

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年5月12日(2011.5.12)

【公表番号】特表2009-537504(P2009-537504A)

【公表日】平成21年10月29日(2009.10.29)

【年通号数】公開・登録公報2009-043

【出願番号】特願2009-510554(P2009-510554)

【国際特許分類】

C 0 7 D 498/18 (2006.01)
A 6 1 K 31/436 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 31/10 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/08 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 P 41/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 498/18 C S P
A 6 1 K 31/436
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/08
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 1/16
A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 41/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月20日(2010.4.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

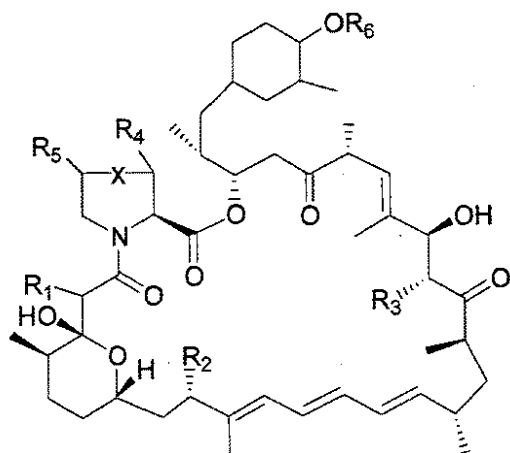
【請求項1】

40 - ヒドロキシ位が、カルボン酸エステルとして、エーテルとして、ホスフィン酸エステルとして、アセタールとして、またはグリコシルとして誘導体化されることを特徴とする、ラパマイシンの39 - デスメトキシ - 39 - メチル誘導体。

【請求項2】

下記の式(I)の化合物：

【化 3 3】



(I)

[式中、

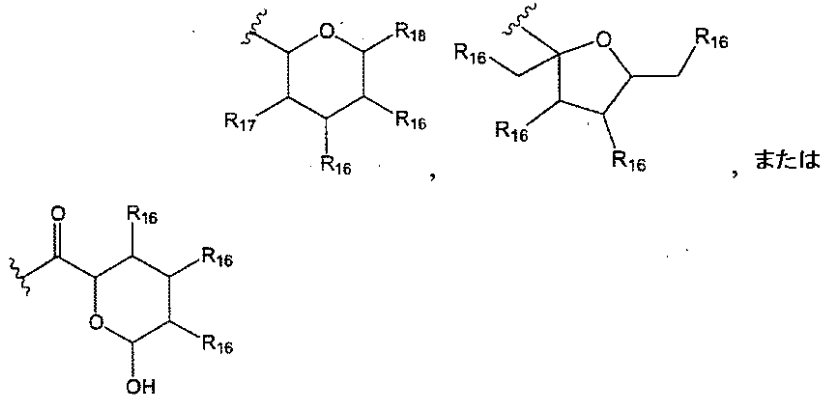
X は、結合または CH_2 を表し、 R_1 は、ケト基または (H, H) を表し、 R_2 は、 OH または OMe を表し、 R_3 は、 H 、 OH または OMe を表し、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立に H または OH を表し、 R_6 は、 $-\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{POR}_{19}\text{R}_{20}$ または $\text{Y}-\text{R}_{15}$ を表し、 R_7 は、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_m(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_p\text{CR}_{12}\text{R}_{13}\text{R}_{14}$ を表し、

R_8 および R_9 は、それぞれ独立に $\text{C}1 \sim \text{C}4$ アルキル、 $\text{C}2 \sim \text{C}4$ アルケニルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}4$ アルキニルを表し、それらの基のいずれかは、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ または $-\text{NH}_2$ で場合によって置換されていてよいが、あるいは、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立に H 、トリフルオロメチルまたは F を表し、

