

(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2006-516548

(P2006-516548A)

(43) 公表日 平成18年7月6日(2006.7.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 L 27/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 27/00 Y	4 C 0 8 1
<b>A 6 1 K 47/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/20	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/337 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/337	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-508640 (P2005-508640)	(71) 出願人	505242596
(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29日 (2005.8.29)		クツィエン ゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/041580		スイス国 ツーク プンデスプラッツ 1
(87) 国際公開番号	W02004/060346	(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, 471	(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 デイビッド エム.
(31) 優先権主張番号	60/440, 875		カナダ国 ブリティッシュ コロンビア
(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】 迅速ゲル化ポリマー組成物からの薬物送達法

## (57) 【要約】

一緒に混合された場合に迅速に共有結合を形成する2成分ポリマー組成物からの薬物送達をもたらす組成物が開示される。このような組成物は、薬物送達に伴って組織への迅速な接着およびゲル形成が望ましい場合、種々の組織関連適用における使用に特に良好に適している。例えば、この組成物は、止血を促進する際、組織接着をもたらす際、組織増強を提供する際、および外科的接着の予防において、組織密封剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

薬物；

アルカリ性pHを有する液体媒体中に少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を含む第1の成分であって、スルフヒドリル基含有化合物が式：化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub>（式中、m 2である）によって与えられる成分；および

中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中に、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を含む第2の成分であって、スルフヒドリル反応基含有化合物が式：化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub>（式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつn 2である）によって与えられる成分；

10

を含む、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物であって、

第1の成分および第2の成分の少なくとも1つがポリアルキレンオキシドであり、かつ成分と一緒に混合されて1分間未満でゲルを形成する場合に、スルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する、組成物。

## 【請求項 2】

mおよびnが各々4である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 3】

mおよびnが各々12である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 4】

第1の成分がポリアルキレンオキシドである、請求項1記載の組成物。

20

## 【請求項 5】

第2の成分がポリアルキレンオキシドである、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 6】

第1の成分および第2の成分がポリアルキレンオキシドである、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 7】

ポリアルキレンオキシドがポリエチレングリコールである、請求項6記載の組成物。

## 【請求項 8】

第1の成分または第2の成分の一方のみがポリアルキレンオキシドである、請求項1記載の組成物。

30

## 【請求項 9】

成分の一方がポリアルキレンオキシドであり、他方の成分は機能的に活性化された、ポリマーではないスクシンイミジルまたはマレイミジル化合物である、請求項8記載の組成物。

## 【請求項 10】

共有結合がチオエステル結合である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 11】

共有結合がチオエーテル結合である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 12】

共有結合がスルフヒドリル結合である、請求項1記載の組成物。

40

## 【請求項 13】

薬物が疎水性である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 14】

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 15】

薬物が5-リボ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 16】

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。

## 【請求項 17】

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

50

。

## 【請求項 18】

細胞周期阻害剤が微小管安定剤である、請求項17記載の組成物。

## 【請求項 19】

微小管安定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18記載の組成物。

## 【請求項 20】

細胞周期阻害剤がタキサンである、請求項17記載の組成物。

## 【請求項 21】

タキサンがパ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18記載の組成物。 10

## 【請求項 22】

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17記載の組成物。

## 【請求項 23】

ビンカアルカロイドがビンブラスチン、ピンクリスチン、硫酸ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルビン、またはそれらの類似体もしくは誘導体である、請求項22記載の組成物。

## 【請求項 24】

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17記載の組成物。 20

## 【請求項 25】

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、またはそれらの類似体もしくは誘導体からなる群より選択される、請求項17記載の組成物。

## 【請求項 26】

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れら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 27】

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。 30

## 【請求項 28】

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 29】

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 30】

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 31】

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。 40

## 【請求項 32】

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 33】

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 34】

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 50

組成物。

【請求項 35】

薬物がヒドロオロチ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 36】

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 37】

薬物がIL-1、ICE、またはIRAK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 38】

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。

10

【請求項 39】

薬物が免疫調節性ラパマイシン、タクロリムス、エベロリムス、またはビオリムス (biolimus) 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 40】

薬物がイノシンモノホスフェ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 41】

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。

20

【請求項 42】

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 43】

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 44】

薬物がNF- $\kappa$ 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 45】

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。

30

【請求項 46】

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 47】

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 48】

薬物がTGF- $\beta$ 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 49】

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。

40

【請求項 50】

薬物がTNFa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 51】

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 52】

薬物がピ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

50

組成物。

【請求項 5 3】

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 5 4】

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 5 5】

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。

【請求項 5 6】

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 5 7】

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 5 8】

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 5 9】

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 6 0】

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 6 1】

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 6 2】

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 6 3】

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 6 4】

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 6 5】

薬物がGPIIb/IIIa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 6 6】

薬物がエンドセリン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 6 7】

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 6 8】

薬物がエストロゲン受容体因子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 6 9】

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

10

20

30

40

50

。

【請求項 7 0】

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 7 1】

薬物がメラノコル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 7 2】

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。

10

【請求項 7 3】

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 7 4】

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 7 5】

抗炎症剤、抗血栓剤、抗生物質、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 7 6】

薬物がさらにポリマーを含む、請求項1記載の組成物。

20

【請求項 7 7】

乳酸、グリコール酸、D-ラクチド、L-ラクチド、D,L-ラクチド、グリコリド、 $\epsilon$ -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-オンのモノマーの残基単位の1つまたは複数を含むポリマーまたはコポリマーである、請求項76記載のポリマー。

【請求項 7 8】

A-B、A-B-A、またはB-A-Bのブロックコポリマーであり、ここでAがポリ(アルキレンオキシド)であり、かつBが分解可能なポリエステルである、請求項77記載のポリマー。

【請求項 7 9】

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、またはそれらのモノアルキルエーテルである、請求項78記載のポリ(アルキレンオキシド)。

30

【請求項 8 0】

ポリマーがミクロスフェアの形態である、請求項76記載の組成物。

【請求項 8 1】

ポリマーがナノスフェアの形態である、請求項76記載の組成物。

【請求項 8 2】

ポリマーがミセルの形態である、請求項76記載の組成物。

【請求項 8 3】

薬物が非ポリマー性担体をさらに含む、請求項1記載の組成物。

40

【請求項 8 4】

薬物が第2の担体と混合されて薬物/担体を供給する疎水性薬物であり、薬物/担体が第1の成分と混合されて薬物/担体/第1の成分を供給し、薬物/担体/第1の成分が水性緩衝溶液中に懸濁される、請求項1記載の組成物。

【請求項 8 5】

薬物が親水性である、請求項1記載の組成物。

【請求項 8 6】

薬物が第2の担体と混合されて薬物/担体を供給する親水性薬物であり、薬物/担体が第1の成分と混合されて薬物/担体/第1の成分を供給し、薬物/担体/第1の成分が水性緩衝溶液中に懸濁される、請求項1記載の組成物。

50

## 【請求項 87】

第1の成分が、リン酸緩衝液および炭酸緩衝液の混合物を含む緩衝液溶液中に懸濁される、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 88】

第2の成分がスクシンイミジルポリアルキレンオキシドおよびマレイミジルポリアルキレンオキシドの混合物を含む、請求項2記載の組成物。

## 【請求項 89】

以下の段階を含む、組織を処置するための方法：

アルカリ性pHを有する液体媒体中に少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を含む第1の成分を組織部位に投与する段階であって、ここでスルフヒドリル基含有化合物が式：化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub>（式中、m 2である）によって与えられる、段階；ならびに

中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中に、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を含む第2の成分を組織部位に同時にまたは引き続いて投与する段階であって、ここでスルフヒドリル反応基含有化合物が式：化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub>（式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、n 2である）によって与えられ、かつ第1の成分および第2の成分の少なくとも1つがポリアルキレンオキシドである、段階；ならびに

組織部位に薬物を同時にまたは引き続いて投与する段階；ならびに

スルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基を互いに反応させて、それらの間に共有結合を形成して1分間未満でゲルを形成する段階。

## 【請求項 90】

以下を含む、ゲル化時間が1分間未満であるインビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物：

pH8～10.5の間のpHを有する液体媒体中のポリアルキレンオキシド-(SH)<sub>4</sub>および薬物；ならびに

酸性pHを有する液体媒体中の、ポリアルキレンオキシド-Y<sub>4</sub>（式中、Yはスクシンイミジルである）。

## 【請求項 91】

以下を含む、ゲル化時間が1分間未満であるインビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物：

アルカリ性pHを有する液体媒体中のポリアルキレンオキシド-(SH)<sub>12</sub>および薬物；ならびに

酸性pHを有する液体媒体中の、ポリアルキレンオキシド-Y<sub>12</sub>（式中、Yはスクシンイミジル基またはマレイミジル基である）。

## 【請求項 92】

式：コア-(SH)<sub>m</sub>（式中、m 2である）によって与えられる、酸性pHを有する液体媒体中のスルフヒドリル基含有ポリアルキレンオキシド；

アルカリ性pHを有する緩衝溶液；ならびに

ポリアルキレンオキシドおよび/または緩衝溶液と混合される薬物；を含む、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成組成物であって、

成分が一緒に混合されて1分間未満でゲルを形成する場合に、スルフヒドリル基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する、組成物。

## 【請求項 93】

式：化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub>（式中、m 2である）によって与えられる、アルカリ性pHを有する液体媒体中の少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物；

式：化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub>（式中、Yはスルフヒドリル反応基含有化合物であり、かつn 2である）によって与えられる、中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中、または粉末形態のいずれかの少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物；

少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物および少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかまたは両方と混合した少なくとも1種の薬物；ならびに

コラーゲン；

10

20

30

40

50

を含む、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物であって、

スルフヒドリル基含有化合物またはスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかの少なくとも1種がポリアルキレンオキシドであり、かつスルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成することが可能である、組成物。

【請求項94】

mおよびnが各々4である、請求項93記載の組成物。

【請求項95】

mおよびnが各々12である、請求項93記載の組成物。

【請求項96】

スルフヒドリル基含有化合物がポリアルキレンオキシドである、請求項93記載の組成物 10

【請求項97】

スルフヒドリル反応基含有化合物がポリアルキレンオキシドである、請求項93記載の組成物。

【請求項98】

スルフヒドリル基含有化合物とスルフヒドリル反応基含有化合物の両方がポリアルキレンオキシドである、請求項93記載の組成物。

【請求項99】

スルフヒドリル基含有化合物とスルフヒドリル反応基含有化合物の両方がポリアルキレンオキシドである、請求項98記載の組成物。 20

【請求項100】

第1の成分または第2の成分の一方のみがポリアルキレンオキシドである、請求項93記載の組成物。

【請求項101】

成分の一方がポリアルキレンオキシドであり、他方の成分は機能的に活性化された、ポリマーではないスクシンイミジルまたはマレイミジル化合物である、請求項100記載の組成物。

【請求項102】

共有結合がチオエステル結合である、請求項93記載の組成物。

【請求項103】

共有結合がチオエーテル結合である、請求項93記載の組成物。 30

【請求項104】

共有結合がスルフヒドリル結合である、請求項93記載の組成物。

【請求項105】

薬物が疎水性薬物である、請求項93記載の組成物。

【請求項106】

薬物が第2の担体と混合されて薬物/担体を供給する疎水性薬物であり、薬物/担体が少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物および少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかまたは両方と混合される、請求項93記載の組成物。

【請求項107】

スルフヒドリル基含有化合物が、リン酸緩衝液および炭酸緩衝液の混合物を含む緩衝液溶液中に懸濁される、請求項93記載の組成物。 40

【請求項108】

スルフヒドリル反応基含有化合物が、スクシンイミジルポリアルキレンオキシドおよびマレイミジルポリアルキレンオキシドの混合物を含む、請求項93記載の組成物。

【請求項109】

コラーゲンがメチル化コラーゲンである、請求項93記載の組成物。

【請求項110】

(a)(i)式:化合物 $_1-(SH)_m$ (式中、m 2である)によって与えられる、少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物、 50



(ii)式:化合物 $_2-Y_n$  (式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつ $n \geq 2$ である)によって与えられる、少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物、および

(iii)コラーゲン

を含む、酸性pHを有する液体媒体中の第1の成分;ならびに

(b)pH8~10.5の間のpHを有する緩衝液を含む第2の成分

を含む、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物であって、

薬物が、該第1の成分または該第2の成分のいずれかまたは両方と混合されて存在し、かつ

スルフヒドリル基含有化合物またはスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかの少なくとも一方がポリアルキレンオキシドである、組成物。

10

【請求項111】

コラーゲンがメチル化コラーゲンである、請求項110記載の組成物。

【請求項112】

第2の成分が、リン酸緩衝液および炭酸緩衝液の混合物を含む緩衝液である、請求項110記載の組成物。

【請求項113】

以下を含む、薬物送達組成物を形成するための方法:

(a)第1の成分、第2の成分、および薬物を選択する段階であって、

第1の成分は、アルカリ性pHを有する液体媒体中に少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を含み、ここで、スルフヒドリル基含有化合物は式:化合物 $_1-(SH)_m$  (式中、 $m \geq 2$ である)によって与えられ、かつ

20

第2の成分は、中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中に、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を含み、ここで、スルフヒドリル反応基含有化合物は式:化合物 $_2-Y_n$  (式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつ $n \geq 2$ である)によって与えられ、

第1の成分または第2の成分の少なくとも一方がポリアルキレンオキシドであり、

成分と一緒に混合されて1分間未満でゲルを形成する場合に、スルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する、段階;

(b)薬物の存在下で、第1の成分が第2の成分と反応する条件下で、第1の成分および第2の成分を合わせる段階。

30

【請求項114】

請求項113記載の方法によって產生された生成物。

【請求項115】

以下を含む、薬物送達組成物を形成するための方法:

(a)pH8~10.5の間のpHを有する液体媒体中で、ポリアルキレンオキシド $-(SH)_4$ および薬物の混合物を形成する段階;ならびに

(b)ポリアルキレンオキシド $-Y_4$  (式中、Yはスクシンイミジルである)および液体媒体の混合物を形成する段階であって、ここで該混合物が酸性pHを有する、段階。

【請求項116】

段階(a)の混合物および段階(b)の混合物を合わせる段階をさらに含む、請求項115に記載の方法。

40

【請求項117】

請求項116に記載の方法によって產生された生成物。

【請求項118】

以下を含む、ゲル化時間が1分間未満であるインビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を形成するための方法:

(a)アルカリ性pHを有する液体媒体中で、ポリアルキレンオキシド $-(SH)_{12}$ および薬物の混合物を調製する段階;ならびに

(b)ポリアルキレンオキシド $-Y_{12}$  (式中、Yはスクシンイミジル基またはマレイミジル基である)を、酸性pHを有する液体媒体中で調製する段階。

50

## 【請求項 1 1 9】

(a)および(b)を合わせる段階をさらに含む、請求項118に記載の方法。

## 【請求項 1 2 0】

請求項119に記載の方法によって産生された生成物。

## 【請求項 1 2 1】

(a)酸性pHを有する液体媒体中でスルフヒドリル基含有ポリアルキレンオキシドを調製する段階であって、ここでスルフヒドリル基含有ポリアルキレンオキシドが式:コア-(SH)<sub>m</sub> (式中、m 2である)によって与えられる、段階;

(b)アルカリ性pHを有する緩衝溶液を供給する段階;ならびに

(c)薬物を(a)および(b)のいずれかまたは両方に加える段階を含む、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成組成物を形成するための方法であって、

10

成分と一緒に混合されて1分間未満でゲルを形成する場合に、スルフヒドリル基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する、方法。

## 【請求項 1 2 2】

(a)および(b)を合わせる段階をさらに含む、請求項121に記載の方法。

## 【請求項 1 2 3】

請求項122に記載の方法によって産生された生成物。

## 【請求項 1 2 4】

(a)アルカリ性pHを有する液体媒体中に少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を供給する段階であって、ここでスルフヒドリル基含有化合物が式:化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub> (式中、m 2である)によって与えられる、段階;

20

(b)中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中に、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を供給する段階であって、ここでスルフヒドリル反応基含有化合物が式:化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub> (式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつn 2である)によって与えられる、段階;

(c)少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物および少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかまたは両方と薬物を合わせる段階;ならびに

(d)コラーゲンを供給する段階

を含む、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を形成するための方法であって、

30

スルフヒドリル基含有化合物またはスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかの少なくとも一方がポリアルキレンオキシドであり;かつ

スルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成することが可能である、方法。

## 【請求項 1 2 5】

(a)アルカリ性pHを有する液体媒体中に少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を供給する段階であって、ここでスルフヒドリル基含有化合物が式:化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub> (式中、m 2である)によって与えられる、段階;

(b)中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中に、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を供給する段階であって、ここでスルフヒドリル反応基含有化合物が式:化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub> (式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつn 2である)によって与えられる、段階;ならびに

40

(c)コラーゲンを供給する段階

を含む、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を形成するための方法であって、

スルフヒドリル基含有化合物またはスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかの少なくとも一方がポリアルキレンオキシドであり;かつ

スルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成することが可能である、方法。

50

## 【請求項 1 2 6】

請求項125に記載の方法によって産生された生成物。

## 【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、一緒に混合された場合に迅速に共有結合を形成する2成分ポリマー組成物からの薬物送達をもたらす組成物に関する。このような組成物は、薬物送達に伴って組織への迅速な接着およびゲル形成が望ましい場合の種々の組織関連の適用における使用のための特に良好に適している。例えば、この組成物は、止血を促進する際、組織接着

10

## 【背景技術】

## 【0002】

関連技術の説明

組織工学におけるポリマー組成物、特に合成ポリマーからなるものの使用は、現在広く認識されている。多くの天然由来の組成物とは対照的に、合成ポリマー組成物は、ゲル強度などの所定の物理的特性、ならびに分解性などの生物学的特性を示すように製剤化され得る。

## 【0003】

20

種々の組織工学適用において、液体として投与されるが、その後投与の部位でハイドロゲルを形成し得る組成物を使用することが望ましい。このようなインサイチューハイドロゲル形成組成物は、これらが種々の異なる装置から液体として投与され得るので、使用することはより便利であり、かつこれらはあらかじめ形成されないので、任意の部位への投与のためにより適合性がある。インサイチューでハイドロゲル形成を促進するために使用され得る多くの異なるメカニズムが記載されてきた。例えば、水溶性コ-ポリエステルブレポリマーおよびポリエチレングリコールの光活性化可能な混合物が、ハイドロゲル障壁、ならびに薬物放出マトリックスを作製するために記載された。別のアプローチにおいて、冷水中で可溶性であるが、体温で組織に接着する不溶性ハイドロゲルを形成する、ポリアルキレンオキシドポリマーのブロックコポリマー（例えば、BASF Corporation, Mount Olive, NJからのPLURONIC化合物）およびポロキサマーが設計された(Leach et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 162:1317-1319(1990))。重合可能なシアノアクリレートもまた、組織接着剤としての使用のために記載された(Ellis, et al., J. Otolaryngol. 19:68-72 (1990))。なお別のアプローチにおいて、一緒に混合された場合に、互いに、ならびに露出した組織表面と共有結合を形成する、2成分合成ポリマー組成物が記載された(WO 97/22371、これは米国特許出願第08/769,806号、米国特許第5,874,500号に対応する)。2成分組成物を含む同様のアプローチにおいて、タンパク質および二官能性架橋剤の混合物が、組織接着剤としての使用のために記載された(米国特許第5,583,114号)。

30

## 【0004】

インサイチューハイドロゲル形成組成物を設計する際に直面する1つの困難さは、ゲル形成を増強するために組成物を最適化することは、投与の部位における組織炎症を悪化させ得ることである。この効果についての可能性のある説明は、迅速なゲル形成が可能である反応性の高い組成物成分が、組織表面に有害な影響を与え得るということである。

40

## 【0005】

迅速なゲル化を提供するため、およびまた、以前に記載された組成物よりも投与の部位における組織炎症をより少なくするために、本発明の組成物が製剤化された。

## 【発明の開示】

## 【0006】

発明の簡単な概要

簡単に述べると、本発明は、該組成物への前駆体を含む、組成物および薬物送達のため

50

の方法を提供する。

【0007】

例えば、1つの局面において、本発明は、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を提供し、この組成物は、

薬物；

アルカリ性pHを有する液体媒体中で少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を含む第1の成分であって、該スルフヒドリル基含有化合物は式：化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub>（式中、m 2である）によって与えられる成分；

中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中で、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を含む第2の成分であって、該スルフヒドリル反応基含有化合物が式：化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub>（式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつn 2である）によって与えられる成分；

を含み、

ここで、該第1の成分および該第2の成分の少なくとも1つがポリアルキレンオキシドであり、かつ該成分と一緒に混合される場合に、該スルフヒドリル基および該スルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する。好ましくは、この共有結合は、混合後1分間未満でゲルを形成する。

【0008】

本発明はまた、組織を処置するための方法を提供し、この方法は以下の段階：

アルカリ性pHを有する液体媒体中で少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を含む第1の成分を組織部位に投与する段階であって、ここで該スルフヒドリル基含有化合物が式：化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub>（式中、m 2である）によって与えられる、段階；ならびに

中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中で、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を含む第2の成分を該組織部位に同時にまたは引き続いて投与する段階であって、該スルフヒドリル反応基含有化合物が式：化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub>（式中、Yはスルフヒドリル反応基含有化合物であり、n 2である）によって与えられ、かつ該第1の成分および該第2の成分の少なくとも1つがポリアルキレンオキシドである、段階；ならびに

該組織部位に薬物を同時にまたは引き続いて投与する段階；ならびに

該スルフヒドリル基および該スルフヒドリル反応基を互いに反応させて、それらの間に共有結合を形成して1分間未満でゲルを形成する段階を含む。

【0009】

別の局面において、本発明は、ゲル化時間が1分間未満であるインビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を提供し、この組成物は、

pH8～10.5の間のpHを有する液体媒体中のポリアルキレンオキシド-(SH)<sub>4</sub>および薬物；ならびに

酸性pHを有する液体媒体中の、ポリアルキレンオキシド-Y<sub>4</sub>（式中、Yはスクシンイミジルである）

を含む。

【0010】

別の局面において、本発明は、ゲル化時間が1分間未満であるインビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を提供し、この組成物は、

アルカリ性pHを有する液体媒体中のポリアルキレンオキシド-(SH)<sub>12</sub>および薬物；ならびに

酸性pHを有する液体媒体中の、ポリアルキレンオキシド-Y<sub>12</sub>（式中、Yはスクシンイミジル基またはマレイミジル基である）

を含む。

【0011】

別の局面において、本発明は、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成

10

20

30

40

50

物を提供し、この組成物は、

式:コア-(SH)<sub>m</sub> (式中、m 2である) によって与えられ、酸性pHを有する液体媒体中のスルフヒドリル基含有ポリアルキレンオキシド;

アルカリpHを有する緩衝溶液;および

ポリアルキレンオキシドおよび/または緩衝溶液と混合される薬物;

を含み、

ここで、該成分と一緒に混合されて1分間未満でゲルを形成する場合に、該スルフヒドリル基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する。

【0012】

別の局面において、本発明は、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を提供し、この組成物は、 10

式:化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub> (式中、m 2である) によって与えられ、アルカリ性pHを有する液体媒体中の少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物;

式:化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub> (式中、Yはスルフヒドリル反応基含有化合物であり、n 2である) によって与えられ、中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中で、または粉末形態のいずれかの少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物;

少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物および少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかまたは両方と混合した少なくとも1種の薬物;ならびに

コラーゲン;

を含み、 20

ここで、スルフヒドリル基含有化合物またはスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかの少なくとも1種がポリアルキレンオキシドであり、かつスルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成することが可能である。

【0013】

別の局面において、本発明は、インビボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を提供し、この組成物は、以下の成分:

(a)酸性pHを有する液体媒体中の第1の成分であって、

(i)式:化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub> (式中、m 2である) によって与えられ、少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物、

(ii)式:化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub> (式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつn 2である) によって与えられ、少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物、および 30

(iii)コラーゲン

を含む、第1の成分;ならびに

(b)pH8~10.5の間のpHを有する緩衝液中の第2の成分、を含み、

ここで、薬物が、該第1の成分または該第2の成分のいずれかまたは両方と混合されて存在し、かつ

該スルフヒドリル基含有化合物またはスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかの少なくとも一方がポリアルキレンオキシドである。

【0014】

任意に、本明細書中に開示される本発明のこれらの局面および他の局面の各々において、薬物は第2の担体と混合されて薬物/担体を供給する疎水性薬物であり、該薬物/担体は、少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物および少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかまたは両方と混合される。 40

【0015】

さらに、本発明は、薬物含有送達ビヒクルを調製する際に有用である種々の方法を提供する。例えば、1つの局面において、本発明は薬物送達組成物を形成するための方法を提供し、この方法は以下の段階を含む。

(a)第1の成分、第2の成分、および薬物を選択する段階であって、ここで、

該第1の成分は、アルカリ性pHを有する液体媒体中で少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を含み、ここで、該スルフヒドリル基含有化合物は式:化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub> (式 50

中、 $m \geq 2$ である)によって与えられ、かつ

該第2の成分は、中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中で、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を含み、ここで、該スルフヒドリル反応基含有化合物が式:化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub>(式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつ $n \geq 2$ である)によって与えられ、

