。このような阻害剤の1つの代表的な例は、WO 00/32765に開示される（これは、上記に注記されるように、その全体が参照により本明細書に組み入れられる）。

20

【0215】

5. サイクリン依存性プロテインキナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物はサイクリン依存性プロテインキナーゼ阻害剤（例えば、R-ロスコピチン、CYC-101、CYC-103、CYC-400、MX-7065、アルボシジブ（4H-1-ベンゾピラン-4-オン、2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシ)-1-メチル-4-ピペリジニル)-、シス-(-)-[CAS]）、SU-9516、AG-12275、PD-0166285、CGP-79807、ファスパブリシン、GW-8510（ベンゼンスルホナミド、4-[[（Z）-（6,7-ジヒドロ-7-オキソ-8H-ピロロ[2,3-g]ベンゾチアゾール-8-イリデン）メチル]アミノ]-N-（3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル）-[CAS]）、GW-491619、インジルピン3'モノオキシム、GW8510）またはその類似体または誘導体である。

30

【0216】

6. EGF(上皮増殖因子)受容体キナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物はEGF(上皮増殖因子)キナーゼ阻害剤（例えば、エルロチニブ(erlotinib)(4-キナゾリナミン、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-、一塩酸塩[CAS]）、Viatris、エルブスタチン(erbstatin)、BIBX-1382、ゲフィチニブ(4-キアナゾリナミン、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)[CAS]）またはその類似体または誘導体である。

40

【0217】

7. エラスターゼ阻害剤

別の局面において、薬学的に活性な化合物は、エラスターゼ阻害剤（例えば、ONO-6818、シベレスタットナトリウム水和物（グリシン、N-[2-[[[4-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ)フェニル]スルホニル]アミノ]ベンゾイル]-[CAS]）、エルドスタイン(erdosteine)（酢酸、[[2-オキソ-2-[(テトラヒドロ-2-オキソ-3-チエニル)アミノ]エチル]チオ]-[CAS]）、MDL-100948A、MDL-104238（N-[4-(4-モルホリニルカルボニル)ベンゾイル]-L-バリル-N'-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソブチル]-L-2-アゼタミド）、MDL-27324（L-プロリナミド、N-[[5-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレニル]スルホニル]-L-アラニル-L-アラニル-N-[3,3,3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-、（

50

S)-[CAS]), SR-26831(チエノ[3,2-c]ピリジニウム、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-(2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-[CAS]、Win-68794、Win-63110、SSR-69071(2-(9(2-ピペリジノエトキシ)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イルオキシメチル)-4-(1-メチルエチル)-6-メトキシ-1,2-ベンジソチアゾール-3(2H)-オン-1,1-ジオキシド)、(N()-(1-アダマチルスルホニル)N()-スクシニル-L-リシル-L-プロリル-L-パリナール)、Ro-31-3537(N()-(1-アダマンタンスルホニル)-N-(4-カルボキシベンゾイル)-L-リシル-アラニル-L-パリナール)、R-665、FCE-28204、((6R,7R)-2-(ベンゾイルオキシ)-7-メトキシ-3-メチル-4-ピバロイル-3-セフェム 1,1-ジオキシド)、1,2-ベンジソチアゾール-3(2H)-オン、2-(2,4-ジニトロフェニル)-、1,1-ジオキシド[CAS]、L-658758(L-プロリン、1-[[3-[(アセチルオキシ)メチル]-7-メトキシ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-イル]カルボニル-、S,S-ジオキシド、(6R-シス)-[CAS]、L-659286(ピロリジン、1-[[7-メトキシ-8-オキソ-3-[[[(1,2,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,4-トリアジン-3-イル)チオ]メチル]-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-イル]カルボニル-、S,S-ジオキシド、(6R-シス)-[CAS]、L-680833(ベンゼン酢酸、4-[[3,3-ジエチル-1-[[[1-(4-メチルフェニル)ブチル]アミノ]カルボニル]-4-オキソ-2-アゼチジニル]オキシ]-、[S-(R⁺,S⁺)]-[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

10

【0218】

8. Xa因子阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、Xa因子阻害剤(例えば、CY-222、フォンダパリナックス(fondaparinux)ナトリウム(-D-グルコピラノシド、メチル0-2-デオキシ-6-0-スルホ-2-(スルホアミド)- -D-グルコピラノシル-(1-4)-0- -D-グルコピランウロノシル-(1-4)-0-2-デオキシ-3,6-ジ-0-スルホ-2-(スルホアミド)- -D-グルコピラノシル-(1-4)-0-2-0-スルホ- -L-イドピランウロノシル-(1-4)-2-デオキシ-2-(スルホアミノ)-、6-(ハイドロゲンサルフェート)[CAS])、ダナパロイドナトリウム(danaparoid sodium))またはその類似体または誘導体である。

20

【0219】

9. ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、ジクロロベンゾプリム(2,4-ジアミノ-5-[4-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-3-ニトロフェニル]-6-エチルピリミジン)、B-581、B-956(N-[8(R)-アミノ-2(S)-ベンジル-5(S)-イソプロピル-9-スルファニル-3(Z),6(E)-ノナジエノイル]-L-メチオニン)、OSI-754、ペリリルアルコール(1-シクロヘキセン-1-メタノール、4-(1-メチルエチニル)-[CAS]、RPR-114334、イオナファニブ(ionafarnib)(1-ピペリジンカルボキサミド、4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジブromo-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-[CAS])、Sch-48755、Sch-226374、(7,8-ジクロロ-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル)-ピリジン-3-イルメチルアミン、J-104126、L-639749、L-731734(ペンタナミド、2-[[2-[(2-アミノ-3-メルカプトプロピル)アミノ]-3-メチルペンチル]アミノ]-3-メチル-N-(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フラニル)-、[3S-[3R⁺[2R⁺[2R⁺(S⁺),3S⁺],3R⁺]]]-[CAS])、L-744832(ブタン酸、2-((2-((2-((2-アミノ-3-メルカプトプロピル)アミノ)-3-メチルペンチル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ)-4-(メチルスルホニル)-、1-メチルエチルエステル、(2S-(1(R⁺(R⁺)),2R⁺(S⁺),3R⁺))-[CAS])、L-745631(1-ピペラジンプロパンチオール、 -アミノ-2-(2-メトキシエチル)-4-(1-ナフタレニルカルボニル)-、(R,2S)-[CAS]、N-アセチル-N-ナフチルメチル-2(S)-[(1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-5-イル)アセチル]アミノ-3(S)-メチルペンタミン、(2)-2-ヒドロキシ-24,25-ジヒドロキシラノスト-8-エン-3-オン、BMS-316810、UCF-1-C(2,4-デカジエンアミド、N-(5-ヒドロキシ-5-(7-((2-ヒドロキシ-5-オキソ-1-シクロペンテン-1-イル)アミノ-オキソ-1,3,5-ヘプタトリエンイル)-2-オキソ-7-オキサビシクロ(4.1.0)ヘプト-3-エン-3-イル)-2,4,6-トリメチル-、(1S-(1 ,3(2E,4E,6S⁺))、5 ,5(1E,3E,5E)、6))-[CAS])、UCF-116-B)またはその類似体または誘導体である。

30

40

50

【0220】

10. フィブリノーゲンアンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、フィブリノーゲンアンタゴニスト(例えば、2(S)-[(p-トルエンスルホニル)アミノ]-3-[[[5,6,7,8,-テトラヒドロ-4-オキソ-5-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]-4H-ピラゾロ-[1,5-a][1,4]ジアゼピン-2-イル]カルボニル]-アミノ]プロピオン酸、ストレプトキナーゼ(キナーゼ(酵素活性化)、ストレプト-[CAS]), ウロキナーゼ(キナーゼ(酵素活性化)、ウロ-[CAS]), プラスミノゲン活性化因子、パミテプラゼ、モンテプラゼ、ヘバキナーゼ(heberkinase)、アニストレプラゼ、アルテプラゼ、プロ-ウロキナーゼ、ピコタミド(1,3-ベンゼンジカルボキサミド、4-メトキシ-N,N'-ビス(3-ピリジニルメチル)-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

10

【0221】

11. グアニル酸シクラーゼ刺激剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、グアニル酸シクラーゼ刺激剤(例えば、イソソルビド-5-モノニトレート(D-グルシトール、1,4:3,6-ジアンヒドロ-, 5-ニトレート[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

【0222】

12. 熱ショックタンパク質90アンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、熱ショックタンパク質90アンタゴニスト(例えば、ゲルダナマイシン;NSC-33050(17-アリルアミノゲルダナマイシン)、リファブチン(リファマイシンXIV、1,4-ジデヒドロ-1-デオキシ-1,4-ジヒドロ-5'-(2-メチルプロピル)-1-オキソ-[CAS]), 17AAG)またはその類似体または誘導体である。

20

【0223】

13. HMGCoAレダクターゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、HMGCoAレダクターゼ阻害剤(例えば、BCP-671、BB-476、フルバスタチン(6-ヘプテン酸、7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3,5-ジヒドロキシ-, ナトリウム塩、[R⁺, S⁺-(E)]-(±)-[CAS]), ダルバスタチン(2H-ピラン-2-オン、6-(2-(2-(2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,4,6,6-テトラメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エテニル)テトラヒドロ)-4-ヒドロキシ-, (4,6 (E)-(+/-)-[CAS]), グレンバスタチン(2H-ピラン-2-オン、6-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルエチル)-6-フェニル-3-ピリジニル]エテニル]テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-, (4R-[4,6 (E)])-[CAS]), S-2468、N-(1-オキシドデシル)-4,10-ジメチル-8-アザ-トランス-デカル-3-オール、アトルバスタチンカルシウム(1H-ピロール-1-ヘプタン酸、2-(4-フルオロフェニル)-, -ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-, カルシウム塩[R-(R⁺, R⁺)]-[CAS]), CP-83101(6,8-ノナジエン酸、3,5-ジヒドロキシ-9,9-ジフェニル-, メチルエステル,[R⁺, S⁺-(E)]-(+/-)-[CAS]), プラバスタチン(1-ナフタレンヘプタン酸、1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-, -6-トリヒドロキシ-2-メチル-8-(2-メチル-1-オキソプトキシ)-, ナトリウム塩、[1S-[1 (S⁺, S⁺), 2,6,8 (R⁺), 8a]]-[CAS]), U-20685、ピタバスタチン(6-ヘプテン酸、7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリニル]-3,5-ジヒドロキシ-, カルシウム塩(2:1)、[S-[R⁺, S⁺-(E)]]-[CAS]), N-((1-メチルプロピル)カルボニル)-8-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-パーヒドロ-イソキノリン、ジヒドロメビノリン(ブタン酸、2-メチル-, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-オクタヒドロ-3,7-ジメチル-8-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1-ナフタレニルエステル[1 (R⁺), 3,4a,7,8 (2S⁺, 4S⁺), 8a]]-[CAS]), HBS-107、ジヒドロメビノリン(ブタン酸、2-メチル-, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-オクタヒドロ-3,7-ジメチル-8-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1-ナフタレニルエステル[1 (R⁺), 3,4a,7,8 (2S⁺, 4S⁺), 8a]]-[CAS]), L-669262(ブタン酸、2,2-ジメチル-, 1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3,7-ジメチル-6-オキソ-8-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1-ナフタレニル[1S-[1

30

40

50

,7,8 (2S*,4S*),8a]]-[CAS]), シンバスタチン(ブタン酸、2,2-ジメチル-, 1,2,3,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3,7-ジメチル-8-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1-ナフタレニルエステル、[1S-[1,3,7,8 (2S*,4S*),8a]]-[CAS]), ロスバスタチンカルシウム(6-ヘプタン酸、7-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(1-メチルエチル)-2-(メチル(メチルスルホニル)アミノ)-5-ピリミジニル)-3,5-ジヒドロキシ-カルシウム塩(2:1)(S-(R*,S*-(E)))[CAS]), メグルトール(2-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-プロパンジカルボン酸)、ロバスタチン(ブタン酸、2-メチル-, 1,2,3,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3,7-ジメチル-8-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1-ナフタレニルエステル[1S-[1,3,7,8 (2S*,4S*),8a]]-[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

10

【0224】

14. ヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤(例えば、レフルノミド(4-イソキサゾールカルボキサミド、5-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-[CAS]、ラフルニムス(2-プロペンアミド、2-シアノ-3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-N-(3-メチル-4(トリフルオロメチル)フェニル)-、(Z)-[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

【0225】

15. IKK2阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、IKK2阻害剤(例えば、MLN-120B、SPC-839)またはその類似体または誘導体である。

20

【0226】

16. IL-1、ICE、および IRAK のアンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、IL-1、ICE((アリール)アシルオキシメチルケトン)、および IRAK のアンタゴニスト(例えば、VX-765(Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA)、VX-740(Vertex Pharmaceuticals Inc.)、E-5090(2-プロペン酸、3-(5-エチル-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-1-ナフタレニル)-2-メチル-, (Z)-[CAS]), CH-164、CH-172、CH-490、AMG-719、イグラチモッド(iguratimod)(N-[3-(ホルミルアミノ)-4-オキソ-6-フェノキシ-4H-クロメン-7-イル]メタンスルホンアミド)、AV94-88、プラルナカサン(pralnacasan)(6H-ピリダジノ(1,2-a)(1,2)ジアゼピン-1-カルボキサミド、N-((2R,3S)-2-エトキシテトラヒドロ-5-オキソ-3-フラニル)オクタヒドロ-9-((1-イソキノリニルカルボニル)アミノ-6,10-ジオキソ-, (1S,9S)-[CAS]), (2S-シス)-5-[ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-4-(オキソアゼピノ[3,2,1-ハイ]インドール-2-カルボニル)-アミノ]-4-オキソブタン酸、AVE-9488、Esonarimod(ベンゼンブタン酸、[(アセチルチオ)メチル]-4-メチル-, -オキソ-[CAS]、Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan)、プラルナカサン(pralnacasan)(6H-ピリダジノ(1,2-a)(1,2)ジアゼピン-1-カルボキサミド、N-((2R,3S)-2-エトキシテトラヒドロ-5-オキソ-3-フラニル)オクタヒドロ-9-((1-イソキノリニルカルボニル)アミノ-6,10-ジオキソ-, (1S,9S)-[CAS]), トラネキサム酸(シクロヘキサンカルボン酸、4-(アミノメチル)-, トランス-[CAS]), Win-72052、ロマザリット(Ro-31-3948)(プロパン酸、2-[[2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリル]メトキシ]-2-メチル-[CAS]), PD-163594、SDZ-224-015(L-アラニンアミド N-((フェニルメトキシ)カルボニル-L-バリル-N-((1S)-3-((2,6-ジクロロベンゾイル)オキシ-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソプロピル)-[CAS]), L-709049(L-アラニンアミド、N-アセチル-L-チロシル-L-バリル-N-(2-カルボキシ-1-ホルミルエチル)-、(S)-[CAS]), TA-383(1H-イミダゾール、2-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-4,5-ジフェニル-, 一塩酸塩、シス-[CAS]), EI-1507-1(6a,12a-エポキシベンズ[a]アントラセン-1,12(2H,7H)-ジオン,3,4-ジヒドロ-3,7-ジヒドロキシ-8-メトキシ-3-メチル-[CAS]), エチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレート、EI-1941-1、TJ-114、アナキンラ(anakinra)(インターロイキン1受容体アンタゴニスト(ヒトアイソフォームx減少)、N2-L-メチオニル-[CAS]))またはその類似体または誘導

30

40

50

体である。

【0227】

17. IL-4アゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、IL-4アゴニスト(例えば、ガラティラメル(glatiramer)アセテート(L-グルタミン酸、L-アラニン、L-リジン、およびL-チロシンを有するポリマー)、酢酸(塩)[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

【0228】

18. 免疫調節剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、免疫調節剤(例えば、ピオリムス、レフルナミド、ABT-578、メチルスルファン酸3-(2-メトキシフェノキシ)-2-[[[(メチルアミノ)スルホニル]オキシ]プロピルエステル、シロリムス(sirolimus)、CCI-779(ラパマイシン42-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパノエート)[CAS])、LF-15-0195、NPC15669(L-ロイシン、N-[[[(2,7-ジメチル-9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル]-[CAS])、NPC-15670(L-ロイシン、N-[[[(4,5-ジメチル-9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル]-[CAS])、NPC-16570(4-[2-(フルオレン-9-イル)エチルオキシ-カルボニル]アミノ安息香酸)、スホスファミド(sufosfamide)(エタノール、2-[[3-(2-クロロエチル)テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン-2-イル]アミノ]-、メタンスルホネート(エステル)、P-オキシド[CAS])、トレスペリムス(tresperimus)(2-[N-[4-(3-アミノプロピルアミノ)ブチル]カルバモイルオキシ]-N-(6-グアニジノヘキシル)アセトアミド)、4-[2-(フルオレン-9-イル)エトキシカルボニルアミノ]-ベンゾ-ヒドロキサム酸、ラキニモッド(laquinimod)、PBI-1411、アザチオプリン(6-[(1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)チオ]-1H-プリン)、PBI0032、MDL-28842(9H-プリン-6-アミン、9-(5-デオキシ-5-フルオロ- -D-スレオ-ペンタ-4-エノフラノシル)-、(Z)-[CAS])、FK-788、AVE-1726、ZK-90695、ZK-90695、Ro-54864、ジデムニン-B、イリノイ(ジデムニンA、N-[1-(2-ヒドロキシ-1-オキソプロピル)-L-プロピル]-、(S)-[CAS])、SDZ-62-826(エタナミニウム、2-[[ヒドロキシ[[1-[(オクタデシルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジニル]メトキシ]ホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチル-、内部塩[CAS]、アーグリリン(argyrimin)B((4S,7S,13R,22R)-13-エチル-4-(1H-インドール-3-イルメチル)-7-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)18,22-ジメチル-16-メチル-エン-24-チア-3,6,9,12,15,18,21,26-オクタアザピシクロ[21.2.1]-ヘキサコサ-1(25),23(26)-ジエン-2,5,8,11,14,17,20-ヘプタオン[CAS])、エペロリムス(ラパマイシン、42-0-(2-ヒドロキシエチル)-[CAS])、SAR-943、L-687795、6-[(4-クロロフェニル)スルフィニル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-3-オキソ-4-ピリダジンカルボニトリル、91Y78(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリミジン-4-アミン、1- -D-リボフラノシル-[CAS])、オーラノフィン(金、(1-チオ- -D-グルコピラノース 2,3,4,6-テトラアセタート-S)(トリエチルホスフィン)-[CAS])、27-0-デメチルラパマイシン、チブレダン(tipredane)(アンドロスタ-1,4-ジエン-3-オン,17-(エチルチオ)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-17-(メチルチオ)-、(11,17)-[CAS])、AI-402、LY-178002(4-チアゾリジノン,5-[[3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル]-[CAS])、SM-8849(2-チアゾールアミン、4-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-N-メチル-[CAS])、ピセアタンノール(piceatannol)、レスベラトロール、トリアムシノロン、アセトニド(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン,9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16,17-[(1-メチルエチリデン)ビス(オキシ)]-、(11,16)-[CAS])、シクロスポリン(ciclosporin)(シクロスポリンA-[CAS])、タクロリムス(15,19-エポキシ-3H-ピリド(2,1-c)(1,4)オキサアザシクロトリコシン-1,7,20,21(4H,23H)-テトラオン,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-ヘキサデカヒドロ-5,19-ジヒドロキシ-3-(2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエテニル)-14,16-ジメトキシ-4,10,12,18-テトラメチル-8-(2-プロペニル)-、(3S-(3R*(E(1S*,3S*,4S*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*))-[CAS])、グスペリムス(ヘプタアミド、7-[(アミノイミノメチル)アミノ]-N-[2-[[4-[(3-アミノプロピル)アミノ]ブチル]アミノ]-1-ヒドロキシ-2-オキソエチル]-、(+/-)-[CAS])、チキソコルトール(tixocortol)ピバレート(プレグン-4-エン-3,20--ジオン,21-[(2,2-ジ