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に $\text{C}1 \sim \text{C}4$ アルキル、 $\text{C}2 \sim \text{C}4$ アルケニルまたは $\text{C}2 \sim \text{C}4$ アルキニルを表し、それらの基のいずれかは、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ または $-\text{NH}_2$ で場合によって置換されていてよいが、あるいは、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は、 H 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{OH}$ 、 CF_3 、 F 、 COOH から独立に選択されてよいが、あるいは、 R_{10} と R_{11} または R_{12} と R_{13} または R_{13} と R_{14} は、それらが結合した炭素と一緒にあって、 N 、 O 、および S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有し、5 個までの $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NH}_2$ または COOH 基で場合によって置換されている、 $\text{C}3 \sim \text{C}6$ シクロアルキルまたは 3 ~ 6 員のヘテロアルキル環を形成してよく、

Y = 結合、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ であり、 R_{15} は、

【化 3 4】



を表し、

R_{16} は、それぞれ独立に H または OH であり、

R_{17} は、H、OH および NH_2 から独立に選択され、

R_{18} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ および $-COOH$ から独立に選択され、

但し、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} から選択される 2 個以下の基は、H または CH_3 を表し、

R_{19} および R_{20} は、それぞれ独立に H または C1 ~ C4 アルキルを表すか、あるいは、 R_{19} と R_{20} は一緒になって $=CH_2$ を表し、

m、p および q は、それぞれ独立に 0 ~ 4 の間の整数を表し、

但し、 R_7 部分は、12 個を超える炭素原子を含有せず、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CF_2PO(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、OH または NH_2 から選択される少なくとも 1 個の官能基を含有する]

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R_6 は $-R_7$ を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_6 は $-C(O)R_7$ を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_7 は 7 個以下の炭素原子を含有する、請求項 2 から 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_7 は 5 個以下の炭素原子を含有する、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_7 は、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CF_2PO(OH)_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ および $-NH_2$ から選択される 2 個の基を含有する、請求項 2 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_7 は、 $-COOH$ 、OH および NH_2 から選択される少なくとも 1 個の官能基を含有する、請求項 2 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

p は 0 または 1 を表す、請求項 2 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

m は 0 または 1 を表す、請求項 2 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

q は 0、1 または 2 を表す、請求項 2 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R_{11} は H を表す、請求項 2 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R_{12} は H を表す、請求項 2 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R_{13} は H または OH を表す、請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

p は 1 を表し、 R_{10} は Me、OH または CH_2OH を表す、請求項 2 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

p は 1 を表し、 R_{11} は Me、H または CH_2OH を表す、請求項 2 から 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

m および p はどちらも 0 を表し、 R_{12} および R_{13} はどちらも H を表し、 R_{14} は $-(CR_8R_9)_q-OH$ [式中、 $q = 0$ または 1 であり、 R_8 および R_9 はどちらも H を表す] を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 18】

p は 1 を表し、m は 0 を表し、 R_{10} および R_{11} はどちらも H を表し、 R_{12} は H を表し、 R_{13} は H、OH または NH_2 を表し、 R_{14} は $-(CR_8R_9)_q-OH$ [式中、 $q = 0$ または 1 であり、 R_8 および R_9 はどちらも H を表す] を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 19】

R_6 は、ヒドロキシ酢酸、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸、2,3-ジヒドロキシプロピオン酸、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロピオン酸または 2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸とのエステル形成から誘導される残基を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_6 は、ヒドロキシ酢酸、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸、2,3-ジヒドロキシプロピオン酸、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロピオン酸または 2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸とのエーテル形成から誘導される残基を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 21】

39-デスメトキシ-39-メチル-40-O-[2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオニル]ラパマイシン、または薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 22】

R_6 は $-POR_{19}R_{20}$ を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 23】

R_{19} および R_{20} は、どちらも CH_3 を表すか、またはどちらも CH_2CH_3 を表す、請求項 22 に記載の化合物。

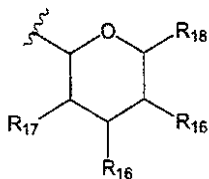
【請求項 24】

R_6 は $Y-R_{15}$ を表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 25】

R_{15} 基は、

【化 35】



を表す、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R_{15} は、グルコース、グルコサミン、グルクロン酸またはアラビノースとアセタール