該第1の成分または該第2の成分の少なくとも1つがポリアルキレンオキシドであり、該成分と一緒に混合されて1分間未満でゲルを形成する場合に、該スルフヒドリル基および該スルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する、段階;

(b)薬物の存在下で、該第1の成分が該第2の成分と反応する条件下で、該第1の成分および該第2の成分を合わせる段階。本発明はまた、この方法によって產生される生成物を提供する。

#### 【0016】

別の局面において、本発明は、薬物送達組成物を形成するための方法を提供し、この方法は、

(a)pH8~10.5の間のpHを有する液体媒体中で、ポリアルキレンオキシド-(SH)<sub>4</sub>および薬物の混合物を形成する段階;ならびに

(b)ポリアルキレンオキシド-Y<sub>4</sub>(式中、Yはスクシンイミジルである)および液体媒体の混合物を形成する段階であって、ここで該混合物が酸性pHを有する、段階を含む。本発明はさらに、段階(a)の混合物および段階(b)の混合物を合わせる段階を含み、さらに本発明は、この方法によって產生された生成物を提供する。

#### 【0017】

別の局面において、本発明は、好ましくはゲル化時間が1分間未満であるインピボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を形成するための方法を提供し、この方法は、

(a)アルカリ性pHを有する液体媒体中で、ポリアルキレンオキシド-(SH)<sub>12</sub>および薬物の混合物を調製する段階;ならびに

(b)Yがスクシンイミジル基またはマレイミジル基であるポリアルキレンオキシド-Y<sub>12</sub>を、酸性pHを有する液体媒体中で調製する段階を含む。1つの局面において、この方法は、(a)および(b)を合わせる段階をさらに含むが、関連する局面において、本発明はこの方法によって產生された生成物を提供する。

#### 【0018】

別の局面において、本発明は、インピボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を形成するための方法を提供し、この方法は、

(a)酸性pHを有する液体媒体中でスルフヒドリル基含有ポリアルキレンオキシドを調製する段階であって、ここで、該スルフヒドリル基含有ポリアルキレンオキシドは式:コア-(SH)<sub>m</sub>(式中、 $m \geq 2$ である)によって与えられる、段階;

(b)アルカリpHを有する緩衝溶液を供給する段階;ならびに

(c)薬物を(a)および(b)のいずれか、または両方に加える段階;を含み、

ここで、該成分と一緒に混合されて1分間未満でゲルを形成する場合に、該スルフヒドリル基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成する。任意に、この方法は、(a)および(b)を合わせる段階をさらに含むが、関連する局面において、本発明はこの方法によって產生された生成物を提供する。

#### 【0019】

別の局面において、本発明は、インピボ投与のための生体適合性ゲル形成薬物送達組成物を形成するための方法を提供し、この方法は、

(a)アルカリ性pHを有する液体媒体中で少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物を供給する段階であって、ここで、該スルフヒドリル基含有化合物は式:化合物<sub>1</sub>-(SH)<sub>m</sub>(式中、 $m \geq 2$ である)によって与えられる、段階;

10

20

30

40

50

(b)中性もしくは酸性のpHを有する液体媒体中で、または粉末形態のいずれかで少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物を供給する段階であって、ここで、該スルフヒドリル反応基含有化合物が式:化合物<sub>2</sub>-Y<sub>n</sub> (式中、Yはスルフヒドリル反応基であり、かつn ≧ 2である)によって与えられる、段階;

(c)少なくとも1種のスルフヒドリル基含有化合物および少なくとも1種のスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれか、または両方と薬物を合わせる段階;ならびに

(d)コラーゲンを供給する段階;

を含み、

ここで、スルフヒドリル基含有化合物またはスルフヒドリル反応基含有化合物のいずれかの少なくとも1つがポリアルキレンオキシドであり;かつ

該スルフヒドリル基および該スルフヒドリル反応基が互いに反応してそれらの間に共有結合を形成することが可能である。任意に、この方法は、(a)、(b)および(d)を合わせる段階をさらに含み、関連する局面において、本発明はこの方法によって産生された生成物を提供する。

#### 【0020】

種々の薬物が本発明の組成物に含まれ得、本発明の方法において使用され得る。これらの薬物は以下に詳細に示される。以下は、本発明の特定の局面であり、これは例示のみである。1つの局面において、本発明は細胞周期阻害剤を使用する(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(例えば、エトポシド)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(biolimus)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ナゾールを使用する。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。1つの局面において、本発明の組成物および方法はタルカムパウダーを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は金属ベリリウムを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は銅を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は絹を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は結晶シリケートを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はタルクを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は石英粉塵を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はエタノールを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は細胞外マトリックスの成分を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はフィブロネクチンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はコラーゲンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はフィブリンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はフィブリノーゲンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はポリリジンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はポリ(エチレン-コ-酢酸ビニル)

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キトサンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はN-カルボキシブチルキトサンを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はRGDタンパク質を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は塩化ビニルを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は塩化ビニルから形成されたポリマーを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法はシアノアクリレート接着剤を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、架橋ポリ(エチレングリコール)誘導物質およびメチル化コラーゲンを含む接着剤を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は炎症性サイトカインを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、TGFb、PDGF、VEGF、bFGF、TNFa、NGF、GM-CSF、IGF-a、IL-1、IL-8、IL-6、および成長ホルモンからなる群より選択される炎症性サイトカインを使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は結合組織増殖因子(CTGF)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骨形態形成タンパク質(BMP)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、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、またはBMP-7から選択されるBMP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プレオ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、プレオマイシンの類似体または誘導体を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は細胞増殖を刺激する増殖因子を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、デキサメタゾンおよびその類似体および誘導体を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、イソトレチノインおよびその類似体および誘導体を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、17- $\beta$ -エストラジオールおよびその類似体および誘導体を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、ジエチルスチベステロールおよびその類似体および誘導体を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、シクロスポリンAおよびその類似体および誘導体を使用する。1つの局面において、本発明の組成物および方法は、すべてのトランス-レチノイン酸(ATRA)およびその類似体および誘導体を使用する。本発明において使用され得るさらなる薬物は、以下に示される。

#### 【0021】

本発明のこれらの局面および他の局面は、以下の詳細な説明を参照して明らかになると思われる。さらに、種々の参考文献が本明細書中に示される。これらの参考文献の各々は、あたかも各々が個々に組み入れられることが言及されるように、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0022】

発明の詳細な説明

本発明は、一緒に混合された場合にマトリックス(matrix)を形成する2成分ポリマー組成物を介する薬物送達に関する。この組成物の各成分は、一般的に組織部位に別々に投与され、薬物はその成分とともに送達され得るか、または別々に送達され得る。次いで、投与の部位において一緒に混合された後、非常に短い時間内に、この組成物は、その場所に固着されるため、およびこの場所への薬物の送達を可能にするために十分な接着性および粘着性強度を有するゲルを形成する。

#### 【0023】

この成分は、組織への適用の前に薬物と混合され得、この薬物は、ゲル化の前に混合されるか、またはゲル化が起こった後で加えられる。

#### 【0024】

定義

以下の定義は、本発明の好ましい態様のさらなる局面をさらに記載するために提供される。

#### 【0025】

「ゲル」という用語とは、液体と固体の間の物質の状態をいう。このようなものとして、「ゲル」は、液体のある特性(すなわち、形状が弾力的かつ変形可能である)および固体



のある特性(すなわち、形状が、2次元表面上で3次元を維持するために十分に分散している)を有する。従って、「ゲル化時間」(本明細書中では「ゲル時間」ともまたいわれる)は、組成物が適度なストレス下で非流動性となるためにかかる時間をいう。これは、一般的には、1分間未満で $10^2$ ダイン/cm<sup>2</sup>またはそれ以上のゲル強度G'を達成することとして示される。

【0026】

「粘着強度」という用語とは、物理的ストレスまたは環境条件に置かれた場合に、損なわれていないままである(すなわち、破裂、分裂、または亀裂を生じていない)、本発明の組成物の能力をいう。粘着強度は、「破裂強度」の関数として測定される場合がある。

【0027】

「接着強度」という用語とは、物理的ストレスまたは環境条件に置かれた場合に、投与の部位において組織に結合した状態のままであることが可能である本発明の組成物の能力をいう。

【0028】

「ポリマー」という用語とは、一緒に結合される、同じかまたは異なることができるが、好ましくは同じである個々の化学部分からなる分子をいう。本明細書中で使用される場合、「ポリマー」という用語とは、端と端が結合して直鎖状分子を個々の化学部分、ならびに分枝状(例えば、「複数アーム」または「星形」)構造の形態で一緒に結合した個々の化学部分をいう。

【0029】

「生体適合性」という用語とは、有意な炎症および線維症または他の有害な組織応答を誘発することなく組織に適用される、本発明の組成物の能力をいう。

【0030】

「合成ポリマー」という用語とは、天然には存在せず、かつ化学的または組換え的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。合成コラーゲンなどのタンパク質、およびヒアルロン酸などの炭水化物、およびそれらの誘導体は含まれる。

【0031】

「活性化合成ポリマー」という用語とは、対応する反応パートナー(例えば、スルフヒドリル反応基)と反応して共有結合を形成することが可能である少なくとも1つの官能基を有するか、または有するように化学修飾されている合成ポリマーをいう。「多官能基活性化」とは、2つまたはそれ以上の求核基または求電子基を有する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、三官能基活性化ポリマー、四官能基活性化ポリマー、および星形活性化ポリマー(これは4つまたはそれ以上の官能基を有する)が含まれる。

【0032】

「線維症」または「瘢痕」とは、傷害または医学的介入に応答した線維組織の形成をいう。線維症または瘢痕は、以下の1つまたは複数の増加を含む生物学的プロセスを含むと定義される:サイトカインおよび/またはケモカインの産生および放出を含む炎症、細胞増殖(代表的には線維芽細胞および/または平滑筋細胞)、細胞移動、ECM(細胞外マトリックス)産生、組織再構築ならびに細胞接着。

【0033】

線維症または瘢痕を阻害する治療剤は、以下を含む1つまたは複数のメカニズムを通して線維症または瘢痕を阻害し得る:サイトカインまたはケモカインの産生などの炎症性プロセスを阻害すること、血管形成を阻害すること、結合組織細胞(例えば線維芽細胞および平滑筋細胞)の移動または増殖を阻害すること、ECM産生を減少させること、および/または組織再構築を阻害すること。さらに、本発明において記載される多数の治療剤が、適切な場合、組織再生(同じ型の細胞による、損傷した細胞の置き換え)をまた減少するさらなる利点を有する。これらの事象のいずれかを調節する薬剤は、本明細書中では抗瘢痕剤

10

20

30

40

50

または線維症阻害剤といわれる。

【0034】

線維症または瘢痕を増加する治療剤は、以下を含む1つまたは複数のプロセスの増加を通して線維症または瘢痕を増加し得る：サイトカインもしくはケモカインの産生および放出を含む炎症、血管形成、細胞増殖（線維芽細胞および平滑筋細胞）、ECM（細胞外マトリックス）産生、組織再構築、細胞接着、ならびに/またはフリーラジカルの産生および放出。本発明において記載される多数の治療剤が、線維症または瘢痕を誘導することが可能であり、これらは本明細書中では線維症剤または瘢痕剤といわれる。

【0035】

組成物成分

本発明の組成物は、2種またはそれ以上の異なる化合物を含み、そのうちの少なくとも1つが、互いに反応して共有結合で架橋したゲルマトリックスを形成するポリマーである。互いに対する化合物の反応性に依存して、異なる化合物が開始組成物の別々の部分に存在し得るか、またはこれらは開始組成物の同じ部分に存在し得る。このようにして、これらは、容易に別々にまたは同時に投与され得、かつ投与の部位において迅速にゲルを形成し得る。本発明の組成物はまた、望ましい部位への適用に先立って、ゲルに形成され得る。この組成物はまた、ゲルに含まれかつゲル投与の部位で組織に送達される薬物を含む。

【0036】

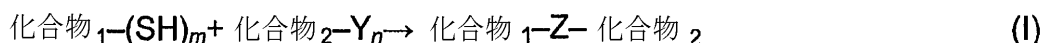
本発明の組成物の1つの局面において、各成分は、本明細書中の別の箇所に記載される他の任意の構成要素とともに、2つの別々の部分のうちの1つに存在するか、または組成物の「（複数の）成分」に存在する。全体として、少なくとも3種の成分、すなわち、一緒にゲルを形成する2種の反応性化合物、および1種の薬物が送達される。

【0037】

本発明の別の局面において、これらの組成物は、これらが直接的にゲルを形成しないような条件下で一緒に混合される。これらの成分は、ゲルが迅速に形成されるように、活性化溶液（例えば、緩衝液、過酸化剤など）とともに混合され得る。

【0038】

2種の活性化合物およびそれらが一緒に混合される場合に形成されるゲルマトリックスは以下の式1によって表され得る。



【0039】

化合物<sub>1</sub>は複数の（m-2）スルフヒドリル基（SH）を有し、このスルフヒドリル基は、複数の（n-2）スルフヒドリル反応基（Y）を有する化合物<sub>2</sub>と反応する。スルフヒドリル基は特定の条件下で互いに反応することが周知であるので、スルフヒドリル基はまた「スルフヒドリル反応基」であることが理解されるべきである。一緒に混合された場合、2つの化合物は共有結合（Z）を介して相互連結される。しかし、（m+n）-5であり、かつ適切な比率の2つの成分が本明細書中の他の箇所で記載されるように使用される場合、化合物<sub>1</sub>および/または化合物<sub>2</sub>は、化合物<sub>1</sub>および/または化合物<sub>2</sub>に、複数の結合を形成し得、相互連結された三次元マトリックスを生じる。好ましくは、両方の化合物が4つまたはそれ以上の官能基を含む。このような多官能性が、より高い全体的な粘着強度を有するゲルマトリックスを生じるからである。特に好ましい態様において、各々の化合物は4官能基活性化される。

【0040】

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第2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、一緒に反応して「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

10

20

30

40

50

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。

【0041】

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するように注意が払われるべきである。

【0042】

従って、本発明における使用のために適切である活性化ポリマーは、種々の幾何学的な形状および配置を有し得る。本発明に係る例示的なポリマー、ならびにそれらの製造および使用の方法は、米国特許第5,874,500号;同第6,051,648号;同第6,166,130号;同第6,312,725号;同第6,323,278号;および同第6,458,889号に記載されている。

10

【0043】

化合物コア

上記に記載されるように、各化合物は、スルフヒドリル基またはスルフヒドリル反応基のいずれかである多官能基を有する。化合物の残りの部分はその「コア」と見なされる。2つの化合物の少なくとも1つが、効率的なゲルマトリックスを形成するためにポリマーコアを有さなければならない。化合物の1つがポリマーコアを含む場合、他の化合物は複数のスルフヒドリル反応基を有する低有機分子であり得る。しかし、大部分および/または適用のために、両方の化合物について、同じかまたは異なるポリマーコアを有することが好ましい。

【0044】

ポリマーコアは、合成ポリアミノ酸、多糖類、または合成ポリマーであり得る。好ましいポリマーコアは、合成親水性ポリマーである。適切な合成親水性ポリマーには、とりわけ、ポリエチレンオキシド( $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ )、ポリプロピレンオキシド( $(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_n$ )、またはポリエチレン/ポリプロピレンオキシド( $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_n$ )などのポリアルキレンオキシドが含まれる。特に好ましい合成親水性ポリマーは、約100~約100,000分子量、より好ましくは約1,000~約20,000分子量の範囲内の分子量を有するポリエチレングリコール(PEG)である。なおより好ましくは、ポリマーコアがポリエチレングリコールである場合、これは一般的には約7,500~約20,000分子量の範囲内の分子量を有する。最も好ましくは、ポリエチレングリコールは約10,000分子量の分子量を有する。

20

【0045】

ポリエチレングリコールなどの多官能基活性化ポリアルキレンオキシドは市販されており、周知の方法を使用して容易に調製される。例えば、Poly(ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. Milton Harris, ed., Plenum Press, NY (1992)の第22章;およびShearwater Polymers, Inc. Catalog, Polyethylene Glycol Derivatives, Huntsville, Ala. (1997-1998)を参照されたい。組織密封剤としての使用のための、活性化ポリマーの好ましい組み合わせは以下である。スルフヒドリル反応基含有化合物は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ル酸(10,000分子量)であり;およびスルフヒドリル基含有化合物は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-スルフヒドリル(10,000分子量)である。両方の場合において、「4アーム」PEGが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れた類似のポリ(エチレングリコール)様化合物もまた好ましい。

30

【0046】

反応性化合物の1つのみがポリマーコアを含む場合、他の反応性化合物は多官能性活性有機低分子である。このような化合物は、二官能性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.)を含む。さらに、当業者は、日常的な有機化学技術を使用して、低分子量多官能性反応化合物を容易に合成し得る。このような化合物は図1に示され、これは、各アームがN

40

50

-ヒドロキシスクシンイミジルエステル(NHS)でキャップされている4つのグルタル酸に結合されたペンタ-エリスリトールである。類似の化合物が、イノシトール(放射状の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。エンドキャップされた反応基は、同様に容易に、NHSの代わりに、スルフヒドリル、マレイミジル、ビニル-スルホン、ビニル、アクリレート、アクリルアミドなどであり得る。ポリマーまたは低分子は、組成物中に反応対(例えば、NHSおよびSH、マレイミジルおよびSHなど)が存在する限り、いずれかの反応性末端基を有し得る。

#### 【0047】

##### 反応基およびマトリックスの結合

本発明において、結合、Zは、スルフヒドリル基含有化合物中の硫黄原子と、スルフヒドリル反応基含有化合物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、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。

#### 【0048】

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スルフヒドリル反応基が好ましい。このような化合物は図2に記載されており、これらには、とりわけ、図2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-グルタリイミド(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る。例えば、1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]カルボジイミドなどの試薬が、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。

#### 【0049】

チオエステル結合を形成するスルフヒ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、スルフヒドリル基とイミド-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ヒドリル基とジスルフィド結合を形成するスルフヒ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。

#### 【0050】

スルフヒドリル基とチオエステル結合を形成するスルフヒドリル反応基の他のクラスには、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-プロモ-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、ビニル誘

10

20

30

40

50

導体、アクリレート誘導体、アクリルアミド誘導体、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。

#### 【0051】

##### 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、より大きな分子を製作するために、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、多官能基活性化されたポリマーの一方または両方に取り込まれ得る。鎖伸長剤はまた、スルフヒドリル基およびスルフヒドリル反応基の活性を活性化または抑制し得る。例えば、スルフヒドリル基の1つまたは2つの炭素中の電子吸引基が、求核性の低下に起因して、カップリングにおけるその有効性を減少することが予測される。二重結合炭素およびカルボニル炭素は、この効果を有することが予測される。いずれかのパートナーについてのかさ高い隣接する基は、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測される。グルタリル-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、スルフヒドリルパートナーとさらにより反応性にすることが予測される。

10

20

#### 【0052】

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、ブチルラクトン、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)；炭酸トリメチレンなどのポリ(オルトカーボネート)；ポリ(リン酸エステル)、ならびに、モノマー乳酸、グリコール酸、D-ラクチド、L-ラクチド、D, L-ラクチド、グリコリド、-カプロラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オン、または1,5-ジオキセパン-2オンの単位の1つまたは複数を含むポリマーおよびコポリマー。分解可能でない鎖伸長剤の例には、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ンが含まれる。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。

30

#### 【0053】

##### ゲル強度およびゲル化時間

本発明の組成物は、十分な強度および迅速なゲル化時間を示すように製剤化される。弾性率G'はゲル強度の好ましい尺度である。組織密封剤としての使用のための好ましい組成物は、約 $10^3 \sim 10^8$ ダイン/cm<sup>2</sup>、およびより好ましくは $10^4 \sim 10^7$ ダイン/cm<sup>2</sup>のゲル強度を達成し得る。止血剤としての使用のため、または接着防止のための好ましい組成物は、柔らかいゲルが望ましい場合、少なくとも $10^2 \sim 10^4$ ダイン/cm<sup>2</sup>、またはより固いマトリックスが望ましい場合、 $10^5 \sim 10^8$ ダイン/cm<sup>2</sup>、のゲル強度を有する。

40

#### 【0054】

好ましい製剤のゲル化時間は、60秒未満、より好ましくは30秒未満、および最も好ましくは15秒未満である。速いゲル化時間は、処置される部位において最大限の物質および十分な機械的特性を確実にする。

#### 【0055】

##### 薬物

上記に記載した反応性化合物に加えて、本発明の組成物は薬物を含む。本明細書中で使

50

用される場合、「薬物」という用語とは、インビボで生物学的効果を発揮する有機分子をいう。1つの局面において、この薬物は化合物<sub>1</sub>と組み合わせられる。別の局面において、この薬物は、化合物<sub>2</sub>と組み合わせられる。適切な薬物は以下に記載される。1つの局面において、この薬物は疎水性である。別の局面において、この薬物は親水性である。本発明の1つの局面は、発生および/または外科的接着の維持に關与する細胞プロセスおよび/または非細胞プロセスの薬理学的変化を含む。本発明の別の局面は、発生および/または再狭窄の維持に關与する細胞プロセスおよび/または非細胞プロセスの薬理学的変化を含む。従って、本発明の範囲内にある薬理学的薬剤(すなわち、薬物)には、細胞分裂、細胞分泌、細胞移動、細胞接着、サイトカイン、ケモカイン(または他の炎症活性化因子)の産生および/もしくは放出、血管形成、ならびに/またはフリーラジカルの形成および/もしくは放出を含むがこれらに限定されないプロセスの1つまたは組み合わせを阻害するものが含まれるがこれらに限定されない。本発明の範囲内にある薬物は、癒痕プロセスに關与する他のプロセスを阻害し得るかまたはそれに影響し得る。

10

#### 【0056】

さらに、本発明の局面は、線維症の発生を増加させる細胞プロセスおよび/または非細胞プロセスの薬理学的変化を含む。従って、本発明の範囲内にある薬理学的薬剤(すなわち、薬物)には、細胞分裂、細胞分泌、細胞移動、細胞接着、サイトカイン、ケモカイン(または他の炎症活性化因子)の産生および/もしくは放出、血管形成、ならびに/またはフリーラジカルの形成および/もしくは放出を含むがこれらに限定されないプロセスの1つまたは組み合わせを阻害するものが含まれるがこれらに限定されない。本発明の範囲内にある薬物は、癒痕プロセスに關与する他のプロセスを阻害し得るかまたはそれに影響し得る。

20

#### 【0057】

従って、薬物を取り込んでいない製剤は、密封剤および/または止血剤および/または接着防止剤として作用し得るが、薬物の付加は、薬物のメカニズムに依存して、線維症の増加もしくは減少をもたらし得、および/または組織増強を生じ得、および/または外科的接着を増加もしくは減少し得る。例えば、線維症を減少する薬物は、外科的接着を減少することが予測される。さらに、薬物を取り込んだ製剤は、とりわけ薬物が線維症を増加するように作用する場合に、その製剤の密封剤特性および/または止血特性を増加させ得る。

#### 【0058】

本発明の1つの局面は、発生および/または外科的接着もしくは再狭窄の維持に關与する細胞プロセスおよび/または非細胞プロセスの薬理学的変化を含み、あるいはより一般的な用語において、線維症に關与する1つまたは複数のプロセスを阻害する。従って、本発明の範囲内にある薬理学的薬剤には、細胞分裂、細胞分泌、細胞移動、細胞接着、細胞外マトリックス産生、サイトカイン(例えば、TNF、IL-1、IL-6)、または他の炎症活性化因子、例えば、ケモカイン(例えば、MCP-1またはIL-8)の産生および/もしくは放出、血管形成、ならびに/またはフリーラジカルの形成および/もしくは放出などのプロセスの1つまたは組み合わせを阻害するものが含まれるがこれらに限定されない。

30

#### 【0059】

適切な線維症、接着、または狭窄の阻害剤は、実施例29-33において提供されるものなどのインビトロモデルまたはインビボモデル(動物)に基づいて決定され得る。本発明において有用である多数の線維症、接着、および/または狭窄の阻害剤が同定されており、これには以下が含まれる。

40

#### 【0060】

##### 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-フタリドグルタリイ

50

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。

#### 【0061】

### 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。

10

20

30

#### 【0062】

### 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-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-グルタミル-L-パリル-L-アルギニル-L-プロリル-[CAS])、AS-900004、SCH-C、ZK-811752、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。

40

#### 【0063】

### 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、ドキソルピシン、メトトレキサート、ペロルシドA(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。

50

## 【 0 0 6 4 】

「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。細胞周期阻害剤は、図3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3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)。

10

## 【 0 0 6 5 】

広範な種々の細胞周期阻害剤が、本発明の文脈において、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.*

20

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)

、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. 米国特許第4,494,547号, Jan. 22, 1985)、キラル [(2-ブromo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)

30

40

50



、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)、  
10 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-Cl<sub>2</sub>Cまたは(d)<sub>4</sub>H<sub>4</sub>U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. Greer. 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  
20 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. Papadopoulos-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)  
30 、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  
40 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. Amagas 50

e. 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. Kagitanil. 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、プレオマイシン、ピンクリスチン、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