メチル-1-オキソプロピル)チオ]-11,17-ジヒドロキシ-, (11)-[CAS]), アレファセプト (1-92 LFA-3(抗原)免疫グロブリンG1(ヒトヒンジ-CH₂-CH₃ 1-鎖)を有する(ヒト)融合タンパク質), ディンマー(dimmer)), ハロバスタソールプロピオネート(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-,21-クロロ-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-エチル-17-(1-オキソプロポキシ)-, (6,11,16)-[CAS]), イロプロストトロメタモール(ペンタン酸, 5-[ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル)-2(1H)-ペントレニリデン]-[CAS]), ペラプロスト(1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-5-ブタン酸, 2,3,3a,8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル)-[CAS]), リメクソロン(rimexolone)(アンドロスタ-1,4-ジエン-3-オン, 11-ヒドロキシ16,17-ジメチル-17-(1-オキソプロピル)-, (11,16,17)-[CAS]), デキサメタゾン(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン, 9-フルオロ-11,17,21-トリヒドロキシ-16-メチル-, (11,16)-[CAS]), スリンダク(シス-5-フルオロ-2-メチル-1-[(p-メチルスルフィニル)ベンジリデン]インデン-3-酢酸), プログルメタシン(1H-インドール-3-酢酸, 1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-, 2-(4-(3-((4-(ベンゾイルアミノ)-5-(ジプロピルアミノ-1,5-ジオキソペンチル)オキシ)プロピル)-1-ピペラジニル)エチルエステル, (+/-)-[CAS]), アルクロメタゾンジプロピオネート(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン, 7-クロロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17,21-ビス(1-オキソプロピル)-, (7,11,16)-[CAS]), ピメクロリムス(15,19-エポキシ-3H-ピリド(2,1-c)(1,4)オキサアザシクロトリコシン-1,7,20,21(4H,23H)-テトロン, 3-(2-(4-クロロ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエテニル)-8-エチル-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-ヘキサデカヒドロ-5,19-ジヒドロキシ-14,16-ジメトキシ-4,10,12,18-テトラメチル, (3S-(3R*(E(1S*,3S*,4R*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*)))-[CAS]), ヒドロコルチゾン-17-ブチレート(プレグナ-4-エン-3,20-ジオン, 11,21-ジヒドロキシ-17-(1-オキソプロトキシ)-, (11)-[CAS]), ミトキサントロン(9,10-アントラセンジオン, 1,4-ジヒドロキシ-5,8-ビス[[2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]アミノ]-[CAS]), ミゾリピン(1H-イミダゾール-4-カルボキサミド, 5-ヒドロキシ-1-D-リボフラノシル-[CAS]), プレドニカルベート(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン, 17-[(エトキシカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-21-(1-オキソプロポキシ)-, (11)-[CAS]), ロベンザリット(安息香酸, 2-[(2-カルボキシフェニル)アミノ]-4-クロロ-[CAS]), グルカメタシン(D-グルコース, 2-[[[1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ]-2-デオキシ-[CAS]), フルオコルトロンー水和物((6)-フルオロ-16-メチルプレグナ-1,4-ジエン-11,21-ジオール-3,20-ジオン), フルオコルチンブチル(プレグナ-1,4-ジエン-21-酸, 6-フルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3,20-ジオキソ-, ブチルエステル, (6,11,16)-[CAS]), ジフルプレドネート(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン, 21-(アセチルオキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-17-(1-オキソプロトキシ)-, (6,11)-[CAS]), 二酢酸ジフルオラゾン(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン, 17,21-ビス(アセチルオキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-, (6,11,16)-[CAS]), 吉草酸デキサメタゾン(プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン, 9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16-メチル-17-[(1-オキソペンチル)オキシ]-, (11,16)-[CAS]), メチルプレドニゾン、プロピオン酸(デプロドンプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン, 11-ヒドロキシ-17-(1-オキソプロポキシ)-, (11)-[CAS]), ブシルアミン(L-システイン, N-(2-メルカプト-2-メチル-1-オキソプロピル)-[CAS]), アムシノニド(ベンゼン酢酸, 2-アミノ-3-ベンゾイル-, ナトリウム塩, ー水和物[CAS]), アセマタシン(1H-インドール-3-酢酸), 1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-, カルボキシメチルエステル[CAS]))またはその類似体または誘導体である。さらに、ラパマイシンの類似体には、タクロリムスおよびその誘導体(例えば、EP0184162B1および米国特許第6,258,823号)、ならびにエベロリムスおよびその誘導体(例えば、米国特許第5,665,772号)が含まれる。シロリムスの類似体および誘導体のさらなる代表的な例には、ABT-578および

PCT 公開公報 WO9710502,
 WO9641807, WO9635423, WO9603430, WO9600282, WO9516691,
 WO9515328, WO9507468, WO9504738, WO9504060, WO9425022,
 WO9421644, WO9418207, WO9410843, WO9409010, WO9404540,
 WO9402485, WO9402137, WO9402136, WO9325533, WO9318043,
 WO9313663, WO9311130, WO9310122, WO9304680, WO9214737, および
 WO9205179

10

において見い出される他のものが含まれる。代表的な米国特許には

米国特許第 6,342,507;
 5,985,890; 5,604,234; 5,597,715; 5,583,139; 5,563,172; 5,561,228; 5,561,137;
 5,541,193; 5,541,189; 5,534,632; 5,527,907; 5,484,799; 5,457,194; 5,457,182;
 5,362,735; 5,324,644; 5,318,895; 5,310,903; 5,310,901; 5,258,389; 5,252,732;
 5,247,076; 5,225,403; 5,221,625; 5,210,030; 5,208,241; 5,200,411; 5,198,421;
 5,147,877; 5,140,018; 5,116,756; 5,109,112; 5,093,338; および 5,091,389 号

20

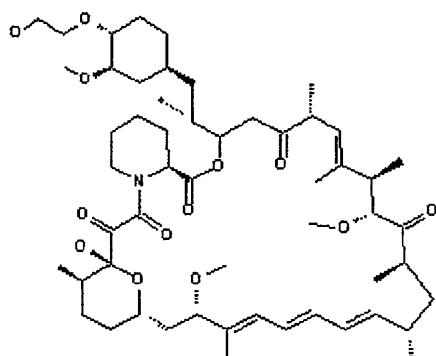
が含まれる。

【 0 2 2 9 】

シロリムス、エベロリムス、およびタクロリムスの構造は以下に提供される。

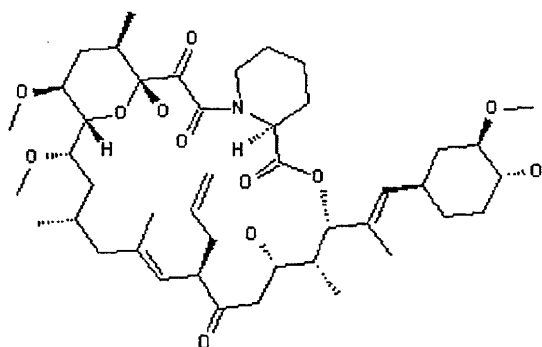
名称	コード名	会社	構造
エベロリムス	SAR-943	Novartis	以下参照
シロリムス ラパムン ラパマイシン	AY-22989 NSC-226080	Wyeth	以下参照
タクロリムス	FK506	Fujusawa	以下参照

30



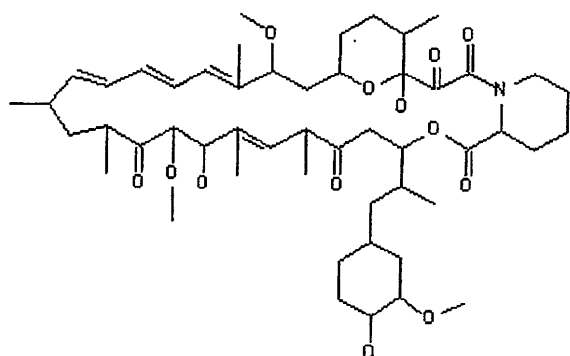
エベロリムス

10



タクロリムス

20



シロリムス

30

40

【 0 2 3 0 】

19. イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤(例えば、マイコフェノール酸モフェチル(4-ヘキセン酸,6-(1,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-5-イソベンゾフラニル)-4-メチル-,2-(4-モルホリニル)エチルエステル、(E)-[CAS])、リバルピン(1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド,1-β-D-リボフラノシル-[CAS])、チアゾフリン(4-チアゾールカルボキサミド,2-β-D-リボフラノシル-[CAS])、ピラミジン、アミノチアジアゾン、チオフェフリン、チアゾフリン)またはその類似体または誘導体である。さらなる代表的な例は以下に含まれる。

米国特許第 5,536,747;

5,807,876; 5,932,600; 6,054,472, 6,128,582; 6,344,465; 6,395,763; 6,399,773;

6,420,403; 6,479,628; 6,498,178; 6,514,979; 6,518,291; 6,541,496; 6,596,747;

6,617,323; and 6,624,184 号, 米国公報番号 2002/0040022A1,

2002/0052513A1, 2002/0055483A1, 2002/0068346A1, 2002/0111378A1,

2002/0111495A1, 2002/0123520A1, 2002/0143176A1, 2002/0147160A1,

2002/0161038A1, 2002/0173491A1, 2002/0183315A1, 2002/0193612A1,

2003/0027845A1, 2003/0068302A1, 2003/0105073A1, 2003/0130254A1,

2003/0143197A1, 2003/0144300A1, 2003/0166201A1, 2003/0181497A1,

2003/0186974A1, 2003/0186989A1, および 2003/0195202A1, ならびに

PCT 公開公報 WO 00/24725A1, WO 00/25780A1, WO 00/26197A1, WO

00/51615A1, WO 0056331A1, WO 00/73288A1, WO 01/00622A1, WO

01/66706A1, WO 01/79246A2, WO 01/81340A2, WO 01/85952A2, WO

02/16382A1, WO 02/18369A2, WO 02/51814A1, WO 02/57287A2, WO

02/57425A2, WO 02/60875A1, WO 02/60896A1, WO 02/60898A1, WO

02/68058A2, WO 03/20298A1, WO 03/37349A1, WO 03/39548A1, WO

03/45901A2, WO 03/47512A2, WO 03/53958A1, WO 03/55447A2, WO

03/59269A2, WO 03/63573A2, WO 03/87071A1, WO 90/01545A1, WO

97/40028A1, WO 97/41211A1, WO 98/40381A1, および WO 99/55663A1

10

20

【 0 2 3 1 】

20. ロイコトリエン阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ロイコトリエン阻害剤 (例えば、DTI-002 30
6、ON0-4057 (ベンゼンプロピオン酸, 2-(4-カルボキシブトキシ)-6-[[6-(4-メトキシフェ
ニル)-5-ヘキセニル]オキシ]-, (E)-[CAS]), ON0-LB-448、ピロドマスト 1,8-ナフチリジ
ン-2(1H)-オン、4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-(1-ピロリジニル)-[CAS]、Sch-40120 (ベン
ゾ[b][1,8]ナフチリジン-5(7H)-オン, 10-(3-クロロフェニル)-6,8,9,10-テトラヒドロ-[C
AS]), L-656224 (4-ベンゾフラノール, 7-クロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-メチ
ル-5-プロピル-[CAS]), MAFP (メチルアラキドニルフルオロホスホネート)、オンタゾラス
ト (2-ベンズオキサゾールアミン, N-[2-シクロヘキシル-1-(2-ピリジニル)エチル]-5-メチ
ル-, (S)-[CAS]), アメルバント (カルバミン酸, ((4-3-((4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-
メチルエチル)フェノキシ)メチル)フェニル)メトキシ)フェニル)イミノメチル)-エチルエ
ステル [CAS]), SB-201993 (安息香酸, 3-[[[6-[(1E)-2-カルボキシエテニル]-5-[[8-(4-
メトキシフェニル)オクチル]オキシ]-2-ピリジニル]メチル]チオ]メチル]-[CAS]), LY-20 40
3647 (エタノン, 1-[2-ヒドロキシ-3-プロピル-4-[4-[2-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブ
チル]-2H-テトラゾール-5-イル]ブトキシ]フェニル]-[CAS]), LY-210073, LY-223982 (ベン
ゼンプロピオン酸, 5-(3-カルボキシベンゾイル)-2-[[6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキ
セニル]オキシ]-, (E)-[CAS]), LY-293111 (安息香酸, 2-[3-[3-[(5-エチル-4'-フルオロ-2-
ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]プロポキシル]-2-フェノキシ]-[CAS]), SM-
9064 (ピロリドン, 1-[4,11-ジヒドロキシ-13-(4-メトキシフェニル)-1-オキソ5,7,9-トリ
デカトリエニル]- (E,E,E)-[CAS]), T-0757 (2,6-オクタジエンアミド, N-(4-ヒドロキシ-3,
5-ジメチルフェニル)-3,7-ジメチル-, (2E)-[CAS])) またはその類似体または誘導体である
。

50

【 0 2 3 2 】

21. MCP-1アンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、MCP-1アンタゴニスト(例えば、ニトロナプロキセン(2-ナフタレン酢酸,6-メトキシ- -メチル 4-(ニトロオキシ)ブチルエステル(S)-[CAS])、ビンダリット(Bindarit)(2-(1-ベンジリンダゾール-3-イルメトキシ)-2-メチルプロピオン酸)、1- -25ジヒドロキシピタミンD₃)またはその類似体または誘導体である。

【 0 2 3 3 】

22. MMP阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、MMP阻害剤(例えば、D-9120、ドキシサイクリン(2-ナフタセンカルボキサミド、4-(ジメチルアミノ)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,5,10,12,12a-ペンタヒドロキシ-6-メチル-1,11-ジオキソ-[4S-(4 ,4a ,5a ,5a ,6 ,12a)]-[CAS])、BB-2827、BB-1101(2S-アリル-N1-ヒドロキシ-3R-イソブチル-N4-(1S-メチルカルバモイル-2-フェニルエチル)-スクシンアミド、BB-2983、ソリマスタット(N'-[2,2-ジメチル-1(S)-[N-(2-ピリジル)カルバモイル]プロピル]-N4-ヒドロキシ-2(R)-イソブチル-3(S)-メトキシスクシンアミド)、BATIMASTAT(ブタンジアミド、N4-ヒドロキシ-N1-[2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]-2-(2-メチルプロピル)-3-[(2-チエニルチオ)メチル]-, [2R-[1(S^{*}), 2R^{*}, 3S^{*}]]-[CAS];British Bioteck,UK)、CH-138、CH-5902、D-1927、D-5410、EF-13(-リノレン酸リチウム塩)、CMT-3(2-ナフタセンカルボキサミド、1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-, (4aS,5aR,12aS)-[CAS])、MARIMASTAT(N-[2,2-ジメチル-1(S)-(N-メチルカルバモイル)プロピル]-N,3(S)-ジヒドロキシ-2(R)-イソブチルスクシンアミド、British Bioteck,UK)、TIMP'S,ONO-4817、レピマスタット(L-パニラミド、N-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ブチル)-L-ロイシル-N,3-ジメチル-[CAS])、PS-508、CH-715、ニメスリド(メタンスルホンアミド、N-(4-ニトロ-2-フェノキシフェニル)-[CAS])、ヘキサヒドロ-2-[2(R)-[1(RS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルブチル]ノナノイル]-N-(2,2,6,6-エトラメチル-4-ピペリジニル)-3(S)-ピリダジンカルボキサミド、Rs-113-080、Ro-1130830、シペマスタット(1-ピペリジンブタンアミド、 - (シクロペンチルメチル)-N-ヒドロキシ- -オキソ- [(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]-, (R, R)-[CAS])、5-(4'-ビフェニル)-5-[N-(4-ニトロフェニル)ピペラジニル]バルビツール酸、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ノルハーマン-1-カルボン酸、Ro-31-4724(L-アラニン、N-[2-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-4-メチル-1-オキソペンチル]-L-ロイシル-, エチルエステル[CAS])、プリノマスタット(3-チオモルホリンカルボキサミド、N-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-((4-(4-ピリジニルオキシ)フェニル)スルホニル)-, (3R)-[CAS]、AG-3433(1H-ピロール-3-プロパン酸、1-(4'-シアノ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-b-[[[(3S)-テトラヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-3-フラニル]アミノ]カルボニル]-, フェニルメチルエステル, (bS)-[CAS])、PNU-142769(2H-イソインドール-2-ブタナミド、1,3-ジヒドロ-N-ヒドロキシ- -[(3S)-3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-3-ピロリジニル]-1,3-ジオキソ-, (R)-[CAS]、(S)-1-[2-[[[(4,5-ジヒドロ-5-チオオキソ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]-カルボニル]アミノ]-1-オキソ-3-(ペンタフルオロフェニル)プロピル]-4-(2-ピリジニル)ピペラジン、SU-5402(1H-ピロール-3-プロパン酸、2-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]-4-メチル-[CAS])、SC-77964、PNU-171829、CGS-27023A、N-ヒドロキシ-2(R)-[(4-メトキシベンゼン-スルホニル)(4-ピコリル)アミノ]-2-(2-テトラヒドロフラニル)-アセトアミド、L-758354((1,1'-ビフェニル)-4-ヘキサノ酸、 -ブチル- -(((2,2-ジメチル-1-(メチルアミノ)カルボニル)プロピル)アミノ)カルボニル-4'-フルオロ-, (S-(R^{*}, S^{*}(R^{*})))-[CAS]、GI-155704A、CPA-926またはその類似体または誘導体である。さらなる代表的な例は以下に含まれる。