を形成することによって形成される部分である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R₁₅ は、D-グルコースとアセタールを形成することによって形成される部分である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R₁₅ は、D-グルコサミンとアセタールを形成することによって形成される部分である、請求項 26 に記載の化合物。

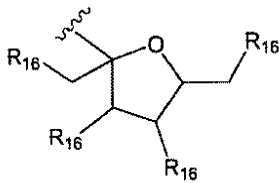
【請求項 29】

R₁₅ は、D-グルクロン酸とアセタールを形成することによって形成される部分である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 30】

R₁₅ は、

【化 36】



を表す、請求項 24 に記載の化合物。

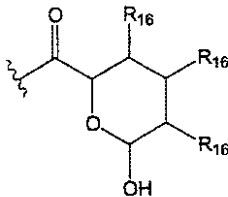
【請求項 31】

R₁₅ は、フルクトースとアセタールを形成することによって形成される部分である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R₁₅ は、

【化 37】



を表す、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 33】

R₁₅ は、グルクロン酸とエステルを形成することによって形成される部分である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

Y は結合を表す、請求項 24 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

Y は - (CH₂)₂ - O - C(O) - O - を表す、請求項 24 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

Y は - C(O) - O - を表す、請求項 24 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

癌および/もしくは B 細胞悪性腫瘍の治療、免疫抑制の誘発もしくは維持、移植拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫障害、炎症疾患、血管疾患および線維症の治療、神経再生の刺激、または真菌感染症の治療において使用するための、請求項 1 から 36 のいずれか

一項に記載の化合物。

【請求項 39】

癌または B 細胞悪性腫瘍の治療において医薬品として使用するための、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物を、1 つまたは複数の薬学的に許容される希釈剤または担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項 41】

癌および / もしくは B 細胞悪性腫瘍の治療、免疫抑制の誘発もしくは維持、移植拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫障害、炎症疾患、血管疾患および線維症の治療、神経再生の刺激、または真菌感染症の治療のための組成物であって、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 42】

癌および / または B 細胞悪性腫瘍の治療のための組成物であって、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 43】

癌および / もしくは B 細胞悪性腫瘍の治療、免疫抑制の誘発もしくは維持、移植拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫障害、炎症疾患、血管疾患および線維症の治療、神経再生の刺激、または真菌感染症の治療のための薬剤の調製における、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 44】

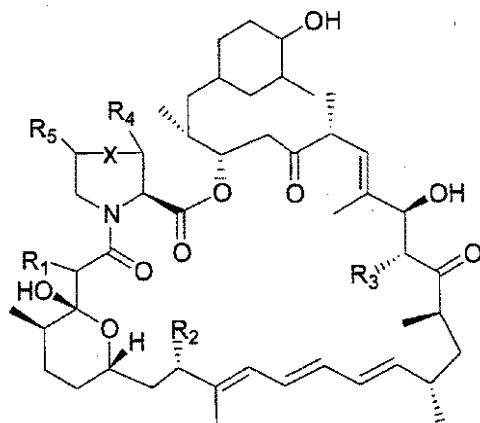
前記薬剤は、癌または B 細胞悪性腫瘍の治療用のものである、請求項 43 に記載の使用。

【請求項 45】

請求項 2 から 36 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の調製のための方法であって、

(a) 式 (I I) の化合物 :

【化 38】



またはその保護誘導体を、

式 (I I I) の化合物 :

HO - R₆ (I I I)

またはその活性誘導体

[式中、基 R₆ は、式 (I) の化合物またはその保護誘導体について上記で定義されている通りである]

と反応させるステップ、あるいは

(b) 式 (I) の化合物またはその塩を、式 (I) の別の化合物または別の薬学的に許容されるその塩に変換するステップ、あるいは

(c) 式(I)の被保護化合物を脱保護するステップを含む方法。

【請求項46】

(i) 請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物と、(ii) 1つまたは複数のその他の治療効果のある薬剤とを含む、組成物。

