

(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2008-528514

(P2008-528514A)

(43) 公表日 平成20年7月31日(2008.7.31)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/454 (2006.01)	A 61 K 31/454	4 C 06 3
C 07 D 401/04 (2006.01)	C 07 D 401/04	4 C 08 6
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	
A 61 P 25/04 (2006.01)	A 61 P 25/04	
A 61 P 25/06 (2006.01)	A 61 P 25/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-552380 (P2007-552380)	(71) 出願人	591120033 セルジーン・コーポレーション CE LGENE CORPORATION アメリカ合衆国 07901 ニュージャ ージー州 スムミット モルリス アベニュ ー 86
(86) (22) 出願日	平成18年1月24日 (2006. 1. 24)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月5日 (2007. 9. 5)	(72) 発明者	ゲオルゲ ダブリュ. ムルレル アメリカ合衆国 08807 ニュージャ ージー州 ブリドゲワテル ウィンドミル ル コウルト 250
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/002503		
(87) 國際公開番号	W02006/081251		
(87) 國際公開日	平成18年8月3日 (2006. 8. 3)		
(31) 優先権主張番号	60/646,505		
(32) 優先日	平成17年1月25日 (2005. 1. 25)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-アミノ-2-(3-メチル-2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオンを使用する方法及び組成物

## (57) 【要約】

本発明は、ラセミ化合物の、及び立体異性体的に純粋な4-アミノ-2-(3-メチル-2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオン、並びにそのプロドラッグ、塩、及び溶媒和物に関する。ラセミ化合物の、及び立体異性体的に純粋な4-アミノ-2-(3-メチル-2, 6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオン、並びにそのプロドラッグ、塩、及び溶媒和物の、合成、使用方法、及び医薬組成物を開示する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

疾患又は障害を治療、管理又は予防する方法において、そのような治療、管理又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を投与することを含む方法であって、該疾患又は障害が癌、血管形成に関連する障害、疼痛、黄斑変性もしくは関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスベスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全障害、CNS障害、CNS損傷、アテローム性動脈硬化症もしくは関連障害、睡眠障害もしくは関連障害、異常血色素症もしくは関連障害、又はTNF 関連障害である、前記方法。

10

**【請求項 2】**

疾患又は障害を治療、管理又は予防する方法において、そのような治療、管理又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の ( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法であって、該疾患又は障害が癌、血管形成に関連する障害、疼痛、黄斑変性もしくは関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスベスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全障害、CNS障害、CNS損傷、アテローム性動脈硬化症もしくは関連障害、睡眠障害もしくは関連障害、異常血色素症もしくは関連障害、又はTNF 関連障害である、前記方法。

20

**【請求項 3】**

望ましくない血管形成に関連する疾患を治療、管理又は予防する方法において、そのような治療、管理又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の ( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法であって、該疾患又は障害が癌、血管形成に関連する障害、疼痛、黄斑変性もしくは関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスベスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全障害、CNS障害、CNS損傷、アテローム性動脈硬化症もしくは関連障害、睡眠障害もしくは関連障害、異常血色素症もしくは関連障害、又はTNF 関連障害である、前記方法。

30

**【請求項 4】**

1種以上のさらなる活性薬剤の投与をさらに含む、請求項 1、2、又は請求項 3 記載の方法。

**【請求項 5】**

4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が経口的又は非経口的に投与される、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 6】**

4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が経口的に投与される、請求項 5 記載の方法。

40

**【請求項 7】**

( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物が経口的又は非経口的に投与される、請求項 2 記載の方法。

**【請求項 8】**

( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物が経口的に投与される、請求項 7 記載の方法。

**【請求項 9】**

( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル )

50

- イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物が経口的又は非経口的に投与される、請求項 3 記載の方法。

**【請求項 1 0】**

( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル )

- イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物が経口的に投与される、請求項 9 記載の方法。

**【請求項 1 1】**

4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含む医薬組成物。

10

**【請求項 1 2】**

( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル )

- イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

**【請求項 1 3】**

( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル )

- イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

**【請求項 1 4】**

1 種以上のさらなる活性薬剤の投与をさらに含む、請求項 1 1 、 1 2 、又は請求項 1 3 記載の医薬組成物。

20

**【請求項 1 5】**

4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含む単位投与形。

**【請求項 1 6】**

( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル )

- イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を含む単位投与形。

30

**【請求項 1 7】**

( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル )

- イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を含む単位投与形。

**【請求項 1 8】**

1 種以上のさらなる活性薬剤の投与をさらに含む、請求項 1 5 、 1 6 、又は請求項 1 7 記載の単位投与形。

**【請求項 1 9】**

経口又は非経口投与に適した、請求項 1 5 、 1 6 、又は 1 7 記載の単位投与形。

**【請求項 2 0】**

経口投与に適した、請求項 1 9 記載の単位投与形。

40

**【請求項 2 1】**

錠剤又はカプセル剤である、請求項 2 0 に記載の単位投与形。

**【請求項 2 2】**

疾患又は障害を治療、管理又は予防する方法において、そのような治療、管理又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンのプロドラッグ、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法であつて、該疾患又は障害が癌、血管形成に関連する障害、疼痛、黄斑変性もしくは関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスベスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全障害、C N S 障害、C N S 損傷、アテローム性動脈硬化症もしくは関連障害、睡眠障害もしくは関連障害、異

50

常血色素症もしくは関連障害、又はTNF 関連障害である、前記方法。

【請求項23】

前記プロドラッグが2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミドである、請求項22記載の方法。

【請求項24】

疾患又は障害を治療、管理又は予防する方法において、そのような治療、管理又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の(3R)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンのプロドラッグ、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法であって、該疾患又は障害が癌、血管形成に関連する障害、疼痛、黄斑変性もしくは関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスペスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全障害、CNS障害、CNS損傷、アテローム性動脈硬化症もしくは関連障害、睡眠障害もしくは関連障害、異常血色素症もしくは関連障害、又はTNF 関連障害である、前記方法。

10

【請求項25】

前記プロドラッグが(3R)-2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミドである、請求項24記載の方法。

【請求項26】

疾患又は障害を治療、管理又は予防する方法において、そのような治療、管理又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の(3S)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンのプロドラッグ、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物を投与することを含む方法であって、該疾患又は障害が癌、血管形成に関連する障害、疼痛、黄斑変性もしくは関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスペスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全障害、CNS障害、CNS損傷、アテローム性動脈硬化症もしくは関連障害、睡眠障害もしくは関連障害、異常血色素症もしくは関連障害、又はTNF 関連障害である、前記方法。

20

【請求項27】

前記プロドラッグが(3S)-2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミドである、請求項26記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2005年1月25日提出の米国仮出願第60/646,505号の優先権を主張し、その全体を参照により本出願に組み込む。

【0002】

(1. 発明の分野)

本発明は、様々な疾患及び障害を、4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン、及びその立体異性体、並びにプロドラッグを用いて治療、予防及び/又は管理する方法に関する。本発明は、それらを含む医薬組成物にも関する。

40

【背景技術】

【0003】

(2. 発明の背景)

(2.1 癌及び他の疾患の病理生物学)

癌は、特定の正常組織由来の異常細胞数の増加、このような異常細胞による隣接組織への浸潤、又は悪性細胞の所属リンパ節、及び遠位部位へのリンパ性もしくは血液性伝播（転移）を主として特徴とする。臨床データ及び分子生物学的研究により、癌が、特定の条件下で新生物へと進行し得る、軽微な新生物発生前の変化で始まる多段階プロセスである

50

ことが示されている。新生物病変は、特に、新生細胞が宿主の免疫監視を逃れる条件下において、クローン的に発達し、浸潤、増殖、転移、及び異質性に対して次第に高まる能力を発現し得る。Roitt, I., Brostoff, J及びKale, D.の著書「Immunology」(17.1-17.12 (3版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993))。

#### 【0004】

癌には莫大な種類が存在し、それらは医学文献に詳述されている。例には、肺、結腸、直腸、前立腺、乳房、脳、及び腸の癌が含まれる。癌の発生率は、一般集団の加齢とともに、新しい癌が発生するとともに、及び感受性集団（例えば、エイズに感染した人や日光に過剰に曝された人）が増大するとともに、上昇し続けている。そのため、癌を有する患者を治療するために用いることができる新しい方法及び組成物に対する非常に大きな需要が存在する。