10  
 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 0 6 6 】

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)<sub>2</sub>Pt[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-[PtCl<sub>2</sub>(4,7-H-5-メチル-7-オキシ)1,2,4[トリアゾ[1,5-a]ピリミジン)<sub>2</sub>](Navarro et al., J. Med. Chem. 41(3):332-338, 1998)、[Pt(シス-1,4-DACH)(トランス-Cl<sub>2</sub>)(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

20  
 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)(Pt<sub>2</sub>[NHCHN(C(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>))]<sub>4</sub>)(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)<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(en)](Kratochwil et al., J. Med. Chem. 39(13):2499-2507, 1996)、エストロゲン性1,2-ジア

30  
 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(NH<sub>3</sub>)(4-aminoTEMP-O){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ジ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)、CI-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

40  
 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

50

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(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>-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)、(NPr<sub>4</sub>)<sub>2</sub>((PtCl<sub>4</sub>).シス-(PtCl<sub>2</sub>-(NH<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>)) (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-オキソビス(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-プロモ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)、FC E 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)ドキソルピシン (BerubeおよびLepage, Synth. Commun. 28(6):1109-1116, 1998)、2-ピロリノドキソルピシン (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-アラニンドキソルピシン誘導体 (Seitz et al., Tetrahedron Lett. 36(9):1413-16, 1995)、セファロスポリン ドキソルピシン誘導体 (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 ドキソルピシン誘導体 (EPA 434960)、ミトキサントロン ドキソルピシン類似体 (Krapcho et al., J. Med. Chem. 34(8):2373-80, 1991)、AD 198 ドキソルピシン類似体 (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ソルピシン (Horton et al., Drug Des. Delivery 6(2):123-9, 1990)、4'-エピドキソルピシン (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-メチルドキソルピシン (Giuliani et al., Proc. Int. Congr. Chemother. 16:285-70-285-77, 1983)、3'-デアミノ-3'-ヒドロキシドキソルピシン (Horton et al., J. Antibiot. 37(8):853-8, 1984)、4-デメトキシドキソルピシン類似体 (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)ドキソルピシン誘導体 (4,314,054)、3'-デアミノ-3'-(4-モルソリニル)ドキソルピシン誘導体 (4,301,277)、4'-デオキシドキソルピシンおよび4'-o-メチルドキソルピシン (Giuliani et al., Int. J. Cancer 27(1):5-13, 1981)、アグリコンドキソルピシン誘導体 (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'-ヨードドキソルピシン (EP 275966)、モルホリニルドキソルピシン誘導体 (EPA 434960)、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキソルピシン誘導体 (4,314,054)、ドキソルピシン-14-バレレート、モルホリノドキソルピシン (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-ジメチルミソニダゾール(Born et al., Biochem. Pharmacol. 43(6):133  
 7-44, 1992)、アゾおよびアゾキシミソニダゾール誘導体(GattavecchiaおよびTonelli, I  
 nt. 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  
 g. 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- 10  
 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ンニトロソ  
 尿素誘導体(Miyahara et al., Heterocycles 39(1):361-9, 1994)、ACNU(Matsunaga et a  
 l., 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, 19  
 91)、1,3-bis(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素 (August et al., Cancer Res. 51(6):15  
 86-90, 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., E 20  
 ur. 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(Schiew  
 eck et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 23(6):341-7, 1989)、B-3839(Prajda et al  
 ., In Vivo 2(2):151-4, 1988)、5-ハロゲン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  
 プチル-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., Chemothe 30  
 rapy (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 (Tok  
 yo) 33(5):455-61, 1985)、1-(2-クロロエチル)3-イソプチル-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, PartA 8(1):18-22, 1  
 984)、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 40  
 ., Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Biol. 3:439-45, 1984)、GANU (SavaおよびGiraldi, Ca  
 ncer 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Oga  
 wa, 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)(Marz  
 in 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)、AC  
 NU、(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 50

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, Refu. 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-(2-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., Biopharm. 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-(2-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)、2-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)、1-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-2-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)、2-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)、2-置換メトトレキサート類似体および 3-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<sup>1</sup>-アシル-N<sup>10</sup>-(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-β-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 Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects:985-8, 1986), poly-β-グルタミルメトトレキサート誘導体(Kisliuk et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid 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 Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid 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 Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 807-9, 1986), 2,6-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(Mastro paolo 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(Lever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-β-グルタミル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(Hrono  
wski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., Ch  
emotherapy (Basel) 34(6):484-9, 1988)、B-3839(Prajda et al., In Vivo 2(2):151-4, 10  
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., Oncolo  
gy 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(J  
P52089680)、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 (ビンデシン)サル 20  
ルフエート(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ー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(Allewi et al.,  
Tetrahedron Lett. 34(45):7313-16, 1993)、エトポシドA環類似体(Kadow et al., Bioo  
rg. 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(S  
aulnier 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 30  
エトポシド類似体(Saulnier et al., J. Med. Chem. 32(7):1418-20, 1989)。

#### 【 0 0 6 7 】

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 Andre  
anae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(登録商標)(Bristol-Myers S  
quibb Company, New York, NY)、タキソテル(登録商標)(Aventis Pharmaceuticals, Fr 40  
ance)、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-デスベンゾイル-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



(例えば、以下を参照されたい：

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; WO 94/00156; WO 93/24476; EP 590267; WO 94/20089; 米国特許第 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.* 110:6558-6560, 1988)

10

20

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 0 6 8 】

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-デオキソタキサン、(13-アセチル-9-デオキソバッカチンIII、9-デオキソタキソール、7-デオキシ-9-デオキソタキソール、10-デスアセトキシ-7-デオキシ-9-デオキソタキソール、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-グリシンカルバメートタキソール、2'-OH-7-PEG(5000)カルバメートタキソール、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(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,

30

40

50

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-(ブトキシカルボニル)-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ntaxusin(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  
20  
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。

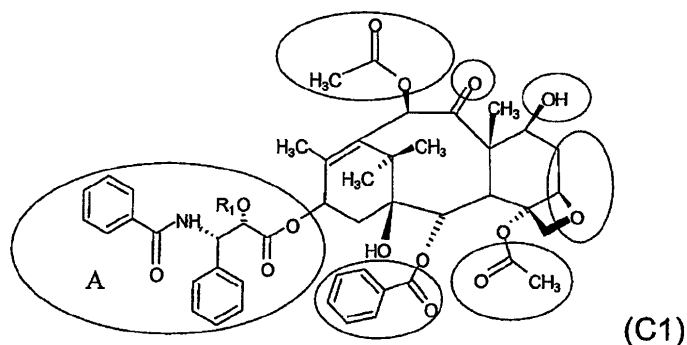
10

20

【0069】

1つの局面において、細胞周期阻害剤は式(C1):

30



40

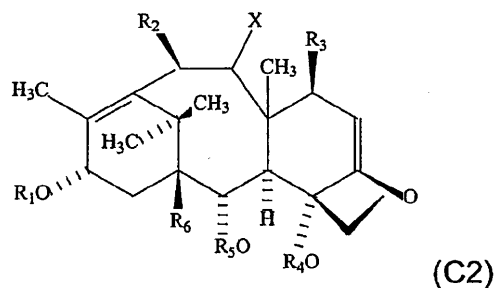
を有するタキサンであり、

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。

【0070】

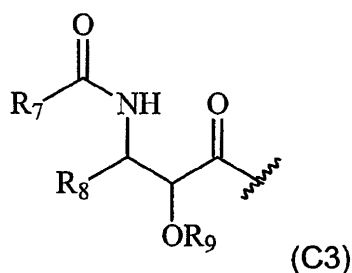
1つの局面において、適切なタキサン(例えば、パクリタキセルおよびその類似体および誘導体)は、構造(C2):

50



10

を有するとして米国特許第5,440,056号に記載されており、  
 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；R<sub>1</sub>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)：



20

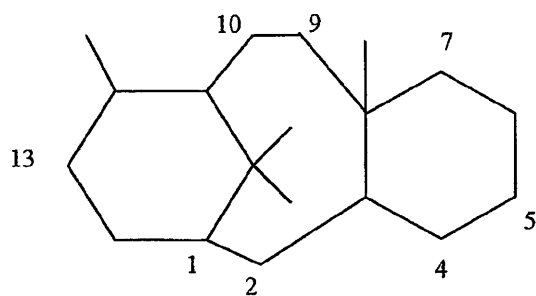
のアルカノイルから選択され、  
 式中、R<sub>7</sub>は、水素、アルキル、フェニル、アルコキシ、アミノ、フェノキシ(置換または非置換)から選択され；R<sub>8</sub>は、水素、アルキル、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、アミノアルキル、フェニル(置換または非置換)、-ナフチルもしくは-ナフチルから選択され；およびR<sub>9</sub>は、水素、スルフヒドリル、アラルコキシ、およびアミノアルカノイルから選択され；ここで置換とは、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アラルコキシル、カルボキシル、ハロゲン、チオアルコキシル、N,N-ジメチルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、および-OSO<sub>3</sub>Hをいうか、ならびに/またはこのような置換を含む基をいい得；R<sub>2</sub>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<sub>3</sub>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<sub>4</sub>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<sub>5</sub>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<sub>6</sub>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る。

30

40

#### 【0071】

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、WO 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)

10

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。

## 【0072】

WO 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。

## 【0073】

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。

20

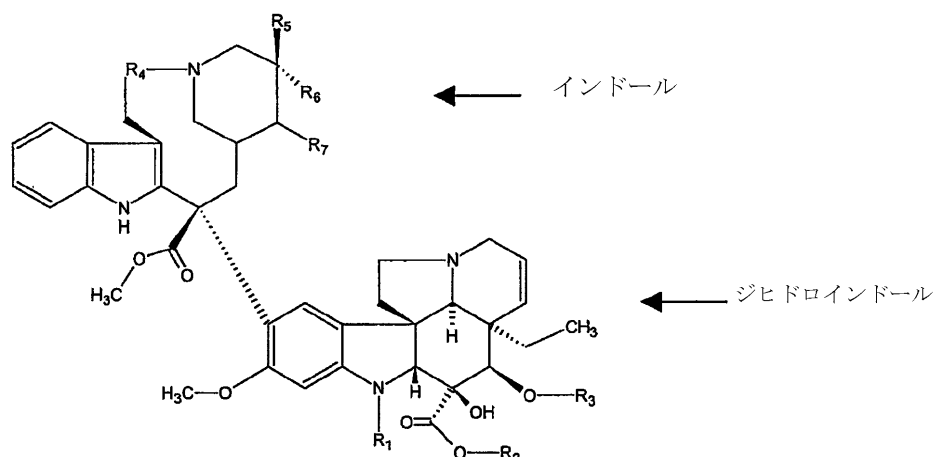
## 【0074】

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。

30

## 【0075】

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。



40

## 【0076】

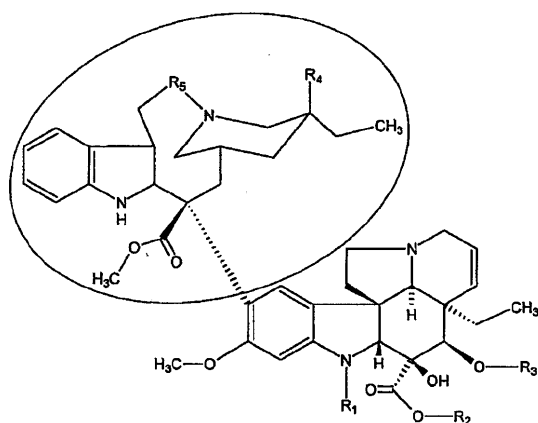
50

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、 $\text{CH}_2\text{CHO}$ )であり得る。 $R_2$ は代表的には、 $\text{CH}_3$ 基または $\text{NH}_2$ 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 $\text{C(=O)-R}$ で置換され得、ここでRは $\text{NH}_2$ 、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、 $\text{C(=O)CH}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、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。

10

## 【0077】

例示的なピンカアルカロイドは、以下の構造:



20

	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$
ピンブラスチン:	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{C(=O)CH}_3$	OH	$\text{CH}_2$
ピンクリスチン:	$\text{CH}_2\text{O}$	$\text{CH}_3$	$\text{C(=O)CH}_3$	OH	$\text{CH}_2$
ピンデシン:	$\text{CH}_3$	$\text{NH}_2$	H	OH	$\text{CH}_2$
ピノレルビン:	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	H	単結合

30

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、ピンデシン、およびピノレルビンである。

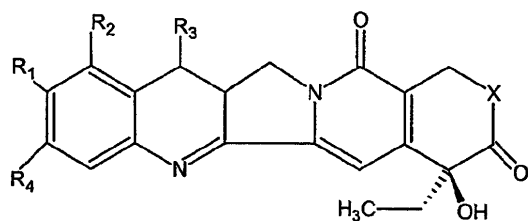
## 【0078】

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。

40

## 【0079】

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。



## 【 0 0 8 0 】

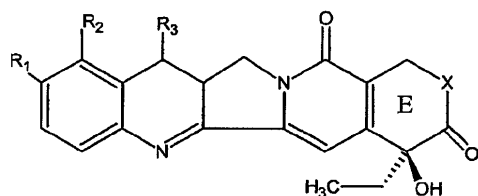
この構造において、Xは代表的にはOであるが、他の基、例えば、21-ラクタム誘導体の場合はNHであり得る。R<sub>1</sub>は、代表的にはHまたはOHであるが、他の基、例えば、末端ヒドロキシ化されたC<sub>1-3</sub>アルカンであり得る。R<sub>2</sub>は、代表的にはHまたはアミノ含有基、例えば(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>であるが、他の基、例えば、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、ハロゲン(例えば、米国特許第5,552,156号において開示されるように)、または短いアルカン含有基であり得る。R<sub>3</sub>は、代表的には、Hまたは短いアルキル、例えば、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であり得る。R<sub>4</sub>は、代表的にはHであるが、他の基、例えば、R<sub>1</sub>を有するメチレンジオキシ基であり得る。

10

## 【 0 0 8 1 】

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。

20



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

30

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NH

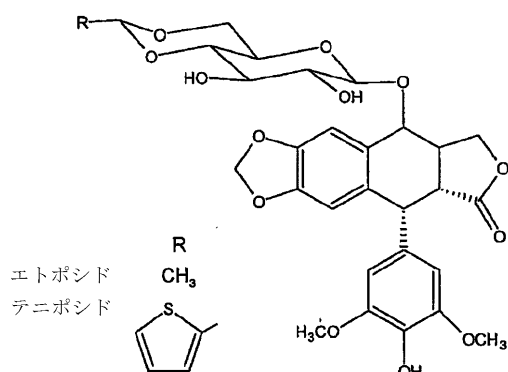
## 【 0 0 8 2 】

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。

## 【 0 0 8 3 】

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。

40



10

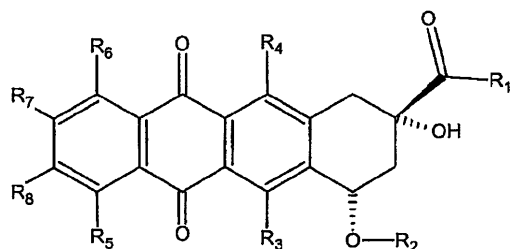
## 【 0 0 8 4 】

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。

## 【 0 0 8 5 】

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。

20



## 【 0 0 8 6 】

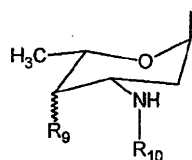
30

米国特許第5,594,158号に従って、適切なR基は：R<sub>1</sub>がCH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>OH；R<sub>2</sub>がダウノサミンまたはH；R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が独立して、OH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、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<sub>5-7</sub>がすべてHであるか、またはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>がHでありかつR<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>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<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はHでありかつR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>がアルキルもしくはハロゲンである。

## 【 0 0 8 7 】

米国特許第5,843,903号に従って、R<sub>2</sub>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<sub>5</sub>はOHまたはエーテル結合アルキル基であり得る。R<sub>1</sub>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<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>-X)C(=O)-R<sub>1</sub>(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<sub>2</sub>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<sub>3</sub>は以下の構造を有し得：

40



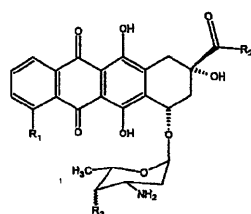
50

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)。

#### 【0088】

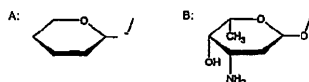
例示的なアントラサイクリンは、ドキソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ピラルピシン、ゾルピシン、およびカルピシンである。適切な化合物は以下の構造を有し得る。

10



	$R_1$	$R_2$	$R_3$
ドキソルピシン:	$OCH_3$	$CH_2OH$	環平面の外部 OH
エピルピシン:	$OCH_3$	$CH_2OH$	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

20

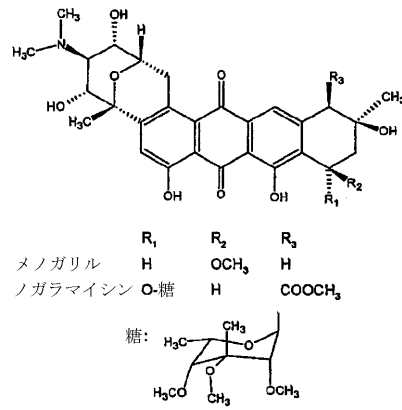
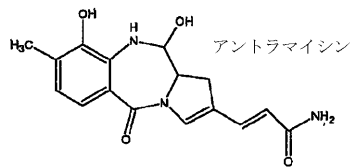


#### 【0089】

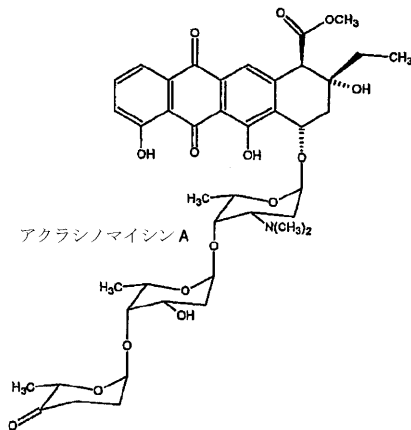
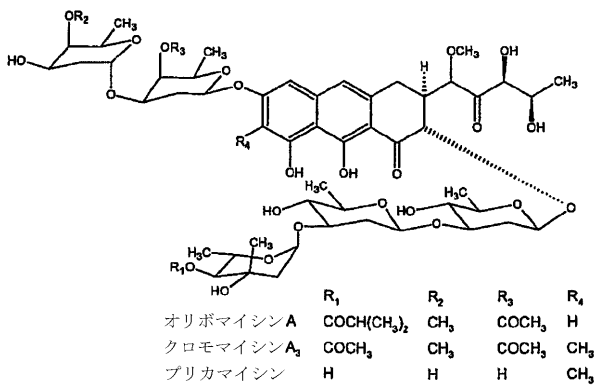
他の適切なアントラサイクリンは、以下の構造を有するアントラマイシン、ミトキサントロン、メノガリル、ノガラマイシン、アクラシノマイシンA、オリボマイシンA、クロモマイシンA<sub>3</sub>、およびプリカマイシンである。

30





10



20

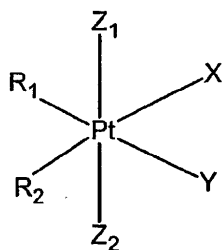
## 【 0 0 9 0 】

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 0 9 1 】

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

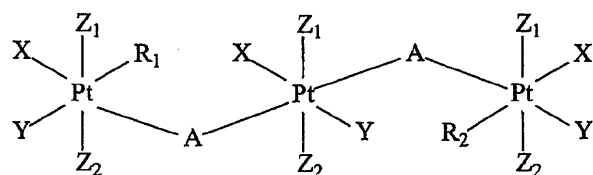
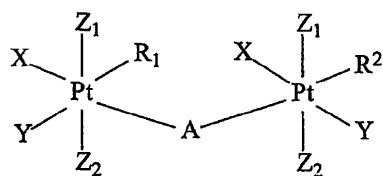
を有し得、式中、XおよびYは、硫酸、リン酸、カルボン酸、およびハロゲンなどのアニオン遊離基であり；R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、アルキル、アミン、アミノアルキルであり、いずれかがさらに置換され得、かつ基本的に不活性であるかまたは架橋基である。Pt(II)複合体については、Z<sub>1</sub>とZ<sub>2</sub>は非存在である。Pt(IV)については、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボン酸、エステル、硫酸、またはリン酸などのアニオン基である。例えば、米国特許第4,588,831号および同第4,250,189号を参照されたい。

## 【 0 0 9 2 】

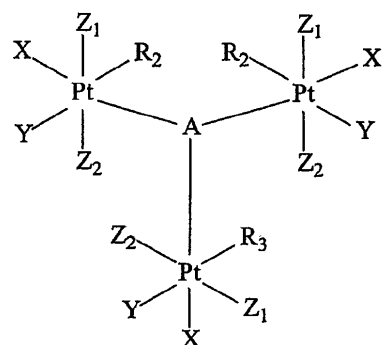
適切な白金複合体は複数のPt原子を含み得る。例えば、米国特許第5,409,915号および同第5,380,897号を参照されたい。例えば、この型の二白金複合体および三白金複合体は

50

以下である。



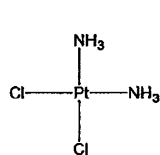
10



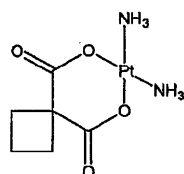
20

#### 【 0 0 9 3 】

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。

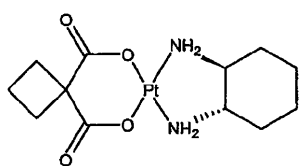


シスプラチン

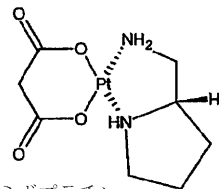


カルボプラチン

30



オキサリプラチン



ミボプラチン

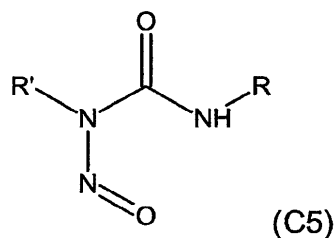
40

#### 【 0 0 9 4 】

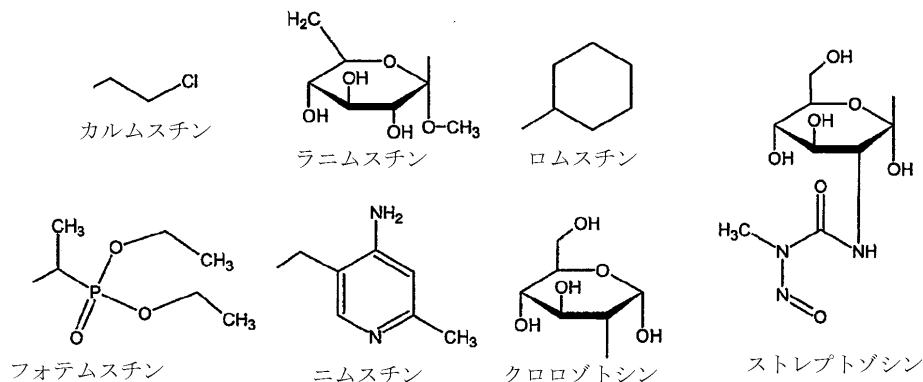
これらの化合物は、DNAに結合することによって、すなわち、DNAのアルキル化剤として作用することによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらの化合物は、例えば、NSC肺；小細胞肺；乳房；子宮頸部；頭頸部；食道；網膜芽細胞腫；肝臓；胆管；膀胱；ペニス；および外陰部の癌ならびに軟部組織肉腫を含む増殖性障害の処置のために有用であることが示されてきた。

#### 【 0 0 9 5 】

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

#### 【0096】

20

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、アリールおよびヘテロアリール基、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CH<sub>2</sub>-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<sub>1-4</sub>)、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<sub>1-4</sub>)。Zは以下の構造：-アルキレン-N-R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>を有し、式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>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<sub>1-4</sub>)およびベンジル、またはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>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

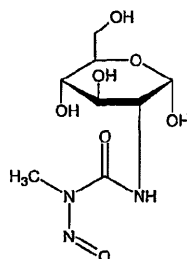
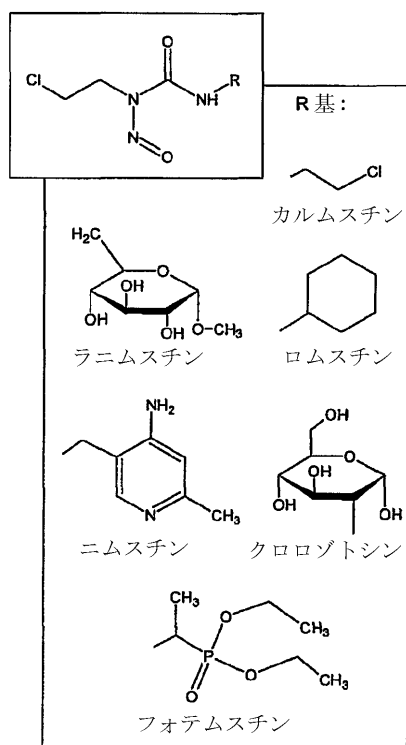
#### 【0097】