米国特許第 5,665,777; 5,985,911; 6,288,261; 5,952,320; 6,441,189; 6,235,786;
6,294,573; 6,294,539; 6,563,002; 6,071,903; 6,358,980; 5,852,213; 6,124,502;
6,160,132; 6,197,791; 6,172,057; 6,288,086; 6,342,508; 6,228,869; 5,977,408;
5,929,097; 6,498,167; 6,534,491; 6,548,524; 5,962,481; 6,197,795; 6,162,814;
6,441,023; 6,444,704; 6,462,073; 6,162,821; 6,444,639; 6,262,080; 6,486,193;
6,329,550; 6,544,980; 6,352,976; 5,968,795; 5,789,434; 5,932,763; 6,500,847;
5,925,637; 6,225,314; 5,804,581; 5,863,915; 5,859,047; 5,861,428; 5,886,043;
6,288,063; 5,939,583; 6,166,082; 5,874,473; 5,886,022; 5,932,577; 5,854,277;
5,886,024; 6,495,565; 6,642,255; 6,495,548; 6,479,502; 5,696,082; 5,700,838;
6,444,639; 6,262,080; 6,486,193; 6,329,550; 6,544,980; 6,352,976; 5,968,795;
5,789,434; 5,932,763; 6,500,847; 5,925,637; 6,225,314; 5,804,581; 5,863,915;
5,859,047; 5,861,428; 5,886,043; 6,288,063; 5,939,583; 6,166,082; 5,874,473;
5,886,022; 5,932,577; 5,854,277; 5,886,024; 6,495,565; 6,642,255; 6,495,548;
6,479,502; 5,696,082; 5,700,838; 5,861,436; 5,691,382; 5,763,621; 5,866,717;
5,902,791; 5,962,529; 6,017,889; 6,022,873; 6,022,898; 6,103,739; 6,127,427;
6,258,851; 6,310,084; 6,358,987; 5,872,152; 5,917,090; 6,124,329; 6,329,373;
6,344,457; 5,698,706; 5,872,146; 5,853,623; 6,624,144; 6,462,042; 5,981,491;
5,955,435; 6,090,840; 6,114,372; 6,566,384; 5,994,293; 6,063,786; 6,469,020;
6,118,001; 6,187,924; 6,310,088; 5,994,312; 6,180,611; 6,110,896; 6,380,253;
5,455,262; 5,470,834; 6,147,114; 6,333,324; 6,489,324; 6,362,183; 6,372,758;
6,448,250; 6,492,367; 6,380,258; 6,583,299; 5,239,078; 5,892,112; 5,773,438;
5,696,147; 6,066,662; 6,600,057; 5,990,158; 5,731,293; 6,277,876; 6,521,606;
6,168,807; 6,506,414; 6,620,813; 5,684,152; 6,451,791; 6,476,027; 6,013,649;
6,503,892; 6,420,427; 6,300,514; 6,403,644; 6,177,466; 6,569,899; 5,594,006;
6,417,229; 5,861,510; 6,156,798; 6,387,931; 6,350,907; 6,090,852; 6,458,822;
6,509,337; 6,147,061; 6,114,568; 6,118,016; 5,804,593; 5,847,153; 5,859,061;
6,194,451; 6,482,827; 6,638,952; 5,677,282; 6,365,630; 6,130,254; 6,455,569;
6,057,369; 6,576,628; 6,110,924; 6,472,396; 6,548,667; 5,618,844; 6,495,578;
6,627,411; 5,514,716; 5,256,657; 5,773,428; 6,037,472; 6,579,890; 5,932,595;
6,013,792; 6,420,415; 5,532,265; 5,691,381; 5,639,746; 5,672,598; 5,830,915;
6,630,516; 5,324,634; 6,277,061; 6,140,099; 6,455,570; 5,595,885; 6,093,398;
6,379,667; 5,641,636; 5,698,404; 6,448,058; 6,008,220; 6,265,432; 6,169,103;
6,133,304; 6,541,521; 6,624,196; 6,307,089; 6,239,288; 5,756,545; 6,020,366;
6,117,869; 6,294,674; 6,037,361; 6,399,612; 6,495,568; 6,624,177; 5,948,780;
6,620,835; 6,284,513; 5,977,141; 6,153,612; 6,297,247; 6,559,142; 6,555,535;
6,350,885; 5,627,206; 5,665,764; 5,958,972; 6,420,408; 6,492,422; 6,340,709;
6,022,948; 6,274,703; 6,294,694; 6,531,499; 6,465,508; 6,437,177; 6,376,665;
5,268,384; 5,183,900; 5,189,178; 6,511,993; 6,617,354; 6,331,563; 5,962,466;
5,861,427; 5,830,869; 6,087,359 号

10

20

30

40

23. NF B阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、NF B阻害剤(例えば、Celgene(SP100030、SP100207、SP100393)、AVE-0545、Oxi-104(ベンズアミド、4-アミノ-3-クロロ-N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-[CAS])、デキシリポタム(dexlipotam)、INDRA、R-フルーピプロフェン(flurbiprofen)([1,1'-ビフェニル]-4-酢酸、2-フルオロ-メチル)、SP100030(2-クロロ-N-[3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド)、AVE0545、Viatris、AVE-0547、Bay 11-7082、Bay 11-7085、15デオキシ-プロスタシルアンジンJ2、ボルテゾミブ(ボロン酸、[(1R)-3-メチル-1-[[(2S)-1-オキソ-3-フェニル-2-[(ピラジニルカルボニル)アミノ]プロピル]アミノ]ブチル]-[CAS]またはその類似体または誘導体である。

10

【0235】

24. NOアゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、NOアゴニスト(例えば、NCX-4016(安息香酸、2-(アセチルオキシ)-,3-((ニトロオキシ)メチル)フェニルエステル[CAS]、NCX-2216、L-アルギニンまたはその類似体または誘導体である。

【0236】

25. P38 MAPキナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、P38 MAPキナーゼ阻害剤

(例えば、VX-745 (Vertex Pharmaceuticals, Inc.,

20

Cambridge, MA), GW-2286, SK86002, CGP-52411, BIRB-798, SB220025, RO-320-1195, RWJ-67657, RWJ-68354, SCIO-469, SCIO-323, AMG-548, CMC-146, SD-31145, CC-8866, Ro-320-1195, Roche (3853,4507, 6145, 8464,0945, 6257, 3391, 3470, 1151634,5274, 5161, 4194, 1195), BIX 983 (Boehringer Ingelheim)

、PD-98059(4H-1-ベンゾピラン-4-オン,2-(2-アミノ-3-メトキシフェニル)-[CAS])、CGH-2466、ドラマピモッド(dramapimod)、SB-203580(ピリジン,4-[5-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル]-[CAS])、SB-220025((5-(2-アミノ-4-ピリジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ピペリジニル)イミダゾール))、SB-281832、PD169316、SB202190またはその類似体または誘導体である。さらなる代表的な例は以下に含まれる。

30

米国特許第 6,300,347;

6,316,464; 6,316,466; 6,376,527; 6,444,696; 6,479,507; 6,509,361; 6,579,874;

および 6,630,485 号, 米国公報番号 2001/0044538A1; 2002/0013354A1;

2002/0049220A1; 2002/0103245A1; 2002/0151491A1; 2002/0156114A1;

2003/0018051A1; 2003/0073832A1; 2003/0130257A1; 2003/0130273A1;

2003/0130319A1; 2003/0139388A1; 2003/0139462A1; 2003/0149031A1;

2003/0166647A1; および 2003/0181411A1; ならびに PCT 公開公報 WO

00/63204A2, WO 01/21591A1, WO 01/35959A1, WO 01/74811A2, WO

02/18379A2, WO 02/064594A2, WO 02/083622A2, WO 02/094842A2, WO

02/096426A1, WO 02/101015A2, WO 02/103000A2, WO 03/008413A1, WO

03/016248A2, WO 03/020715A1, WO 03/024899A2, WO 03/031431A1, WO

03/040103A1, WO 03/053940A1, WO 03/053941A2, WO 03/063799A2, WO

03/079986A2, WO 03/080024A2, WO 03/082287A1, WO 97/44467A1, WO

99/01449A1, および WO 99/58523A1

10

20

【 0 2 3 7 】

26. ホスホジエステラーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、C DP-840(ピリジン, 4-[(2R)-2-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-フェニルエチル]-[CAS]), CH-3697、CT-2820、D-22888(イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-6(5H)-オン, 9-エチル-2-メトキシ-7-メチル-5-プロピル-[CAS]), D-4418(8-エトキシキノリン-5-[N-(2,5-ジクロロピリジン-3-イル)]カルボキサミド)、1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,6-ジクロロ-4-ピリジル)エタノンオキシム、D-4396、ON 0-6126、CDC-998、CDC-801、V-11294A(3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンジル]-6-(エチルアミノ)-8-イソプロピル-3H-プリン塩酸塩)、S,S'-メチレン-ビス(2-(8-シクロプロピル-3-プロピル-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2-チオ-3H-プリン))四塩酸塩、ロリブラム(2-ピロリジノン, 4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-[CAS])、CP-293121、CP-353164(5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド)、オキサグレレート(6-フタラジンカルボン酸, 3,4-ジヒドロ-1-(ヒドロキシメチル)-5,7-ジメチル-4-オキソ, エチルエステル[CAS]), PD-168787、イブジラスト(1-プロパノン, 2-メチル-1-[2-(1-メチルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-[CAS])、オキサグレレート(6-フタラジンカルボン酸, 3,4-ジヒドロ-1-(ヒドロキシメチル)-5,7-ジメチル-4-オキソ, エチルエステル[CAS])、グリセオ酸(griseolic acid)(-L-タロ-オクト-4-エノフラヌロン酸), 1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,6-アンヒドロ-6-C-カルボキシ-1,5-ジデオキシ-[CAS]、KW-4490、KS-506、T-440、ロフルミラスト(ベンズアミド, 3-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-(ジフルオロメトキシ)-[CAS])、ロリブラム、ミルリノン、トリフルシナル(安息香酸, 2-(アセチルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)-[CAS])、アナグレリド塩酸塩(イミダゾ[2,1-b]キナゾリン-2(3H)-オン, 6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロ-, 一塩酸塩[CAS])、シロスタゾール(2(1H)-キノリノン, 6-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)プトキシ]-3,4-ジヒドロ-[CAS])、プロペントフィリン(1H-プリン-2,6-ジオン, 3,7-ジヒドロ-3-メチル-1-(5-オキソヘキシル)-7-プロピル-[CAS])、クエン酸シルディナフィル(ピペラジン, 1-((3-(4,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル)スルホニル)-4-メチル, 2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボキシレート-(1:1)[CAS])

30

40

50

、タダラフィル(ピラジノ(1',2':1,6)ピリド(3,4-b)インドール1,4-ジオン,6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-, (6R-トランス)[CAS])、バーデナフィル(ピペラジン,1-(3-(1,4-ジヒドロ-5-メチル(-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ(5,1-f))(1,2,4)-トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル)スルホニル)-4-エチル-[CAS]、ミルリノン([3,4'-ビピリジン]-5-カルボニトリル,1,6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-[CAS])、エノキシモン(2H-イミダゾール-2-オン,1,3-ジヒドロ-4-メチル-5-[4-(メチルチオ)ベンゾイル]-[CAS]、スレオフィリン(1H-プリン-2,6-ジオン,3,7-ジヒドロ-1,3-ジメチル-[CAS])、イブジラスト(1-プロパノン,2-メチル-1-[2-(1-メチルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-[CAS])、アミノフィリン(1H-プリン-2,6-ジオン,3,7-ジヒドロ-1,3-ジメチル-,化合物、1,2-エタンジアミンを有する(2:1)-[CAS])、アセブロフィリン(7H-プリン-7-酢酸,1,2,3,6-テトラヒドロ-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-,化合物、トランス4-[[2-アミノ-3,5-ジブromoフェニル)メチル]アミノ]シクロヘキサノール(1:1)[CAS])、プラフィブリド(プロパンアミド,2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-N-[[4-(モルホリニルメチル)アミノ]カルボニル]-[CAS]、ロプリノン塩酸塩(3-ピリジンカルボニトリル,1,2-ジヒドロ-5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-6-メチル-2-オキソ-,一塩酸塩-[CAS])、ホスホサル(安息香酸,2-(ホスホノオキシ)-[CAS]、アムリノン([3,4'-ビピリジン]-6(1H)-オン,5-アミノ-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

10

【0238】

27. TGF 阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、TGF 阻害剤(例えば、マンノース-6-リン酸、LF-984、タモキシフェン(エタンアミン,2-[4-(1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N,N-ジメチル-, (Z)-[CAS]、トラニラスト)またはその類似体または誘導体である。

20

【0239】

28. トロンボキサンA2アンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、トロンボキサンA2アンタゴニスト(例えば、CGS-22652(3-ピリジンヘプタン酸, . . . -[4-[[4-(クロロフェニル)スルホニル]アミノ]ブチル]-, (+/-)-[CAS])、オザグレール(2-プロペン酸,3-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-, (E)-[CAS])、アルガトロバン(2-ピペリジンカルボン酸,1-[5-[(アミノイミノメチル)アミノ]-1-オキソ-2-[[1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-8-キノリニル)スルホニル]アミノ]ペンチル]-4-メチル-[CAS])、ラマトロバン(9H-カルバゾール-9-プロパン酸,3-[[4-(フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-, (R)-[CAS])、トラセミド(3-ピリジンスルホンアミド,N-[[1-(メチルエチル)アミノ]カルボニル]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-[CAS]、リノール酸((Z,Z,Z)-6,9,12-オクタデカトリエン酸[CAS]、セラトロダスト(ベンゼンヘプタン酸, -(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソ-1,4-シクロヘキサジエン-1-イル)-, (+/-)-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

30

【0240】

29. TNFaアンタゴニスト/TACE阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、TNFaアンタゴニスト/TACE阻害剤(例えば、Celgene(CC10037、CC-11049、CC-10004、CC10083)、E-5531(2-デオキシ-6-0-[2-デオキシ-3-0-[3(R)-[5(Z)-ドデセノイル]-デシル]-6-0-メチル-2-(3-オキソテトラデカナミド)-4-0-ホスホノ-D-グルコピラノシル]-3-0-[3(R)-ヒドロキシデシル]-2-(3-オキソテトラデカナミド)-D-グルコピラノース-1-0-ホスフェート)、AZD-4717、グリコホスホベプチカル、UR-12715(安息香酸,2-ヒドロキシ-5-[[4-[3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール[4,5-c]ピリジン-1-イル]メチル]-1-ピペリジニル]-3-オキソ-1-フェニル-1-プロペニル]フェニル]アゾ](Z)[CAS])、PMS-601、AM-87、キシロアデノシン(9H-プリン-6-アミン,9-D-キシロフランノシル-[CAS])、RDP-58、RDP-59、BB2275、ベンズイダミン、E-3330(ウンデカン酸,2-[(4,5-ジメトキシ-2-メチル-3,6-ジオキソ-1,4-シクロヘキサジエン-1-イル)メチレン]-, (E)-[CAS])、N-[D,L-2-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-4-メチルペンタノイル]-L-3-(2'-ナフチル)アラニル-L-アラニン、2-アミノエチルアミド、CP-564959

40

50

、MLN-608、SPC-839、ENMD-0997、Sch-23863((2-[10,11-ジヒドロ-5-エトキシ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-S-イル]-N,N-ジメチル-エタンアミン)、SH-636、PKF-241-466、PKF-242-484、TNF-484A、シロミラスト(シス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸)、GW-3333、GW-4459、BMS-561392、AM-87、クロリクロメン(酢酸、[[8-クロロ-3-[[2-(ジエチルアミノ)エチル-4-メチル-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]オキシ]-,エチルエステル[CAS]]、サリドマイド(1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン,2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-[CAS]、ベスナリノン(ピペラジン,1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-6-キノリニル)-[CAS])、インフリキシマブ、レンチナン、エタナーセプト(1-235-腫瘍壊死因子受容体(ヒト)融合タンパク質、236-467-免疫グロブリンG1(ヒト 1鎖Fcフラグメント)[CAS]、ジアセレイン(2-アントラセンカルボン酸,4,5-ビス(アセチルオキシ)-9,10-ジヒドロ-9,10-ジオキソ-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

10

【0241】

30. チロシンキナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、SKI-606、ER-068224、SD-208、N-(6-ベンゾチアゾリル)-4-(2-(1-ピペラジニル)ピリド-5-イル)-2-ピリミジンアミン、セラストール(24,25,26-トリノロレアナ(trinoroleana)-1(10),3,5,7-テトラエン)-29-酸,3-ヒドロキシ-9,13-ジメチル-2-オキソ-, (9,13,14,20)-[CAS]、CP-127374(ゲルダナマイシン,17-デメトキシ-17-(2-プロペニルアミノ)-[CAS])、CP-564959、PD-171026、CGP-52411(1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン,4,5-ビス(フェニルアミノ)-[CAS])、CGP-53716(ベンズアミド,N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル]アミノ]フェニル-[CAS])、イマチニブ(4-((メチル-1-ピペラジニル)メチル)-N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル]アミノ]-フェニル]ベンズアミドメタンスルホネート)、NVP-AAK980-NX、KF-250706(13-クロロ,5(R),6(S)-エポキシ-14,16-ジヒドロキシ-11-(ヒドロイミノ)-3(R)-メチル-3,4,5,6,11,12-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズオキサシクロテトラデシン-1-オン)、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、ゲニステイン)またはその類似体または誘導体である。

20

【0242】

31. ビトロネクチン阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ビトロネクチン阻害剤(例えば、0-[9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-4-[(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)ヒドラゾノ]-8-ベンズ(e)アズレニル]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-DL-ホモセリン2,3-ジヒドロキシプロピルエステル,(2S)-ベンゾイルカルボニルアミノ-3-[2-((4S)-(3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-プロピル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-アセチルアミノ]-プロピオネート、Sch-221153、S-836、SC-68448(-[[2-2[[[3-[(アミノイミノメチル)アミノ]-フェニル]カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3,5-ジクロロベンゼンプロピオン酸)、SD-7784、S-247)またはその類似体または誘導体である。

30

【0243】

32. 線維芽細胞増殖因子阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、線維芽細胞増殖因子阻害剤(例えば、CT-052923([(2H-ベンゾ[d]1,3-ジオキサラン-5-メチル)アミノ][4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジニル]メタン-1-チオン)またはその類似体または誘導体である。

40

【0244】

33. プロテインキナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、プロテインキナーゼ阻害剤(例えば、KP-0201448、NPC15437(ヘキサナムイド,2,6-ジアミノ-N-[[1-(1-オキソトリデシル)-2-ピペリジニル]メチル]-[CAS])、ファスジル(1H-1,4-ジアゼピン,ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニル)スルホニル)-[CAS])、ミドスタウリン(ベンズアミド,N-(2,3,10,11,12,13-ヘキサ

50

ヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドール[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-11-イル)-N-メチル-, (9,10,11,13)-[CAS]), ファスジル(1H-1,4-ジアゼピン,ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

【0245】

34. PDGF受容体キナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、PDGF受容体キナーゼ阻害剤(例えば、RPR-127963E)またはその類似体または誘導体である。

【0246】

35. 内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤(例えば、CEP-7055、SU-0879((E)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(アミノチオカルボニル)アクリロニトリル、BIBF-1000)またはその類似体または誘導体である。

【0247】

36. レチノイン酸受容体アンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、レチノイン酸受容体アンタゴニスト(例えば、エタロテン(Ro-15-1570)(ナフタレン,6-[2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-1-メチルエテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-, (E)-[CAS]), (2E,4E)-3-メチル-5-(2-((E)-2-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エテニル)-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4-ペンタジエン酸、トコレチネート(レチノイン酸,3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル-2H-1-ベンゾピラン-6-イルエステル,[2R⁺(4R⁺,8R⁺)-(±)-[CAS]), アリレノイン(レチノイン酸,シス-9,トランス-13-[CAS]), ベキサロテン(安息香酸,4-(1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)エテニル)-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

【0248】

37. 血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤(例えば、レフルノミド(4-イソキサゾールカルボキサミド,5-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

【0249】

38. フィブリノーゲンアンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、フィブリノーゲンアンタゴニスト(例えば、ピコタミド(1,3-ベンゼンジカルボキサミド,4-メトキシ-N,N'-ビス(3-ピリジニルメチル)-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

【0250】

39. 抗真菌剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、抗真菌剤(例えば、ミコナゾール、スルコニゾール、パーセノリド(parthenolide)、ロスコニチン、ナイスタチン、イソコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、イミダゾール、イトラコナゾール、テルピナフィン、エロナゾール、ピフォナゾール、クロトリマゾール、コナゾール、テルコナゾール(ピペラジン,1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル-4-(1-メチルエチル)-,シス-[CAS]), イソコナゾール(1-[2-(2,6-ジクロロベンゾイルオキシ)-2-(2-,4-ジクロロフェニル)エチル]), グリセオフルビン(スピロ[ベンゾフラン-2(3H),1'-[2]シクロヘキサン]-3,4'-ジオン,7-クロロ-2',4,6-トリメトキシ-6'メチル-, (1'S-トランス)-[CAS]), ピフォナゾール(1H-イミダゾール,1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルフェニルメチル-[CAS]), エコナゾールニトレート(1-[2-[(4-クロロフェニル)メトキシ]-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾールニトレート)、クロコナゾール(1H-イミダゾール,1-[1-[2-[(3-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]エテニル]-[CAS]), セルタコナゾール(1H-イミダゾール,1-[2-[(7-ク

10

20

30

40

50

ロロベンゾ[b]チエン-3-イル)メトキシ]-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-[CAS]、オモコナゾール(1H-イミダゾール,1-[2-[2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ]-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルエテニル]-, (Z)-[CAS]、フルトリザノール(1H-イミダゾール,1-[(2-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)フェニルメチル]-[CAS]、フルコナゾール(1H-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール, - (2,4-ジフルオロフェニル)- - (1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-[CAS]、ネチコナゾール(1H-イミダゾール,1-[2-(メチルチオ)-1-[2-(ペンチルオキシ)フェニル]エテニル]-, -塩酸塩, (E)-[CAS]、プトコナゾール(1H-イミダゾール,1-[4-(4-クロロフェニル)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)チオ]ブチル]-, (+/-)-[CAS]、クロトリマゾール(1-[(2-クロロフェニル)ジフェニルメチル]-1H-イミダゾール)またはその類似体または誘導体である。