10

#### 【0005】

多くの種類の癌は、新しい血管の形成、すなわち、血管形成として知られるプロセスと関係している。腫瘍誘導性血管形成に関連する機構のいくつかは解明されている。これらの機構のうちの最も直接的なものは、腫瘍細胞による血管形成特性を有するサイトカインの分泌である。これらのサイトカインの例には、酸性、及び塩基性纖維芽細胞増殖因子(a, b - FGF)、アンギオゲニン、血管内皮増殖因子(VEGF)、並びにTNF-が含まれる。あるいは、腫瘍細胞は、プロテアーゼの産生、それに続く、一部のサイトカイン（例えば、b - FGF）が蓄積されている細胞外マトリックスの破壊を通じて、血管形成ペプチドを放出することができる。血管形成はまた、炎症細胞（特に、マクロファージ）の漸増、続くそれらによる血管形成サイトカイン（例えば、TNF-、b FGF）の放出を通じて間接的に誘導されることもある。

20

#### 【0006】

様々な他の疾患及び障害も、望ましくない血管形成に関連している、又はそれを特徴としている。例えば、増強された又は制御されていない血管形成は、限定されるものではないが、眼血管新生疾患、脈絡膜血管新生疾患、網膜血管新生疾患、ルベオーシス（隅角の血管新生）、ウイルス性疾患、遺伝病、炎症性疾患、アレルギー性疾患、及び自己免疫疾患を含む数多くの疾患及び病状に関係がある。そのような疾患及び状態の例には、限定されるものではないが：糖尿病性網膜症；未熟児網膜症；角膜移植片拒絶；血管新生緑内障；水晶体後纖維増殖症；及び増殖性硝子体網膜症が含まれる。

30

よって、血管形成を制御し、又はTNF-をはじめとする特定のサイトカインの産生を阻害することができる化合物は、様々な疾患及び状態の治療及び予防において有用であるかもしれない。

#### 【0007】

##### (2.2 癌の治療方法)

現在の癌治療は、患者における新生細胞を根絶させるための手術、化学療法、ホルモン療法及び／又は放射線治療を含み得る（例えば、Stockdaleの著書「Medicine」(1998, 第3巻, Rubenstein及びFederman編, 12章, IV節)を参照されたい）。最近では、癌治療は、生物療法又は免疫療法も含み得る。これらのアプローチは全て、患者に重大な不利益をもたらす。例えば、手術は、患者の健康状態により禁忌であるか、又は患者に受け入れられない可能性がある。さらに、手術によって新生物組織が完全に除去されない可能性もある。放射線療法は、新生物組織が正常組織よりも高い放射線感受性を示す場合にのみ有効である。放射線療法はまた、重篤な副作用を引き起こすことが多い。ホルモン療法を、単独で与えることはほとんどない。ホルモン療法は、有効である場合はあるが、多くの場合、他の治療によって癌細胞の大部分を除去した後、癌の再発を予防又は遅延するために用いる。生物療法及び免疫療法は、数に限りがあり、発疹や腫脹、発熱、悪寒、及び疲労を含むインフルエンザ様の症状、消化管の問題、又はアレルギー反応のような副作用をもたらし得る。

40

#### 【0008】

化学療法に関しては、癌の治療に利用可能な種々の化学療法薬が存在する。癌化学療法

50

薬の大部分は、DNA合成を阻害することにより直接、又はデオキシリボヌクレオチド三リン酸前駆体の生合成を阻害することにより間接的に、作用して、DNA複製、及びそれに伴う細胞分裂を阻止する。Gilmanらの著書「Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics」(10版(McGraw Hill, New York))。

#### 【0009】

種々の化学療法薬が利用可能であるにもかかわらず、化学療法には多くの不利益がある。Stockdaleの著書「Medicine」(第3巻, Rubenstein及びFederman編, 12章, 10節, 1998)。ほとんどの化学療法薬には毒性があり、化学療法は、重度の恶心、骨髓抑制、及び免疫抑制を含む、重大で、多くの場合、危険な副作用を引き起こす。さらに、化学療法薬を組み合わせて投与した場合でさえ、多くの腫瘍細胞はそれらの化学療法薬に対して耐性があるか、又は耐性を生じる。実際、治療プロトコールで用いた特定の化学療法薬に対して耐性がある細胞は、多くの場合、他の薬物に対して耐性があることが判明しており、それらが特定の治療で用いた薬物とは異なる機構によって作用する場合でもそうである。この現象は、多面発現性薬剤耐性又は多剤耐性と呼ばれる。多くの癌は、薬剤耐性により、標準的な化学療法の処置プロトコールでは効果がないことが判明している。