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<sub>2</sub>基で置換され得る。

40

#### 【0098】

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

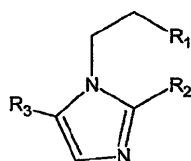
## 【 0 0 9 9 】

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 0 0 】

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、およびミソニダゾールであり、以下の構造を有する。

30



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
メトロニダゾール	OH	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
ベンズニダゾール	C(O)NHCH <sub>2</sub> -ベンジル	NO <sub>2</sub>	H
エタニダゾール	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NO <sub>2</sub>	H

40

## 【 0 1 0 1 】

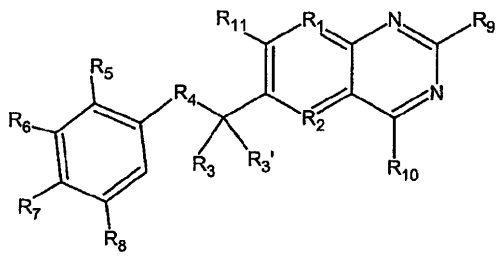
適切なニトロイミダゾール化合物は、例えば、米国特許第4,371,540号および同第4,462,992号に開示されている。

## 【 0 1 0 2 】

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

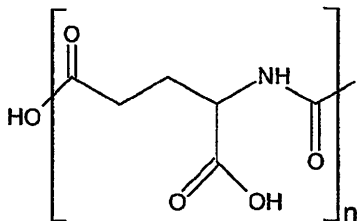
有する。



10

【 0 1 0 3 】

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、R<sub>1</sub>はNであり得、R<sub>2</sub>はNまたはC(CH<sub>3</sub>)であり得、R<sub>3</sub>およびR<sub>3</sub>'はHまたはアルキル(例えばCH<sub>3</sub>)であり得、R<sub>4</sub>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。R<sub>5,6,8</sub>はH、OCH<sub>3</sub>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。R<sub>7</sub>は一般的構造

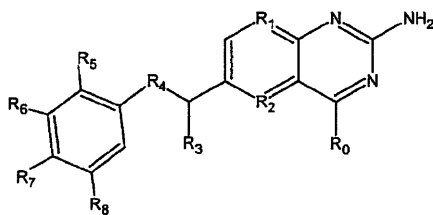


20

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Zn<sup>2+</sup>塩などの塩を形成し得る。R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>はNH<sub>2</sub>であり得、またはアルキル置換され得る。

【 0 1 0 4 】

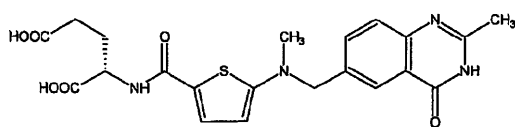
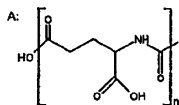
例示的な葉酸アンタゴニスト化合物は以下の構造を有する。



30

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

40



トムデックス

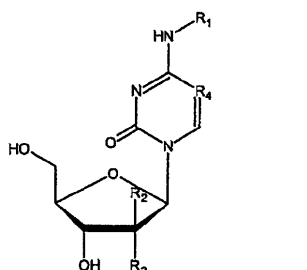
【 0 1 0 5 】

50

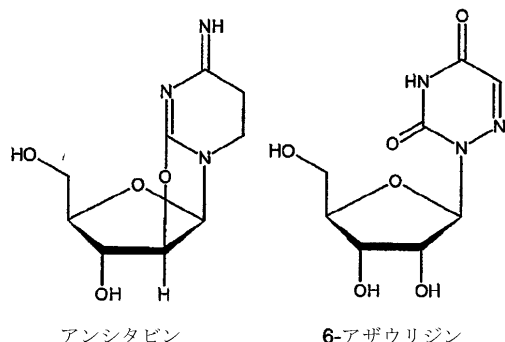
これらの化合物は、葉酸の代謝拮抗物質として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらの化合物は、例えば、軟部組織肉腫、小細胞肺、乳房、脳、頭頸部、膀胱、およびペニスの癌を含む細胞増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

【0106】

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。



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
シタラビン	H	OH	H	CH
エノシタビン	C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> CH <sub>3</sub>	OH	H	CH
ゲムシタビン	H	F	F	CH
アザシチジン	H	H	OH	N
FMdC	H	CH <sub>2</sub> F	H	CH

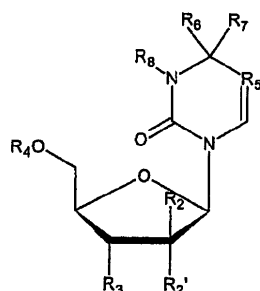


【0107】

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。

【0108】

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：



10

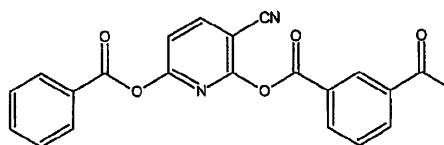
20

30

40

50

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。



20

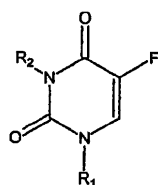
#### 【0109】

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。

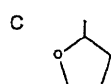
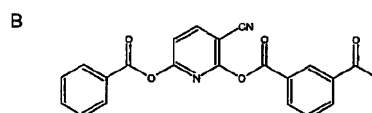
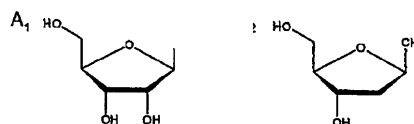
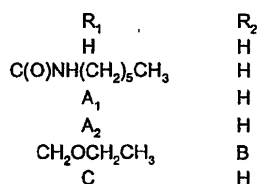
#### 【0110】

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。

30



5-フルオロウラシル  
カルモフル  
ドキシフルリジン  
フロクスウリジン  
エミテフル  
テガフル

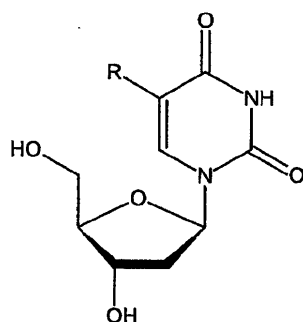


10

20

# 【 0 1 1 1 】

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ーンリン酸(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

# 【 0 1 1 2 】

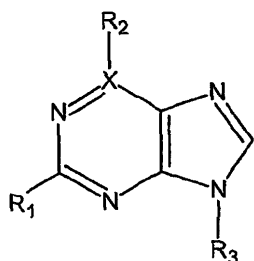
40

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 1 3 】

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； $R_1$ はH、ハロゲン、アミン、または置換フェニルであり； $R_2$ 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； $R_3$ 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。

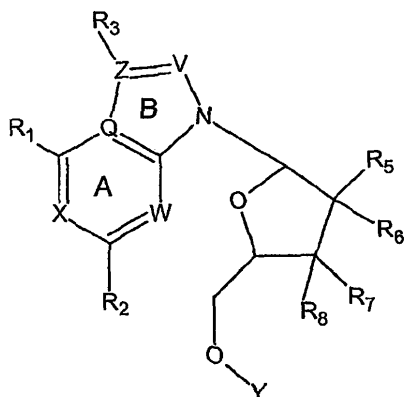
10

【0114】

ペントスタチンの場合においては、X- $R_2$ は $-CH_2CH(OH)-$ 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。

【0115】

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

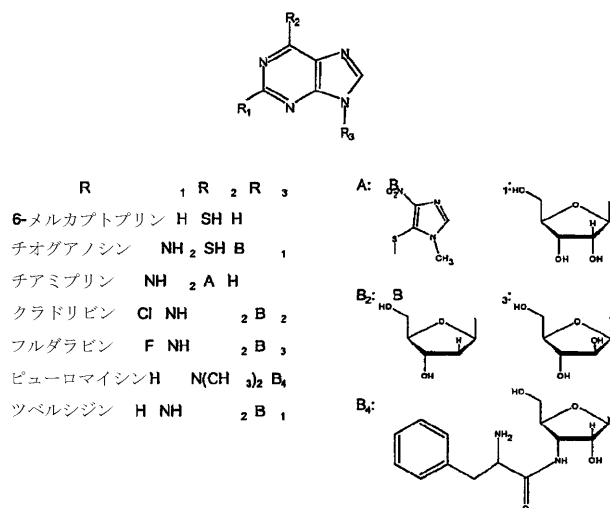
式中、Nは窒素を表し、V、W、X、Zは以下の条件で炭素または窒素であり得る。A環はその構造中に0~3個の窒素原子を有し得る。2つの窒素がA環に存在する場合、1つはW位になければならない。1つのみが存在する場合、それはQ位にあってはならない。VおよびQは同時に窒素であってはならない。ZおよびQは同時に窒素であってはならない。Zが窒素である場合、 $R_3$ は存在しない。さらに、 $R_{1-3}$ は、独立して、H、ハロゲン、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルケニル、ヒドロキシル、メルカプト、 $C_{1-7}$ アルキルチオ、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{2-7}$ 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。 $R_{5-8}$ 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、 $R_5$ および $R_7$ は一緒に二重結合を形成し得る。YはH、 $C_{1-7}$ 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

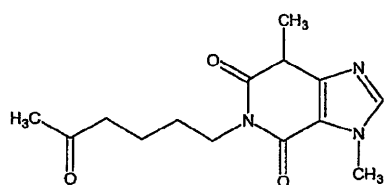
40

【0116】

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、クラドリビン、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。



10



ペントキシフィリン

20

## 【 0 1 1 7 】

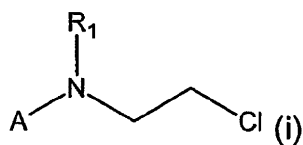
これらの化合物は、プリンの代謝拮抗物質として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。

## 【 0 1 1 8 】

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。

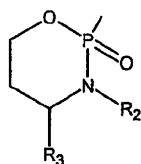
## 【 0 1 1 9 】

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



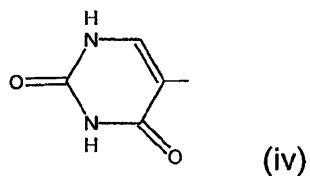
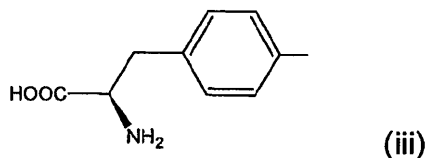
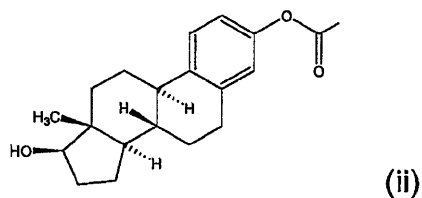
30

を有し、式中、Aは



40

または-CH<sub>3</sub>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CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)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。

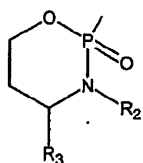


10

20

## 【 0 1 2 0 】

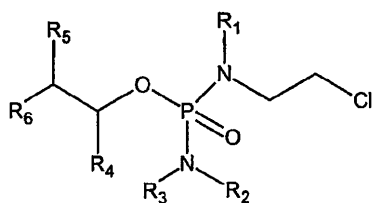
適切なナイトロジェンマスタードは米国特許第3,808,297号に開示されており、式中、Aは



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 2 1 】

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。

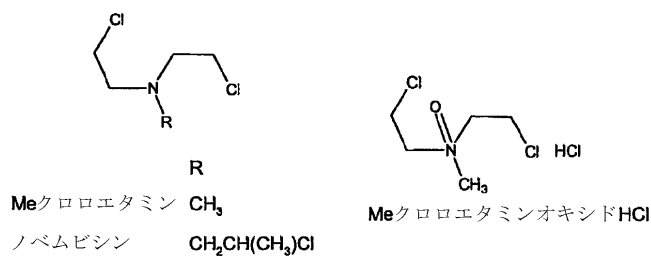


式中、 $R_1$ はHまたは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ であり、 $R_{2-6}$ は種々の置換基である。

## 【 0 1 2 2 】

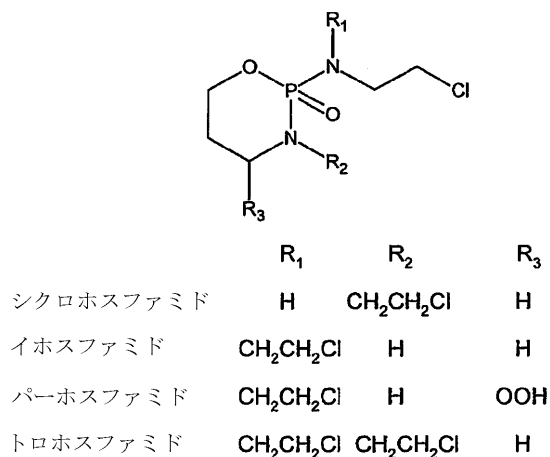
例示的なナイトロジェンマスタードには、メチルクロロエタミンおよびその類似体または誘導体が含まれ、これにはメチルクロロエタミンオキシド塩酸塩、ノベムピシン (Novembichin)、およびマンノムスチン (ハロゲン化糖) が含まれる。例示的な化合物以下の構造を有する。

40



## 【 0 1 2 3 】

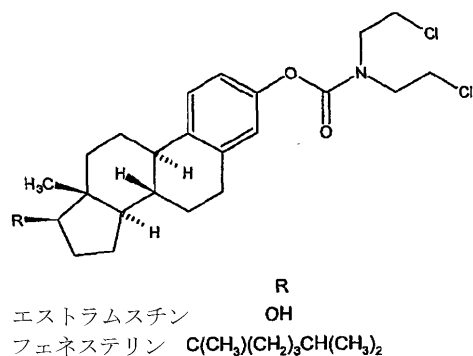
ナイトロジェンマスタードは、シクロホスファミド、イホスファミド、パーホスファミド、またはトロホスファミドであり得、ここでこれらの化合物は以下の構造を有する。 10



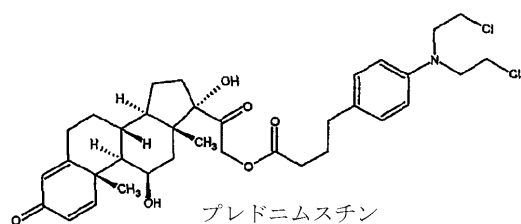
20

## 【 0 1 2 4 】

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 $\text{P}0_4$ 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。 30



30

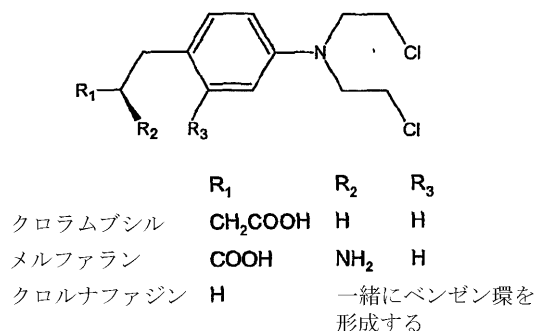


40

## 【 0 1 2 5 】

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マファジンが含まれる。従って、適切なナイトロジ 50

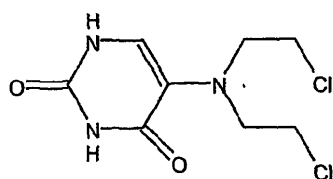
エンマスタード型の本発明の細胞周期阻害剤は以下の構造を有する。



10

# 【 0 1 2 6 】

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。



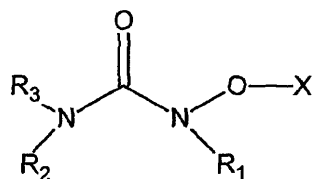
20

# 【 0 1 2 7 】

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 2 8 】

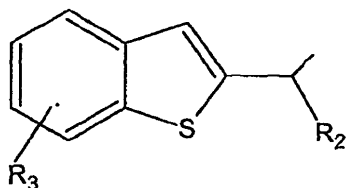
本発明の細胞周期阻害剤はヒドロキシ尿素であり得る。ヒドロキシ尿素は以下の一般的構造を有する。



30

# 【 0 1 2 9 】

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R<sub>1</sub>は、



40

であり、

R<sub>2</sub>は1-4炭素を有するアルキル基であり、R<sub>3</sub>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。

# 【 0 1 3 0 】

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<sub>1</sub>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-

50

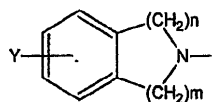
シクロペンテン-1-イル]N-ヒドロキシ尿素であり;R<sub>2</sub>はHまたは1~4炭素を有するアルキル基であり、およびR<sub>3</sub>はHであり;XはHまたはカチオンである。

【0131】

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<sub>1</sub>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<sub>2</sub>はシクロプロピル基であり;かつR<sub>3</sub>およびXはHである。

【0132】

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<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は隣接する窒素原子と一緒に

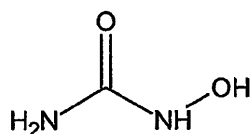


10

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。

【0133】

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。



ヒドロキシ尿素

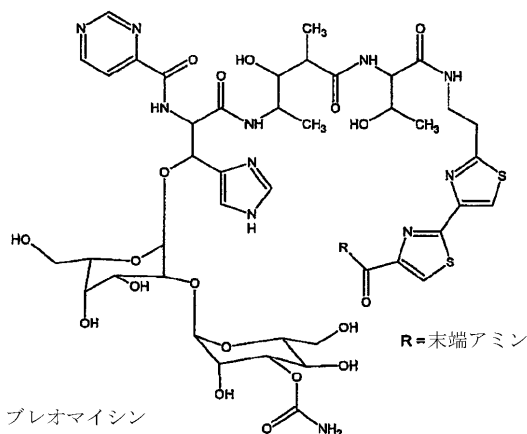
20

【0134】

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として機能すると考えられている。

【0135】

別の局面において、細胞周期阻害剤は、プレオマイシンA<sub>2</sub>などのペロマイシンであり、これは以下の構造を有する。



プレオマイシン

30

40

【0136】

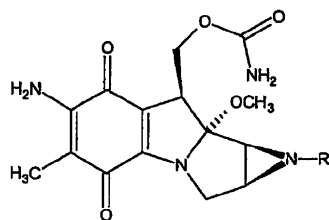
プレオマイシンはDNAを切断することによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。これらは、例えば、ペニスの癌などの細胞増殖性障害の処置において有用であることが示されてきた。

【0137】

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

50

を有する。



R  
 マイトマイシン C      H  
 ポルフィロマイシン      CH<sub>3</sub>  
 (N-メチルマイトマイシンC)

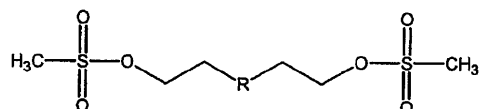
10

# 【 0 1 3 8 】

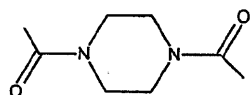
これらの化合物は、DNAアルキル化剤として働くことによって細胞周期阻害剤として機能すると考えられている。

# 【 0 1 3 9 】

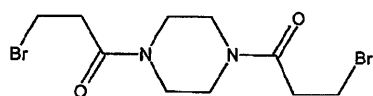
別の局面において、細胞周期阻害剤は、ブスルファンなどのアルキルスルホネートまたはその類似体または誘導体、例えばトレオスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、およびピボプロマンである。例示的な化合物は以下の構造を有する。



R  
 ブスルファン      単結合  
 インプロスルファン      -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-  
 ピボスルファン



20



ピボプロマン

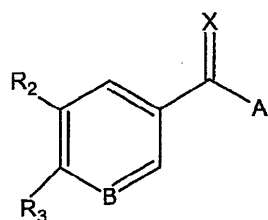
30

# 【 0 1 4 0 】

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 4 1 】

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。



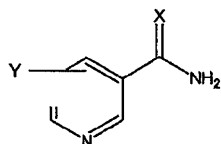
式中、XはOまたはSのいずれかであり；Aは共通してNH<sub>2</sub>であるか、またはそれはOHもしくはアルコキシ基であり得；BはNまたはC-R<sub>4</sub>であり、ここでR<sub>4</sub>はHまたはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHなどのエーテル結合した水酸化アルカンであり、このアルカンは直鎖状または分枝状であり得、かつ

50

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-R<sub>5</sub>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。R<sub>5</sub>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); R<sub>2</sub>はH、OR<sub>6</sub>、SR<sub>6</sub>、またはNHR<sub>6</sub>であり、ここでR<sub>6</sub>はアルキルであり; およびR<sub>3</sub>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。

#### 【0142】

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, CH<sub>3</sub>, アセトキシ

Z = H, OR, SR, NHR

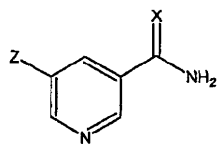
R = アルキル基

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)。

#### 【0143】

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

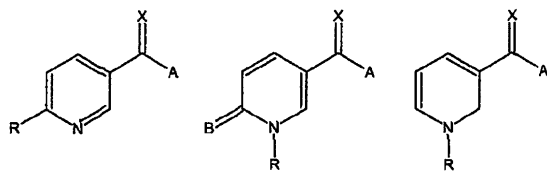
X = O または S

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, NH<sub>2</sub>, アルコキシ

B = O

R = アルキル基またはアリール基

30

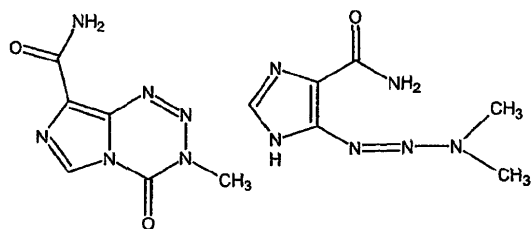
40

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)。

#### 【0144】

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。





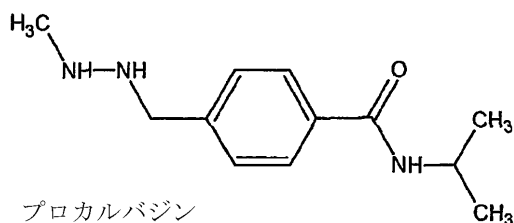
テモゾロマイド

デカルバジン

## 【 0 1 4 5 】

10

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。

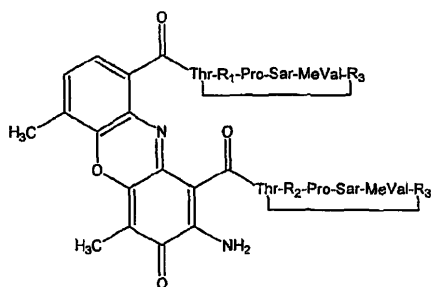


プロカルバジン

20

## 【 0 1 4 6 】

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C<sub>1</sub>、アクチノマイシンC<sub>2</sub>、アクチノマイシンC<sub>3</sub>、およびアクチノマイシンF<sub>1</sub>が含まれる。適切な化合物は以下の構造を有する。



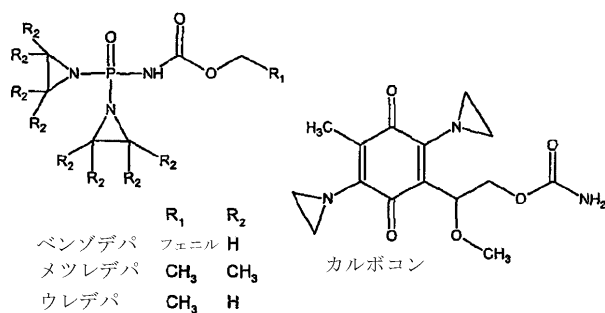
30

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

## 【 0 1 4 7 】

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(meturedepa)、ウレデパ(uredepa)、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。

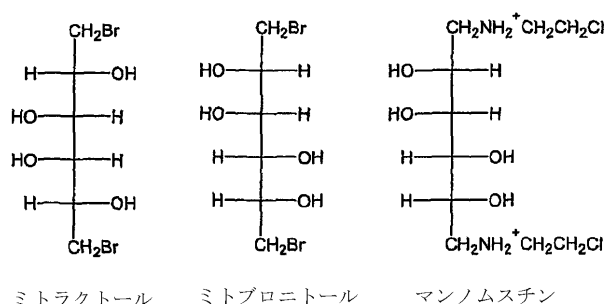
40



10

## 【 0 1 4 8 】

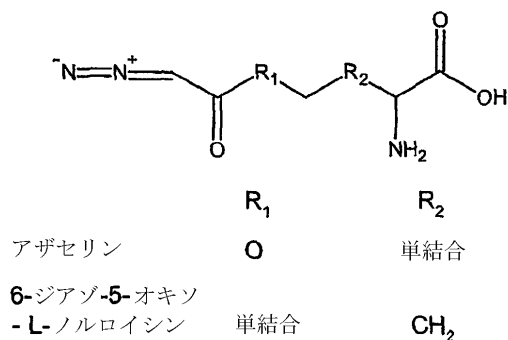
別の局面において、細胞周期阻害剤は、ミトラクトール(Mitolactol)などのハロゲン化糖、またはその類似体または誘導体であり、これには、ミトプロニトールおよびマンノムスチンが含まれる。適切な化合物は以下の構造を有する。



20

## 【 0 1 4 9 】

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。



30

## 【 0 1 5 0 】

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;メトクロブラミド;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。

40

## 【 0 1 5 1 】

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

50

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3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。