10

【0251】

40. ビスホスホネート

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ビスホスホネート(例えば、クロドロネート、アレンドロネート、パミドロネート、ゾレドロネート、エチドロネート)またはその類似体または誘導体である。

【0252】

41. ホスホリパーゼA1阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ホスホリパーゼA1阻害剤(例えば、ロテブレドノール エタボネート(アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸,17-[(エトキシカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-3-オキソ-,クロロメチルエステル,(11,17)-[CAS])またはその類似体または誘導体である。

20

【0253】

42. ヒスタミンH1/H2/H3受容体アンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ヒスタミンH1/H2/H3受容体アンタゴニスト(例えば、ラニチジン(1,1-エテンジアミン,N-[2-[[[5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-フラニル]メチル]チオ]エチル]-N'-メチル-2-ニトロ-[CAS]、ニペロチジン(N-[2-[[[5-[(ジメチルアミノ)メチル]フルフリル]チオ]エチル]-2-ニトロ-N'-ピペロニル-1,1-エテンジアミン)、ファモチジン(プロパンイミドアミド,3-[[[2-(アミノイミノメチル)アミノ]-4-チアゾリル]メチル]チオ]-N-(アミノスルホニル)-[CAS]、ロキシタジンアセテートHCl(アセトアミド,2-(アセチルオキシ)-N-[3-[3-(1-ピペリジニルメチル)フェノキシ]プロピル]-, -塩酸塩[CAS]、ラフチジン(アセトアミド,2-[(2-フラニルメチル)スルフィニル]-N-[4-[[[4-(1-ピペリジニルメチル)-2-ピリジニル]オキシ]-2-ブテニル]-, (Z)-[CAS]、ニザタジン(1,1-エテンジアミン,N-[2-[[[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-チアゾリル]メチル]チオ]エチル]-N'-メチル-2-ニトロ-[CAS]、エプロチジン(ベンゼンスルホンアミド,N-[2-[[[2-[(アミノイミノメチル)アミノ]-4-チアゾリル]メチル]チオ]エチル]アミノ]メチレン]-4-ブromo-[CAS]、ルパタジン(5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2b]ピリジン,8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-[1-[(5-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニリデン]-,三塩酸塩-[CAS]、フェキソフェナジンHCl(ベンゼン酢酸,4-[1-ヒドロキシ-4-[1-ヒドロキシ-4-[4(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジニル]ブチル]-, -ジメチル-,塩酸塩[CAS])またはその類似体または誘導体である。

30

40

【0254】

43. マクロライド系抗生物質

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、マクロライド系抗生物質(例えば、ジリスロマイシン(エリスロマイシン,9-デオキソ-11-デオキシ-9,11-[イミノ[2-(2-メトキシエトキシ)エチリデン]オキシ]-, [9S(R)]-[CAS]、フルリスロマイシン エチルスクシネート(エリスロマイシン,8-フルオロ-モノ(エチルブタンジオエート)(エステル)-[CAS]、エリスロマイシン スチノプレート(エリスロマイシン,2'-プロパノエート,化合物, N-アセチル-L-システインを伴う(1:1)[CAS]、クラリスロマイシン(エリスロマイシン,6-O-メチル-[CAS]、アジスロマイシン(9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシン-A)、テイリスロマイシン(3-De((2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-Oメチル- -L-リボ-ヘキ

50

サピラノシル)オキシ)-11,12-ジデオキシ-6-0-メチル-3-オキソ-12,11-(オキシカルボニル((4-(4-(3-ピリジニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)イミノ))-[CAS]、ロキシスロマイシン(エリスロマイシン,9-[0-[(2-メトキシエトキシ)メチル]オキシム])[CAS]、ロキタマイシン(ロイコマイシンV,4B-ブタノエート 3B-プロパノエート[CAS])、RV-11(エリスロマイシン モノプロピオネート メルカプトスクシネート)、ミデカマイシン アセテート(ロイコマイシンV,3B,9-ジアセテート 3.4B-ジプロピオネート[CAS])、ジョサマイシン(ロイコマイシンV,3-アセテート 4B-(3-メチルブタノエート)[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

【0255】

44. GPIIb IIIa受容体アンタゴニスト

10

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、GPIIb IIIa受容体アンタゴニスト(例えば、チロフィバン塩酸塩(L-チロシン、N-(ブチルスルホニル)-0-[4-(4-ピペリジニル)ブチル]-一塩酸塩-[CAS])、エピチフィバチド(L-システインアミド,N6-(アミノイミノメチル)-N2-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-L-リシルグリシル-L- -アスパルチル-L-トリプトフィル-L-プロリル-,サイクリック(1->6)-ジスルフィド[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

【0256】

45. エンドセリン受容体アンタゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えば、ボセンタン(ベンゼンスルホンアミド,4-(1,1-ジメチルエチル)-N-[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)[2,2'-ビピリミジン]-4-イル]-[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

20

【0257】

46. ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト(例えば、ゲムフィブロジル(ペンタン酸,5-(2,5-ジメチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-[CAS])、フェノフィブレート(プロパン酸,2-[4(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチル-,1-メチルエーテルエステル[CAS])、シプリフィブレート(プロパン酸,2-[4-(2,2-ジクロロシクロプロピル)フェノキシ]-2-メチル-[CAS])、ロジグリタゾン(rosiglitazone)マレエート(2,4-チアゾリジンジオン,5-((4-(2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ)フェニル)メチル)-,(Z)-2-ブテンジオエート(1:1)[CAS]、ピオグリタゾン塩酸塩(2,4-チアゾリジンジオン,5-[[4-[2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ]フェニル]メチル]-,一塩酸塩(+/-)-[CAS]、エトフィリンクロフェブレート(プロパン酸,2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-,2-(1,2,3,6-テトラヒドロ-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7H-プリン-7-イル)エチルエステル[CAS]、エトフィブレート(3-ピリジンカルボン酸,2-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-1-オキソプロポキシ]エチルエステル [CAS])、クリノフィブレート(ブタン酸,2,2'-[シクロヘキシリデンビス(4,1-フェニレンオキシ)ビス[2-メチル-]][CAS])、ペンザフィブレート(プロパン酸,2-[4-[2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル]フェノキシ]-2-メチル-[CAS])、ビニフィブレート(3-ピリジンカルボン酸,2-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-1-オキソプロポキシ]-1,3-プロパンジイルエステル[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

30

40

【0258】

47. エストロゲン受容体因子

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、エストロゲン受容体因子(例えば、エストラジオール、17- -エストラジオール)またはその類似体または誘導体である。

【0259】

48. ソマトスタチン類似体

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、ソマトスタチン類似体(例えば、アンギオペプチン、ランレチド、オクトレオチド)またはその類似体または誘導体である。

【0260】

50

49. JNK(Junキナーゼ)阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、JNKキナーゼ阻害剤(例えば、Celgene(SP 600125、SPC105、SPC23105)、AS-602801(Serono))またはその類似体または誘導体である。

【0261】

50. メラノコルチン類似体

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、メラノコルチン類似体(例えば、HP228)またはその類似体または誘導体である。

【0262】

51. RAFキナーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、RAFキナーゼ阻害剤(例えば、BAY-43-9006(N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)ウエア)またはその類似体または誘導体である。

【0263】

52. リシルヒドロキシラーゼ阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、リシルヒドロキシラーゼ阻害剤(例えば、ミノキシジル)またはその類似体または誘導体である。

【0264】

53. IKK 1/2 阻害剤

別の態様において、薬学的に活性な化合物は、IKK 1/2阻害剤(例えば、BMS-345541、S 20 PC839)、またはその類似体または誘導体である。

【0265】

製剤の中にまたは製剤に対しての線維症阻害剤の組み込みに加えて、別の生物学的に活性な薬剤、例えば、抗炎症剤(例えば、デキサメタゾンもしくはアスピリン)、抗血栓剤(例えば、ヘパリン、ヘパリン複合体、疎水性ヘパリン誘導体、アスピリン、もしくはジピリダモール)、および/または抗生物質(例えば、アモキシリン、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、アモキシシリン-クラブラネート、セプロジル、セフロキシム、セフポドキシム、もしくはセフジニル)が製剤の中にまたは製剤に対して組み込まれ得る。

【0266】

任意の組成物特性およびパッケージング

1つの局面において、本発明の組成物には、組成物を保存するため、および/または組成物中での細菌増殖を阻害するための有効量で存在する、1種または複数の保存剤または静菌剤(例えば、三臭化フェノラートビスマス、メチルヒドロキシベンゾエート、バシトラシン、エチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、エリスロマイシン、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロライドなど)が含まれる。保存剤の例には、パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが含まれる。1つの局面において、本発明の組成物は1種または複数の抗菌剤(殺菌剤としても知られる)を含む。

【0267】

1つの局面において、本発明の組成物は、有効量で存在する1種または複数の抗酸化剤を含む。抗酸化剤の例には、亜硫酸塩剤、 α -トコフェロール、およびアスコルビン酸が含まれる。

【0268】

1つの局面において、本発明の組成物は、有効量で存在して組成物(例えば、ゲル)の観察可能な着色をもたらす1種または複数の着色剤(色素ともいわれる)を含む。着色剤の例には、食品に適した色素(例えば、F.D. & C.色素として知られるもの、ならびに天然の着色料(例えば、グレープ果皮抽出物、ビートレッド粉末、 β -カロテン、アナトー、カルミン、ターメリック、パプリカなど)が挙げられる。

【0269】

10

20

30

40

50

1つの局面において、本発明の化合物および組成物は滅菌されている。多くの医薬品が滅菌状態で製造され、この判断基準はUSP XXII<1211>によって規定されている。ここで、「USP」という用語はU.S.薬局方をいう(www.usp.org, Rockville, MDを参照されたい)。この態様における滅菌は、産業界において容認され、かつUSP XXII<1211>において列挙される多数の手段によって達成されることができ、これには、ガス滅菌、電離放射線、または適切な場合、濾過が含まれる。滅菌は、USP XXII<1211>においてまた規定される無菌加工と呼ばれるものによって維持され得る。ガス滅菌のために使用される許容されるガスにはエチレンオキシドが含まれる。電離放射線法のために使用される許容される放射線の型には、例えばコバルト60線源および電子ビームからの線が含まれる。線照射の代表的な線量は2.5Mradである。濾過は、適切な孔径(例えば0.22 μm)および適切な材料、例えば、ポリテトラフルオロエチレン(例えば、Dupont De Nemours and Company, Wilmington, DEからのTEFLON)のフィルターを使用して達成され得る。

10

【0270】

別の局面において、本発明の組成物は、それらの意図された目的(すなわち、薬学的組成物)のために使用されることを可能にする容器中に含まれる。重要である容器の特性は、構成媒体(例えば、水または他の水性媒体(例えば、生理食塩水)など)の付加を可能にする空き空間の体積、光エネルギーを妨害して容器中の組成物の損傷を保護するための許容される光透過特性(USP XXII<661>を参照されたい)、容器材料中の抽出物の許容される限界(USP XXIIを参照されたい)、湿度(USP XXII<671>を参照されたい)または酸素についての許容される障壁能力である。酸素透過の場合において、これは、容器中に陽圧の不活性ガス(例えば、高純度窒素または不活性ガス(例えばアルゴン))を含むことによって制御され得る。

20

【0271】

医薬品のための容器を製造するために使用される代表的な材料には、USPタイプI~IIIおよびタイプNPガラス(USP XXII<661>を参照されたい)、ポリエチレン、テフロン、シリコン、およびグレープチルゴムが含まれる。非経口剤のために、USPタイプI~IIIガラスおよびポリエチレンが好ましい。

【0272】

組成物への生物学的に活性な薬剤の組み込み

生物学的に活性な薬剤は、組成物に直接的に組み込まれ得るか、またはこれらは第2の担体に組み込まれ得る。生物学的に活性な薬剤の直接的組み込みのために、薬剤は、組成物の合成ポリマーの活性化された官能基と反応し得る、求核基を含んでもよいし、含まなくてもよい。生物学的に活性な薬剤は、固体として活性化ポリマーとともに組み込まれ得るか、活性化ポリマーを可溶化するために使用され得る酸性緩衝溶液に組み込まれ得るか、塩基性溶液に組み込まれることができ、次いでその溶液が反応時間を増加するように活性化ポリマーと混合される。別の態様において、これらの方法の組み合わせもまた、生物学的に活性な薬剤を組成物に組み込むために使用され得る。別の態様において、生物学的に活性な薬剤は、活性化ポリマーの適用の前に、同時に、またはその後に適用され得る。生物学的に活性な薬剤上の適切な求核基の存在は、生物学的に活性な薬剤が化学結合によって最終的な組成物に組み込まれることを可能にする。単一の生物学的に活性な薬剤は、組成物に直接的に組み込まれ得るか、または生物学的に活性な薬剤の組み合わせは、上記の可能なアプローチのいずれかを使用して組成物中に組み込まれ得る。

30

40

【0273】

第2の担体の使用を介する組成物への生物学的に活性な薬剤の取り込みのために、生物学的に活性な薬剤は、第2の担体への共有結合、物理的包接、吸着、静電的相互作用、疎水性相互作用、分配効果、第2の担体中での沈殿、またはこれらの相互作用力の組み合わせによって、第2の担体に組み込まれ得る。生物学的に活性な薬剤/第2の担体組成物は、次いで、組成物に直接的に組み込まれ得る。これらの生物学的に活性な薬剤を組み込むために使用され得る第2の担体には、粒子、マイクロ粒子、ナノ粒子、ナノクリスタル、ミクロスフェア、ナノスフェア、リポソーム、ミセル、エマルジョン、マイクロエマルジョ

50

ン、分散物、封入複合体、非イオン性界面活性剤ベシクル(NISV)、ニオソーム、プロニオソーム、コクレエート、免疫刺激複合体(ISCOR)、および結合複合体が含まれる。1つの態様において、マイクロ粒子、ナノ粒子、またはミクロスフェアは、以下のモノマー:D-ラクチド、L-ラクチド、D,L-ラクチド、グリコリド、 γ -カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサン-2-オン、または1,5-ジオキセパン-2-オンからの1つまたは複数の残基単位を含むポリマーおよびコポリマーを使用して調製され得る。別の態様において、マイクロ粒子、ナノ粒子、またはミクロスフェアは、A-B、A-B-A、またはB-A-Bのブロックコポリマーを使用して調製され得る(式中、Aはポリ(アルキレンオキシド)(例えば、ポリ(エチレングリコール))、ポリ(プロピレングリコール)、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのコポリマー、またはそのモノアルキルエーテルであり、かつBは分解可能なポリエステル、例えば、モノマー:D-ラクチド、L-ラクチド、D,L-ラクチド、グリコリド、 γ -カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサン-2-オン、または1,5-ジオキセパン-2-オンの1種または複数の残基単位を含むポリマーおよびコポリマーである)。ミセルは、低分子界面活性剤(例えば、SDS)またはポリマー性組成物(例えば、PLURONICS F127、PLURONICS F68)、A-B、A-B-A、またはB-A-Bのブロックコポリマー(式中、Aはポリ(アルキレンオキシド)(例えば、ポリ(エチレングリコール))、ポリ(プロピレングリコール)、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのコポリマー、またはそのモノアルキルエーテルであり、かつBは分解可能なポリエステル、例えば、モノマーD-ラクチド、L-ラクチド、D,L-ラクチド、グリコリド、 γ -カプロラクトン、トリメチレンカーボネート、1,4-ジオキサン-2-オン、または1,5-ジオキセパン-2-オンの残基単位の1種または複数を含むポリマーおよびコポリマーである)を使用して調製され得る。アルブミン、アルギン酸、ゼラチン、デンプン、コラーゲン、キトサン、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(ホスファジン)もまた、これらの第2の担体を調製するために使用され得る。リポソーム組成物は、ホスファチジルコリン、コレステロール、ホスファチジルエタノールアミン、ならびに市販されている脂質のいずれか(例えば、Avanti Polar Lipidsから使用可能な脂質)を含み得る。非ポリマー性化合物(例えば、スクロース誘導体(例えば、スクロースアセタートイソブチレート、スクロースオレエート);ステロール(例えば、コレステロール、ステイグマステロール、 β -シトステロール、およびエストラジオール);コレステリルエステル(例えば、コレステリルステアレート); C_{12} - C_{24} 脂肪酸(例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、ペヘン酸、およびリグノセリン酸); C_{18} - C_{36} モノ、ジ、およびトリアシルグリセリド(例えば、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノリノレエート、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノドコサノエート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノジセノエート、グリセリルジパルミテート、グリセリルジドコサノエート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジデセノエート、グリセリルトリドコサノエート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリルトリデセノエート、グリセロールトリステアレートおよびこれらの混合物);スクロース脂肪酸エステル(例えば、スクロースジステアレートおよびスクロースパルミテート);ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノパルミテート、およびソルビタントリステアレート); C_{16} - C_{18} 脂肪酸アルコール(例えば、セチルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール、およびセトステアリルアルコール);脂肪アルコールおよび脂肪酸のエステル(例えば、セチルパルミテートおよびセテアリルパルミテート);脂肪酸の無水物(例えば、ステアリックアンヒドライド);リン脂質(ホスファチジルコリン(レシチン)、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジイノシトール、およびそれらのリゾ誘導体を含む);スフィンゴシンおよびその誘導体;スフィンゴミエリン(例えば、ステアリルスフィンゴミエリン、パルミトイルスフィンゴミエリン、およびトリコサニルスフィンゴミエリン);セラミド(例えば、ステアリルセラミドおよびパルミトイルセラミド;グリコスフィンゴ脂質;ラノリンおよびラノリンアルコール、リン酸カルシウムなど)もまた、第2の担体組成物の一部として使用され得る。

【0274】

10

20

30

40

50

生物学的に活性な薬剤/第2の担体は、固体として活性化ポリマーとともに組み込まれ得るか、活性化ポリマーを可溶化するために使用され得る酸性緩衝溶液に組み込まれ得るか、塩基性溶液に組み込まれることができ、次いでその溶液が反応時間を増加するように活性化ポリマーと混合される。これらの方法の組み合わせはまた、生物学的に活性な薬剤/第2の担体を組成物に組み込むために使用され得る。

【0275】

生物学的に活性な薬剤/第2の担体組成物は、開始成分の活性基と反応可能であってもよいし、反応可能でなくてもよい基を含み得る。1つの態様において、第2の担体は、開始ポリマー成分と反応し得る求核基を含まず、この場合において第2の担体/生物学的に活性な薬剤は、物理的包接、疎水性相互作用、水素結合、ファンデルワールス相互作用、静電的相互作用、またはこれらの相互作用力の組み合わせによって最終組成物中に保持される。

10

【0276】

別の態様において、生物学的に活性な薬剤/第2の担体組成物は、開始成分のいずれかの求核基と反応可能である官能基を含み得る。これらの状況下において、この生物学的に活性な薬剤/第2の担体組成物は、共有結合によって最終組成物中に保持される。物理的包接、疎水性相互作用、水素結合、ファンデルワールス相互作用、静電的相互作用、またはこれらの相互作用力の組み合わせなどの他の相互作用もまた、最終組成物中の生物学的に活性な薬剤/第2の担体の保持に寄与し得る。

【0277】

以下の官能基：

20

$-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{PH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{CHO}$, $-\text{CHOCH}_2$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{COCH})$, $-\text{S}-\text{S}-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, など