10

#### 【0010】

望ましくない血管形成に関連している又はそれを特徴としている他の疾患もしくは状態も治療することが困難である。しかしながら、プロタミン、ヘパイン(hepain)、及びステロイドなどの一部の化合物は、ある具体的な疾患の治療において有用であると提案されている。Taylorらの論文(Nature 297:307 (1982)); Folkmanらの論文(Science 221 :719 (1983));並びに米国特許第5,001,116号及び同第4,994,443号。

20

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0011】

それにもかかわらず、従来の治療に関連する毒性及び/又は副作用を軽減もしくは回避すると同時に、癌、並びに他の疾患及び状態、特に、手術、放射線療法、化学療法、及びホルモン療法などの標準的な治療では効果がない疾患を治療、予防及び管理する安全かつ効果的な方法が極めて必要である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

30

#### (3. 発明の概要)

本発明は、1つには、化合物 4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、及びその立体異性体、並びにプロドラッグを対象とする。

#### 【0013】

本発明は、様々な疾患又は障害を治療及び管理する方法も包含する。これらの方法は、そのような治療又は管理を必要とする患者に、治療上有効な量の4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含む。特定の実施態様では、その4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンは、立体異性体的に純粋な(3R) - 4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、立体異性体的に純粋な(3S) - 4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又はこれらの混合物である。

40

#### 【0014】

本発明はまた、様々な疾患及び障害を予防する方法であって、そのような予防を必要とする患者に、予防上有効な量の4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを投与することを

50

含む方法も包含する。特定の実施態様では、該 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンは、立体異性体的に純粹な ( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、立体異性体的に純粹な ( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又はそれらの混合物である。

#### 【 0 0 1 5 】

本発明はまた、4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物、単位投与形、投与計画、及びキットも包含する。特定の実施態様では、該 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンは、立体異性体的に純粹な ( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、立体異性体的に純粹な ( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又はそれらの混合物である。

10

#### 【 発明を実施するための最良の形態 】

#### 【 0 0 1 6 】

##### ( 4 . 発明の詳細な説明 )

一 実施態様では、本発明は、4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、並びに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含する。別の実施態様では、本発明は、立体異性体的に純粹な ( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、並びに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、及びプロドラッグを包含する。別の実施態様では、本発明は、立体異性体的に純粹な ( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、並びに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、及びプロドラッグを包含する。

20

#### 【 0 0 1 7 】

別の実施態様では、本発明は、様々な疾患及び障害を治療、管理及び予防する方法であって、そのような治療又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。特定の実施態様では、その 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンは、立体異性体的に純粹な ( 3 R ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、立体異性体的に純粹な ( 3 S ) - 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又はそれらの混合物である。もう 1 つの実施態様では、本発明は、様々な疾患及び障害を治療、管理及び予防する方法であって、そのような治療又は予防を必要とする患者に、治療上又は予防上有効な量の 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物のプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。疾患及び障害の例は、以下に記載する。

30

#### 【 0 0 1 8 】

特定の実施態様では、4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグは、別の薬物（「第 2 の活性薬剤」）又は治療と組み合わせて投与される。第 2 の活性薬剤には、その例を本明細書に示している小分子及び大分子（例えば、タンパク質、及び抗体）、並びに幹細胞が含まれる。4 - アミノ -

40

50

2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの投与と組み合わせて用いることができる方法、すなわち治療には、限定されるものではないが、手術、輸血、免疫療法、生物療法、放射線療法、及び本明細書に記載の様々な障害を治療、予防又は管理するために現在用いられている他の非薬物系治療が含まれる。

## 【0019】

本発明はまた、本明細書に開示されている方法に用いることができる医薬組成物（例えば、単位投与形）も包含する。特定の医薬組成物は、4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ、及び任意で第2の活性薬剤を含む。