【請求項47】

(i) 請求項1から36のいずれか一項に記載の化合物と、(ii) 1つまたは複数のその他の治療効果のある薬剤とを含む、パーツのキット。

【請求項48】

前記1つまたは複数のその他の治療効果のある薬剤は、メトトレキサート、ロイコボリン、アドリアマイシン、プレドニゾン、プレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ピノレルビン、ドキシソルピシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗HER2モノクローナル抗体(例えば、HerceptinTM)、カペシタピン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤、VEGF阻害剤、プロテアソーム阻害剤、Hsp90阻害剤、アザチオプリン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリンA、FK506、ミコフェノール酸モフェチル、OKT-3、ATG、アムホテリシンB、フルシトシン、エキノカンジン、グリセオフルビン、イミダゾール、およびトリアゾール系抗真菌剤の群より選択される、請求項46に記載の組成物。

【請求項49】

前記1つまたは複数のその他の治療効果のある薬剤は、メトトレキサート、ロイコボリン、アドリアマイシン、プレドニゾン、プレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ピノレルビン、ドキシソルピシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗HER2モノクローナル抗体(例えば、HerceptinTM)、カペシタピン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤、VEGF阻害剤、プロテアソーム阻害剤、Hsp90阻害剤、アザチオプリン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリンA、FK506、ミコフェノール酸モフェチル、OKT-3、ATG、アムホテリシンB、フルシトシン、エキノカンジン、グリセオフルビン、イミダゾール、およびトリアゾール系抗真菌剤の群より選択される、請求項47に記載のパーツのキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

本発明はまた、以下の項目を提供する。

(項目1)

40-ヒドロキシ位が、カルボン酸エステルとして、エーテルとして、ホスフィン酸エステルとして、アセタールとして、またはグリコシルとして誘導体化されることを特徴とする、ラパマイシンの39-デスメトキシ-39-メチル誘導体。

(項目2)

下記の式(I)の化合物：

(化33)

[式中、

X は、結合または CH_2 を表し、
 R_1 は、ケト基または (H, H) を表し、
 R_2 は、OH または OMe を表し、
 R_3 は、H、OH または OMe を表し、
 R_4 および R_5 は、それぞれ独立に H または OH を表し、
 R_6 は、 $-R_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-POR_{19}R_{20}$ または $Y-R_{15}$ を表し、
 R_7 は、 $-(CR_8R_9)_m(CR_{10}R_{11})_pCR_{12}R_{13}R_{14}$ を表し、
 R_8 および R_9 は、それぞれ独立に C1 ~ C4 アルキル、C2 ~ C4 アルケニルまたは C2 ~ C4 アルキニルを表し、それらの基のいずれかは、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CF_2PO(OH)_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ または $-NH_2$ で場合によって置換されていてよいが、あるいは、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立に H、トリフルオロメチルまたは F を表し

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は、それぞれ独立に C1 ~ C4 アルキル、C2 ~ C4 アルケニルまたは C2 ~ C4 アルキニルを表し、それらの基のいずれかは、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CF_2PO(OH)_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ または $-NH_2$ で場合によって置換されていてよいが、あるいは、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} および R_{14} は、H、 $-(CR_8R_9)_qNH_2$ 、 $-(CR_8R_9)_qOH$ 、 CF_3 、F、 $COOH$ から独立に選択されてよいが、あるいは、 R_{10} と R_{11} または R_{12} と R_{13} または R_{13} と R_{14} は、それらが結合した炭素と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有し、5 個までの $-(CR_8R_9)_qOH$ 、 $-(CR_8R_9)_qNH_2$ または $COOH$ 基で場合によって置換されている、C3 ~ C6 シクロアルキルまたは 3 ~ 6 員のヘテロアルキル環を形成してよく、