#### 【 0 1 5 2 】

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。

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号;およびRE030561

#### 【 0 1 5 3 】

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

遺伝子のINK4ファミリー (US 5,889,169; US 6,033,847), ARF-p19 (US 5,723,313), p21<sup>WAF1/CIP1</sup> および p27<sup>KIP1</sup> (WO 95/13375; WO 98/35022), p27<sup>KIP1</sup> (WO 97/38091), p57<sup>KIP2</sup> (US 6,025,480), ATM/ATR (WO 99/04266), Gadd 45 (US 5,858,679), Myt1 (US 5,744,349), Wee1 (WO 99/49061) smad 3 および smad 4 (US 6,100,032), 14-3-3 $\sigma$  (WO 99/31240), GSK3 $\beta$  (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 99/02704), p53 (米国特許第 5,532,220 号), p33<sup>ING1</sup> (米国特許第 5,986,078 号), Retinoblastoma (EPO 390530), ならびに NF-1 (WO 92/00387)

10

が含まれる。

#### 【 0 1 5 4 】

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)

20

30

#### 【 0 1 5 5 】

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)。

40

#### 【 0 1 5 6 】

#### 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

50

その類似体または誘導体である。

【0157】

#### 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-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-、一塩酸塩[CAS])、VIATRIS(Viatris GmbH & Co., Germany)、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-ホルホルニル)プロポキシ)[CAS])またはその類似体または誘導体である。

【0158】

#### 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-ホルホルニルカルボニル)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]-、(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-バリナール)、Ro-31-3537(N-(1-アダマタンスルホニル)-N-(4-カルボキシベンゾイル)-L-リシル-アラニル-L-バリナール)、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<sup>+</sup>,S<sup>+</sup>)]-[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

【0159】

#### 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。

【0160】

#### 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

10

20

30

40

50

(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-メチルエテニル)-[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<sup>+</sup>[2R<sup>+</sup>[2R<sup>+</sup>(S<sup>+</sup>),3S<sup>+</sup>],3R<sup>+</sup>]]]-[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<sup>+</sup>(R<sup>+</sup>)),2R<sup>+</sup>(S<sup>+</sup>),3R<sup>+</sup>))-[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<sup>+</sup>),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。

10

20

【0161】

#### 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])、プラスミノーゲン活性化因子、パミテプラーゼ、モンテプラーゼ、ヘバキナーゼ(heberkinase)、アニストレプラーゼ、アルテプラーゼ、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。

30

【0162】

#### 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。

【0163】

#### 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。

40

【0164】

#### 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<sup>+</sup>,S<sup>+</sup>-(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

50

ロ-4-ヒドロキシ-、[4R-[4,6(E)]]-[CAS]、S-2468、N-(1-オキソドデシル)-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<sup>+</sup>,R<sup>+</sup>)]-[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<sup>+</sup>,S<sup>+</sup>-(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)-、一ナトリウム塩、[1S-[1(S<sup>+</sup>,S<sup>+</sup>),2,6,8(R<sup>+</sup>),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<sup>+</sup>,S<sup>+</sup>-(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<sup>+</sup>),3,4a,7,8(2S<sup>+</sup>,4S<sup>+</sup>),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<sup>+</sup>),3,4a,7,8(2S<sup>+</sup>,4S<sup>+</sup>),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-[1,7,8(2S<sup>+</sup>,4S<sup>+</sup>),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<sup>+</sup>,4S<sup>+</sup>),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<sup>+</sup>,S<sup>+</sup>-(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<sup>+</sup>,4S<sup>+</sup>),8a]]-[CAS]))またはその類似体または誘導体である。

#### 【0165】

#### 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。

#### 【0166】

#### 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。

#### 【0167】

#### 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, Cambridge, MA)、VX-740(Vertex Pharmaceuticals)、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

10

20

30

40

50

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(Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan)(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]), プラナカサン(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(シクロヘキサノカルボン酸、4-(アミノメチル)-, トランス-[CAS]), Win-72052、トマザリット(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体である。

10

20

【0168】

## 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。

【0169】

## 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(silrolimus)、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-ペント-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(arginin)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]), エベロリムス(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-

30

40

50



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  
 プレダン(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)-テトロノ,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(プレグナ-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))、ハロバスタゾ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])、ベラプロスト(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)-[C  
 AS])、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,2  
 3H)-テトロノ,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)-[C  
 AS])、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-[[[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

10

20

30

40

50

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])、ジフルブレドネート(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])、メチルプレドニゾロン、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,一水和物[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)、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 WO 97/10502, WO 96/41807, WO 96/35423,  
WO 96/03430, WO 96/00282, WO 95/16691, WO 95/15328, WO 95/07468,  
WO 95/04738, WO 95/04060, WO 94/25022, WO 94/21644, WO 94/18207,  
WO 94/10843, WO 94/09010, WO 94/04540, WO 94/02485, WO 94/02137,  
WO 94/02136, WO 93/25533, WO 93/18043, WO 93/13663, WO 93/11130, WO  
93/10122, WO 93/04680, WO 92/14737, および WO 92/05179

において見い出されるものが含まれる。代表的な米国特許には

米国特許第 6,342,507; 5,985,890; 5,604,234;

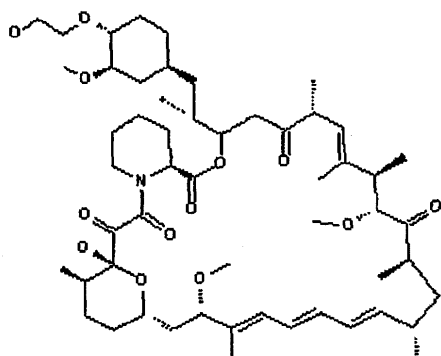
5,597,715; 5,583,139; 5,563,172; 5,561,228; 5,561,137; 5,541,193; 5,541,189;  
5,534,632; 5,527,907; 5,484,799; 5,457,194; 5,457,182; 5,362,735; 5,324,644;  
5,318,895; 5,310,903; 5,310,901; 5,258,389; 5,252,732; 5,247,076; 5,225,403;  
5,221,625; 5,210,030; 5,208,241; 5,200,411; 5,198,421; 5,147,877;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

が含まれる。

【 0 1 7 0 】

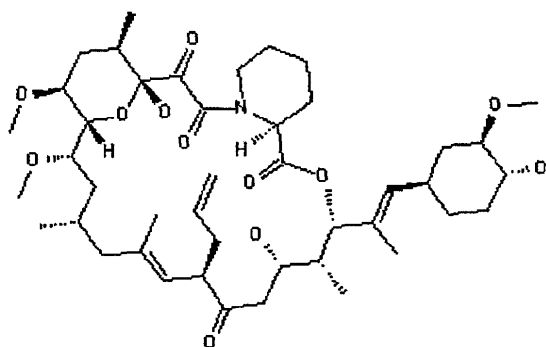
シロリムス、エベロリムス、およびタクロリムスの構造は以下に提供される。

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



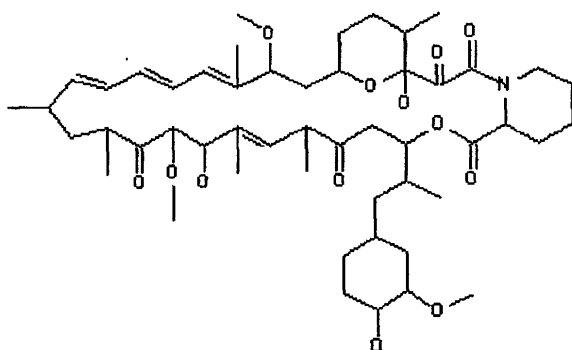
エペロリムス

10



タクロリムス

20



シロリムス

30

40

## 【 0 1 7 1 】

## 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; および 6,624,184 号、米国特許公報第 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 号、および 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 1 7 2 】

### 20. ロイコトリエン阻害剤

30

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 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-[CAS])、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-203647 (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

40

50

。

## 【0173】

## 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])、ピンダリット(Bindarit)(2-(1-ベンジリンドゾール-3-イルメトキシ)-2-メチルプロピオン酸)、1- -25ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)またはその類似体または誘導体である。

## 【0174】

## 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<sup>+</sup>), 2R<sup>+</sup>, 3S<sup>+</sup>]]-[CAS]; British Biotech, 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 Biotech, UK)、TIMP'S, ONO-4817、レビマスタット(L-バニラミド、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'-ピフェニル)-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'-ピフェニル]-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'-ピフェニル)-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<sup>+</sup>, S<sup>+</sup>(R<sup>+</sup>)))-[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。

10

20

30

40

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;

10

20

30

40

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; および 6,087,359 号

10

## 【 0 1 7 5 】

## 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-フルービプロフェン(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-プロスタイルアンジン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。

20

## 【 0 1 7 6 】

## 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。

30

## 【 0 1 7 7 】

## 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.,

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)

40

、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。

50



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、米国特許公報第 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号; および 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 1 7 8 】

## 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 30 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 40 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]) 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

## 【0179】

## 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

## 【0180】

## 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

## 【0181】

## 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。

#### 【0182】

#### 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。

#### 【0183】

#### 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。

#### 【0184】

#### 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。

#### 【0185】

#### 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

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。

【0186】

#### 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。

【0187】

#### 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。

【0188】

#### 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<sup>+</sup>(4R<sup>+</sup>,8R<sup>+</sup>)-(±)-[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。

【0189】

#### 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。

【0190】

#### 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。

【0191】

#### 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]-, 一塩酸塩, (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

【0192】

## 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。

【0193】

## 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

【0194】

## 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]-, 一塩酸塩[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

【0195】

## 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。

【0196】

#### 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。

【0197】

#### 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

【0198】

#### 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

【0199】

#### 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。

【0200】

#### 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。

【0201】

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。

【0202】

## 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。

【0203】

## 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。

【0204】

## 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。

【0205】

## 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。

【0206】

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。

【0207】

本発明の1つの局面は、薬理的に活性な化合物は、線維症または組織間もしくは組織と医学的装置との間の接着に参与する細胞のおよび/または非細胞的なプロセスを変化させることが可能である。線維症を誘導する組成物は、例えば、組織接着をもたらすため、ならびに組織の増強および修復のための組織密封剤として有用であり得る。従って、本発明の範囲内にある薬理的薬剤には、細胞分裂、細胞分泌、細胞移動、細胞接着、細胞外マトリックス産生、サイトカイン(例えば、TNF、IL-1、またはIL-6)、または他の炎症活性化因子(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、血管形成、ならびに/またはフリーラジカルの形成および/もしくは放出のような1つのプロセスまたはこれらの組み合わせのプロセスを増やすものを含むがこれらに限定されない。

【0208】

適切な線維症誘導薬剤は、実施例34-36において提供されるような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。

【0209】

本発明において有用である多数の治療用組成物が同定されている。

【0210】

1つの局面において、線維症または接着誘導薬剤はシルクである、シルクは繊維状タンパク質といわれ、多数の供給源、代表的にはクモおよびカイコから入手され得る。代表的なシルクは、75%のフィブロインと呼ばれる実際の繊維、および25%のセリシンを含み、これはフィラメントと一緒に保持するゴム状タンパク質である。シルクフィラメントは一般的には非常に微細でありかつ長い(300-900メートル)。商業的なシルク製造において使用

10

20

30

40

50

される、飼育されるいくつかの種のカイコが存在するが、カイコガ (*Bombryx mori*) が最も一般的であり、大部分のシルクはこの供給源から得られる。他の適切なカイコには、フィロサミア・シンシア・リシン (*Philosamia cynthia ricini*)、アンテレア・ヤママイ (*Antheraea yamamai*)、アンテレア・ペルニイ (*Antheraea pernyi*)、およびアンテレア・ミリア (*Antheraea mylitta*) が含まれる。クモのシルクは入手することはより困難であるが、しかし、組換え技術は経済的な価格でクモのシルクを入手するための手段として期待できる (例えば、米国特許第 6,268,169 号; 同第 5,994,099 号; 同第 5,989,894 号; および同第 5,728,810 号を参照されたい (これは例示のみである))。バイオテクノロジーは、研究者にシルク製造のための他の供給源 (動物 (例えば、ヤギ) および野菜 (例えば、ポト) を含む) を開発することを可能にした。これらのいずれかからのシルクが本発明において使用され得る。 10

#### 【0211】

市販されているシルクタンパク質は、Parsippany, N.J. の Croda, Inc. から利用可能であり、商標名 CROSILK LIQUID (シルクアミノ酸)、CROSILK 10,000 (加水分解したシルク)、CROSILK POWDER (粉末化シルク)、および CROSILKQUAT (ココジアンモニウムヒドロキシプロピルシルクアミノ酸) で市販されている。市販されているシルクタンパク質の別の例は、Pentapharm, LTD, a division of Kordia, BV, of the Netherlands から利用可能な SERICIN である。このようなシルクタンパク質混合物のさらなる詳細は、Sorencol に譲渡された、Kimらへの米国特許第 4,906,460 号において見い出され得る。本発明において有用なシルクには、天然の (未加工の) シルク、加水分解したシルク、および修飾したシルク、すなわち 20  
、化学的、機械的、または蒸氣的な処理、例えば、酸処理またはアシル化を受けたシルク (例えば、米国特許第 5,747,015 号を参照されたい) が含まれる。

#### 【0212】

未加工のシルクは代表的には、織物または編物のために十分な強度の鎖に編まれている。4つの異なるシルクのスレッド: オーガンジン、クレープ、トラム、およびスロウンの単品がこの手順によって製造され得る。オーガンジンは、未加工のシルクを予備的に 1 方向に編み、次いで 2 つのこれらのスレッドを反対方向に編むことによって製造される。クレープはオーガンジンと同様であるがより高度に編まれている。2 つまたはそれ以上の未加工のシルクを 1 方向のみで編むとトラムが作られる。任意のこれらのシルクのスレッドが本発明において使用され得る。 30

#### 【0213】

本発明において使用されるシルクは、シルクが医学的移植物と結合されることを可能にする任意の適切な形態にあり得る。例えば、シルクはスレッドまたは粉末に基づく形態にあり得る。さらに、シルクは任意の分子量を有し得、ここで種々の分子量が代表的には天然のシルクの加水分解によって得られ得、かつ加水分解条件の程度および厳しさが生成物の分子量を決定する。例えば、シルクは、200 ~ 5,000 の平均 (数または重量) 分子量を有し得る。例えば、シルクを加水分解するために使用され得る条件の記載については JP-B-59-29199 (審査された日本特許公開) を参照されたい。

#### 【0214】

シルクの議論は、以下の文献 (これらは例示のみである) において見い出され得る: Hinman, M.B., et al. 「Synthetic spider silk: a modular fibre」 Trends in Biotechnology, 2000, 18(9)374-379; Vollrath, F. および Knight, D.P. 「Liquid crystalline spinning of spider silk」 Nature, 2001, 410(6828) 541-548; および Hayashi, C.Y., et al. 「Hypotheses that correlate the sequence, structure, and mechanical properties of spider silk proteins」 Int. J. Biol. Macromolecules, 1999, 24(2-3), 265-270; および米国特許第 6,427,933 号。 40

#### 【0215】

線維症および接着誘導薬剤の他の代表的な例には、刺激剤 (例えば、タルク、タルカムパウダー、銅、金属ベリリウム (またはその酸化物)、石英粉塵、シリカ、結晶シリケート)、ポリマー (例えば、ポリリジン、ポリウレタン、ポリ (エチレンテレフタレート)、PTFE 50



、ポリ(アルキルシアノアクリレート)、およびポリ(エチレン-コ-酢酸ビニル)); 塩化ビニルおよび塩化ビニルのポリマー; 高リジン含量のペプチド; プレオマイシンおよびその類似体および誘導体; 血管形成、線維芽細胞移動、線維芽細胞増殖、ECM合成および組織再構築に關与する増殖因子および炎症性サイトカイン、例えば上皮増殖因子(EGF)ファミリー、トランスフォーミング増殖因子- (TGF- )、トランスフォーミング増殖因子- (TGF-9-1、TGF-9-2、TGF-9-3)、血小板由来増殖因子(PDGF)、線維芽細胞増殖因子(酸性-aFGF; および塩基性-bFGF)、線維芽細胞刺激因子1、アクチピン、血管内皮増殖因子(VEGF-2、VEGF-3、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、胎盤増殖因子-PIGFを含む)、アンギオポエチン、インスリン様増殖因子(IGF)、肝細胞増殖因子(HGF)、結合組織増殖因子(CTGF)、骨髓性コロニー刺激因子(CGF)、単球走化性タンパク質、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF) 10、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、エリスロポエチン、インターロイキン(特にIL-1、IL-8、IL-6)、腫瘍壊死因子- (TNF9)、神経増殖因子(NGF)、インターフェロン- 、インターフェロン- 、ヒスタミン、エンドセリン-1、アンギオテンシン-II、成長ホルモン(GH)、および合成ペプチドが含まれ、かつこれらの因子の類似体または誘導体もまた、後に記載される特定の移植体および装置からの放出のために適切である。他の例には、CTGF(結合組織増殖因子); 炎症性微結晶(例えば、結晶性シリケートなどの結晶性ミネラル); 単球走化性タンパク質、線維芽細胞刺激因子1、ヒスタミン、エンドセリン-1、アンギオテンシン-II、ウシコラーゲン、プロモクリプチン、メチルセルジド、メトトレキサート、キトサン、N-カルボキシβチルキトサン、カーボンテトラクロライド、チオアセトアミド、フィブロシン、エタノール、一般的に一方または 20 は両方の末端にArg-Gly-Asp(RGD)配列を含む、天然に存在するかまたは合成のペプチド(例えば、米国特許第5,997,895号において)、および組織接着剤(例えば、シアノアクリレートおよび架橋ポリ(エチレングリコール)--メチル化コラーゲン組成物(例えば、CT3(Cohesion Technologies, Palo Alto, CA)。線維症誘導性薬剤の他の例には、以下の骨形態形成タンパク質が含まれる。

(例えば、BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, および BMP-16)

これらのBMPの中で、

30

**BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, および BMP-7**

が特に有用である。骨形態形成タンパク質は、例えば、米国特許第4,877,864号; 同第5,013,649号; 同第5,661,007号; 同第5,688,678号; 同第6,177,406号; 同第6,432,919号; および同第6,534,268号ならびにWozney, J.M., et.al. (1988) Science: 242(4885); 1528-1534に記載されている。

#### 【0216】

線維症誘導薬剤の他の代表的な例には、細胞外マトリックスの成分(例えば、フィブロネクチン、フィブリン、フィブリノーゲン、コラーゲン(原線維性コラーゲンおよび非原線維性コラーゲンを含む)、接着性糖タンパク質、プロテオグリカン(例えば、ヘパリン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸)、ヒアルロン酸、酸性かつシステインリッチな分泌タンパク質(SPARC)、トロネン、スポンジン、およびテナシン)、ならびに細胞接着分子(インテグリン、ビトロネクチン、フィブロネクチン、ラミニン、ヒアルロン酸、エラスチン、ビトロネクチンを含む)、ならびに基底膜において見いだされるタンパク質、およびフィブロシンが含まれる。

40

#### 【0217】

本発明の種々の態様において、線維症(および/または再狭窄)を促進する組成物はまた、細胞増殖を刺激するように作用する化合物を含む。細胞増殖を刺激する薬剤の代表的な例には、例えば、デキサメタゾン、イソトレチノイン、17-β-エストラジオール、ジエチルシベステロール、シクロスポリンA、およびすべてのトランスレチノイン酸(ATRA)およ 50

びその類似体および誘導体が含まれる。細胞増殖を刺激する薬剤の他の例には、スフィンゴシン1-ホスフェート受容体アゴニスト(例えば、FTY-720(1,3-プロパンジオール、2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)-,塩酸塩[CAS];免疫刺激剤、例えばイムペドン(メタノン,[5-アミノ-2-(4-メチル-1-ピペリジニル)フェニル](4-クロロフェニル)-[CAS])、DiaPep227;および神経増殖因子アゴニスト、例えば、NG-012(5H,9H,13H,21H,25H,-ジベンゾ[k,u][1,5,9,15,19]ペンタオキサシクロテトラコシン-5,9,13,21,25-ペントン,7,8,11,12,15,16,23,24,27,28-デカヒドロ-2,4,18,20-テトラヒドロキシ-11-(ヒドロキシメチル)-7,15,23,27-テトラメチル-[CAS])、NG-121、SS-701(2,2':6',2''-テルピリジン,4'-(4-メチルフェニル)-,三塩酸[CAS])、AMPAlex(ピペリジン,1-(6-キノキサリニルカルボニル)-[CAS])、RGH-2716(8-[4,4-ビス(4-フルオフェニル)ブチル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-4-メチレン-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン[CAS])、TDN-345(1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン,8-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-4-メチレン-[CAS])などが含まれる。

#### 【0218】

本発明の種々の態様において、1つの局面において、ステント移植皮弁が線維症(および/または再狭窄)を促進する組成物でコーティングされ、ならびに装置の別の局面において、血栓症を予防する組成物または化合物でコーティングされる。血栓症を阻害する薬剤の代表的な例には、ヘパリン、アスピリン、ジピリダモール、ならびにそれらの類似体および誘導体が含まれる。

#### 【0219】

本発明の別の態様において、薬物は疎水性薬物である。「疎水性環」という用語とは、水中に不溶性であるか、または水中での溶解性がやや少ないかもしくは乏しい薬物をいう。本明細書中で使用される場合、このような薬物は10mg/mlより下、通常1mg/mlより下、時折0.01mg/mlより下、および時折0.001mg/mlより下溶解度を有する。例示的な疎水性薬物には、特定のステロイド、例えば、ブデソニド、テストステロン、プロゲステロン、エストロゲン、フルニソリド、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、ベータベタゾン;デキサメタゾン、フルチカゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなど;特定のペプチド、例えば、シクロスポリン環状ペプチド、レチノイド(例えばすべてのシスレチノイン酸、13-トランスレチノイン酸、および他のビタミンAおよびカロテン誘導体);ビタミンD、E、およびKならびにその水不溶性前駆体および誘導体;プロスタグランジンおよびロイコトリエンならびにそれらの活性化物質および阻害剤(プロスタサイクリン(エポプロスタノール)を含む)、およびプロスタグランジン;テトラヒドロカンナビノール;肺表面活性剤脂質;脂質可溶性抗酸化剤;疎水性抗生物質および化学療法剤(例えばアンホテリシンBおよびアドレアマイシン)などが含まれる。1つの局面において、疎水性薬物は以下の化合物のクラスから選択される:化学療法剤、抗生物質、抗微小管剤、抗炎症剤、および構造色性化合物。好ましい局面において、疎水性薬物は、パクリタキセル、疎水性パクリタキセル誘導体、および疎水性パクリタキセル類似体から選択される。別の好ましい局面において、疎水性薬物はパクリタキセルである。

#### 【0220】

この疎水性薬物は、化合物<sub>1</sub>および/または化合物<sub>2</sub>と直接的に組み合わせられ得る。代替として、この疎水性薬物は、第2の担体、例えば、ミセルと組み合わせられ得、ここで第2の担体は薬物の溶解および/または送達を補助する。次いで、薬物/第2の担体混合物は化合物<sub>1</sub>および/もしくは化合物<sub>2</sub>と直接的に組み合わせられ、ならびに/または化合物<sub>1</sub>および化合物<sub>2</sub>の混合物に別々に加えられる。第2の担体は、薬物が疎水性でありかつ水に容易に溶解しない例において特に有用である。1つの態様において(例えば、薬物が疎水性である場合)、薬物には第2の担体が付随する。任意に、この薬物/担体の組み合わせは、化合物<sub>1</sub>および/または化合物<sub>2</sub>、および/またはその反応生成物と組み合わせた水性緩衝液中に存在する。しかし、好ましい第2の担体は、WO 02/072150および米国特許出願第10/251,659号に記載されている。

#### 【0221】

### 任意の組成物成分

反応化合物および薬物に加えて、本発明の組成物は、他の化合物を含み得、これは、2成分組成物の成分の一方または両方に含まれ得るか、または別々に投与され得る。1つの態様において、これらの化合物は、これらが一緒に混合された後で反応性化合物の一方または両方に架橋されることによってそれ自体マトリックスに共有結合で取り込まれ得る。別の態様において(例えば、化合物が反応性化合物のいずれかと反応性でない場合)、その化合物は、それが混合後にマトリックス形成化合物と物理的にまたはイオンの結合され、従ってそれ自体マトリックスの一部となるように投与され得る。

#### 【0222】

本発明の組成物に加えられ得るさらなる化合物には、グリコサミノグリカンおよびタンパク質が含まれる。適切なグリコサミノグリカンには、とりわけ、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、コンドロイチン硫酸A、B、またはC、ケラチン硫酸、ケラト硫酸およびヘパリン、ならびにそれらの誘導体が含まれる。別の態様において、タンパク質が種々の目的のために加えられ得る。例えば、コラーゲンは、マトリックスの生体適合性(細胞の潜在的なコロニー化、創傷治癒の促進などを含む)を改善し得る。コラーゲンおよび任意のアミノ基含有タンパク質はまた、他のマトリックス成分とともにそこに架橋されることによって、マトリックスの構造的な完全性をに寄与する。特に、PEG-スクシンイミジルエステルが使用される場合、コラーゲンと形成したアミド結合は、スクシンイミジルエステルとスルフヒドリルの反応によって形成された結合よりも、加水分解に対してより安定である。