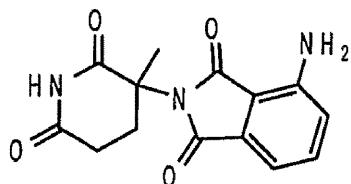
10

## 【0020】

## (4 . 1 化合物)

一実施態様では、本発明は、次の構造：

## 【化1】



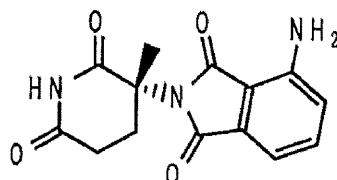
20

を有する4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグを対象とする。

## 【0021】

具体的な実施態様では、本発明は、(3R) - 4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン：

## 【化2】



30

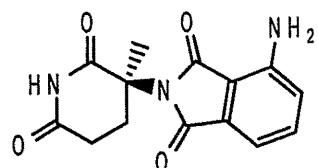
、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを対象とする。

## 【0022】

別の具体的な実施態様では、本発明は、(3S) - 4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン：

40

## 【化3】



10

、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグに向けられる。

## 【0023】

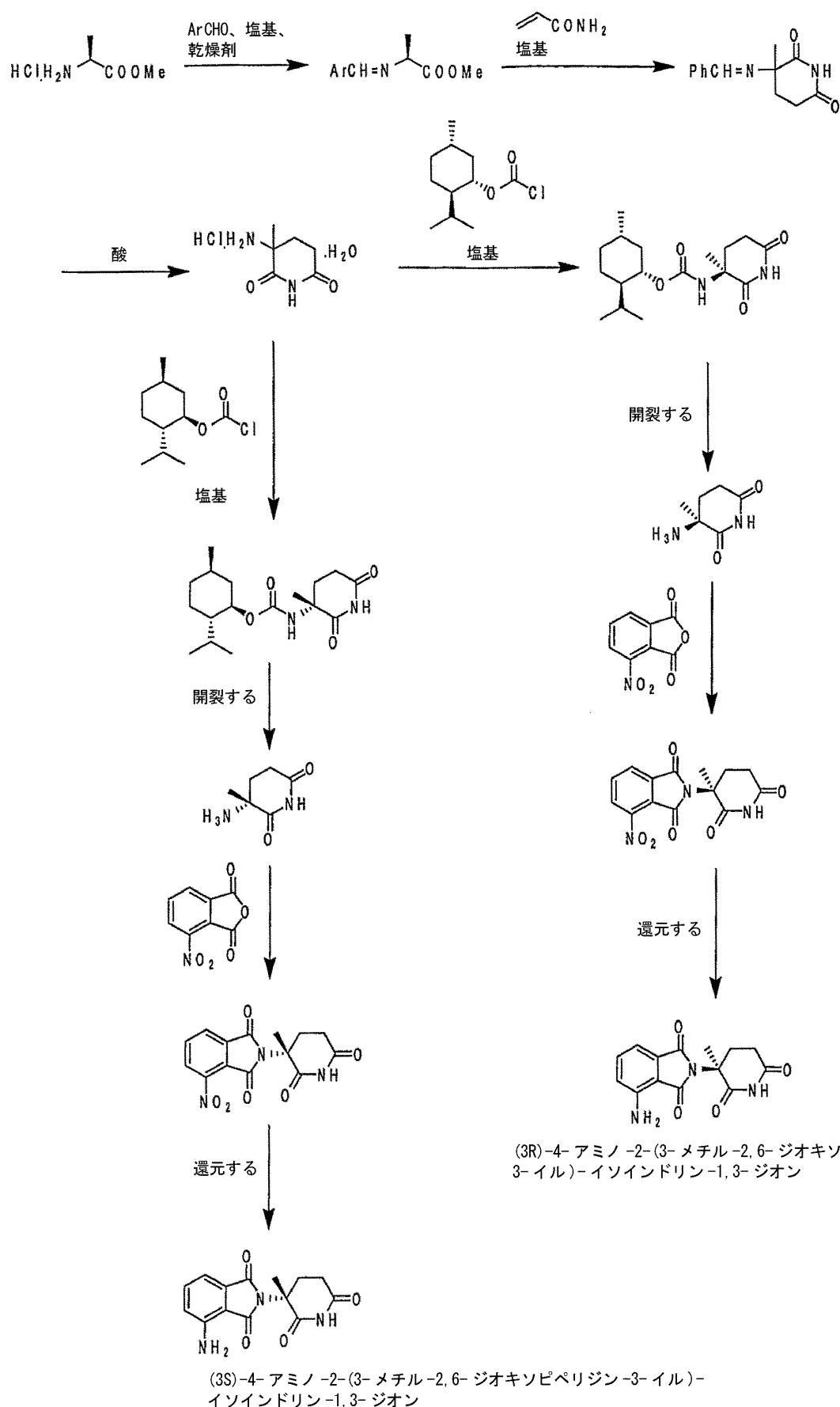
4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、及びその立体異性体は、本明細書に記載の方法、並びに他の標準的な合成有機化学技術に従って調製することができる。本発明の化合物には、ラセミ化合物であるか、立体異性体的に富化されたか、又は立体異性体的に純粹である 4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、並びに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、包接化合物、及びプロドラッグが含まれる。