$Y =$ 結合、 $-C(O)-O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-C(O)-O-$ であり、
 R_{15} は、
(化 34)

を表し、

R_{16} は、それぞれ独立に H または OH であり、
 R_{17} は、H、OH および NH_2 から独立に選択され、
 R_{18} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ および $-COOH$ から独立に選択され、
但し、 R_{16} 、 R_{17} および R_{18} から選択される 2 個以下の基は、H または CH_3 を表し、

R_{19} および R_{20} は、それぞれ独立に H または C1 ~ C4 アルキルを表すか、あるいは、 R_{19} と R_{20} は一緒になって $=CH_2$ を表し、

m、p および q は、それぞれ独立に 0 ~ 4 の間の整数を表し、
但し、 R_7 部分は、12 個を超える炭素原子を含有せず、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CF_2PO(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、OH または NH_2 から選択される少なくとも 1 個の官能基を含有する]

または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3)

R_6 は $-R_7$ を表す、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R_6 は $-C(O)R_7$ を表す、項目 2 に記載の化合物。

(項目 5)

R_7 は 7 個以下の炭素原子を含有する、項目 2 から 4 に記載の化合物。

(項目 6)

R_7 は 5 個以下の炭素原子を含有する、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

R_7 は、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CF_2PO(OH)_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ および $-NH_2$ から選択される 2 個の基を含有する、項目 2 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

R₇ は、-COOH、OHおよびNH₂から選択される少なくとも1個の官能基を含有する、項目2から7のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

pは0または1を表す、項目2から8のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

mは0または1を表す、項目2から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

qは0、1または2を表す、項目2から10のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

R₁₁はHを表す、項目2から11のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

R₁₂はHを表す、項目2から12のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

R₁₃はHまたはOHを表す、項目2から13のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 15)

pは1を表し、R₁₀はMe、OHまたはCH₂OHを表す、項目2から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 16)

pは1を表し、R₁₁はMe、HまたはCH₂OHを表す、項目2から15のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 17)

mおよびpはどちらも0を表し、R₁₂およびR₁₃はどちらもHを表し、R₁₄は-(CR₈R₉)_q-OH[式中、q=0または1であり、R₈およびR₉はどちらもHを表す]を表す、項目2に記載の化合物。

(項目 18)

pは1を表し、mは0を表し、R₁₀およびR₁₁はどちらもHを表し、R₁₂はHを表し、R₁₃はH、OHまたはNH₂を表し、R₁₄は-(CR₈R₉)_q-OH[式中、q=0または1であり、R₈およびR₉はどちらもHを表す]を表す、項目2に記載の化合物。

(項目 19)

R₆は、ヒドロキシ酢酸、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸、2,3-ジヒドロキシプロピオン酸、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロピオン酸または2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸とのエステル形成から誘導される残基を表す、項目2に記載の化合物。

(項目 20)

R₆は、ヒドロキシ酢酸、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸、2,3-ジヒドロキシプロピオン酸、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロピオン酸または2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸とのエーテル形成から誘導される残基を表す、項目2に記載の化合物。

(項目 21)

39-デスマトキシ-39-メチル-40-O-[2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロピオニル]ラマイシン、または薬学的に許容されるその塩である、項目2に記載の化合物。

(項目 22)

R₆は-POR₁₉R₂₀を表す、項目2に記載の化合物。

(項目 23)

R₁₉およびR₂₀は、どちらもCH₃を表すか、またはどちらもCH₂CH₃を表す、項目22に記載の化合物。

(項目 24)

R₆ は Y - R₁₅ を表す、項目 2 に記載の化合物。

(項目 25)

R₁₅ 基は、

(化35)

を表す、項目 24 に記載の化合物。

(項目 26)

R₁₅ は、グルコース、グルコサミン、グルクロン酸またはアラビノースとアセタールを形成することによって形成される部分である、項目 25 に記載の化合物。

(項目 27)

R₁₅ は、D - グルコースとアセタールを形成することによって形成される部分である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