の1種または複数を含む化合物は、第2の担体に組み込まれ得る化合物であり、それによって、架橋を有する組成物の開始成分との反応が可能である官能基を第2の担体に供給する。

【0278】

第2の担体上に官能基を提供するための、第2の担体に組み込まれ得る有用なアミノ化合物の例には、ホスファチジルエタノールアミン脂質

30

(例えば Avanti Polar

Lipids, Inc カタログ番号 850757, 850756, 850759, 850801, 850758, 850802,
 850804, 850806, 850697, 850699, 850700, 850702, 850745, 850705, 850402,
 850706, 830756C, 830756P, 850715, 850725, 85T725, 850755, 850795,
 850800, 850797, 870125, 870122, 870140, 870142, 856705, 856715, 846725)

、アルキルアミン、アリアルアミン、およびシクロアルキルアミンが含まれる。

【0279】

40

第2の担体に官能基を供給するために第2の担体に組み込まれ得る有用なチオール化合物の例には、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホチオエタノール(ナトリウム塩)(Avanti Polar Lipids, カタログ番号#870160)、アルキルチオール、アリアルチオールが含まれる。

【0280】

外科的接着の減少のための組成物の使用

接着形成は、通常別個である身体組織と一緒に増殖する複合プロセスであり、外科的外傷の結果として起こると最も一般的には見られている。接着は、腹腔、骨盤、心臓、脊髄、腱、頭蓋、末梢神経、鼻腔、耳、または咽頭の手術後に起こり得る。これらの手術後接着は主要な婦人科の手術を受ける60~90%の患者において起こり、工業化された世界にお

50

ける腸閉塞および不妊症も最も一般的な原因の1つを表す。他の接着処置された合併症には、慢性骨盤痛、尿道閉塞、および排尿障害が含まれる。現在、手術時に手術の部位に配置されたヒアルロン酸またはセルロースから作られる不活性外科的障壁などの予防的治療が接着形成を阻害するために使用される。インサイチュー架橋ポリマー製剤は、心臓(Cohesion Technologies, Palo Alto, CAからのADHIBIT)および腹腔および骨盤(Confluent Surgical, Inc., Boston, MAからのSPRAYGEL)の手術における使用のために認可されている。種々の様式の接着予防が試験されており、これには、(1)フィブリン沈着の予防、(2)局所的組織炎症の減少および(3)フィブリン沈着の除去が含まれる。フィブリン沈着は、機械的であるか、または粘性溶液から構成されるかのいずれかである物理的障壁の使用を通して予防される。多くの研究者は接着予防障壁を使用しているが、多くの技術的困難が存在する。炎症は、副腎皮質ステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬などの薬物の投与によって減少する。しかし、動物モデルにおけるこれらの薬物の使用からの結果は、炎症性応答の程度および全身性の副作用に起因する用量制限に起因して有望ではなかった。最後に、フィブリン沈着の除去が、タンパク質分解酵素およびフィブリン分解酵素を使用して調べられた。これらの酵素の臨床的使用に対する潜在的な合併症は、過度の出血の可能性である。

10

【0281】

従って、本発明の他の局面において、患者に活性化ポリマー組成物を投与することによって接着を処置および/または予防するための方法が提供される。この組成物はまた、生物学的に活性な薬剤を含み得る。この適用において使用される好ましい生物学的に活性な薬剤は上記のものである。同様に、これらの生物学的に活性な薬剤を組成物中に組み込むための種々の方法は上記のものである。

20

【0282】

広範な種々の動物モデルが、特定の治療組成物または治療法を評価するために使用され得る。手短に述べると、腹腔接着は、重篤な受けた損傷の結果として動物モデルにおいて起こり、これは通常、2つの隣接する表面を含む。損傷は、虚血に起因して、または外因性の物質の導入に起因して機械的であり得る。機械的な損傷には、腸の粉碎(Choate et al., Arch. Surg. 88:249-254, 1964)および腸壁の外層をはぎ取るかまたはこすり取ること(Gustavsson et al., Acta Chir. Scand. 109:327-333, 1955)が含まれる。腸の大きな管をループに分けることは虚血を誘導する(James et al., J. Path. Bact. 90:279-287, 1965)。この領域に導入され得る外来性の物質には、タルカム(Green et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133:544-550, 1970)、ガーゼスポンジ(Lehman and Boys, Ann. Surg 111:427-435, 1940)、毒性化学物質(Chancy, Arch. Surg. 60:1151-1153, 1950)、細菌(Mo in et al., Am. J. Med. Sci. 250:675-679, 1965)および糞便(Jackson, Surgery 44:507-518, 1958)が含まれる。

30

【0283】

現在、代表的な接着予防モデルには、ウサギ子宮の擦過傷を含むウサギ子宮角モデル(Linsky et al., J. Reprod. Med. 32(1):17-20, 1987)、ウサギ子宮角;子宮の擦過傷および血管新生破壊を含む血管新生破壊修飾モデル(Wiseman et al., J. Invest Surg. 7:527-532, 1994);ならびに壁側腹膜のパッチの切除および盲腸の擦過傷を含むウサギ盲腸側壁モデル(Wiseman and Johns, Fertil. Steril. Suppl: 25S, 1993)が含まれる。

40

【0284】

本明細書中に提供される薬剤、組成物、および方法を使用して、広範な種々の接着および手術の合併症が処置または予防され得る。接着形成または望ましくない瘢痕組織の蓄積および/もしくはカプセル化が種々の外科的処置を複雑化する。上記のように、外科的接着は、腹腔または骨盤腔における実質的に任意の開腹または内視鏡による手術の処置を複雑化する。外科的移植物のカプセル化はまた、乳房再生手術、関節置換手術、ヘルニア修復手術、人工血管移植手術、および脳外科的手術を複雑化する。各々の場合において、移植物は、外科的移植物(例えば、乳房移植物、人工関節、外科的メッシュ、血管移植物、硬膜パッチ)の機能を損なうか、または悪化させる線維性結合組織カプセルによってカプ

50

セル化されるようになる。慢性炎症および瘢痕はまた、慢性副鼻腔炎を矯正するための手術、または慢性炎症の他の領域(例えば、異物;真菌およびミコバクテリアなどの感染)の除去の間に起こる。

【0285】

本発明の組成物は、統計学的に有意な結果を達成する任意の様式で投与され得る。好ましい方法には、管周囲投与(手術の時点での直接的適用または内視鏡、超音波、CT、MRI、もしくは透視ガイドを用いるかのいずれか);外科的移植物の「被覆」;および手術の部位での薬物-溶出ポリマー性移植物の配置が含まれる。

【0286】

手術後に接着の形成を予防するために組織を被覆するための一般的方法において、活性化ポリマーは、6.8より低いpHを有する生物学的に許容される緩衝液中に溶解される。次いで、得られる溶液を、7.5より高いpHを有する第2の生物学的に許容される緩衝液の存在下で所望の組織表面に適用される。組織部位への反応混合物の適用は、押し出し、ブラシかけ、スプレー、または他の任意の便利な手段によってであり得る。

【0287】

1つの態様において、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体(例えば、4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレート)が組織表面に適用され得る。例えば、1つの態様において、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体は塩基性pH(例えば、8よりも高いpH)を有する溶液の形態であり得る。1つの態様において、多官能性ヒドロキシスクシンイミジルPEG誘導体は、任意の他の組織反応性化合物と、および/または誘導体と反応する任意の成分と混合されない。

【0288】

手術部位への組成物の適用後、必要と見なされる場合は、いかなる過剰の溶液も手術部位から除去され得る。この時点で、手術部位は便利な手段(縫合、ステープル、生物接着剤など)を使用して密封され得る。

【0289】

組成物はまた、代替的な様式で適用され得る。1つの態様において、活性化ポリマーは固体状態で手術部位に適用され得る。ポリマーが水和するにつれて、これは、その後、これが適用された組織表面と反応し得る。下にある表面との反応は、比較的遅いことが予想され得る。7.5よりも高いpHを有する生物学的に許容される緩衝剤が、固体の活性化ポリマーが適用される前、および/またはその後で組織に適用され得る。

【0290】

移植物を被覆するための活性化合成ポリマーの使用

本発明の活性化ポリマー組成物の別の使用は、合成移植物のための被覆材料としてである。合成移植物の表面を被覆するための一般的方法において、活性化合成ポリマーは移植物の表面に適用される。好ましい適用において、移植物の表面は適用されるポリマーの活性化官能基と反応可能である存在する官能基を有する。表面官能基は、移植物を調製するために使用される材料の組成において固有であり得る。表面官能基は、移植物の表面を最初に処理することによって移植物に導入され得る。使用され得る表面処理には、適切な官能基を含むポリマーで表面を被覆すること、表面を酸化すること(例えば、酸/過マンガン酸カリウム処理)、適切な官能基を含むポリマーを移植物表面に移植すること、移植物表面のプラズマ処理もしくはコロナ処理、または移植物表面の照射(例えば、線、UV、電子ビームなど)が含まれるがこれらに限定されない。これらの表面処理の組み合わせもまた、移植物表面に適切な官能基を導入するために使用され得る。移植物表面への反応混合物の適用は、押し出し、ブラシかけ、浸漬、スプレー(上記のような)、または任意の他の便利な手段によってであり得る。移植物表面への反応混合物の適用後、表面官能基との反応は、十分な反応が達成されるまで継続される。次いで、すべての溶媒の除去のさらなる段階が続いて行われ得る。

【0291】

この方法は任意の型の合成移植物の表面を被覆するために使用され得るが、血栓形成性

10

20

30

40

50

の減少が重要な考慮すべき事項であるである移植体(人工の血管および心臓弁、血管移植体、血管ステント、カテーテル、およびステント/移植体の組み合わせなど)のために特に有用である。この方法はまた、移植可能な外科的メンブレン(例えば、モノフィラメントポリプロピレン)またはメッシュ(例えば、ヘルニア修復における使用のため)を被覆するために使用され得る。乳房移植体もまた、被膜拘縮を最小化するために上記の方法を使用して被覆され得る。本発明の組成物はまた、天然に存在するかまたは合成のいずれかのポリマーから作られる微小凸レンズ(lenticule)を被覆するために使用され得る。

【0292】

腫瘍切除部位

本発明のさらなる局面において、腫瘍切除部位を処置するための方法が提供され、この方法は、癌の局所的再発が阻害されるように、抗微小管薬剤を含む活性化ポリマー組成物を患者に投与する段階を含む。

10

【0293】

腫瘍の初期の外科的切除後の悪性腫瘍の局所的再発は、顕著な臨床的問題のままだに残っている。原発性乳房腫瘍のランペクトミーを受けた一連の乳癌患者において、再発性の疾患を示したほぼ2/3の患者が局所的疾患を有した(すなわち、同じ乳房における腫瘍)のに対して、1/3のみが転移性疾患を示した。他の病理学的研究は、大部分の局所的腫瘍の再発が初期の切除端の2cm以内の端で起こることを実証した。それゆえに、この問題に取り組むために設計される処置が非常に必要とされている。局所的再発はまた、脳腫瘍の外科手術的管理における顕著な問題である。例えば、本発明の1つの態様において、抗微小管組成物が、脳腫瘍(良性または悪性)の再発が阻害されるように、切除に続いて、神経学的な腫瘍の部位に投与され得る。手短に述べると、脳は高度に機能的に局在化されている。すなわち、各特異的な解剖学的領域が特定の機能を実行するように特異化されている。それゆえに、脳腫瘍病理の位置が型よりもしばしばより重要である。鍵となる領域における比較的小さな病巣が、重要度がより低い領域におけるはるかに大きな病巣よりも、はるかにひどく破壊的であり得る。同様に、脳の表面上の病巣は、外科的に切除することが容易であり得るのに対して、脳のより深くに位置する同じ腫瘍は切除が容易でない場合がある(腫瘍に到達するためにはあまりにも多くの生命維持に必要な構造を通して切断しなくてはならない)。また、良性腫瘍でさえ、いくつかの理由により危険であり得る。これらは鍵となる領域中で増殖することができ、かつ有意な損傷を引き起こし得る。たとえこれらが外科的切除によって治療されるとしても、このことは可能ではない場合がある。ならびに、最後に、検査されないままに放置されると、これらは頭蓋内圧の上昇を引き起こし得る。頭蓋骨は拡大の不可能な密閉された空間である。それゆえに、何かが1つの方向に増殖している場合には、何か別のものが別の方向に圧縮されなければならない、結果として、頭蓋骨内の圧力の増加または頭蓋内圧力の増加となる。このような状態が処置されないままに放置される場合には、生命維持に必要な構造が圧縮されることができ、死をもたらす。CNS(中枢神経系)悪性腫瘍の発生率は100,000あたり8~16例である。脳の原発性悪性腫瘍の予後は暗く、外科手術的切除後でさえ、1年未満の50%生存(median survival)である。これらの腫瘍、特に神経膠腫は、外科手術的除去後にもともとの疾患の病巣の2センチメートル以内に再発する、主に局所的疾患である。

20

30

40

【0294】

本明細書中に記載される組成物および方法を使用して処置され得る脳腫瘍の代表的な例には以下が含まれる:神経膠腫(未分化星状細胞腫、多形性グリア芽細胞腫、重細胞性星状細胞腫、希突起神経膠腫、脳室上衣細胞腫、粘液乳頭型脳室上衣腫、上衣下腫、脈絡叢乳頭腫など);神経細胞腫瘍(例えば、神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、神経節細胞腫、および髄芽細胞腫);松果体腫瘍(松果体芽細胞腫および松果体腫);髄膜腫瘍(例えば、髄膜腫、髄膜血管周囲細胞腫、髄膜肉腫);神経鞘細胞の腫瘍(例えば、神経鞘腫(神経線維鞘腫)および神経線維腫);リンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫(多数のサブタイプを含む、原発性および二次));形成異常腫瘍(例えば、頭蓋咽頭腫、類表皮嚢胞嚢腫、類皮嚢腫、および膠様嚢腫);ならびに転移性腫瘍(これは、実質的に任意の腫瘍に

50

由来することができ、最も一般的には、肺、乳房、メラノーマ、腎臓、および胃腸管の腫瘍に由来する)。

【0295】

上記のような、接着を処置するための代表的な薬物(例えば、抗微小管薬剤)は上記に詳細に議論されており、かつこれにはタキサン、コルヒチン、およびCI 980(Allen et al., Am. J. Physiol. 261(4 Pt. 1): L315-L321, 1991; Ding et al., J. Exp. Med. 171(3): 715-727, 1990; Gonzalez et al., Exp. Cell. Res. 192(1): 10-15, 1991; Stargell et al., Mol. Cell. Biol. 12(4): 1443-1450, 1992; Garcia et al., Anticancer Drugs 6(4): 533-544, 1995)、ピンカアルカロイド(例えば、ピンブラスチンおよびピンクリスチン)、ジスコデルモリド(discodermolide)(ter Haar et al., Biochemistry 35:243-250, 1996)ならびにこれらのいずれかの類似体および誘導体が含まれる。

10

【0296】

本発明の1つの態様において、化合物または組成物は腫瘍切除部位に直接的に投与される(例えば、塗布、ブラシかけ、スプレー、またはさもなくば抗微小管組成物を用いる腫瘍の切除端の被覆によって適用される)。本発明の特に好まし態様において、抗微小管組成物は、悪性腫瘍についての肝切除後、結腸腫瘍切除手術後、乳房腫瘍摘出術後、および神経外科腫瘍切除手術後に適用される。

【0297】

パクリタキセルについては、種々の態様が局所的腫瘍再発の管理のために記載される。1つの好ましい態様において、1~25mgのパクリタキセルがミクロスフェア担体に負荷され、活性化ポリマー組成物に組み込まれ、および一定の時間の間にわたって薬物を放出する溶液、散剤、「ペースト」、「フィルム」、または「ゲル」として切除表面に適用され、その結果、腫瘍再発の発生率が低下する。内視鏡を用いる処置の間、ミクロスフェア活性化ポリマー調製物中に含まれる1~25mgのパクリタキセルが、内視鏡の送達ポートを介して、切除部位に「スプレー」として適用される。別の態様において、10~250mgのパクリタキセルを含む腹腔内外科的洗浄液が外科手術の時点で、またはその直後に投与される。

20

【0298】

ドセタキセルについては、種々の態様が局所的腫瘍再発の管理のために記載される。1つの好ましい態様において、0.5~15mgのドセタキセルがミクロスフェア担体に負荷され、活性化ポリマー組成物に組み込まれ、および一定の時間の間にわたって薬物を放出する溶液、散剤、「ペースト」、「フィルム」、または「ゲル」として切除表面に適用され、その結果、腫瘍再発の発生率が低下する。内視鏡を用いる処置の間、ミセル-ヒアルロン酸調製物中に含まれる0.5~15mgのパクリタキセルが、内視鏡の送達ポートを介して、切除部位に「スプレー」として適用される。別の態様において、10~100mgのドセタキセルを含む腹腔内外科的洗浄液が、外科手術の時点で、またはその直後に投与される。

30

【0299】

活性化合成ポリマーについての他の使用

本発明の活性化ポリマー組成物はまた、血管またはファロピウス管などの生理学的管腔の内部表面に被覆されることができ、それによって、血管の内部表面からの動脈プラーク沈着を除去するため、またはファロピウス管の内部からの癒痕組織もしくは子宮内膜組織の除去のための、例えばバルーンカテーテル処置などの医学的処置後の狭窄再狭窄を予防するための封止剤として働く。反応混合物の薄い層が好ましくは管の内部表面に適用される(例えば、カテーテルを介して)。本発明の組成物はインビボで容易に分解可能ではないので、被覆の分解に起因する再狭窄の潜在性が最小化される。正味の中性の電荷を有する架橋されたポリマー組成物の使用は、再狭窄の潜在性をさらに最小化する。

40

【0300】

本発明の活性化ポリマー組成物はまた、それが適用された表面の「噴霧(fogging)」を減少させるために表面に適用され得る(例えば、鏡、スキーゴーグル、ガラスなど)。

【0301】

本発明の活性化ポリマー組成物はまた、表面の潤滑性を増強するために表面に適用され

50

得る。これは、例えば、カテーテルまたはコンタクトレンズ適用において有用であり得る。医学的装置の表面を被覆するための一般的な方法において、活性化合成ポリマーが装置の表面に適用される。好ましい適用において、装置の表面は適用されるポリマーの活性化官能基と反応可能な存在する官能基を有する。表面官能基は、移植物を調製するために使用される材料の組成物中に固有であり得る。この表面官能基は、移植物の表面を最初に処理することによって移植物に導入され得る。使用され得る表面処理には、適切な官能基(例えば、キトサン、ポリ(エチレンイミン))を含むポリマーで表面を被覆すること、表面を酸化すること(例えば、酸/過マンガン酸カリウム処理)、適切な官能基を含むポリマーを移植物表面に移植すること、移植物表面のプラズマ処理もしくはコロナ処理、または移植物表面の照射(例えば、線、UV、電子ビームなど)が含まれるがこれらに限定されない。これらの表面処理の組み合わせもまた、移植物表面に適切な官能基を導入するために使用され得る。移植物表面への反応混合物の適用は、押し出し、ブラシかけ、浸漬、スプレー(上記のような)、または任意の他の便利な手段によってであり得る。移植物表面への反応混合物の適用後、表面官能基との反応は、十分な反応が達成されるまで継続される。次いで、すべての溶媒の除去のさらなる段階が続いて行われ得る。

10

【0302】

実施例

以下の実施例は、いかにして結合体、組成物、および装置の好ましい態様を作製するか完全な開示および記載を当業者に提供するために提出され、かつ本発明者らが本発明者らの発明とみなすものの範囲を限定することを意図しない。使用される数値(たとえば、量、温度、分子量など)に関して正確さを確実にするための努力がなされたが、いくつかの実験的誤差および偏差が原因を示すと思われる。他に示されない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏温度であり、および圧力は大気圧またはその近傍である。