20

## 【0024】

例えば、4 - アミノ - 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの立体異性体は、次の基本手順に従って調製することができる：

【化4】



10

20

30

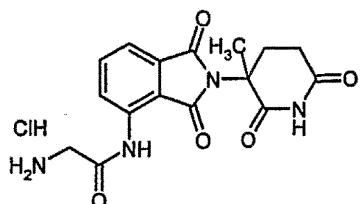
40

50

## 【0025】

別の実施態様では、本発明は、ラセミ化合物であるか、又は立体異性体的に純粋な4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、もしくは溶媒和物のプロドラッグを対象とする。具体的な実施態様では、該プロドラッグは、次の構造：

## 【化5】



10

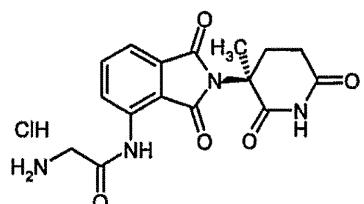
を有する2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミドである。

## 【0026】

別の実施態様では、該プロドラッグは、(3S)-2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド：

20

## 【化6】



30

である。

## 【0027】

本発明のプロドラッグは、本明細書に記載の方法、並びに他の標準的な合成有機化学技術に従って調製することができる。

特に断りのない限り、本明細書において、用語「医薬として許容し得る塩」とは、無機酸及び有機酸を含む医薬として許容し得る無毒の酸から調製される塩を指す。好適な無毒の酸には、限定されるものではないが、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、グルコン酸、グルタミン酸、グルコレニック酸(glucorenic)、ガラクトロン酸、グリシド酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、リン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などのような無機及び有機酸が含まれる。塩酸、臭化水素酸、リン酸、及び硫酸が好適である。

40

## 【0028】

特に断りのない限り、本明細書において、用語「溶媒和物」とは、非共有結合性分子間力によって結合された化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む本発明の化合物又はその塩を意味する。溶媒が水である場合には、溶媒和物は水和物である。

特に断りのない限り、本明細書において、用語「プロドラッグ」とは、生体条件下(インビトロ又はインビボ)で加水分解、酸化、又は別の方法で反応して、化合物を提供する

50

ことができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例には、限定されるものではないが、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバミン酸塩、生加水分解性炭酸塩、生加水分解性ウレイド、及び生加水分解性リン酸塩類似体などの生加水分解性部分を含む化合物が含まれる。プロドラッグの他の例としては、-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO、又は-ONO<sub>2</sub>部分を含む化合物が挙げられる。プロドラッグは、一般には、「Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery」(172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff編, 5版 1995))、及び「Design of Prodrugs」(H. Bundgaard編, Elsevier, New York 1985)に記載されているものなどの周知の方法を用いて調製することができる。

#### 【0029】

特に断りのない限り、本明細書において、用語「生加水分解性カルバミン酸塩」、「生加水分解性炭酸塩」、「生加水分解性ウレイド」、及び「生加水分解性リン酸塩」とは、1) 化合物の生物活性を妨げないが、その化合物に、取込み、作用の持続時間、又は作用の発現などのインビポで有利な特性を与えることができる；又は2) 生物学的に不活性であるが、インビポで生物活性のある化合物に変換される、化合物のカルバミン酸塩、炭酸塩、ウレイド、及びリン酸塩それぞれを意味する。生加水分解性カルバミン酸塩の例としては、限定されるものではないが、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環及び複素芳香族アミン、並びにポリエーテルアミンが挙げられる。