R₁₅ は、D - グルコサミンとアセタールを形成することによって形成される部分である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 29)

R₁₅ は、D - グルクロン酸とアセタールを形成することによって形成される部分である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 30)

R₁₅ は、

(化36)

を表す、項目 24 に記載の化合物。

(項目 31)

R₁₅ は、フルクトースとアセタールを形成することによって形成される部分である、項目 30 に記載の化合物。

(項目 32)

R₁₅ は、

(化37)

を表す、項目 24 に記載の化合物。

(項目 33)

R₁₅ は、グルクロン酸とエステルを形成することによって形成される部分である、項目 32 に記載の化合物。

(項目 34)

Y は結合を表す、項目 24 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 35)

Y は - (CH₂)₂ - O - C(O) - O - を表す、項目 24 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 36)

Y は - C(O) - O - を表す、項目 24 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 37)

医薬品として使用するための、項目 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 38)

癌および/もしくは B 細胞悪性腫瘍の治療、免疫抑制の誘発もしくは維持、移植拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫障害、炎症疾患、血管疾患および線維症の治療、神経再生の刺激、または真菌感染症の治療において使用するための、項目 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 39)

癌または B 細胞悪性腫瘍の治療において医薬品として使用するための、項目 1 から 36

のいずれか一項に記載の化合物。

(項目40)

項目1から36のいずれか一項に記載の化合物を、1つまたは複数の薬学的に許容される希釈剤または担体とともに含む、医薬組成物。

(項目41)

癌および/もしくはB細胞悪性腫瘍の治療、免疫抑制の誘発もしくは維持、移植拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫障害、炎症疾患、血管疾患および線維症の治療、神経再生の刺激、または真菌感染症の治療のための方法であって、有効量の項目1から36のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与するステップを含む方法。

(項目42)

癌および/またはB細胞悪性腫瘍の治療の方法であって、有効量の項目1から36のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与するステップを含む方法。

(項目43)

癌および/もしくはB細胞悪性腫瘍の治療、免疫抑制の誘発もしくは維持、移植拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫障害、炎症疾患、血管疾患および線維症の治療、神経再生の刺激、または真菌感染症の治療のための薬剤の調製における、項目1から36のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目44)

上記薬剤は、癌またはB細胞悪性腫瘍の治療用のものである、項目43に記載の使用。

(項目45)

項目2から36のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の調製のための方法であって

、

(a)式(II)の化合物：

(化38)

またはその保護誘導体を、

式(III)の化合物：

HO-R₆ (III)

またはその活性誘導体

[式中、基R₆は、式(I)の化合物またはその保護誘導体について上記で定義されている通りである]

と反応させるステップ、あるいは

(b)式(I)の化合物またはその塩を、式(I)の別の化合物または別の薬学的に許容されるその塩に変換するステップ、あるいは

(c)式(I)の被保護化合物を脱保護するステップ

を含む方法。

(項目46)

(i)項目1から36のいずれか一項に記載の化合物と、(ii)1つまたは複数のその他の治療効果のある薬剤とを含む、組成物またはパーツのキット。

(項目47)

上記1つまたは複数のその他の治療効果のある薬剤は、メトトレキサート、ロイコボリン、アドリアマイシン、プレドニゾン、プレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ピンブラスチン、ピノレルピン、ドキシソルピシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗HER2モノクローナル抗体(例えば、HerceptinTM)、カペシタピン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤、VEGF阻害剤、プロテアソーム阻害剤、Hsp90阻害剤、アザチオプリン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリンA、FK506、ミコフェノール酸モフェチル、OKT-3、ATG、アムホテリシンB、フルシトシン、エキノカンジン、グリセオフルピン、イミダゾール、およびトリアゾール系抗真菌剤の群より選択される、項目46に記載の組成物

またはパーツのキット。

— さらなる態様において、本発明は、医薬品として使用するための、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩としての39-デスメトキシ-39-メチルラパマイシン誘導体を提供する。