10

20

#### 【0223】

適切なタンパク質には、とりわけ、コラーゲン、フィブロネクチン、ゼラチン、およびアルブミン、ならびにそれらのペプチドフラグメントが含まれる。コラーゲンが特に好ましく、これは、アフィブリル、ミクロフィブリル、またはフィブリルのコラーゲンの形態であり得る。ウシ真皮またはヒト胎盤から単離されたか、または組換えDNA方法によって調製されたI型およびIII型コラーゲンが適切である。適切なコラーゲンおよびコラーゲン誘導体の記載についてはWO 90/05755を参照されたい。組成物にコラーゲンを加える場合、沈殿を回避するために他の組成物成分の濃度を調整することが重要であることが理解されるべきである。

#### 【0224】

組成物に加えられ得るさらなる成分には、抗生物質、増殖因子、止血性タンパク質(例えば、トロンピン、フィブリン、フィブリノーゲン、血液因子など)、細胞、遺伝子、DNAなどが含まれる。

30

#### 【0225】

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ピスマス、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。

40

#### 【0226】

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、サルファイト剤およびアスコルビン酸が含まれる。

#### 【0227】

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)(例えば、ゲル)を含む。着色剤の例には、食物のために適切な色素(例えば、F.D.および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、カロテン、アナト

50

ー、カルミン、ターメリック、パブリカなど)が挙げられる。

【0228】

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おり、ここで、「USP」とはU.S.薬局方をいう(www.usp.org, Rockville, MD)。この態様における滅菌は、産業界において受容され、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得、これには、ガス滅菌、電離放射線、または適切には、濾過が含まれる。滅菌は、USP XXII<1211>によって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受容可能な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受容可能な放射線の型には、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、適切なポアサイズ(例えば0.22μm)および適切な材料(例えば、テフロン)のフィルターを使用して達成され得る。

10

【0229】

別の局面において、本発明の組成物は、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の空間の体積、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受容可能な光透過特性(USP XXII<661>を参照されたい)、容器材料中の抽出化合物の受容可能な限界(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))を加えることによって制御され得る。

20

【0230】

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から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、ポリテトラフルオロエチレン(例えば、E.I.DuPont De Nemours and Company, Wilmington, DEからのテフロン)、シリコン、およびグレイ-ブチルラバーが含まれる。非経口剤のために、USPタイプIからIIIガラスおよびポリエチレンが好ましい。

【0231】

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。従って、第2の担体は、本発明の組成物の別の最適な成分である。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いずれかの官能基と反応し得る、求電子基または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、組成物の成分が架橋組成物を産生するために合わせられる前に、または組成物の成分が架橋組成物を形成するために合わせられた後で、組成物に組み込まれ得る。生物学的に活性な薬剤は、適用の時点で、または開始成分が混合されもしくは互いに反応した後の時点で、開始成分のいずれかと混合され得るか、開始成分の両方と混合され得るか、開始成分の両方と混合され得るか、開始成分のいずれかまたは両方と混合され得る。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を組成物に組み込むために使用され得る。生物学的に活性な薬剤上の適切な求電子基または求核基の存在は、その生物学的に活性な薬剤が化学結合を介して最終的な組成物に組み込まれることを可能にする。生物学的に活性な薬剤上の適切な求電子基または求核基の非存在は、その生物学的に活性な薬剤が、物理的封入、静電的相互作用、水素結合、疎水性相互作用、ファンデルワールス相互作用、またはこれらの相互作用力の組み合わせを介し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、上記に記載された可能なアプローチのいずれかを使用して組成物に取り込まれ得る。

40

【0232】

50

薬物が疎水性である場合に好ましい態様である、組成物への生物学的に活性な薬剤の第2の担体の使用を介する取り込みのために、生物学的に活性な薬剤は、第2の担体への共有結合、物理的封入、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(化合物<sub>1</sub>もしくは化合物<sub>2</sub>を有するか、または化合物<sub>1</sub>と化合物<sub>2</sub>の両方を有するかのいずれか)に直接的に組み込まれ得るか、またはそれらは組成物の別々の成分として使用され得る。

### 【0233】

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(ISC OM)、および結合複合体の形態であり得る。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、 $\epsilon$ -カプロラクトン、トリメチレンカルボネート、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、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、 $\epsilon$ -カプロラクトン、トリメチレンカルボネート、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)またはポリマー性化合物(例えば、PLURONIC F127またはPLURONIC F68(両方ともBASF Corporation, Mount Olive, NJから利用可能))、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、 $\epsilon$ -カプロラクトン、トリメチレンカルボネート、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から利用可能な脂質)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、スティグマステロール、 $\beta$ -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<sub>12</sub>-C<sub>24</sub>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、ベヘン酸、およびリグノセリン酸);C<sub>18</sub>-C<sub>36</sub>モノ、ジ、およびトリグリセリド(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、グリセリルジドコサノエート、グリセリルジミリステート、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テート、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<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>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

10

20

30

40

50

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、ステアリン酸無水物);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、ホスファチジイルノシトール、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、パルミトイル、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、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。

#### 【0234】

1つの態様において、1種または複数の添加物が、組成物のpHを調節するため、および/または組成物からの薬物の放出を調節するために、薬物成分、PEG成分、または第2の担体

10

#### 【0235】

生物学的に活性な薬剤/第2の担体組成物は、適用の時点で、開始成分のいずれかと混合され得るか、開始成分の両方と混合され得るか、開始成分の両方と混合され得るか、開始成分のいずれかもしくは両方と混合され得るか、または開始成分が混合されもしくは互いに反応した後の時点で、組成物に組み込まれ得る。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。

20

#### 【0236】

生物学的に活性な薬剤/第2の担体組成物は、開始成分の求電子基または求核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電子基または求核基を含まず、この場合において第2の担体/生物学的に活性な薬剤は、物理的封入、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を通して最終組成物中に保持される。

#### 【0237】

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、開始成分の求電子基または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、共有結合を介して最終組成物中に保持される。物理的封入、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の担体組成物の保持に寄与し得る。

30

#### 【0238】

以下の官能基:

-NH<sub>2</sub>, -SH, -OH, -PH<sub>2</sub>, -CO-NH-NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>N(COCH<sub>2</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CHO,  
-CHOCH<sub>2</sub>, -N=C=O, -SO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -N(COCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -S-S-(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), CH<sub>2</sub>=CH-,  
CH<sub>2</sub>=CH-COO-, CH<sub>2</sub>=CH-CO-NH- など

40

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。

#### 【0239】

第2の担体に組み込まれ得る有用なアミノ酸化合物の例には、ホスファチジルエタノールアミン脂質

(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。

【0240】

10

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、およびアリアルチオールが含まれる。

【0241】

化合物<sub>1</sub>および化合物<sub>2</sub>とともに薬物を組み込む他の方法は、WO 00/09087において例証されている。

【0242】

細胞または遺伝子は、その期限において同種異系であるかまたは異種であるかのいずれかであり得る。例えば、組成物は、遺伝子改変された他の種からの細胞または遺伝子を送達するために使用され得る。本発明の組成物はインピボで容易に分解されないもので、架橋したポリマー組成物中に封入された細胞または遺伝子は患者自身の細胞から単離され、このようにして、患者における免疫応答を誘発しない。架橋したポリマーマトリックス中に細胞または遺伝子を封入するために、第1のポリマーおよび細胞または遺伝子があらかじめ混合され得、次いで第2のポリマーが第1のポリマー/細胞または遺伝子混合物と混合されて、架橋マトリックスを形成し、それによって、細胞または遺伝子をマトリックス内に封入する。

20

【0243】

生物学的に活性な薬剤について上記に議論したように、細胞または遺伝子を送達するために使用される場合、合成ポリマーは好ましくは、意図された送達の部位における細胞または遺伝子の制御放出を補助するために生物分解可能な基を含む。

30

【0244】

#### 組成物の製剤化

本発明の組成物は、2つの別々の部分、すなわち「成分」を含み、これは液体または固体の形態である。好ましい態様において、両方の成分が液体であり、その結果、各々が投与の部位に容易に別々に適用され得る。従って、各々が組織に別々に噴霧される場合、または組織部位で混合することにより、成分の1つは、第2の成分(これは液体形態である)と混合される乾燥形態であり得る。投与の部位において緩衝液と混合されるために、両方の成分が粉末として送達されることもまた可能である。

【0245】

40

代替的な態様において、両方の成分は、単一の水性媒体中で一緒に混合され得、ここでこれらは、両方とも反応できない(すなわち、例えば低pH緩衝液中にある)。その後、これらは高pH緩衝液とともに組織に噴霧され得る。その後、これらは迅速に反応してゲルを形成する。

【0246】

各組成物成分中の反応性化合物の濃度は、必然的に因子の数に依存する。例えば、組成物成分が各4-アームPEGである場合(すなわち、PEG-PEG組成物)、混合前の2つの各成分中の重量で20-25%の濃度は、混合後に約 $10^5$ - $10^6$ ダイン/cm<sup>2</sup>の弾性率G'を有するゲルを生じ、これは、外科用密封剤としての使用のために十分である。メチル化コラーゲンおよび4-アームスクシンイミジルPEGを使用すると、それぞれ2-4%および0.2-0.4%の濃度が、約10-

50

15%のPEG-PEGゲルと比較し得る粘着強度を有するゲルを生じる。成分の1つとしてアルブミンを使用すると、30%またはそれ以上の濃度が同様の粘着強度を達成する。化合物の適切な濃度、および各成分中の他の選択的な成分、および従って最終的なゲルマトリックス中のマトリックス成分の相対的濃度は、日常的な実験を使用して、所望のゲル化時間およびゲル強度を達成するために容易に最適化され得る。上記の好ましい4アームPEGを使用すると、合成ポリマーは、一般的に、2~50%(w/v)、およびより好ましくは10-25%の濃度で存在する。

#### 【0247】

本発明の組成物の液体成分は、活性化合成ポリマー(乾燥形態であるか、または濃縮溶液として)を液体媒体に加えることによって各々別個に調製される。適切な液体媒体には、0.5~300mMの濃度のリン酸一塩基ナトリウム/リン酸二塩基ナトリウム、炭酸ナトリウム/炭酸水素ナトリウム、グルタメートまたはアセテートなどの水性緩衝溶液が含まれる。一般的に、スルフヒドリル-反応性PEGは、2~6周辺のpHを有する、水または希釈緩衝液中で調製される。スルフヒドリル-PEG成分を調製するための約8~10.5の間のpHを有する緩衝液は、スルフヒドリル-PEG/SG-PEGの混合物を含む組成物の速いゲル化時間を達成するために有用である。これらには、カルボネート、ボレート、およびAMPSO(3-[(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)アミノ]2-ヒドロキシ-プロパン-スルホン酸)が含まれる。対照的に、マレイミジルPEGとスルフヒドリル-PEGとの組み合わせを使用すると、5~9周辺のpHが、スルフヒドリルPEGを調製するために使用される液体媒体のために好ましい。盛んに出血している組織部位への止血的適用のために特に好ましい組成物は、第1の成分としてマレイミジルPEGおよびスクシンイミジルPEGの混合物を含み、第2の成分としてスルフヒドリルPEGを含む。このような組成物は、マレイミジルPEGまたはスクシンイミジルPEGを単独で有する組成物と比較した場合に、増強された生物分解性および優れたゲル化時間を有するゲルを生じる。

#### 【0248】

各2つ(またはそれ以上)の組成物成分について使用される水性緩衝溶液のpHは、送達プロセスを妨害する瞬時のゲル化を引き起こすことなく、迅速なゲル化を誘導する最終pHを達成するために日常的な最適化を使用して調整されるべきである。例えば、アミノPEGおよびスルフヒドリルPEGは、求核性を増強するために塩基性pHを必要とする。ゲル化時間に対するpHの効果は、以下の実施例において議論される。

#### 【0249】

##### 使用および投与

本発明の組成物は、一般的には、2つ(またはそれ以上)の個々の組成物の反応成分が投与の部位で、または組織への投与の直前に、最初に互いに接触するように、投与の部位に送達される。従って、本発明の組成物は、好ましくは、2つの成分が別々に送達されることを可能にする装置を使用して、投与の部位に送達される。このような送達系は、通常、2区画の単一の出口、または2つの出口のスプレー装置を含む。代替として、2つの反応性成分は、任意の型の制御可能な押し出し系を使用して別々に送達され得るか、または別々のペースト、液体、または乾燥粉末の形態で手動で送達され得、かつ投与の部位において手動で一緒に混合され得る。2成分組織密封剤/止血剤の送達のために適合される多くの装置が当技術分野において周知であり、かつ本発明の実施において使用され得る。この点に関して、例えば、米国特許第6,328,229号を参照されたい。

#### 【0250】

本発明の組成物を送達するな別の方法は、液体または粉末のいずれかとして不活性型である2つの反応性成分(またはジスルフィド結合を形成するように設計されたスルフヒドリル含有成分の場合は単一の反応成分)を調製することである。次いで、このような組成物は、組織部位への適用後に、または直前に活性化物質を適用することによって活性化され得る。1つの態様において、活性化物質は、一旦ともに混合されると組成物を活性化するpHを有する緩衝溶液である。投与まで低pHで維持され、次いでゲル化を開始するために適用部位において高pH緩衝液と混合される、スルフヒドリル含有PEG組成物の記載につい



ては、実施例12を参照されたい。

#### 【0251】

本発明の組成物は、種々の異なる薬学的適用において使用され得る。一般的に、本明細書中に記載される組成物は、任意の組織工学適用における使用のために適用され得、ここで、合成ゲルマトリックスは現在使用されている。例えば、本発明の組成物は、組織密封剤として、組織増強において、組織修復において、止血剤として、組織接着を予防するために、表面修飾を誘発するために、および薬物/細胞/遺伝子の送達適用において有用である。当業者は、本明細書中に記載される原理および周知の科学的原理に基づいて、周知のゲル強度およびゲル化時間を有する任意の組成物を用いる使用するための、適切な投与プロトコルを容易に決定し得る、いくつかの特定の適用のより詳細な記載は以下に与えられる。

10

#### 【0252】

##### 組織密封剤および接着剤

好ましい適用において、本明細書中に記載される組成物は、ガス、液体、または固体の漏出を予防するために被覆層またはシーリング層を必要とする医学的状態のために使用され得る。この方法は、1)血液の流出を停止または最小化するために血管組織および/または他の組織または器官を;2)空気の漏出を停止または最小化するために胸部組織を;3)糞便または組織内容物の漏出を停止または最小化するために胃腸管組織または脾臓組織を;4)尿の漏出を停止または最小化するために膀胱組織および子宮組織を;5)CSFの漏出を停止または最小化するために硬膜を;ならびに6)漿液の漏出を漏出を停止または最小化するために皮膚または漿膜を;密封するために、損傷した組織または器官に両方の成分を適用することを伴う。

20

#### 【0253】

これらの組成物は、小血管、神経、または真皮組織などの組織と一緒に接着するために使用され得る。この物質は、1)1つの組織の表面にそれを適用し、次いで第2の組織が第1の組織に対して迅速に押され得ること、または2)組織を並列位置に配置し、次いで物質を適用することによって使用され得る。

#### 【0254】

##### 外科的接着

別の適用は、患者における外科手術後の接着の形成を減少させる方法である。この方法は、成分と一緒に噴霧すること、または事前に混合した化合物を適用することのいずれかで、損傷した組織または器官に物質を適用することを伴う。成分は、組織表面でハイドロゲルを形成するように一緒に反応する。医学的手順には、婦人科の、腹腔の、神経外科の、心臓の、腱の、および整形外科の徴候が含まれる。

30

#### 【0255】

##### 一般的手順A

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。動物を手術台に移し、手術の間中にわたり吸入器によって麻酔を維持し、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。

40

#### 【0256】

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、内部斜紋筋の規定の部分が含まれ、2層目からのある程度完全な状態のままの、およびある程度避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。

#### 【0257】

50

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。

#### 【0258】

健常な被験体を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。

10

#### 【0259】

##### 一般的手順B

雌のニュージーランド (New Zealand) 白色ウサギ (3-4kgの間の体重) を外科手術のために使用する。動物を、研究開始の前最小限5日間、生態飼育施設に順応させ、個別に飼育する。塩酸ケタミン (35mg/kg) および塩酸キシラジン (5mg/kg) の単回注射によって動物を麻酔する。手術中の麻酔を維持するために、ハロタンまたはイソフルオタンの送達のために気管内チューブを挿入する場合、一旦鎮静状態になると、動物が意識を失うまで、マスクを通して送達されるハロタンまたはイソフルオランで麻酔を誘導する。腹部を剃毛し、消毒剤を塗布し、かつ手術のためにトレープで覆う。6-7cm長の正中垂直切開を、#10の外科用メスの刃を用いて行う。子宮角まで切開を行い、各子宮角を、45°の角度に保持した#10の外科用メスの刃を使用して各方向で20回傷つける。約2cm長の子宮角の領域が、卵巣の末端1cmから開始して、子宮角の周辺に沿って傷つけられる。この損傷は、盛んな出血の領域を伴わずに、全般的な紅斑を生じる。腹腔の各々の側を引っ込めて、裏返して、自然の静止している子宮角の位置に最も近い腹腔壁の部分を露出させる。擦過傷を有する子宮角に並列する側壁を、 $2.0 \times 0.5 \text{ cm}^2$  の腹膜の領域を除去することによって損傷させる。次いで、擦過傷を有する子宮角を、側壁損傷の上に配置し、損傷の端の4点で縫合する。擦過傷の完了後、閉鎖の前に、動物を処置群および非処置群にランダムに分ける。処置動物は、各子宮角に、側壁の付着の部位で所望の製剤約1mlを適用する。健常な被験体を1週間追跡し、次いで、死後試験について炎症および接着の重篤度を確立された点数付けシステムを使用し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。手術後接着を、腹腔側壁への子宮角の接着の程度、重篤さおよび頑強さを独立して評価することによって点数付けする。接着は、接着における子宮角の関与に依存して0-4のスケールで点数付けし、0-3のスケールは増加する重篤度および頑強度を有する。

20

30

#### 【0260】

##### 実施例

##### 実施例1

##### 2成分組織密封剤組成物の調製

##### a. 第1の成分

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 (「SG-PEG」) (分子量10,000) を0.5mMリン酸ナトリウム pH6.0に20%w/vの濃度で溶解する。(この溶液は、活性エステルの加水分解への感受性に起因して水性媒体中では不安定であり、調製の1時間以内に使用するべきである)

40

#### 【0261】

##### b. 第2の成分

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-スルフヒドリル (分子量10,000) を300mMリン酸ナトリウム/炭酸ナトリウム緩衝液 (「P/C緩衝液」)、pH 9.6に20%w/vの濃度で溶解する。P/C緩衝液は以下のように調製する。300mM一塩基リン酸ナトリウムを、pH 9.6になるまで300mM炭酸ナトリウムを混合する。最終的なモル濃度は約117mM

50

リン酸および183mM炭酸である。この溶液は水性媒体中で安定であるが、ジスルフィドに対する酸化を妨害するために、この溶液を酸素に曝露することを妨害するように注意すべきである。pHは特定の組成物について好ましいが、8～10.5のpHが一般的には本発明の実施における使用のために適切であると考えられる。

#### 【0262】

##### 実施例2

##### 動脈の外科的密封

ニュージーランド白色ウサギの右頸動脈を露出させる。ウサギを200U/kgのヘパリンで処理し、血管を、非外傷性血管クランプを使用して、近位的および遠位的に固定する。27G針を使用して頸動脈に穿刺孔を作製する。対照ウサギは止血が達成されるまでタンポン充填で処理する。処置ウサギについては、実施例1において記載されるように調製された組成物の2つの成分の各々約0.5mLを、2成分噴霧器(Duo Flow, Hemaedics, Malibu, Calif.)を使用して欠損部位に送達する。物質が30秒間セットされた後、クランプを取り外し、止血までの時間および血液の損失を測定する。対照ウサギの動脈もまた、一貫性のために30秒間固定したままにする。結果を表1に示す。

10

#### 【0263】

##### 【表1】

処置の関数としての血液損失および止血までの時間		
処置	血液損失 (g)	止血までの時間(秒)
タンポン充填 (n = 18)	5.7 ± 3.4	144 ± 34
ハイドロゲル (n = 17)	1.0 ± 2.5	31 ± 65

20

#### 【0264】

上記の結果は、本発明の組成物が穿刺孔を有する動脈からの血液損失および止血までの時間を有意に減少することを例証する。

#### 【0265】

##### 実施例3

##### ePTFE移植片の外科的密封

イヌを480秒よりも長い活性化された凝血時間を達成するためにヘパリンで処理した。イヌの左腸骨を露出し、遠位および近位に配置した非外傷性血管クランプを使用して単離する。動脈の5cmセグメントを切除し、同じ直径のePTFE(ポリテトラフルオロエチレン)移植片で置き換えた。吻合の完了の前に、移植片を27G針で脱気した。実施例1に従って調製した組成物の約3.0mLの各2成分を2成分噴霧器(Cohesion Technologies, Inc., Palo Alto, Calif.)を使用して欠損部位に送達し、クランプを取り外して止血までの時間および血液損失を測定する。この手順を、物質の適用以外、左腸骨上で反復する。右腸骨はタンポン充填処理のみを受容した。結果を表2に示す。

30

#### 【0266】

##### 【表2】

処置の関数としての血液損失および止血までの時間		
処置	血液損失 (g)	止血までの時間(秒)
タンポン充填 (n = 2)	244, 180	>15, >15
ハイドロゲル (n = 2)	18, 7	3.3, 2.3

40

#### 【0267】

上記の結果は、本発明の組成物がePTFE吻合からの血液損失および止血までの時間を有意に減少することを例証する。

#### 【0268】

##### 実施例4

50

## チオエステル結合製剤の生体適合性の増強

6個までの皮下ポケットをニュージーランド白色ウサギの背に作製する。実施例1に記載される組成物の約1.0mLの各々の成分を、液体製剤のために2成分噴霧器 (Cohesion Technologies, Inc., Palo Alto, Calif.)、またはエキソピボでゲル化される製剤についてはスパチュラを使用して欠損部位に送達する。等級付けの鍵を表3に示し、結果を表4に示す。

【0269】

【表3】

生体適合性実験のための等級付けの手がかり		
スコア	全体の観察	組織学的観察
-	すべての組織が正常に見える	すべての組織が正常に見える 炎症なし
+	穏やかな外因性身体応答	穏やかな炎症
++	中程度の外因性身体応答	中程度の炎症
+++	顕著な外因性身体応答	顕著な炎症
++++	重篤な外因性身体応答	重篤な炎症

10

【0270】

【表4】

生体適合性実験の結果		結果	
試験	記載	全体の観察	組織学的観察
A	外科手術対照	-	+
B	原線維コラーゲン	-	+
C	20% w/v テトラ-SG PEG 10,000 20% w/v テトラ-アミノ PEG 10,000	++++	++++
D	20% w/v テトラ-SG PEG 10,000 20% w/v テトラ-スルフヒドリル PEG 10,000	++	++
E	20% w/v テトラ-SG PEG 10,000 20% w/v テトラ-アミノ PEG 10,000; ゲル化エキソピボ;モノ-SG PEG 5000 で処理	+	++
F	20% w/v テトラ-SG PEG 10,000 20% w/v ジスルフヒドリル PEG 3,400; ゲル化エキソピボ;ジアミノ PEG 3400 で処理	++++	++++

20

30

【0271】

実験AおよびBは、原線維コラーゲン (Cohesion Technologies, Palo Alto, CA) および外科手術対照の穏やかな全体のおよび組織学的な応答を示す。実験Cはアミノ-PEGで作製されたハイドロゲルに対する重篤な応答を示す。応答は、ハイドロゲルおよび膿瘍の形成において密集したカプセル化からなる。実験Dにおけるように、アミノ-PEGの代わりにスルフヒドリル-PEGの置換へは、ハイドロゲルの生体適合性を有意に改善する。実験Eはアミノハイドロゲルをエキソピボで形成すること、およびモノ-SG PEG, 5000分子量の溶液中でハイドロゲルをインキュベートすることを含む。インキュベーション時間の間、モノ-SG PEGはハイドロゲルネットワーク上に存在する遊離のアミンと反応し、従って、ポリマーネットワーク上の遊離のアミンの量を減少させる。この処理は、ハイドロゲルの生体適合性を増強する。実験Fはスルフヒドリルハイドロゲルをエキソピボで形成すること、およびモノ-SG PEG, 5000分子量の溶液中でハイドロゲルをインキュベートすることを含む。インキュベーション時間の間、ジアミノ PEGはハイドロゲルネットワーク上に存在する遊離のSG基と反応し、従って、ポリマーネットワーク上の遊離のアミンの量を増加させる。この処理は、ハイドロゲルの生体適合性を減少する。従って、これらの結果は、アミノ酸

40

50

製剤に対するスルフヒドリル製剤の生体適合性の増強を示す。

【0272】

実施例5

ゲル化時間に対する緩衝液および反応基の効果

本明細書中に記載される組成物の望ましい特徴は、それらがゲル化を迅速に達成する能力である。この実験において、ゲル化動力学に対する緩衝液強度および組成物の効果を研究する。すべての実験について、実施例1に記載される4官能性SG PEGは、0.5mMリン酸ナトリウム、pH 6.0に溶解し、および実施例1に記載されるテトラ-スルフヒドリルPEG、または等価なテトラ-アミノPEGは表5に列挙される緩衝液に溶解する。