特に断りのない限り、本明細書において、用語「立体異性体」とは、エナンチオマー的／立体異性体的に純粋であり、及びエナンチオマー的／立体異性体的に富化された、本発明の化合物全てを包含する。

#### 【0030】

特に断りのない限り、本明細書において、用語「立体異性体的に純粋な」とは、化合物の1種の立体異性体を含み、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物はその化合物の相対するエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物はその化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約80重量%を超える該化合物の1つの立体異性体と約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、より好ましくは、約90重量%を超える該化合物の1つの立体異性体と約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、さらに好ましくは、約95重量%を超える該化合物の1つの立体異性体と約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、及び最も好ましくは、約97重量%を超える該化合物の1つの立体異性体と約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含む。

#### 【0031】

特に断りのない限り、本明細書において、用語「立体異性体的に富化された」とは、約55重量%を超える化合物の1つの立体異性体、約60重量%を超える化合物の1つの立体異性体、好ましくは、約70重量%を超える、より好ましくは、約80重量%を超える化合物の1つの立体異性体を含む組成物を意味する。

#### 【0032】

特に断りのない限り、本明細書において、用語「エナンチオマー的に純粋な」とは、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粂な組成物を意味する。同様に、用語「エナンチオマー的に富化された」とは、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に富化された組成物を意味する。

#### 【0033】

示した構造とその構造に与えた名称とが不一致である場合には、示した構造により重きを与えることに注意されたい。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合は、その構造又は構造の一部が全ての立体異性体を包含すると解釈すべきである。

#### 【0034】

本発明は、様々な疾患又は障害を、4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグを用いて治療、予防及び/又は管理する方法を包含する。本明細書において、用語4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの「プロドラッグ」とは、ラセミ化合物である、立体異性体的に純粋である、及び立体異性体的に富化された、4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンのプロドラッグを包含する。疾患又は障害の例には、限定されるものではないが、癌、血管形成に関連する障害、複合性局所疼痛症候群(「CRPS」)を含む疼痛、黄斑変性(「MD」)及び関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスペスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全障害、CNS障害、CNS損傷、アテローム性動脈硬化症及び関連障害、睡眠障害及び関連障害、異常血色素症及び関連障害(例えば、貧血)、TNF関連障害、並びに他の様々な疾患及び障害が含まれる。

10

## 【0035】

特に断りのない限り、本明細書において、用語「治療する」、「治療すること」及び「治療」とは、疾患又は障害、あるいはその疾患又は障害に関連する1以上の症状の根絶又は改善を指す。ある実施態様では、その用語は、疾患又は障害を有する被験体に、1種以上の予防薬又は治療薬を投与した結果として、その疾患又は障害の伝播又は悪化を最小限に抑えることを指す。

20

## 【0036】

特に断りのない限り、本明細書において、用語「予防する」、「予防すること」及び「予防」とは、疾患又は障害、あるいはその1以上の症状の発現、再発又は伝播を防止することを指す。

20

特に断りのない限り、本明細書において、用語「管理する」、「管理すること」及び「管理」とは、疾患又は障害、あるいはその1以上の症状の進行、伝播又は悪化を防止又は遅延することを指す。被験体が予防薬又は治療薬から得られる有益な効果では、多くの場合、その疾患又は障害は治癒しない。

20

## 【0037】

特に断りのない限り、本明細書において、化合物の「治療上有効な量」とは、疾患又は障害の治療又は管理において治療効果を与えるか、あるいはその疾患又は障害に関連する1以上の症状を遅延又は最小限に抑えるのに十分な量である。

30

化合物の治療上有効な量とは、疾患又は障害の治療又は管理において治療効果を与える、治療薬の、単独での又は他の治療と併用する量を意味する。用語「治療上有効な量」は、治療全体を改善し、疾患又は障害の症状又は原因を低減又は回避し、あるいは別の治療薬の治療効力を高める量を包含する場合がある。

30

## 【0038】

特に断りのない限り、本明細書において、化合物の「予防上有効な量」とは、疾患又は障害を予防し、あるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防上有効な量は、疾患の予防において予防効果を与える、治療薬の、単独での又は他の薬剤と併用する量を意味する。用語「予防上有効な量」は、予防全体を改善し、あるいは別の予防薬の予防効力を高める量を包含する場合がある。