20

【0303】

実施例1

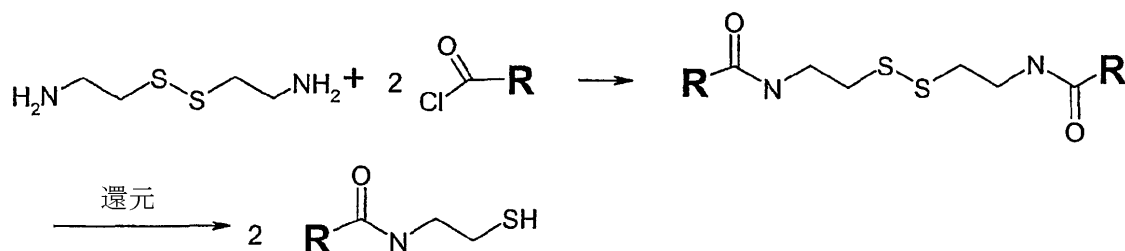
第2の担体を含めるための反応性化合物

本発明の1つの局面において、生物学的活性な化合物(薬物)は第2の薬物に組み込まれることができ、この薬物/担体の組み合わせは複数の活性基を含む合成ポリマーと合わせられる。これは、薬物が疎水性である場合に特に有用であり、この担体は薬物の水への溶解性または分散性を促進する。さらに、これは、合成ポリマー(これに薬物が合わせられる)が水に溶解性および/または分散性である場合、およびこれを表面(組織または装置の表面)と接触させる場合に水性組成物として存在する場合に特に有用である。このような場合において、第2の担体を、複数の活性基を含む合成ポリマーと反応させることが所望され得る。この反応が起こるために、第2の担体が反応性官能基を有さなければならない。以下の合成スキームは、第2の担体(例えば、ナノスフェア、ミセルなど)中に含まれ得る化合物を提供し、ここで、これらの化合物は反応性官能基を有する。

30

【0304】

A. $R=C_{17}$ (チオール官能基炭化水素)



40

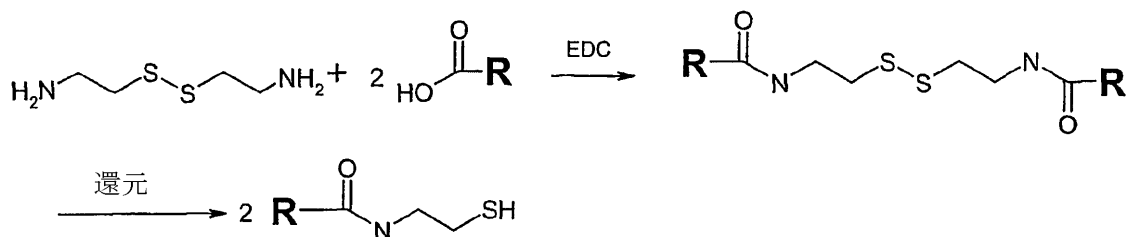
マグネチックスターラー、ラバーセプタム、および窒素バルーンを備えた乾燥50mL丸底フラスコ中の25mL塩化メチレン中のシスタミン(5mmol)およびトリエチルアミン(15mmol)の冷却溶液に、ステアロイルクロライド(10mmol)をゆっくりと加えた。この混合物を室温

50

まで温め、4時間攪拌した。トリメチルアンモニウム塩の濾過後、有機溶液を水で洗浄し、 Mg_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、 $\text{N,N}'$ -ビス-ステアロイル-シスタミンを生じ、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。ジスルフィド結合を、窒素雰囲気下、室温で一晩、塩化メチレン中の10倍モル濃度過剰の10mMトリフェニルホスフィンを使用して還元した。

【0305】

B. $\text{R}=\text{PEG}$ (チオール官能基PEG)



10

11mmol 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)の存在下で10mmol PEG-カルボキシレートおよび5mmolシスタミンのカップリングを、室温、pH 4で2時間行った。溶液を、蒸留水に対して、1kDa分子量カットオフメンブレン中で一晩透析し、生成物を凍結乾燥によって単離した。ジスルフィド結合を、pH 8.5で窒素雰囲気下、10倍モル濃度過剰の10mMジチオスレイトールを使用して還元した。

20

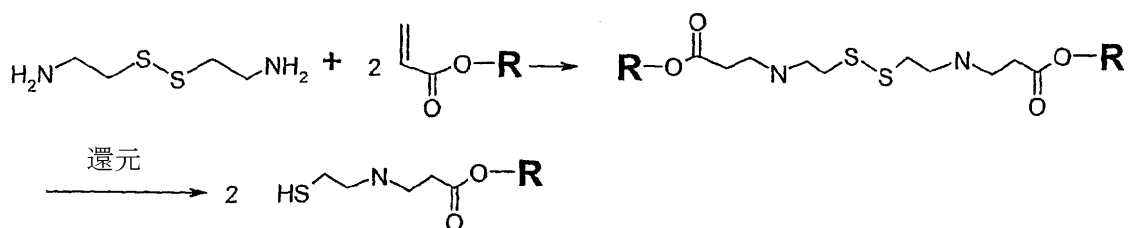
【0306】

C. $\text{R}=\text{C}_{19}$ (チオール官能基炭化水素)

11mmol ジシクロヘキシル-カルボジイミド(DCC)の存在下で10mmolエイコサン酸および5mmolシスタミンのカップリングを、室温で、塩化メチレン中で、無水条件下で4時間にわたって行った。溶液を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。精製をメタノール中沈殿によって行った。ジスルフィド結合を、塩化メチレン中の10倍モル濃度過剰の10mMトリフェニルホスフィンによって、窒素下で還元した。

【0307】

D. $\text{R}=\text{C}_{11}$ (チオール官能基炭化水素)



30

ラウリルアクリレート(10mmol)およびメトキシフェノール(2mg)を10mLクロロホルム中に溶解し、窒素でバージし、かつアイスバス中で冷却した。シスタミン(5mmol)を加え、反応混合物を、一晩遮光して室温で攪拌した。生成物をメタノール中で沈殿させた。溶媒の除去後、ジスルフィド結合を、塩化メチレン中の10倍モル濃度過剰の10mMトリフェニルホスフィンを使用して、窒素雰囲気下、室温で一晩還元した。

40

【0308】

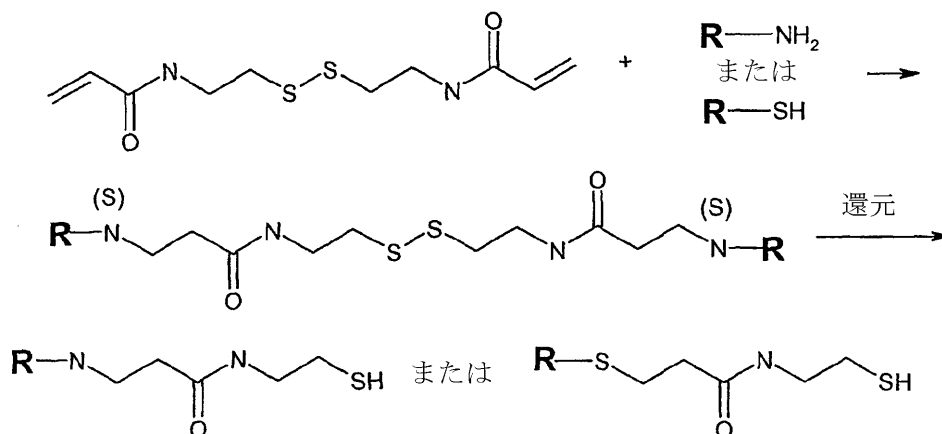
E. $\text{R}=\text{PEG}$ (チオール官能基PEG)

PEG-アクリレート(10mmol)およびメトキシフェノール(2mg)を10mL蒸留水中に溶解し、窒素でバージし、かつアイスバス中で冷却した。シスタミン(5mmol)を加え、反応混合物を、一晩遮光して室温で攪拌した。溶液を、蒸留水に対して、1kDa分子量カットオフメンブレン中で一晩透析し、生成物を凍結乾燥によって単離した。ジスルフィド結合を、pH 8.5で窒素下、10倍モル濃度過剰の10mMジチオスレイトールによって還元した。

【0309】

F. $\text{R}=\text{C}_{18}$ (チオール官能基炭化水素)

50



10

N,N'-ビス(アクリロイル)シスタミン(5mmol)およびメトキシフェノール(2mg)を10mLクロロホルム中に溶解し、窒素でパージし、かつアイスバス中で冷却した。オクタデシルアミンまたはオクタデシルメルカプタン(10mmol)を加え、反応混合物を、一晩遮光して室温で攪拌した。生成物をメタノール中で沈殿させた。溶媒の蒸発後、ジスルフィド結合を、塩化メチレン中の10倍モル濃度過剰の10mMトリフェニルホスフィンを使用して、窒素雰囲気下、室温で一晩還元した。

20

【0310】

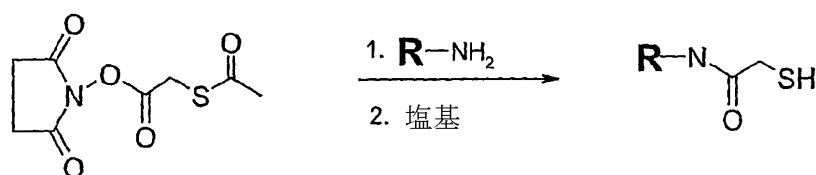
G. R=PEG(チオール官能基PEG)

N,N'-ビス(アクリロイル)シスタミン(5mmol)およびメトキシフェノール(2mg)を10mL蒸留水中に溶解し、窒素でパージし、かつアイスバス中で冷却した。アミノPEGまたはスルフヒドリルPEG(10mmol)を加え、反応混合物を、一晩遮光して室温で攪拌した。溶液を、蒸留水に対して、1kDa分子量カットオフメンブレン中で一晩透析し、生成物を凍結乾燥によって単離した。ジスルフィド結合を、pH 8.5で窒素下、10倍モル濃度過剰の10mMジチオスレイトールによって還元した。

30

【0311】

H. R=PEG(チオール官能基PEG)



40

5倍モル濃度過剰のスクシンイミジリアセチルチオアセテート(SATA)とのアミノ-PEGの反応を、pH9の炭酸水素ナトリウム-リン酸ナトリウム緩衝液中、室温で1時間行った。SATAは、使用する直前にジメチルホルムアミド(10mg/mL)中に事前に溶解し、激しく攪拌しながらPEG溶液にゆっくりと加えた。官能基PEG生成物を、Sephadex G10カラム上でのゲル濾過クロマトグラフィーによって分離した。凍結乾燥後、チオエステル基を、50mM ヒドロキシアミンによって中性pHで除去した。

【0312】

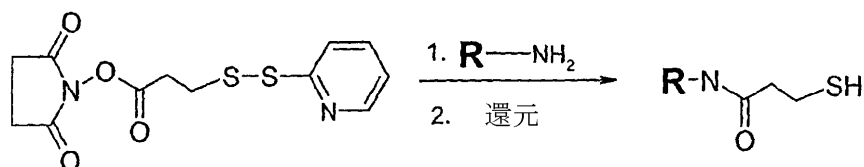
I. R=C₁₈

2倍モル濃度過剰のスクシンイミジリアセチルチオアセテート(SATA)とのオクタデシルアミンの反応を、ジメチルホルムアミド中で、室温で一晩、無水条件下で行った。SATAは、使用する直前にジメチルホルムアミド(10mg/mL)中に事前に溶解し、激しく攪拌しながら炭化水素溶液にゆっくりと加えた。官能化生成物をメタノール中の沈殿によって分離した。チオエステル基を50mM ヒドロキシルアミンによって、中性pHで除去した。

【0313】

J. R=PEG(チオール官能基PEG)

50



R-SHを使用して、上記と同様にチオエステルリンカーを有するチオール官能基分子を生成し得る。例えば、5倍モル濃度過剰のスクシンイミジル3-(2-ピリジルチオ)プロピオネート (SPDP) とのアミノ-PEGとの反応を、pH9の炭酸水素ナトリウムナトリウム-リン酸ナトリウム緩衝液中、室温で1時間行った。SPDPは、使用する直前にジメチルホルムアミド (10 mg/mL) 中に事前に溶解し、激しく攪拌しながらPEG溶液にゆっくりと加えた。官能基PEG生成物を、Sephadex G10カラム上でのゲル濾過クロマトグラフィーによって分離した。凍結乾燥後、ジスルフィド結合を、pH 8.5で窒素下、10倍モル濃度過剰の10mMジチオスレイトールを用いて還元した。

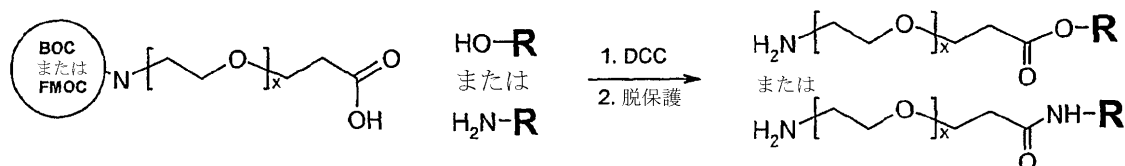
【0314】

K. $R=C_{18}$

等モル濃度のスクシンイミジル3-(2-ピリジルチオ)プロピオネート (SPDP) とのオクタデシルアミンの反応を、ジメチルホルムアミド中、室温で一晩、無水条件下で行った。SPDPは、使用する直前にジメチルホルムアミド (10mg/mL) 中に事前に溶解し、激しく攪拌しながら炭化水素溶液にゆっくりと加えた。官能基生成物を、メタノール中の沈殿によって分離した。ジスルフィド結合を、10倍モル濃度過剰の10mMジチオスレイトールを用いて、窒素下、クロロホルム中で還元した。

【0315】

L. $R=C_{11}$ (アミノ官能基PEG-炭化水素ブロック)



R-SHを使用して、上記と同様にチオエステルリンカーを有するチオール官能基分子を生成し得る。例えば、11mmol ジシクロヘキシル-カルボジイミド (DCC) の存在下で、5mmol 保護化アミノ-PEG-カルボキシレートおよび5mmol ラウリルアルコールのカップリングを、トルエン中で、室温で4時間にわたって行った。溶液を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。精製をシリカゲルカラム上で実行し得る。BOC保護基を、ジクロロメタン中の50%TFAによって除去し得る。

【0316】

M. $R=PLGA$ (アミノ官能基PEG-PLGAブロック)

5.5mmol 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC) の存在下で、5mmol 保護化アミノ-PEG-カルボキシレートおよび5mmol PLGAのカップリングを、室温、pH4で2時間行った。溶液を蒸留水に対して、1kDa分子量カットオフメンブレン中で一晩透析し、生成物を凍結乾燥によって単離した。FMOC保護基をDMF中の20%ピペリジンによって除去した。

【0317】

N. $R=ポリマー$ (アミノ官能基PEG-ポリマーブロック)

この構造の化合物は、上記の実施例1Mにおいて記載されるのと類似の様式で調製され得る。

【0318】

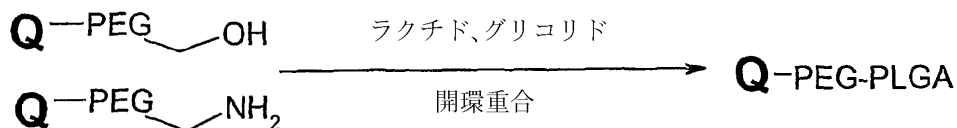
O. $R=脂質$ (アミノ官能基PEG-脂質ブロック)

この構造の化合物は、上記の実施例1Mにおいて記載されるのと類似の様式で調製され得

る。

【0319】

P. Q=CH₃, 開始基OH



D,L-ラクチドの開環重合のために、40gラクチドを、60gメトキシポリ(エチレングリコール)(MePEG, MW=2000)とともに250mL丸底フラスコに秤量した。試薬を一晩真空乾燥し；フラスコに窒素を流し、このフラスコを攪拌しながら130℃オイルバス中に置いた。試薬を溶解した後、300mg 2-エチルヘキサン酸第1スズを加えて重合を開始した。5時間後ポリマーを金属トレーに注ぎ固化させた。

10

【0320】

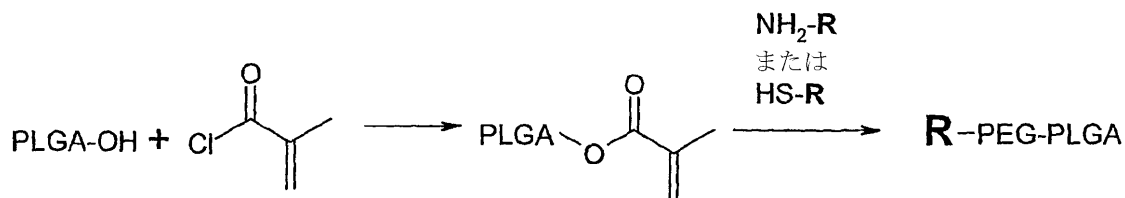
Q. Q=COOH, 開始基NH₂

D,L-ラクチドの開環重合のために、250mL丸底フラスコ中で真空下で一晩乾燥させた25gラクチドを、250mg 12-アミノウンデカン酸と混合した。フラスコに窒素を流し、このフラスコを攪拌しながら130℃オイルバス中に置いた。試薬を溶解した後、100mg 2-エチルヘキサン酸第1スズを加えて重合を開始した。2時間後粘性の高いポリマーを金属トレーに注ぎ固化させた。同様の様式で、Qは官能基ブロックを作製するための保護化アミンまたは保護化チオールであり得る。

20

【0321】

R. R=上記のいずれか



30

ガラス器具を炎で乾燥させ、エステル化反応の間、無水条件を用いた。乾燥PLGA(1等量OH)を、無水塩化メチレン(0.6ml/mmol)および1モル濃度等量のトリエチルアミンを含む反応フラスコに秤量した。この混合物を、アイスバス中で冷却しながら窒素でパージした。酸塩化物(1.3等量)を、段階的にシリンジを介して加えた。付加後、混合物を2時間攪拌し、3倍量の蒸留水に注いだ。水層を塩化メチレンで洗浄し、合わせた有機層をNaHCO₃で洗浄した。Mg₂SO₄を用いる乾燥および濾過後、2mgヒドロキノンを加え、溶媒を真空によって除去した。同様に、得られるメタクリロイル官能基に、アクリレートを用いて記載された反応を行い得る。

【0322】

実施例2

40

接着減少に対する緩衝液pHの効果

試料の調製および投与

4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレート(4アームNHS-PEG、カタログ番号P4SG-10、Sunbio Inc., Anyang City, Korea)を1mLプラスチックシリンジ中に秤量し(各100mg)、箔バッグ中に乾燥剤とともに密封し、かつγ線照射によって滅菌した。種々の量の0.3M炭酸ナトリウムおよび0.3Mリン酸一塩基ナトリウムを組み合わせることによって、8、8.5、9における緩衝液を調製した。これらの緩衝液は実験の前に新鮮に調製し、0.22μmシリンジフィルターを通する濾過によって滅菌した。SDラット(各400-500g、n=4)を、ラット盲腸壁擦過傷外科的接着モデルにおいて、各pH値について使用した(一般的手順Aを参照されたい)。

50

【0323】

適用の時点で、滅菌器具を使用する滅菌条件下で、4アームNHS-PEGは、液体分配コネクター(BBraun Medical Inc., Kirkland, PQ)と連結されたシリンジを通して0.5mL滅菌水中に完全に溶解した。4アームNHS-PEG溶液を含むシリンジおよび適切なpHを有する0.5mLの緩衝液を含む別のシリンジを、シーラントアプリーケータースプレーチップ(Micromedics Inc., Eagen, MN)を備えるFibrijet外科シーラントアプリーケーターに結合し、この製剤を損傷領域にスプレーした。スプレーを、側壁および盲腸を組成物の層で完全に覆うような様式で行った。1分後、動物を外科的に縫合し、回復させた。