【0273】

【表5】

アミノ製剤およびスルフヒドリル製剤に対する、 リン酸緩衝液対炭酸緩衝液の効果			
試験	配合	緩衝液	ゲル化時間 (秒)
A	10% w/v テトラ-SG PEG 10,000 + 10% w/v テトラ-アミノ PEG 10,000	300 mM リン酸二塩基 ナトリウム pH 9	16
B	10% w/v テトラ-SG PEG 10,000 + 10% w/v テトラ-スルフヒドリル PEG 10,000	300 mM リン酸二塩基 ナトリウム pH 9	55
C	10% w/v テトラ-SG PEG 10,000 + 10% w/v テトラ-アミノ PEG 10,000	300 mM 炭酸ナトリウム pH 9	14
D	10% w/v テトラ-SG PEG 10,000 + 10% w/v テトラ-スルフヒドリル PEG 10,000	300 mM 炭酸ナトリウム pH 9	9
E	10% w/v テトラ-SG PEG 10,000 + 10% w/v テトラ-スルフヒドリル PEG 10,000	P/C 緩衝液 pH 9.6	3

【0274】

実験AおよびBは、リン酸緩衝液中のアミノ製剤およびスルフヒドリル製剤でゲル化時間の違いを示す。この緩衝液中で、ゲル化速度の増加は、アミノ製剤と比較してスルフヒドリル製剤について観察される。実験CおよびDは、炭酸緩衝液中のアミノ製剤およびスルフヒドリル製剤でゲル化時間の違いを示す。示されるように、炭酸緩衝液中で、ゲル化時間の減少がスルフヒドリル製剤について観察される。好ましいP/C緩衝液中で、3秒間のゲル化時間が観察される。

【0275】

実施例6

レオメーター測定

第1の成分(4官能性スルフヒドリル-PEG、10,000分子量)を実施例1に従って調製し、P/C緩衝液中に懸濁した。第2の成分(4官能性SG-PEG、10,000分子量)を実施例1に従って調製し、0.5mMリン酸、pH6.0中に調製した。2つの成分(各0.6ml)を、ジョイナーおよびカニューレを備えたデュアルシリンジ装置にロードした。カニューレは混合エレメントを備えた。溶液が混合され、得られる混合物がRheometrics Fluids Spectrometer 8500(Rheometrics, Inc., Piscataway, NJ)の平行プレートセルにすぐに送達された。上部のプラテンは25mmの直径を有し、上部と下部の平行プレート間の間隙は1.5mmであった。

【0276】

ゲル化は、製剤の混合に際してすぐに開始した。機器が開始し、G'およびG''(それぞれ弾性率および粘性率)を1%ストレインおよび1ラジアン/秒で測定した。1分間未満で、G'は $10^4$ ダイン/cm<sup>2</sup>近くになり、これは、軟性ラバー材料の特徴である。G'は15分以内にプラトーに達し始め、その後1時間を超えると非常に徐々に上昇し続けた。G''は $10^2$ ダイン/cm<sup>2</sup>のオーダーであり、次第に減少した。これらの結果は、迅速にゲル化する物質と一致する。未反応の開始物質についてのG'およびG''は約1-10ダイン/cm<sup>2</sup>であった。これらの結

10

20

30

40

50

果は図4に示される。

【0277】

この実験において、レオメーターは約50ダイン/cm<sup>2</sup>より下のG'およびG''を正確に定量することはできない。さらに、ゲル化があまりにも迅速に起こるので、混合物は望ましい空間の30～95%のみを占め、ゲル化した液体はプレートの周辺に存在し、プレート間に存在するのではない。これらの制限を用いてでさえ、時間の関数としての弾性率(G')および粘性率(G'')の測定がさらになされ得、ゲル化の動力学が追跡され得る。この実験において示されるように、1分間未満で10<sup>2</sup>ダイン/cm<sup>2</sup>よりも高いG'は迅速なゲル化を示す。

【0278】

実施例7

スルフヒドリルPEGおよびN-ヒドロキシ-スクシンイミジル-PEG(NHS-PEG)を使用するゲル化時間に対する緩衝液の効果

すべての試験を、20%(w/v)4アーム、10,000分子量、4官能性スルフヒドリル-PEGと混合した20%(w/v)4アーム、10,000分子量、4官能性SG-PEGを用いて行った。異なる緩衝液を使用し、かつゲル化の時間を記録した。すべての試験について、SG-PEGを0.5mMリン酸、pH6.0に溶解した。スルフヒドリル-PEGを、pH9.6の以下に示される緩衝液中に溶解し、ゲル化の時間を記録する。

【0279】

【表6】

ゲル化時間に対する緩衝液の効果		
試験	緩衝液	ゲル化時間 (秒)
A	P/C 緩衝液	8
B	150 mM リン酸	35
C	58 mM リン酸 91 mM 塩化ナトリウム	138
D	58 mM リン酸 91 mM ホウ酸	<19
E	58 mM リン酸 91 mM AMPSO*	8

\* (3[1,1-ジメチル-2-ヒドロキシ-エチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロパン-スルホン酸)

【0280】

示されるように、8と10.5との間のpKを有する緩衝液(ホウ酸、8.1;炭酸、10.3;AMPSO、9.0)、およびその混合物が適切である。

【0281】

実施例8

スルフヒドリル-反応性PEG

いくつかの異なる製剤からのゲル化特性を以下に記載する。

【0282】

8a: ジ官能性マレイミジル-PEG、3400分子量(MAL-PEG)の、テトラ-スルフヒドリルPEG、10,000分子量とのゲル化

0.5mMリン酸ナトリウム、pH6.0中のMAL-PEGの20%(w/v)溶液を、等量の150mMリン酸ナトリウム、pH5.0中の20%(w/v)テトラ-スルフヒドリルPEGと迅速に混合した。ゲル化は15秒で起こった。ゲルは、1分間以内に固い、ラバー上の固体となった。

【0283】

8b: 二官能性ヨードアセトアミドPEG、3,400分子量(「IAM-PEG」)の、テトラ-スルフヒドリルPEG、10,000分子量とのゲル化

IAM-PEGを0.5mMリン酸ナトリウム、pH6.0中に20%(w/v)で溶解し、P/C緩衝液リン酸-炭酸ナトリウム、pH9.6中のテトラ-スルフヒドリルPEGの20%(w/v)溶液と迅速に混合した。

ゲル化は40秒未満で起こった。固いゲルが2分間以内に形成した。

【0284】

8c: テトラ-スルフヒドリルPEG、10,000分子量の、希釈過酸化水素を用いるゲル化

P/C緩衝液中のテトラ-スルフヒドリルPEGの20%(w/v)溶液を、等量の0.1%(w/v)過酸化水素と混合した。ゲル化は15秒で起こった。固いゲルが2分間未満に形成した。

【0285】

実施例9

PEG組成物に組み込まれたトロンビンの血液凝固活性

この実験は、活性トロンピンタンパク質を含む止血剤PEGゲルが組織上で形成され得ることを実証する。

【0286】

9a: 過酸化水素を用いてゲル化されたテトラ-スルフヒドリルPEGに組み込まれたトロンビン

20mgのテトラ-スルフヒドリルPEG、10,000分子量を80 $\mu$ lのPC緩衝液に溶解し、0.72M塩化ナトリウム中8850 NH単位/mlのウシトロンビン(Thorombin topical, USP, Gentrac, Inc., Middleton, Wis.) 11 $\mu$ lを加えた。次いで、テトラ-スルフヒドリルPEGおよびトロンビンのこの溶液を、水中0.1%(w/v)過酸化水素100 $\mu$ lと、1.5mlプラスチックチューブ中で急速に攪拌しながら混合した。混合液は、ジスルフィド結合へのスルフヒドリル基の酸化に起因して、40秒間未満でゲル化した。1.5分後、ゲルは固い、ラバー状の固体であった。このゲルの上端に200 $\mu$ lのウサギ血液血漿を重ねた。この血漿はクエン酸血から分離され、約11mMクエン酸を含んでいた。加える直前に、このクエン酸血漿に、8 $\mu$ lの0.5M塩化カルシウムの付加によって再カルシウム化し、約20mMカルシウムの濃度を達成した。この再カルシウム化血漿を、PEGゲルに重ねた1.5分後、フィブリン血塊を形成することを観察した。凝固反応を、PEGゲル中の活性トロンビンの存在のための証拠と見なした。

【0287】

対照研究を行う場合に、トロンビンを含まない第2の酸化スルフヒドリル-PEGゲルは、20分が経過するまでウサギ血漿を凝固しない。さらなる対照として、再カルシウム化ウサギ血清を同じプラスチックチューブ中に保持し;かつ13分後にそれは自発的に凝固する。それゆえに、トロンビンを含まないスルフヒドリル-PEGゲルは、対照再カルシウム化血漿よりも速く血液を凝固することはない。

【0288】

類似の実験を、スルフヒドリル-PEGおよびテトラ-SG-PEG、ならびにトロンビンを用いて試みた際に、血漿の凝固時間の増強が観察されなかった。血漿の凝固は25分以上遅延した。この結果は、おそらく、トロンビンのリジン側鎖にPEGが結合し、かつその酵素活性を妨害することによって、SG-PEGがトロンビンを不活性化したことを示すと説明される。

【0289】

9b: LAM-PEG/スルフヒドリル-PEGゲルに組み込まれたトロンビン

20mgのテトラ-スルフヒドリルPEG、10,000分子量を上記の9aと同様に、11 $\mu$ lのトロンビンとともに80 $\mu$ lのPC緩衝液中に溶解する。20mgのLAM-PEGを、80 $\mu$ lの0.5mMリン酸ナトリウム、pH6.0中に溶解する。2つの溶液を1.5mlプラスチックチューブ中で急速に混合する。この混合液は30秒未満のゲル化時間を有し、1.5分までにはラバー状のゲルとなる。再カルシウム化したウサギ血漿(200 $\mu$ l)をゲルの上端に重ねし、かつフィブリン血塊が、ゲルへの重層の2分未満でこの結晶中に形成する。トロンビンを含まない対照反応は、PEGゲルへの重層の18分後より後でフィブリン血塊を形成する。トロンビンを含む試料中でのフィブリン血塊の迅速な形成は、PEGゲル中での活性トロンビンの存在の証拠と見なされる。

【0290】

9c: NEM-PEG/スルフヒドリル-PEGゲルに組み込まれたトロンビン

20mgのテトラ-スルフヒドリル-PEG、10,000分子量を上記の9aと同様に、11 $\mu$ lのトロンビンとともに80 $\mu$ lの150mMリン酸ナトリウム、pH5.0中に溶解する。20mgのNEM-PEGを、

10

20

30

40

50

0.5mMリン酸ナトリウム、pH6.0中に溶解する。2つの溶液をプラスチックチューブ中で急速に混合する。ゲル化は15秒で起こる。15mlのP/Cバッファを、pHを7-9に調整するためにゲルの上端に重層する。次いで、200 $\mu$ lの再カルシウム化したウサギ血漿をゲルの上端に加える。フィブリン血塊は、血漿の付加1.5分後に形成した。トロンビンを含まない対照ゲルは、30分後にフィブリン血塊を形成する。再度、トロンビンを含むPEGゲル中でのフィブリン血塊の迅速な形成は、PEGゲル中での活性トロンビンの存在の証拠と見なされる。

#### 【0291】

9d: トロンビンを有する重層したゲルのゲル化

トロンビンが加えられ得、かつ活性のままであり得るSG-PEGおよびスルフヒドリル-PEGからのゲル形成を供給するために、「ゲル重層」技術が使用され得る。第1に、実施例1に従って調製された、20%固体のテトラ-スルフヒドリル-PEGおよびテトラ-Se-PEGゲルを、実施例2において記載されるようにシート上に噴霧する。このシートは生理食塩水によって水和された粗い線維状コラーゲンであり、これは組織表面を刺激する。全体の体積は約0.5mlである。この製剤は18-15秒でゲル化する。16秒で、テトラ-スルフヒドリルPEG、ジマレイミジルPEGの第2のゲル混合物(両方とも20%固体)、およびトロンビン(700 NIH単位/ml)の全体のゲル混合物(総量約0.5ml)を第1のゲルが噴霧される後で噴霧し、上記のように調製された0.4mlの再-カルシウム化ウサギ血漿をPEGゲルの上端に重層する。この血漿は、それがPEGゲルに重層される1.5分後に凝固する。非トロンビン対照と比較した、この早い時間のフィブリン血塊の形成は、PEGゲル中での活性トロンビンの存在の証拠と見なされる。

#### 【0292】

実施例10

粉末製剤を使用するゲル化

10mgの粉末状テトラ-SG PEG、10,000分子量を、一片の秤量紙の表面上に広げる。10mgのテトラ-スルフヒドリルPEG、10,000分子量を80 $\mu$ lのP/C緩衝液中に溶解する。スルフヒドリル-PEG溶液を、Haemedics(Malibu, Calif.)スプレーヘッドを備える1ccシリンジにロードし、秤量紙上のSG-PEGに噴霧する。噴霧する液体は攪拌または混合しない。これは27秒でゲル化を開始し、固い、ラバー状の層を2分までに形成する。この試験は、粉末形態にある成分もまた本発明における使用のために適切であることを示す。

#### 【0293】

実施例11

コラーゲン含有組成物

メチル化コラーゲンを以下のプロセスで調製する。米国特許第4,233,360号に記載されるように、ウシ真皮コラーゲンをペプシンを使用して可溶化し、精製する。この精製された、可溶化コラーゲンを0.2Mリン酸ナトリウム、pH7.2に中和することによって沈殿させる。この沈殿を遠心分離によって単離し、70mg/mlの最終濃度にする。この物質を2日間乾燥し、次いで粉碎する。HClを含む(0.1Nまで)乾燥メタノール(40ml)を加え、4日間攪拌する。コラーゲンを酸性メタノールから分離し、真空乾燥し、かつ照射によって滅菌する。最終生成物をpH3-4の水に溶解する。

#### 【0294】

密封剤としての送達のために、10mgのメチル化コラーゲン、100mgの4官能性スルフヒドリル-PEG、10,000分子量、および100mgの4官能性SG PEG、10,000分子量を、pH3-4の水中に溶解し、1mlの最終容量にする(第1の成分)。第2の成分は、1mlのP/C緩衝液である。実施例1に記載されるように、各成分をシリンジ中に配置し、デュアルシリンジ送達系を使用して所望の試験部位に噴霧する。適用された混合物は3秒未満でゲル化する。

#### 【0295】

ゲルの接着特性および粘着特性をバースト試験において試験する。この試験は、2mm直径中心オリフィスを備える環状試料プレートに圧力線によって接続された圧力ゲージ装置(PSI-Tronix, Model PG5000, Tulare, Calif.)上で行う。密封剤製剤をオリフィスを密封



するためにプレート上に噴霧する。組織への製剤の結合性を刺激するために、試料プレートは、それに固定された粗い線維状コラーゲンの環状シートを有し、それを貫通しかつ試料プレートオリフィスから2-3mm移動した2mmの穴を有する。バースト強度を圧力の関数として測定し、これは密封剤ゲルを通して5ml/分の流速で生理食塩水を押し出す。

【0296】

結果を表7において以下に示す。

【0297】

【表7】

コラーゲン含有組成物のバースト測定	
材料	バースト強度, mm Hg
スルフヒドリル-PEG/SG-PEG	100-180
スルフヒドリル-PEG/SG-PEG/ メチル化コラーゲン	122-205

10

両方の製剤が3秒未満のゲル化時間を有する。上記に示すように、製剤へのコラーゲンの付加はバースト強度を増強する。

【0298】

実施例12

「12アーム」PEG化合物の合成

20

12アーム求電子性PEG化合物は、1モルの4アームスルフヒドリルPEG、10,000分子量および4モルの4アームSG-PEG、10,000分子量から形成される。得られる化合物を図5aに示す。示されるように、化合物コアはペンタエリスリトールPEGエーテルテトラ-スルフヒドリルであり、および末端官能基はスクシンイミドである。官能基が互いと反応性であって化学結合を形成する限り、スルフヒドリル基、Xは他の求核性基、例えば、NH<sub>2</sub>などと置き換えられ得、かつスクシンイミジル基、Yは他の求電子基、例えば、マレイミド、カルボニルイミダゾール、またはイソシアネートなどと置き換えられ得る。この方法はまた、4モルの4アームスルフヒドリルPEGを、1モルの4アームSG-PEGと反応させることによって、図5bに示される12アーム求核性PEG化合物を調製するために使用される。このような反応は、活性化PEG生成物の不均一な集団(あるものは12より少ないアームを有し、あるものは12より多いアームを有する)を生じることが理解されるべきである。本明細書中で使用される場合、「12アーム」PEGとはまた、各分子上で平均約12アームを有する、このような不均一な反応生成物をいう。

30

【0299】

12a: 12アームスルフヒドリルPEG

8gのペンタエリスリトール(ポリエチレングリコール)エーテルテトラスルフヒドリルを、100mLの塩化メチレンおよび100mLのトリエチルアミンの混合物中に溶解した。40mLの塩化メチレン中の2gの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、アルゴン下、室温で攪拌しながら一晩ゆっくりと加えた。溶媒を除去し、生成物をエタノール中の再結晶によって単離し、かつ乾燥した。

40

【0300】

12b: 12アームスクシンイミジルPEG

2gの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を、50mLの塩化メチレン中に溶解した。10mLの塩化メチレン中の0.5gのペンタエリスリトール(ポリエチレングリコール)エーテルテトラアミンを、アルゴン下、室温で攪拌しながら一晩ゆっくりと加えた。溶媒を除去し、生成物をエタノール中の再結晶によって単離し、かつ乾燥した。

【0301】

2つの化合物を実施例12に記載されるようにバースト強度について試験した際に、これらは150mm Hgよりも高いバースト強度、および2秒未満のゲル化時間を実証した。

50

## 【0302】

## 実施例13

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インチスターラーバーをビーカー中に配置する。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(清澄な溶液を形成するはずである)。
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。

## 【0303】

## B) パクリタキセルを有するかまたは有さないPLGA溶液調製

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。

## 【0304】

## 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枚羽根を備えるベドラーを、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中でふるいにかける。ミクロスフェアを、ふるいにかけて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)蒸留水を使用してフリーズドライビーカーに移す。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、フリーズドライヤーを使用してフリーズドライする。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。

## 【0305】

上記に記載したのと同様の様式で、上記に記載される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。

## 【0306】

## 実施例14

ミクロスフェアへのマイコフェノール酸の組み込み

マイコフェノール酸は、実施例13に記載されるのと同様の様式でミクロスフェアに組み込まれた。

## 【0307】

## 実施例15

パクリタキセルをロードしたミクロスフェアの組み込み-方法1

実施例13において調製された種々の量のミクロスフェアを秤量し、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と混合する。次いで、製剤を、実施例1において記載されたのと同様の様式で調製する。他の薬剤、例えば、マイコフェノール酸をロードしたミクロスフェアを、同様の様式で組成物に組み込む。

## 【0308】

## 実施例 16

## バクリタキセルをロードしたマイクロスフェアの組み込み-方法2

実施例13において調製された種々の量のマイクロスフェアを秤量し、0.5mMリン酸ナトリウムpH6.0緩衝液と混合する。次いで、マイクロスフェア含有緩衝液を、実施例1において記載されたのと同様の様式で、製剤を調製するために使用する。他の薬剤、例えば、マイコフェノール酸をロードしたマイクロスフェアを、同様の様式で組成物に組み込む。

【0309】

## 実施例 17

## クロルプロマジンマイクロスフェアの調製

種々の量のクロルプロマジンを1mLの5%PVA溶液に溶解する。次いで、この溶液を、25mL 10  
ビーカー中の10mLジクロロメタン(DCM)に加える。この溶液を、組織ホモジナイザーを使用して2分間ホモジナイズする(設定5)。次いで、得られる溶液を、50mLの5%PVA溶液に注ぐ。次いで、この溶液を2分間ホモジナイズする(設定5)。次いで、試料をロータバップ(rotavap)上に配置し、シャロー増加真空グラジエント(shallow increasing vacuum gradient)を使用して溶媒を徐々に除去する。一旦大部分のDCMが除去されると、試料を凍結および凍結乾燥する。

【0310】

## 実施例 18

## 薬物ロード製剤の効力-接着予防

実施例1、15、16、および17において調製された組成物を、ラット盲腸側壁モデル(一般的方法Aを参照されたい)およびウサギ子宮角モデル(一般的方法Bを参照されたい)において試験する。実施例1、15、および16において調製されるような組成物を、2成分溶液を混合した空気補助スプレー装置(Cohesion Technologies or Micromedicsから利用可能)を使用するスプレーとして損傷の部位に適用した。

【0311】

## 実施例 19

## 迅速ゲル化製剤への薬物の直接的組み込み:マイコフェノール酸(MPA)-プレミックス

## 試薬:

シリンジ1:PEG-SG4(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) 50mg、PEG-SH4(4官能性ポリ(エチレングリコール)チオール)50mg、およびMPA(マイコフェノール酸)5~45mgを含むBBraunルアーロック混合コネクター(FDC1000/415080)を備える1mLシリンジ。マイコフェノール酸は粒子サイズが100 $\mu$ m未満であった。これは、100 $\mu$ mふるいを使用することによって得られた。

シリンジ2:0.25mL 6.3mM HCl溶液を有するキャップ付き1mLシリンジ。

シリンジ3:0.25mL 0.12M リン酸一塩基ナトリウムおよび0.2M 炭酸ナトリウム(pH9.7)を有するキャップ付き1mLシリンジ。

アプリケーション:スプレーチップ(SA-3674)を備えるMicromedicsY形状ブレンディングコネクター、または類似のもの。

【0312】

## 手順

固体を含むシリンジ1および酸性溶液を含むシリンジ2を、プランジャーを前後に押すことによって、一方のシリンジから他方のシリンジに反復して移動させることにより、緑色の混合コネクターを通して混合した。混合の完了後、すべての製剤を、スプレーチップを備えたY形状アプリケーションの1つの注入口に結合されたシリンジの一方に押し出した。pH 9.7溶液を含むシリンジ3はY形状アプリケーションの他の注入口に接続された。コネクタークリップは2つのシリンジのプランジャーに接続された。接続されたシリンジプランジャーを迅速かつ均一に押し下げることによって製剤を適用した。

【0313】

50~100mg範囲の量のマイコフェノール酸については、炭酸ナトリウムでpH10に調整された0.25mL 0.24Mリン酸一塩基ナトリウムを有するキャップ付き1mLシリンジを、シリン

10

20

30

40

50

ジ3として使用した。

【0314】

実施例20

迅速ゲル化製剤への薬物の直接的組み込み:CELLCEPT-プレミックス

CELLCEPT(Syntex Laboratories, Inc., Palo Alto, CA)を、実施例19において記載されるのと同様の様式で組成物中に組み込んだ。5mg CELLCEPTをシリンジ1中の2つのPEG成分に加えた。組成物を、実施例19において記載されるのと同様に調製および適用した。これらの組成物にマイコフェノール酸を加えた。

【0315】

実施例21

迅速ゲル化製剤への薬物の直接的組み込み:クロルプロマジン-プレミックス

実施例19において記載されるのと同様の様式で、クロルプロマジンを組成物に組み込んだ。5~20mgの間のクロルプロマジンを含む組成物を、実施例19において記載されるのと同様の様式で調製した。これらの組成物にはマイコフェノール酸を加えなかった。

【0316】

実施例22

迅速ゲル化製剤への薬物の直接的組み込み:マイコフェノール酸-分離薬物成分

成分:

シリンジ1: 50mg PEG-SG4(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)および50mg PEG-SH4(4官能性ポリ(エチレングリコール)チオール)、を含むBBraun 20  
ルアーロック混合コネクター(FDC1000/415080)を備える1mLシリンジ。

シリンジ2:5~45mg MPA(マイコフェノール酸)[100ミクロン未満の粒子サイズにふるいをかけた]を含むBBraunルアーロック混合コネクター(FDC1000/415080)を備える1mLシリンジ。

シリンジ3:0.25mL 6.3mM HCl溶液を有するキャップ付き1mLシリンジ。

シリンジ4:0.25mL 0.12M リン酸一塩基ナトリウムおよび0.2M 炭酸ナトリウム(pH9.7)を有するキャップ付き1mLシリンジ。

アプリケーション:スプレーチップ(SA-3674)を備えるMicromedicsY形状ブレンディングコネクター、または類似のもの。

【0317】

手順

固体を含むシリンジ1および酸性溶液を含むシリンジ3を、グリーン混合コネクターを通して混合した。一方のシリンジの内容物を他方のシリンジに移すためにプランジャーを使用することによって内容物を混合した。このプロセスを少なくとも20回反復した。混合の完了後、すべての製剤を、スプレーチップを備えたY形状アプリケーションの1つの注入口に結合されたシリンジの一方に押し出した。シリンジ4および2(薬物を含む)を同様に混合し、Y形状アプリケーションの他の注入口に接続された。コネクタークリップは2つのシリンジのプランジャーに接続された。接続されたシリンジプランジャーを迅速かつ均一に押し下げることによって製剤を適用した。

【0318】

50~100mg範囲の量のマイコフェノール酸については、炭酸ナトリウムでpH10に調整された0.25mL 0.24Mリン酸一塩基ナトリウムを有するキャップ付き1mLシリンジを、シリンジ4として使用した。