【0324】

結果

接着パーセントおよび接着の頑強さのスコアを表1に要約する。

【0325】

【表1】

試料群	接着の割合 (%)	接着の頑強さ
対照	100 ± 0	2.18 ± 0.07
pH 8 - 4-アームスクシンイミジルPEG	58.7 ± 28.69	1.09 ± 0.52
pH 8.5 - 4-アームスクシンイミジルPEG	70.75 ± 14.22	1.24 ± 0.46
pH 9 - 4-アームスクシンイミジルPEG	56.75 ± 40.85	1.21 ± 0.91

【0326】

これらの結果は、この組成物が、3つの異なるpH(8、8.5、および9)のいずれにおいても接着パーセントならびに接着の重篤度を減少させる能力を有することを実証する。

【0327】

実施例3

接着減少に対するポリマー濃度の効果

試料の調製および投与

4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレート(4アームNHS-PEG、カタログ番号P4SG-10、Sunbio Inc., Anyang City, Korea)を、シリカゲル乾燥させたアトモスバッグ(atmosbag)(Aldrich, Milwaukee, WI)中の1mLプラスチックシリンジ中に秤量し(200mg、300mg、または400mgのいずれかを各シリンジに配置した)、箔バッグ中に乾燥剤とともに密封し、かつ線照射によって滅菌した。緩衝液(0.3Mリン酸一塩基ナトリウム中の0.3M炭酸ナトリウム、pH 9.2に混合)を新鮮に調製し、0.22ミクロンシリンジフィルターを通する濾過によって滅菌した。SDラット(各400-500g、n=4)を、一般的手順Aにおいて記載されるラット盲腸壁擦過傷外科的接着モデルにおいて、各ポリマー濃度値について使用した。

【0328】

適用の時点で、滅菌器具を使用する滅菌条件下で、4アームNHS-PEGは、液体分配コネクター(BBraun Medical Inc., Kirkland, PQ)と連結されたシリンジを通して0.5mL滅菌水中に完全に溶解した。4アームNHS-PEG溶液を含むシリンジおよび0.5mLの緩衝液を含む別のシリンジを、エア補助スプレーアプリーケーター(Micromedics Inc., Eagen, MN)に結合し、この製剤を損傷領域にスプレーした。スプレーを、側壁および盲腸を組成物の層で完全に覆うような様式で行った。1分後、動物を外科的に縫合し、回復させた。

【0329】

結果

接着パーセントおよび接着の頑強さのスコアを表2に要約する。

【0330】

【表 2】

試料群	接着の割合 (%)	接着の頑強さ
対照	100 ± 0	2.12 ± 0.06
200 mg 4-アームスクシンイミジルPEG	61.25 ± 27.2	1.19 ± 0.06
300 mg 4-アームスクシンイミジルPEG	43.5 ± 43.2	0.78 ± 0.9
400 mg 4-アームスクシンイミジルPEG	52.5 ± 41.1	0.925 ± 0.8

【0331】

10

これらの結果は、この組成物が、3つの異なるポリマー濃度(200mg、300mg、または400mg、1.0ml溶液(1:1水:緩衝液)中)のいずれにおいても接着パーセントならびに接着の重篤度を減少させる能力を有することを実証する。

【0332】

実施例4

パクリタキセルを有するかまたは有さないミクロスフェアの調製

A) PVA溶液調製

1. 1000mlビーカー中に、1000mlの蒸留水および100gのPVA(Aldrich 13-23K, 98%加水分解)を秤量する。2インチのスターラーバーをビーカー中に入れた。懸濁液を、攪拌しながら75~80℃まで加熱する。PVAを完全に溶解させる(透明な溶液を形成すると思われる)。
2. 10%PVA溶液(w/v)を室温まで冷却し、シリンジインラインフィルターを通して濾過する。使用のために2~8℃に保存する。

20

【0333】

B) パクリタキセルを有するかまたは有さないPLGA溶液の調製

1. 適切な量のパクリタキセルおよびPLGA(全体で1.0g)を秤量し、20mlシンチレーションバイアルに移す。
2. 10mLのHPLCグレードのジクロロメタン(DCM)をバイアルに加え、パクリタキセルとともにまたはパクリタキセルなしでPLGAを溶解する。
3. パクリタキセルを有するかまたは有さないポリマーを、バイアルをオービタルシェーカーに配置することによってDCM中で溶解する。オービタルシェーカーは4に設定する。

30

【0334】

25mm未満の直径を有するミクロスフェアの調製

1. 100mlの10%PVA溶液を400mlビーカーに移す。ビーカーを、両側の粘着テープによって排気フードに固定する。3枚羽根を備えるペドラーを、ビーカー中、底から0.5cm上に配置する。最初、モーターを2.5で回転させる(Fisher ScientificからのDyna-Mix)。攪拌の間、10mL PLGA/パクリタキセル溶液をPVA溶液に注ぐ。攪拌速度を徐々に5.0まで上げる。攪拌を2.5~3.0時間の間維持する。
2. 得られたミクロスフェアを一連のふるい(53mm(上端)および25mm(下端)を有する)を通して、100mlビーカー中でふるいにかける。ミクロスフェアを、ふるいにかけながら蒸留水を使用して洗浄する。ふるいにかけたミクロスフェアを遠心分離し(1000rpm、10分間)、PVAを洗浄するために、100ml蒸留水で3回、再懸濁/洗浄する。
3. 洗浄したミクロスフェアを、少量の(20~30ml)蒸留水を使用して凍結乾燥用ビーカーに移す。次いで、このビーカーを密封し、一晚、-20℃フリーザーに置く。
4. 次いで、凍結したミクロスフェアを、約3日間の間、凍結乾燥機を使用して凍結乾燥する。乾燥したミクロスフェアを20mlシンチレーションバイアルに移し、-20℃で保存する。

40

【0335】

上記と同様の様式で、上記のような他の生物学的に活性な薬剤が、ミクロスフェア製剤に組み込まれ得る。

【0336】

50

実施例5

ミクロスフェアへの官能基の組み込み

ミクロスフェア製剤は、PLGAポリマーおよび上記の実施例1において合成された試薬の1つを使用して、上記のように調製され得る。

【0337】

実施例6

装置表面被覆-キトサンベース被覆

1%キトサン(W/V)溶液を0.2%(v/v)酢酸を使用して調製する。カテーテル管の切片をキトサン溶液に浸漬し、10分間インキュベートさせる。カテーテル管を取り出し、次いで風乾する。次いで、キトサン被覆したカテーテルを、新鮮に調製した4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレート(4アームNHS-PEG、カタログ番号P4SG-10、Sunbio Inc., Anyang City, Korea)の10%溶液(pH約8)に5分間浸漬する。管を取り出し風乾する。次いで被覆された管を脱イオン水ですすぎ、風乾する。次いで、試料をさらに真空下で乾燥する。

【0338】

実施例7

装置表面被覆-PEIベース被覆

5%(W/V)ポリエチレンジアミン(PEI)溶液を滅菌水を使用して調製する。カテーテル管の切片をPEI溶液に浸漬し、10分間インキュベートさせる。カテーテル管を取り出し、次いで風乾する。次いで、PEI被覆したカテーテルを、新鮮に調製した4官能性ポリ(エチレングリコール)スクシンイミジルグルタレート(4アームNHS-PEG、カタログ番号P4SG-10、Sunbio Inc., Anyang City, Korea)の10%溶液(pH約8)に5分間浸漬する。管を取り出し風乾する。次いで被覆された管を脱イオン水ですすぎ、風乾する。次いで、試料をさらに真空下で乾燥する。

【0339】

実施例8

細胞増殖に対するミトキサントロンの効果を評価するためのスクリーニングアッセイ法

70-90%コンフルエント状態の線維芽細胞をトリプシン処理し、96ウェルプレート中の培地に600細胞/ウェルで再プレーティングし、かつ一晩接着させた。ミトキサントロンをDM50中で 10^{-2} Mの濃度で調製し、10倍希釈して一定の範囲(10^{-8} M ~ 10^{-2} M)の保存濃度を与えた。薬物希釈は培地中で1/1000で希釈し、細胞に加えて200 μ L/ウェルの総量を与えた。各薬物濃度を3通りのウェルで試験する。線維芽細胞およびミトキサントロンを含むプレートを、37℃で72時間インキュベートする(In vitro toxicol.(1990) 3:219; Biotech. Histochem. (1993) 68:29; Anal. Biochem.(1993)213:426)。

【0340】

このアッセイ法を終了するために、培地を穏やかな吸引によって除去する。1/400希釈のCYQUANT 400X GR色素指示薬(Molecular Probes; Eugene, OR)を1×細胞溶解緩衝液に加え、200 μ Lの混合物をプレートのウェルに加える。プレートを室温でインキュベートし、3~5分間光から保護する。蛍光マイクロプレートリーダーにおいて、~480nm励起波長および~520nm発光波長で蛍光を読み取る。50%の阻害濃度(IC₅₀)を、3通りのウェルの平均を取ること、およびDMSO対照に対して平均の相対的蛍光単位を比較することによって決定する。n=4の複製の実験の平均を使用して、IC₅₀値を決定する。アッセイ法の結果を、図17に示す(ヒト線維芽細胞の増殖についてIC₅₀=20nM)。

【0341】

実施例9

マクロファージによる一酸化窒素産生に対するミトキサントロンの効果を評価するためのスクリーニングアッセイ法

マウスマクロファージ細胞株RAW 264.7をトリプシン処理してフラスコから細胞を取り出し、6ウェルプレートの個々のウェル中にプレーティングする。約 2×10^6 細胞を、5%熱不活化胎仔ウシ血清(FBS)を含む2mLの培地中にプレーティングする。RAW 264.7細胞を37

で1.5時間インキュベートし、プラスチックへの接着を可能にする。ミトキサントロンをDMSO中で 10^{-2} Mの濃度で調製し、10倍で段階希釈して一定の範囲(10^{-8} M $\sim 10^{-2}$ M)の保存濃度を与えた。次いで、培地を除去し、細胞を、5%FBSを含む新鮮な培地中の、ミトキサントロンを伴うかまたは伴わない、1ng/mLの組換えマウスIFN および5ng/mLのLPS中でインキュベートする。前に1/1000希釈で調製したミトキサントロンDMSO保存溶液を直接的に各ウェルに加えることによって、ミトキサントロンを細胞に加える。IFN、LPS、ミトキサントロンありまたはなしを含むプレートは37℃で24時間インキュベートする(Chem. Ber. (1879) 12:426; J. AOAC (1977) 60:594; Ann. Rev. Biochem. (1994) 63:175)。

【0342】

24時間の時間の最後に、上清を細胞から収集し、亜硝酸の産生についてアッセイする。各試料を、96ウェルプレート中に50 μ Lの上清をアリコートすること、および50 μ LのGreiss Reagent A(0.5g スルファニルアミド、1.5mL H₃PO₄、48.5mL ddH₂O)および50 μ LのGreiss Reagent B(0.05g N-(1-ナフチル)-エチレンジアミン、1.5mL H₃PO₄、48.5mL ddH₂O)を加えることによって、3通りで試験する。光学密度を、マイクロプレート分光光度計において562nm吸収で直接読み取る。バックグラウンドを減算した後、3通りのウェルにわたって吸収を平均し、濃度値を亜硝酸標準曲線(1 μ M ~ 2 mM)から得る。50%の阻害濃度(IC₅₀)を、陽性対照(IFN およびLPSを用いて刺激された細胞)に対して平均亜硝酸濃度を比較することによって決定する。n=4の複製の実験の平均を使用して、ミトキサントロンについてのIC₅₀値を決定する。アッセイ法の結果を図18に示す(RAW 264.7細胞におけるGreissアッセイ法について、ミトキサントロンIC₅₀=927nM)。

【0343】

実施例10

マクロファージによるTNF 産生に対するBay11-7082の効果を評価するためのスクリーニングアッセイ法

ヒトマクロファージ細胞株、THP-1を、各ウェルが、10%FCSを含む2mLの培地中に 1×10^6 細胞を含むように12ウェルプレートにプレーティングした。オプソニン化ザイモサンを、2mLのddH₂O中の20mgザイモサンAを再懸濁することによって調製し、均質な懸濁物が得られるまでホモジナイズする。ホモジナイズしたザイモサンを250gでペレット化し、4mLのヒト血清中で5mg/mLの最終濃度に再懸濁し、かつオプソニン化を可能にするために20分間、37℃ウォーターバス中でインキュベートする。Bay11-7082をDMSO中で 10^{-2} Mの濃度に調製し、10倍で段階希釈して一定の範囲の保存濃度(10^{-8} M $\sim 10^{-2}$ M)を得る(J. Immunol. (2000) 165:411-418; J. Immunol. (2000) 164: 48044-4811; J. Immunol Meth. (2000) 235 (1-2): 33-40)。

【0344】

THP-1細胞は、1mg/mLオプソニン化ザイモサンの添加によってTNF を産生するように刺激される。Bay11-7082は、先に調製した1/1000希釈のDMSO保存溶液を各ウェルに直接的に加えることによって、THP-1細胞に加えられる。各薬物濃度は3通りのウェル中で試験される。プレートは37℃で24時間インキュベートされる。

【0345】

24時間の刺激後、TNF 産生を定量するために上清を収集する。上清中のTNF 濃度を、標準曲線入手するために組換えヒトTNF を使用してELISAによって決定する。96ウェル MaxiSorbプレートを、コーティング緩衝液(0.1M炭酸ナトリウムpH9.5)中で希釈された100 μ Lの抗ヒトTNF 捕捉抗体で、4℃で一晩コートする。使用される捕捉抗体の希釈はロット特異的であり、経験的に決定される。次いで、捕捉抗体を吸引し、洗浄緩衝液(PBS, 0.05% Tween-20)でプレートを3回洗浄する。プレートを、200 μ L/ウェルのアッセイ希釈液(PBS, 10%FCS pH 7.0)を用いて、室温で1時間ブロッキングする。ブロッキング後、プレートを洗浄緩衝液で3回洗浄する。標準および試料の希釈を以下のように調製し:(a)試料上清を1/8および1/16に希釈し;(b)組換えヒトTNF を500pg/mLで調製し、段階希釈して7.8pg/mL \sim 500pg/mLの標準曲線を得る。試料上清および標準を3通りでアッセイし、捕捉抗体でコートしたプレートへの付加後2時間、室温でインキュベートする。プレートを5回洗浄

し、100 μ Lのワーキングディテクター(ビオチン化抗ヒトTNF 検出抗体+アビジン-HRP)とともに室温で1時間インキュベートする。このインキュベーション後、プレートを7回洗浄し、100 μ Lの基質溶液(テトラメチルベンジジン、 H_2O_2)をプレートに加え、室温で30分間インキュベートする。次いで、停止溶液(2N H_2SO_4)をウェルに加え、黄色の着色反応を、570nmにおける補正を用いて450nmで読み取る。平均吸収を、3通りのデータ読み取りから決定し、平均バックグラウンドを減算する。TNF 濃度値を標準曲線から得る。50%の阻害濃度(IC_{50})を、陽性対照(オプソニン化ザイモサンを用いて刺激されたTHP-1細胞)に対して平均TNF 濃度を比較することによって決定する。n=4の複製の実験の平均を使用して、Bay 11-7082についての IC_{50} 値を決定する。図19を参照されたい(Bay 11-7082 IC_{50} =810 nM(THP-1細胞によるTNF 産生))。

10

【0346】

実施例11

線維症阻害剤を評価するためのウサギ外科的接着モデル

ウサギ子宮角モデルを使用して、インビボでの製剤の抗線維症能力を評価する。成熟ニュージーランド白色(New Zealand white)(NZW)雌ウサギを一般的な麻酔下に置く。無菌的予防処置を使用して、腹部を正中で2層に開腹し、子宮を露出する。両方の子宮角を腹腔の外に引き出して、カテーテルのフレンチ目盛り上でサイズを評価する。フレンチ目盛り上の#8と#14の間の子宮角(2.5~4.5mm直径)をこのモデルに適切であると見なす。子宮角と、向き合う腹腔壁の両方を、2.5cmの長さおよび0.4cmの幅の領域にわたって45°の角度で#10の外科用メスの刃を用いて、穿刺性の出血が観察されるまで傷つける。擦過傷を有する表面は、出血が停止するまでタンポン充填する。次いで、個々の子宮角を腹腔壁と反対に向け、擦過傷を有する領域の2mm向こう側に配置された2つの縫合によって固定する。製剤を適用し、腹部を3つの層に密封する。14日後、定量的および定性的の両方で点数付けして、接着の程度および重糖度を有する動物について死後評価する。

20

【0347】

実施例12

線維症阻害剤を評価するためのウサギ外科的接着モデル

SDラットを、密封したチャンバー内で5%ハロタンを用いる麻酔誘導によって手術のために準備する。手術の間中にわたり吸入器によってハロタンで麻酔を維持し、ブプレノルフィン0.035mg/kgを筋肉内注射する。腹部を剃毛し、滅菌し、トレープで覆い、かつ正中切開を介して開腹する。盲腸を腹部から持ち上げ、生理食塩水で湿らせた滅菌ガーゼ上に配置する。盲腸の背側面および腹側面を、45°の角度に保持した#10の外科用メスの刃を使用して末端の1.5cmにわたり合計45回傷つける。刃の角度と圧力を、重篤な組織損傷または裂傷を回避しながら、刺し傷の出血を生じるように制御する。

30

【0348】

腹腔の左側を引っ込めて、裏返して、自然の静止している盲腸の位置に最も近い腹腔壁の部分を露出させる。露出させた筋肉の表皮層(transverses abdominis)を $1.0 \times 1.5 \text{ cm}^2$ の領域にわたって切除する。切除には、内部斜紋筋の基底の部分が含まれ、2層目からのある程度完全な状態のままの、およびある程度裂けている線維を後に残す。わずかな局所的出血には、制御されるまでタンポン充填する。

40

【0349】

試験製剤を、盲腸と側壁との間の擦過傷を有する側壁上の損傷領域に散布する。製剤は、シリンジスプレー系またはエア補助シリンジ系のいずれかを使用して散布する。次いで、擦過傷を有する盲腸を、側壁の損傷の上に配置し、損傷の端の背面の端のすぐ向こう側の4点で縫合する。大腸を、盲腸へと続く自然の配置に再配置する。腹部切開を4-0シルク縫合系を用いて2層で密封する。

【0350】

ラットを1週間追跡し、次いで、死後試験について点数付けするために致死的な注射によって安楽死させる。手術後接着の重篤度を、擦過傷を有する部位の端で、盲腸側壁擦過傷の部位における接着の頑強さおよび程度を独立して評価することによって、および露出

50

した盲腸への腸の付着の程度を評価することによって点数付けする。接着は増加する重篤度および頑強度によって0～4のスケールで点数付けする。接着の程度は接着を含んだ損傷領域のパーセントとして点数付けする。

【0351】

実施例13

ウサギ子宮角モデルにおける外科的接着の阻害

雌のニュージーランド白色ウサギをハロタンで麻酔し、滅菌腹部手術のために準備した。側腹切開を実行し、両方の子宮角を露出した。各子宮角を外科用メスの刃で40回こすりとり、2.5分間ガーゼで擦り込んだ。6例の動物において、損傷した子宮角に対して4アームPEG製剤を均一にスプレーした。他の6例の動物は処置しないままであった。子宮角を腹腔に再配置し、腹部損傷は層状で近接させた。動物を回復させ、14日間飼育した。その時点で、ユーサニル(Euthanyl)の静脈内注射を用いて動物を安楽死させた。腹腔を開き、子宮角を露出させた。子宮角に沿った接着の長さを記録した。平均接着長は対照群において85+/-19cmであった。処置群において、接着長は34+/-46cmまで有意に減少した(p<.05)。

10

【0352】

本明細書中に引用されるか、および/または出願データシートに列挙される、上記のすべての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許文献は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる

【0353】

前記から、本発明の特定の態様が例示目的のために本明細書中で記載されてきたが、種々の改変が本明細書の精神および範囲から逸脱することなくなされ得ることが理解される。従って、本明細書は添付の特許請求の範囲による以外は限定されない。

20

【図面の簡単な説明】

【0354】

【図1】4官能基が活性化されたPEGスクシンイミジルグルタレート(エステル結合)(SG-PEG)である。

【図2】4官能基が活性化されたプロポキシスクシンイミジルPEG(エーテル結合)(SP-PEG)である。

【図3】4官能基が活性化されたエトキシスクシンイミジルPEG(エーテル結合)(SE-PEG)である。

30

【図4】4官能基が活性化されたメトキシスクシンイミジルPEG(エーテル結合)(SM-PEG)である。

【図5】4官能基が活性化されたスクシンアミドスクシンイミジルPEG(アミド結合)(SSA-PEG)である。

【図6】4官能基が活性化されたカーボネートスクシンイミジルPEG(エーテル結合)(SC-PEG)である。

【図7】4官能基が活性化されたプロピオンアルデヒドPEG(A-PEG)である。

【図8】4官能基が活性化されたグリシジルエーテルPEG(E-PEG)である。

【図9】4官能基が活性化されたビニルスルホンPEG(V-PEG)である。

【図10】4官能基が活性化されたイソシアネートPEG(I-PEG)である。

40

【図11】4官能基が活性化されたマレイミドPEG(Mal-PEG)である。

【図12】ラット盲腸側壁外科的接着モデルにおける効力(接着パーセント)に対する4アームNHS PEG濃度の効果を示すデータのプロットである。

【図13】ラット盲腸側壁外科的接着モデルにおける効力(接着の頑強さ)に対する4アームNHS PEG濃度の効果を示すデータのプロットである。

【図14】ラット盲腸側壁外科的接着モデルにおける4アームNHS PEGの効力(接着パーセント)に対する緩衝液pHの効果を示すデータのプロットである。

【図15】ラット盲腸側壁外科的接着モデルにおける4アームNHS PEGの効力(接着の頑強さ)に対する緩衝液pHの効果を示すデータのプロットである。

【図16】細胞周期阻害剤が細胞周期を阻害するように作用し得る生物学的経路における

50

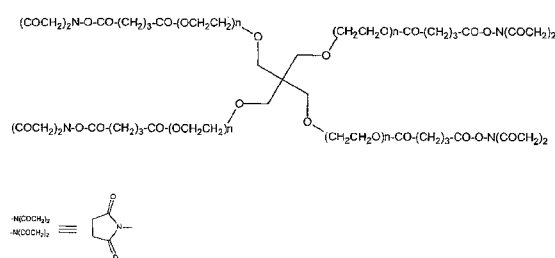
作用の部位を示す模式図である。この図は、細胞周期阻害剤がそれらのインビボ効果を示し得る位置を示す。

【図 17】ミトキサントロン濃度の関数としてヒト線維芽細胞増殖の阻害%を示すグラフである。

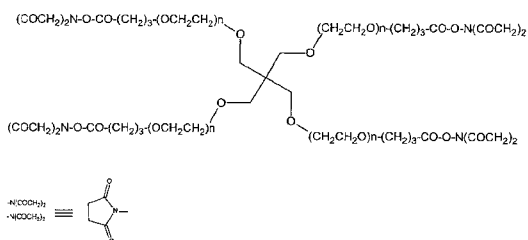
【図 18】ミトキサントロン濃度の関数としてRAW 264.1細胞における一酸化窒素産生の阻害%を示すグラフである。

【図 19】Bay 11-7082濃度の関数としてTHP-1細胞によるTNF 産生の阻害%を示すグラフである。

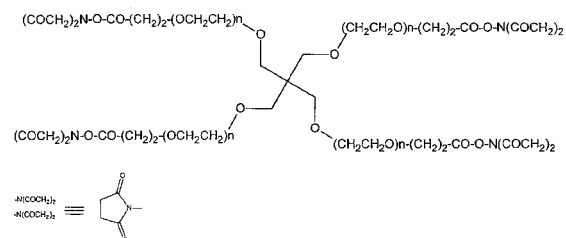
【図 1】



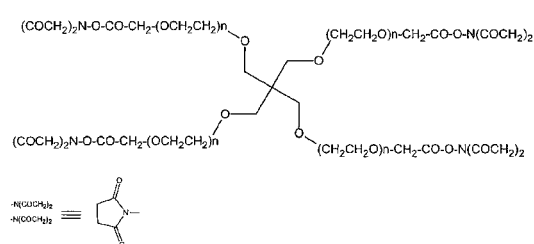
【図 2】



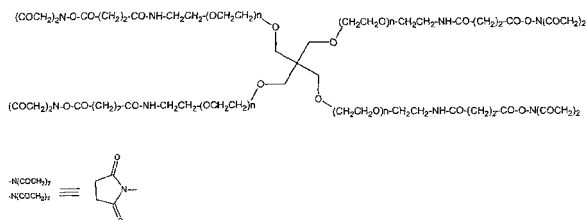
【図 3】



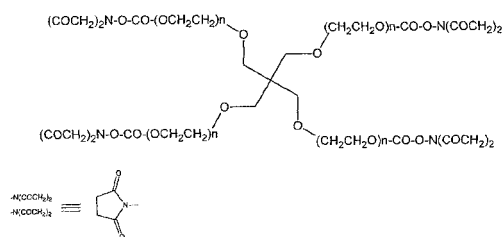
【図 4】



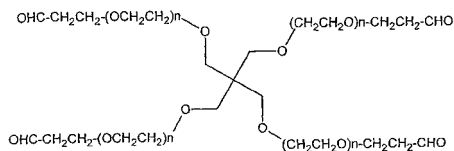
【図 5】



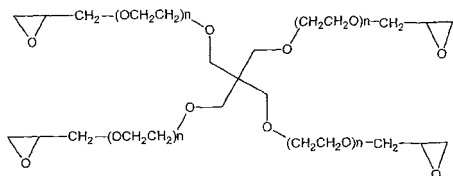
【図 6】



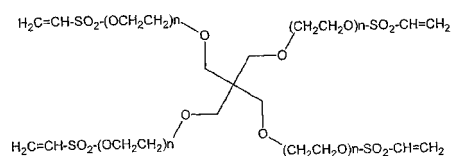
【図 7】



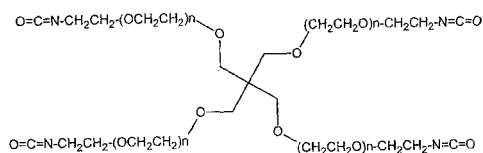
【図 8】



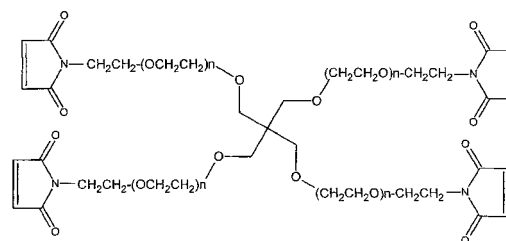
【図 9】



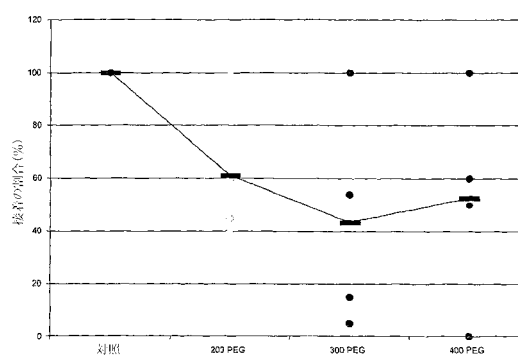
【図 10】



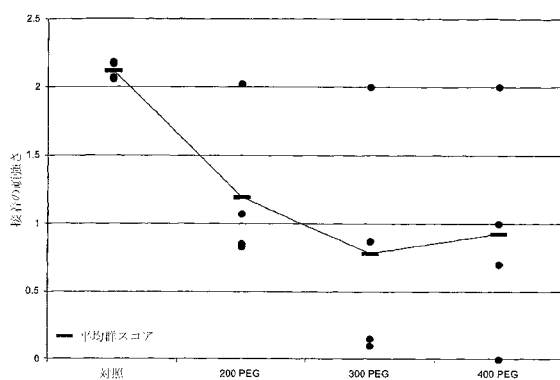
【図 11】



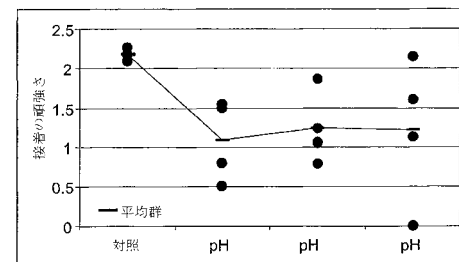
【図 12】



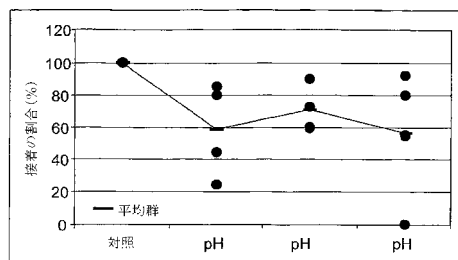
【図 13】



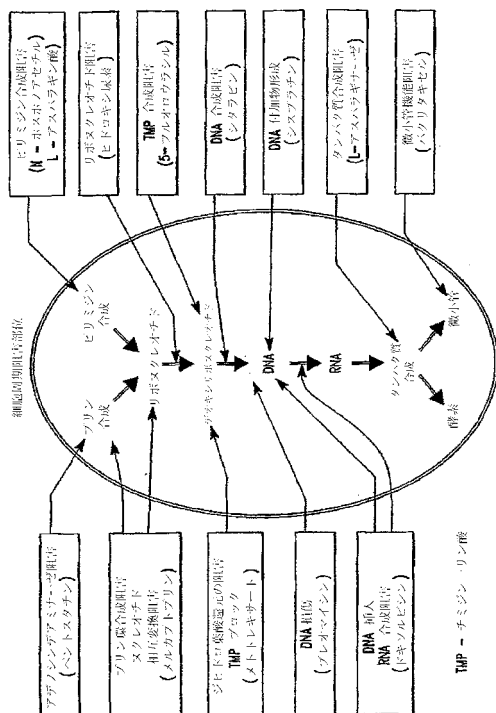
【図 15】



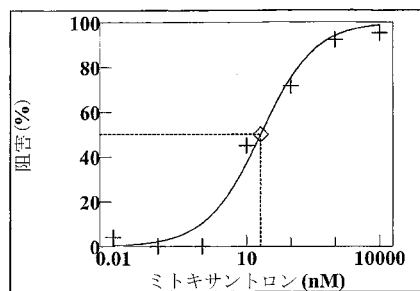
【図 14】



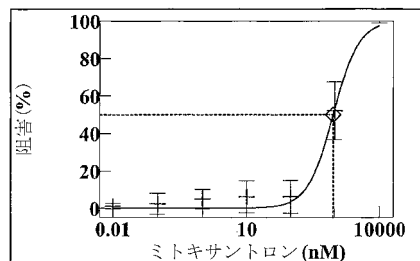
【図 16】



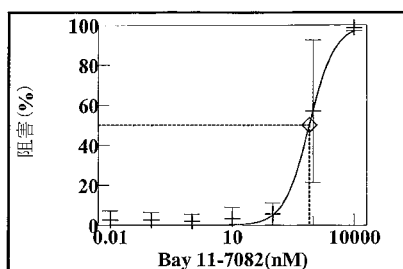
【図 17】



【図 18】



【図 19】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/41576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/14 A61K47/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHAO X ET AL: "NOVEL DEGRADABLE POLY(ETHYLENE GLYCOL) HYDROGELS FOR CONTROLLED RELEASE OF PROTEIN" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 87, no. 11, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 1450-1458, XP000783392 ISSN: 0022-3549 the whole document	1-153, 197-203, 213-224
X	US 6 051 648 A (RHEE WOONZA M ET AL) 18 April 2000 (2000-04-18) the whole document	1-240
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 October 2004		Date of mailing of the international search report 05/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2 NL - 2250 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3015		Authorized officer Pinheiro Vieira, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/41576

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 312 725 B1 (SCHROEDER JACQUELINE ANNE ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) the whole document -----	1-240
E	WO 2004/044223 A (ENZON PHARMACEUTICALS INC) 27 May 2004 (2004-05-27) the whole document -----	1-153, 197-203, 213-224
X	US 2002/165337 A1 (SCHROEDER JACQUELINE ANNE ET AL) 7 November 2002 (2002-11-07) the whole document -----	1-240
X	US 5 583 114 A (LEWIS TERRY W ET AL) 10 December 1996 (1996-12-10) the whole document -----	1-240
X	WALLACE D G ET AL: "A tissue sealant based on reactive multifunctional polyethylene glycol." JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH. 2001, vol. 58, no. 5, 2001, pages 545-555, XP002300562 ISSN: 0021-9304 the whole document -----	1-240
X	WO 01/60335 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO) 23 August 2001 (2001-08-23) the whole document -----	1-153, 197-203, 213-224
X	WO 94/01483 A (COLLAGEN CORP) 20 January 1994 (1994-01-20) the whole document -----	1-240

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/41576

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 154-184, 204-211, 233, 239 and 240 are directed to a method of treatment and/or diagnosis of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds or compositions.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US 03/ 41576

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 154-184, 204-211, 233, 239 and 240 are directed to a method of treatment and/or diagnosis of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds or compositions.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present claims 1-240 relate to an extremely large number of possible compositions and methods. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds/products and methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compositions disclosed in the examples and closely related homologous compounds, and those mentioned in the figures (tetrafunctionally activated PEG derivatives).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/41576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6051648 A	18-04-2000	US 5874500 A	23-02-1999
		US 2003119985 A1	26-06-2003
		US 6166130 A	26-12-2000
		US 2003149173 A1	07-08-2003
		US 2001003126 A1	07-06-2001
		US 2004186231 A1	23-09-2004
		US 2004185084 A1	23-09-2004
		US 2004186230 A1	23-09-2004
		US 2002042473 A1	11-04-2002
		US 2002013408 A1	31-01-2002
		AU 717660 B2	30-03-2000
		AU 1334497 A	14-07-1997
		CA 2239775 A1	26-06-1997
		EP 0876165 A1	11-11-1998
		JP 2000502380 T	29-02-2000
		JP 2004244639 A	02-09-2004
		WO 9722371 A1	26-06-1997
US 6312725 B1	06-11-2001	AU 4349700 A	02-11-2000
		JP 2002541923 T	10-12-2002
		WO 0062827 A2	26-10-2000
		US 2002165337 A1	07-11-2002
		US 2001055615 A1	27-12-2001
WO 2004044223 A	27-05-2004	WO 2004044223 A2	27-05-2004
		WO 2004044224 A2	27-05-2004
		US 2004142858 A1	22-07-2004
		WO 2004044222 A2	27-05-2004
		US 2004136947 A1	15-07-2004
US 2002165337 A1	07-11-2002	US 6312725 B1	06-11-2001
		AU 4349700 A	02-11-2000
		JP 2002541923 T	10-12-2002
		WO 0062827 A2	26-10-2000
		US 2001055615 A1	27-12-2001
US 5583114 A	10-12-1996	AU 2870895 A	22-02-1996
		CA 2194681 A1	08-02-1996
		DE 69529075 D1	16-01-2003
		DE 69529075 T2	13-11-2003
		EP 0772464 A1	14-05-1997
		ES 2186723 T3	16-05-2003
		JP 10503102 T	24-03-1998
		WO 9603159 A1	08-02-1996
		US RE38158 E1	24-06-2003
WO 0160335 A	23-08-2001	AU 3838401 A	27-08-2001
		BR 0108471 A	29-10-2002
		CA 2398668 A1	23-08-2001
		CN 1400893 T	05-03-2003
		EP 1257257 A2	20-11-2002
		JP 2003522780 T	29-07-2003
		WO 0160335 A2	23-08-2001
		US 2002009492 A1	24-01-2002
WO 9401483 A	20-01-1994	US 5324775 A	28-06-1994
		US 5328955 A	12-07-1994
		US 5308889 A	03-05-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/41576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9401483	A	US 5292802 A	08-03-1994
		AU 677789 B2	08-05-1997
		AU 4662093 A	31-01-1994
		EP 0648239 A1	19-04-1995
		JP 8502082 T	05-03-1996
		WO 9401483 A1	20-01-1994
		US 5510418 A	23-04-1996
		US 5470911 A	28-11-1995
		US 5476666 A	19-12-1995
		US 5510121 A	23-04-1996
		US 5565519 A	15-10-1996
		US 5413791 A	09-05-1995
		US 5475052 A	12-12-1995
		US 5446091 A	29-08-1995
		US 5527856 A	18-06-1996
		US 5614587 A	25-03-1997
		US 5550188 A	27-08-1996
		US 5643464 A	01-07-1997
		US 5936035 A	10-08-1999
		US 5800541 A	01-09-1998
		US 5786421 A	28-07-1998
		US 5744545 A	28-04-1998

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/136	(2006.01)	A 6 1 K	31/136	4 J 0 0 5	
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)	A 6 1 K	31/7048		
A 6 1 K	31/513	(2006.01)	A 6 1 K	31/513		
A 6 1 K	31/704	(2006.01)	A 6 1 K	31/704		
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519		
A 6 1 K	31/407	(2006.01)	A 6 1 K	31/407		
A 6 1 K	38/04	(2006.01)	A 6 1 K	37/43		
A 6 1 K	38/22	(2006.01)	A 6 1 K	37/24		
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04		
A 6 1 K	47/42	(2006.01)	A 6 1 K	47/42		
A 6 1 K	47/16	(2006.01)	A 6 1 K	47/16		
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36		
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08		
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14		
A 6 1 P	39/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/06		
A 6 1 P	41/00	(2006.01)	A 6 1 P	41/00		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 M	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00		
A 6 1 F	2/84	(2006.01)	A 6 1 M	37/00		
C 0 8 G	65/32	(2006.01)	A 6 1 M	29/02		
A 6 1 M	25/00	(2006.01)	C 0 8 G	65/32		
			A 6 1 M	25/00	3 0 4	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

T E F L O N
テフロン

- (72) 発明者 タカクス - コックス アニコ
カナダ国 プリティッシュ コロンビア ノース バンクーバー ギャラン アベニュー # 1 0
3 - 4 3 9 0
- (72) 発明者 トレイキス フィリップ エム.
カナダ国 プリティッシュ コロンビア バンクーバー ラバーナム ストリート 8 0 1 1
- (72) 発明者 マイティ アルピタ
カナダ国 プリティッシュ コロンビア バンクーバー アッシュ ストリート 2 1 1 - 2 9 2
0

(72)発明者 エンビリー ロアン

カナダ国 プリティッシュ コロンビア スクアニッシュ フィンチ ドライブ 1070 ボックス 45

F ターム(参考) 4C076 AA16 AA95 CC03 CC04 CC07 CC27 CC29 CC41 DD26 EE23
EE41 EE59 FF16 FF43 FF68
4C084 AA02 AA03 AA17 DB11 MA05 MA21 NA10 NA13 ZB081 ZB111
ZB131 ZB211 ZB261 ZB271 ZC021 ZC411 ZC801
4C086 AA01 AA02 BA02 BC43 CB03 CB09 CB21 EA10 EA11 MA02
MA03 MA05 MA21 NA10 NA13 ZB08 ZB11 ZB13 ZB21 ZB26
ZB27 ZC02 ZC41 ZC80
4C167 AA01 AA74 BB06 BB26 CC08 GG02 GG14 GG16
4C206 AA01 AA02 FA31 MA02 MA03 MA05 MA41 NA10 NA13 ZB08
ZB11 ZB13 ZB21 ZB26 ZB27 ZC02 ZC41 ZC80
4J005 AA04 AA11 BD00 BD05 BD06