【0319】

実施例23

迅速ゲル化製剤への薬物の直接的組み込み:CELLCEPT-プレミックス

CELLCEPTを、実施例22において記載されるのと同様の様式で組成物中に組み込んだ。5mg CELLCEPTをシリンジ2中に含まれた。組成物を、実施例22において記載されるのと同様に調製および適用した。これらの組成物にマイコフェノール酸を含めた。

【0320】

10

20

30

40

50

## 実施例 23

スプレー乾燥によって調製されたマイコフェノール酸含有ミクロスフェア

ポリ(L-乳酸)(MW2000)を塩化メチレン中に溶解し、0.2%溶液を生じた。担体ポリマーに対して、MPAを異なる重量比で加えた。これらの範囲は10~50%であった。得られる溶液を、Buchi Research Spray Drierおよび以下の条件:入口温度50、出口温度<39、アスピレーター100%、流速700L/時間を使用してスプレー乾燥した。収集したミクロスフェアを、さらに真空下で乾燥した。ポリ(L-乳酸)の代わりに、ポリ(カプロラクトン)(Mw9,000)、PLGA(Mw54k)、PLURONIC-F127、またはメトキシポリ(エチレングリコール5000)-ブロック-ポリ(DL-ラクチド)(65:35または60:40 PEG:PDLLA重量比)を使用した以外は、上記と同様の様式でMPA含有ミクロスフェアを作製した。

10

【0321】

## 実施例 23

スプレー乾燥によって調製されたクロルプロマジン含有ミクロスフェア

メトキシポリ(エチレングリコール5000)-ブロック-ポリ(DL-ラクチド)(65:35 PEG:PDLLA重量比)またはPLURONIC-F127を塩化メチレン中に溶解し、0.2%溶液を生じた。クロルプロマジンを、担体ポリマーに対して10%重量比で加えた。得られる溶液を、Buchi Research Spray Drierおよび以下の条件:入口温度50、出口温度<39、アスピレーター100%、流速700L/時間を使用してスプレー乾燥した。収集したミクロスフェアを、さらに真空下で乾燥した。

20

【0322】

## 実施例 24

スプレー乾燥によって調製されたパクリタキセル含有ミクロスフェア

メトキシポリ(エチレングリコール5000)-ブロック-ポリ(DL-ラクチド)(65:35 または60:40 PEG:PDLLA 重量比)を塩化メチレン中に溶解し、0.2%溶液を生じた。パクリタキセルを、担体ポリマーに対して10%重量比で加え、得られる溶液を、Buchi Research Spray Drierおよび以下の条件:入口温度50、出口温度<39、アスピレーター100%、流速700L/時間を使用してスプレー乾燥した。収集したミクロスフェアを、さらに真空下で乾燥した。

【0323】

## 実施例 25

エマルジョン法によって調製されたマイコフェノール酸含有ミクロスフェア(<10ミクロン)

30

600mLビーカーに、新鮮に調製した100mLの10%ポリビニルアルコール(PVA)溶液およびMPAで飽和した10mLのpH3酢酸溶液を加えた。この酸性化PVA溶液を2000rpmで30分間攪拌した。その間に、80-400mgの間のMPAおよび20mLジクロロメタン中の800mgPLGAを含む溶液を調製した。これらのジクロロメタン溶液の各々を、Fisher Dyna-Mixを用いて2000rpmで攪拌しながら、滴下して個々にPVA溶液に加えた。添加が完了した後で、溶液を45分間攪拌した。ミクロスフェア溶液をファルコンチューブに移し、MPAで飽和したpH3酢酸溶液で洗浄し、かつ2600rpmで10分間遠心分離した。水相をデカントし、かつ洗浄、遠心分離、およびデカントを3回反復した。各バッチからの洗浄したミクロスフェアを凍結乾燥した。

【0324】

40

## 実施例 26

エマルジョン法によって調製されたマイコフェノール酸含有ミクロスフェア(50-130ミクロン)

600mLビーカーに、新鮮に調製した100mLの1%ポリビニルアルコール溶液およびMPAで飽和した10mLのpH3酢酸溶液を加えた。この酸性化PVA溶液を500rpmで30分間攪拌した。その間に、80-400mgの間のMPAおよび20mLジクロロメタン中の800mgPLGAを含む溶液を調製した。これらのジクロロメタン溶液の各々を、Fisher Dyna-Mixを用いて5000rpmで攪拌しながら、滴下してPVA溶液に加えた。添加が完了した後で、溶液を45分間攪拌した。ミクロスフェア溶液をファルコンチューブに移し、MPAで飽和したpH3酢酸溶液で洗浄し、かつ2600rpmで10分間遠心分離した。水相をデカントし、かつ洗浄、遠心分離、およびデカントを3

50

回反復した。合わせた洗浄したミクロスフェアを凍結乾燥して過度の水分を除去した。生成物をふるいにかけて53-125 $\mu$ mサイズのミクロスフェアを単離した。

# 【0325】

## 実施例27

PEG組成物への薬物ロード担体の組み込み

薬物をロードしたミクロスフェア、5~100mgを、実施例19に記載されるものに関しては同様の様式で混合物として、または実施例22に記載されるものと同様の様式で別個の成分として、組成物中に組み込んだ。

# 【0326】

## 実施例28

MPAロードしたミクロスフェアへの添加物の組み込み

メトキシポリ(エチレングリコール5000)-ブロック-ポリ(DL-ラクチド)(65:35 または60:40 PEG:PDLLA 重量比)を適切な溶媒中に溶解し、0.2%溶液を生じた。MPAを、担体ポリマーに対して10%重量比で加えた。次いで、異なる添加物を、薬物/ポリマー溶液に加えた。添加物の性質および使用される量を以下に示す：

添加物:	濃度:	溶媒:
ヒスチジン	1-3モル比(対MPA)	塩化メチレン
スペルミジン	1-1/3モル比(対MPA)	塩化メチレン
1,2ジパルミトイル-sn-グリセロ-		
3-ホスホエタノールアミン	1-15% (w/w) (対担体)	クロロホルム
1,2,ジミリストイル-sn-グリセロ-		
3-エチルホスホコリン塩化物	1-15% (w/w) (対担体)	クロロホルム
パルミチン酸	1-15% (w/w) (対担体)	塩化メチレン
コール酸	1-15% (w/w) (対担体)	塩化メチレン

# 【0327】

得られる溶液を、Buchi Research Spray Drierおよび以下の条件：入口温度50、出口温度<39、アスピレーター100%、流速700L/時間を使用してスプレー乾燥した。収集したミクロスフェアを、さらに真空下で乾燥した。実施例19に記載されるようにPEG試薬を直接的に組み合わせて、または実施例22に記載されるような別個の成分として、薬物をロードしたミクロスフェアを使用した。

# 【0328】

## 実施例29

線維症阻害剤を評価するためのラット外科的接着モデル

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。手術の間吸入器によって麻酔を維持し、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、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。

# 【0329】

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1.0×1.5cm<sup>2</sup>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、ある程度避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。

## 【0330】

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。

## 【0331】

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。

10

## 【0332】

## 実施例30

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DMSO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)のストック濃度を与えた。薬物希釈は培地中で1/1000で希釈し、細胞に加えて200  $\mu$ 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)。

20

## 【0333】

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  $\mu$ 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( $IC_{50}$ )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、 $IC_{50}$ 値を決定する。アッセイ法の結果を、図6に示す(ヒト線維芽細胞の増殖について $IC_{50}=20$ nM)。

30

## 【0334】

## 実施例31

マクロファージによる一酸化窒素酸性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 $2 \times 10^6$ 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℃

40

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 ~  $10^{-2}$ M)のストック濃度を得た。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  $\alpha$  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ストック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  $\alpha$ 、LPS、ミトキサントロンありまたはなしを含むプレートを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)。

## 【0335】

24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

50

を、96ウェルプレート中に50  $\mu$ Lの上清をアリコートすること、および50  $\mu$ LのGreiss Reagent A(0.5g スルファニルアミド、1.5mL  $H_3PO_4$ 、48.5mL ddH<sub>2</sub>O)および50  $\mu$ LのGreiss Reagent B(0.05g N-(1-ナフチル)-エチレンジアミン、1.5mL  $H_3PO_4$ 、48.5mL ddH<sub>2</sub>O)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  $\mu$ M ~ 2mM)から得る。50%の阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を、陽性対照(1FN 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IC<sub>50</sub>値を決定する。アッセイ法の結果を図7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IC<sub>50</sub>=927nM)。

10

#### 【0336】

##### 実施例32

マクロファージによるTNF- $\alpha$  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 $1 \times 10^6$ 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。オプソニン化したザイモサンを、2mLのddH<sub>2</sub>O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  $^{\circ}$ C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ストック濃度( $10^{-8}$ M ~  $10^{-2}$ M)を与える(J. Immunol. (2000) 165:411-418; J. Immunol. (2000) 164: 4804-4811; J. Immunol Meth. (2000) 235 (1-2): 33-40)。

20

#### 【0337】

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  $\alpha$  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ストック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  $^{\circ}$ Cで24時間インキュベートされる。

#### 【0338】

24時間の刺激後、TNF  $\alpha$  を定量するために上清を収集する。上清中のTNF  $\alpha$  濃度を、標準曲線入手するために組換えヒトTNF  $\alpha$  を使用してELIZA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  $\mu$ Lの抗ヒトTNF  $\alpha$  捕捉抗体で、4  $^{\circ}$ Cで一晩コーティングする。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3回洗浄する。プレートを、200  $\mu$ 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時間ブロックする。ブロッキング後、プレートを洗浄緩衝液で3回洗浄する。標準および試料の以下のように調製する。(a)試料上清を1/8および1/16に希釈する。(b)組換えヒトTNF  $\alpha$  を500pg/mLで調製し、段階希釈して7.8pg/mLから500pg/mLの標準曲線を生じる。試料上清および標準を3通りでアッセイし、捕捉抗体でコーティング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  $\mu$ Lのワーキングディテクター(Working Detector)(ビオチン化抗ヒトTNF  $\alpha$  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  $\mu$ Lの基質溶液(テトラメチルベンジジン、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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  $\alpha$  濃度値を標準曲線から得る。50%の阻害濃度(IC<sub>50</sub>)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  $\alpha$  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<sub>50</sub>値を決定する。アッセイ法の結果を図8に示す(Bay 11-7082 IC<sub>50</sub>=810nM(THP-1細胞によるTNF  $\alpha$  産生))。

30

40

50



## 【0339】

## 実施例33

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、インピ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(NZW)雌の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。フレンチスケール上の#8と#14の間の子宮角をこのモデルのため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。

10

## 【0340】

## 実施例34

ペリグラフト反応の評価のためのスクリーニング手順

大きな家畜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、腎臓下の腹大動脈を露出し、その上方および下方の側で固定する。長軸方向の動脈壁動脈切開を実行し、PTFE移植片の2ミリメートル直径、1センチメートル長セグメントを大動脈内に挿入し、移植片の近位側および遠位側を縫合し、その結果、完全な動脈血流が移植片を通る。この移植片は、ヒトにおける開腹手術の腹大動脈修復の様式で腹大動脈に含まれる(動脈瘤がこのモデルに存在しないことを別として)。次いで、大動脈切開を外科的に閉じ、腹部損傷を閉じ、動物を回復させる。

20

## 【0341】

標準的なPTFE移植片、または、中央の1cmに何もコーティングされていない移植片、またはステント移植片および血管壁のみとの間の血管壁の反応もしくは接着を誘導する薬剤または徐放性ポリマー中に含まれる薬剤が、中央の1cmに、それ単独で周辺にコーティングされている移植片を受容するように、動物をランダムに分ける。

## 【0342】

動物を手術後1~6週間の間で屠殺し、大動脈を一括して取り出し、移植片に関連する領域を、接着反応について詳しく調べる。移植片を含まない動脈の部分、コーティングを伴わず移植片を含む部分、およびコーティングを伴って移植片を含む部分からの血管壁の形態学または組織学におけるいかなる違いも注記される。

30

## 【0343】

## 実施例35

動物の腹部大動脈瘤モデル

ブタおよびヒツジを一般的な麻酔下に置く。無菌的予防処置を使用して、腹大動脈を露出させる。動物をヘパリン処理し、大動脈を、腎動脈の下でありかつ分岐部の上で交差状に固定する。側副動脈を一時的に、手順の完了の際に除去する血管ループまたはクリップで制御する。長軸方向の大動脈切開を大動脈の動脈側で作製し、同じ動物からの腹直筋鞘の楕円形状のパッチを、動脈瘤を作製するために大動脈切開に縫合する。腰動脈からの大動脈クランプおよび側副動脈を除去し、腹部を閉じる、30日後、動物を再び麻酔し、再度、腹部壁を開腹する。腸骨動脈上で切開を実行し、およびこれを通して、ステント移植片を、外科的に作製された動脈瘤の上の正常な腎臓下の腹大動脈から、外科的に作製された動脈瘤の下に正常な腎臓下の腹大動脈までに広がる腎臓下の腹大動脈の動脈瘤を横切って配置し、装置は従来の方法で放出される。

40

## 【0344】

動物を、コーティングしていないステント移植片、徐放性ポリマー単独を含むステント移植片、および、以前に言及したスクリーニング試験によって決定されるような、生物学

50

的に活性な物質または刺激性物質を含むステント移植皮弁を受容する、5匹の群にランダムに分ける。動脈切開および腹部創傷の閉鎖後、動物を回復させる。ステント移植片挿入後6週間および3ヶ月に、動物を屠殺し、動脈をひとまとめにする。腎臓下の腹大動脈を、組織学的反応およびペリグラフト漏出の証拠のために試験する。

【0345】

#### 実施例36

ペリグラフト反応の評価のためのスクリーニング手順

大きな家畜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、腎臓下の腹大動脈を露出し、その上方および下方の側で固定する。長軸方向の動脈壁動脈切開を実行し、PTFE移植片の2ミリメートル直径、1センチメートル長セグメントを大動脈内に挿入し、移植片の近位側および遠位側を縫合し、その結果、完全な動脈血流が移植片を通る。この移植片は、ヒトにおける開腹手術の腹大動脈修復の様式で腹大動脈に含まれる(動脈瘤がこのモデルに存在しないことを別として)。次いで、大動脈切開を外科的に閉じ、腹部損傷を閉じ、動物を回復させる。

10

【0346】

動物は、標準的なPTFE移植片、シルクステント移植片、または上記の他の薬剤でコーティングしたシルクステント移植片を受容するようにランダムに分ける。

【0347】

動物を手術後1~6週間の間で屠殺し、大動脈を一括して取り出し、移植片に関連する領域を、接着反応について詳しく調べる。移植片を含まない動脈の部分、コーティングを伴わず移植片を含む部分、およびコーティングを伴って移植片を含む部分からの血管壁の形態学または組織学におけるいかなる違いも注記される。

20

【0348】

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、および本明細書に言及されるおよび/または出願データシートに列挙される非特許刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる

【0349】

前記により、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場合を除いては限定されない。

30

【図面の簡単な説明】

【0350】

【図1】4官能性的に活性化されたPEGスクシンイミジルグルタル酸(エステル結合)(SG-PEG)である。

【図2】種々のスルフヒドリル反応基の構造を示し、「R」は反応基が結合している化学構造を表す。

【図3】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作用の部位を示す模式図である。

【図4】反応性4官能基性ポリエチレングリコールの混合物のゲル化のレオメーター測定である。

40

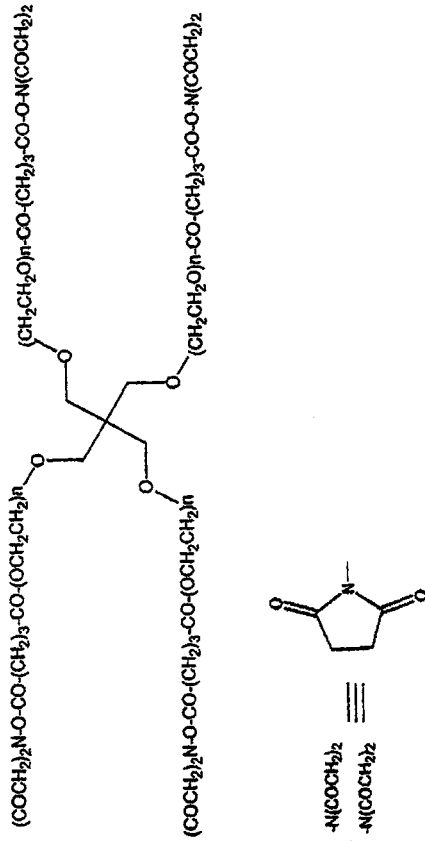
【図5】「4アーム」中間体から2つの「12アーム」PEG化合物の形成を示す。

【図6】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。

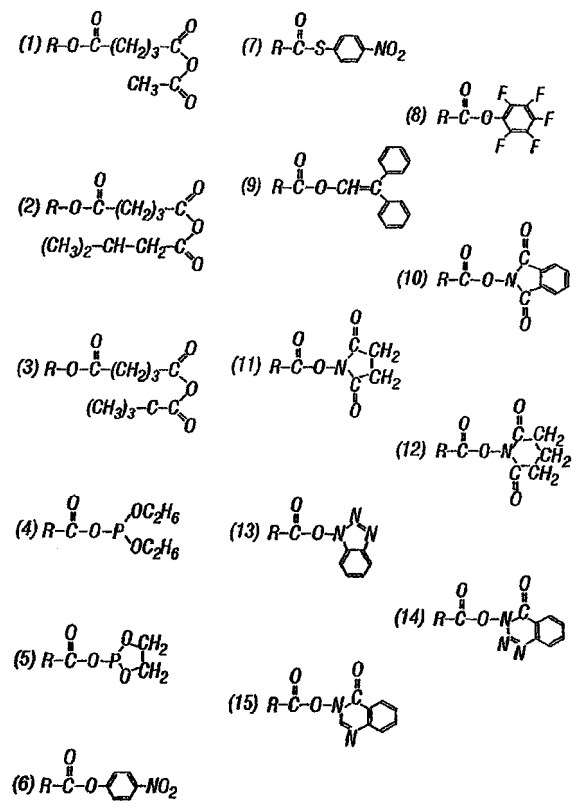
【図7】ミトキサントロン濃度の関数としてRAW 264.7細胞における一酸化窒素産生の阻害%を示すグラフである。

【図8】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。

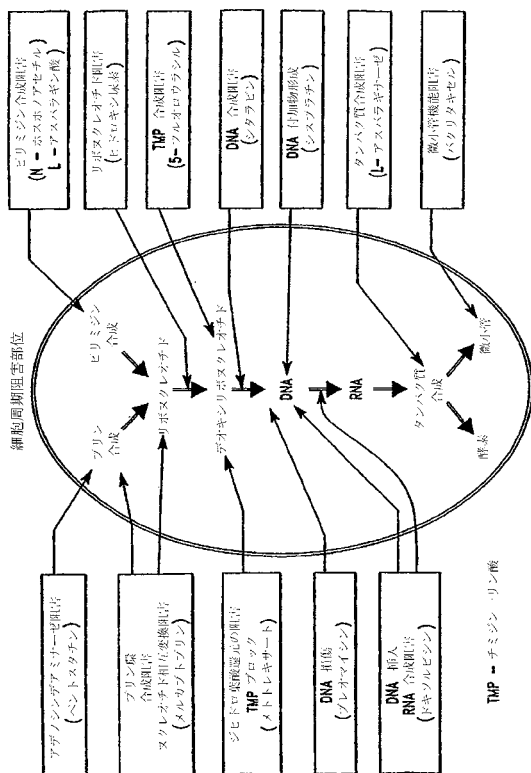
【 図 1 】



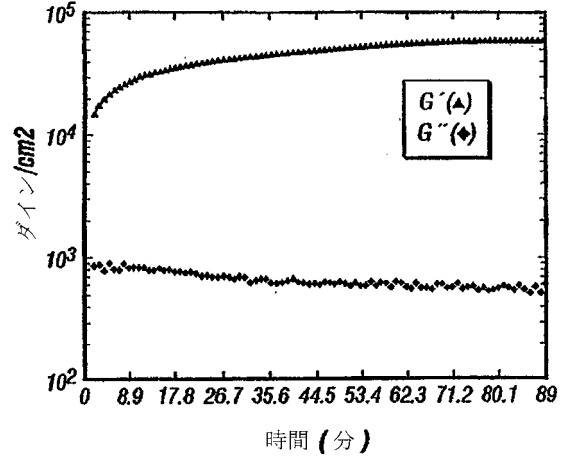
【 図 2 】



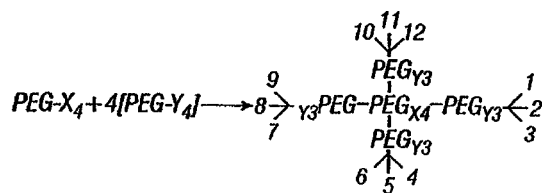
【 図 3 】



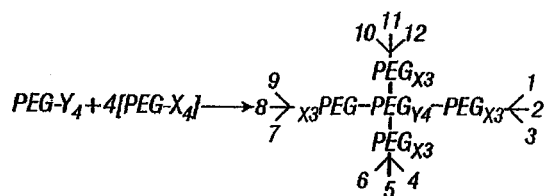
【 図 4 】



【 図 5 】

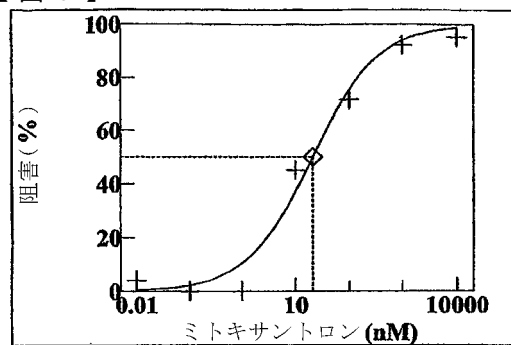


A

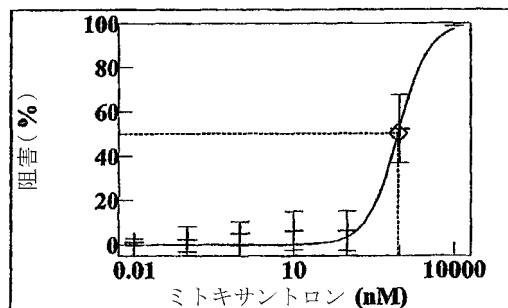


B

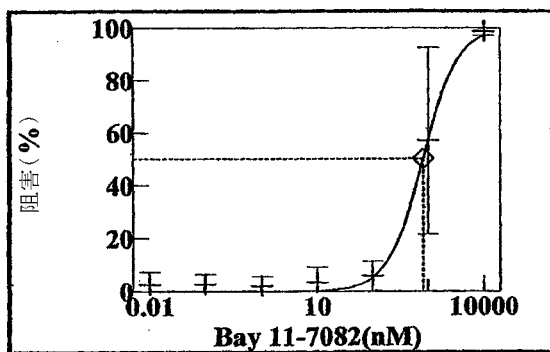
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/41580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/00

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 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/62827 A (COHESION TECHNOLOGIES) 26 October 2000 (2000-10-26) the whole document	1-126

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ 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.

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

9 September 2004

Date of mailing of the international search report

20/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/41580

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0062827	A	26-10-2000	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
-----				

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

<b>A 6 1 K 31/475 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/475	
<b>A 6 1 K 31/4745 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4745	
<b>A 6 1 K 31/136 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/136	
<b>A 6 1 K 31/7048 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7048	
<b>A 6 1 K 31/513 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/513	
<b>A 6 1 K 31/704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/704	
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A 6 1 K 31/407 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/407	
<b>A 6 1 K 38/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/02	
<b>A 6 1 K 31/436 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/436	
<b>A 6 1 K 31/706 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/706	
<b>A 6 1 K 38/04 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/43	
<b>A 6 1 K 47/42 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/42	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 L 31/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 31/00	P
<b>A 6 1 L 24/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 25/00	A

(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)

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 ギャラント アベニュー 10  
3 - 4390

(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 8011

(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 211 - 292  
0

(72)発明者 エンブリー リーアン

カナダ国 プリティッシュ コロンビア スコーミッシュ フィンチ ドライブ 1070 ボッ  
クス 45

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA61 AA65 AA95 BB31 BB32 CC03 CC09 CC29 DD25Z

DD26Z DD52M DD55M EE23H EE23M EE24H EE43M FF02 FF21 FF31  
FF68 GG11 GG16

4C081 AA02 AA12 AA14 AB11 AC03 BA01 BA14 BB02 BB04 BB06  
BB07 BC02 CA191 CA281 CB011 CC01 CE02 DA12 EA02 EA03  
EA11

4C084 AA02 AA03 AA17 AA27 BA01 BA08 BA23 DA13 DB11 MA05  
MA22 MA38 NA04 NA10 NA11 NA12 NA13 ZA362 ZC022 ZC202

ZC412

4C086	AA01	AA02	BA02	BC43	CB03	CB09	CB21	CB22	EA04	EA10
	EA11	MA03	MA05	MA22	MA38	NA04	NA10	NA11	NA12	NA13
	ZA36	ZC02	ZC20	ZC41						
4C206	AA01	AA02	FA31	MA03	MA05	MA12	MA14	MA42	MA58	NA04
	NA10	NA11	NA12	NA13	ZA36	ZC02	ZC20	ZC41		

【要約の続き】