40

## 【0039】

癌及び前癌症状の例には、限定されるものではないが、Mullerらの米国特許第6,281,230号及び同第5,635,517号、Zeldisの様々な米国特許出願(2003年4月11日出願の出願番号第10/411,649号(骨髄異形成症候群の治療);2003年5月15日出願の第10/438,213号(種々のタイプの癌の治療);及び2003年4月11日出願の第10/411,656号(骨髄増殖性疾患の治療)を含む)に記載されているものが含まれる。例には、2004年5月5日出願のPCT/US04/14004に記載されているものも含まれる。これらの参照文献は全て、引用によりそのまま本明細書中に組み込まれている。

## 【0040】

50

癌の具体的な例としては、限定されるものではないが、皮膚（黒色腫など）；リンパ節；乳房；子宮頸；子宮；消化管；肺；卵巣；前立腺；結腸；直腸；口腔；脳；頭頸部；咽喉；精巣；腎臓；臍臓；骨；脾臓；肝臓；膀胱；喉頭；鼻腔の癌；及びエイズによる癌が挙げられる。前記化合物は、多発性骨髄腫、並びに急性及び慢性白血病（例えば、リンパ芽球性、骨髄性(myelogenous)、リンパ性、及び骨髄球性(myelocytic)白血病）などの血液及び骨髄の癌の治療に特に有用である。本発明の化合物は、原発性又は転移性腫瘍を治療、予防又は管理するために用いることができる。

## 【0041】

他の具体的な癌としては、限定されるものではないが、進行性悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽腫、髓膜腫、血管外皮細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化乏突起神経膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デューケスC及びDの結腸直腸癌、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、転移性黒色腫（限定されるものではないが、眼球黒色腫を含む限局性黒色腫）、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭状腺癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、セルロデルマ(scroderma)、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増加症、平滑筋肉腫、進行性骨化性纖維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除した高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性I V期非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、及び平滑筋腫が挙げられる。具体的な実施態様では、癌は転移性である。もう1つの実施態様では、癌は化学療法又は放射線では効果がないか、又はそれらに対して耐性を有する。

10

20

30

40

## 【0042】

望ましくない血管形成に関連する、又はそれを特徴とする疾患及び障害の例には、限定されるものではないが、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、遺伝病、アレルギー性疾患、細菌性疾患、眼血管新生疾患、脈絡膜血管新生疾患、網膜血管新生疾患、及びルベオーシス（隅角の血管新生）が含まれる。望ましくない血管形成に関連する、又はそれを特徴とする疾患及び障害の具体的な例としては、限定されるものではないが、子宮内膜症、クローン病、心不全、重症心不全、腎臓機能障害、内毒素血症、毒物ショック症候群、変形性関節症、レトロウイルス複製、消耗症、髄膜炎、シリカ誘発性纖維症、アスペスト誘発性纖維症、獣医学的障害、悪性腫瘍関連高カルシウム血症、卒中、循環性ショック、歯周病、歯肉炎、大球性貧血、不応性貧血、及び5q-症候群が挙げられる。

30

## 【0043】

疼痛の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2003年10月23日出願の米国特許出願番号第10/693,794号に記載されているものが含まれる。特殊な疼痛としては、限定されるものではないが、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛と神経因性疼痛の混合疼痛、内臓痛、片頭痛、頭痛、及び術後疼痛が挙げられる。

40

侵害受容性疼痛の例としては、限定されるものではないが、化学薬品又は熱傷、皮膚切傷、皮膚挫傷、変形性関節症、関節リウマチ、腱炎、及び筋筋膜疼痛に関連する疼痛が挙げられる。

50

## 【0044】

神経因性疼痛の例としては、限定されるものではないが、CRPSタイプI、CRPSタイプII、反射性交感神経性ジストロフィー(RSD)、反射性神経血管性ジストロフィー、反射性ジストロフィー、交感神経依存性疼痛症候群、カウザルギー、ズーデック骨萎縮、有痛性神経異常症、肩手症候群、外傷後ジストロフィー、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、癌関連疼痛、幻肢痛、纖維筋痛症、慢性疲労症候群、脊髄損傷疼痛、中枢性卒中

後疼痛、神経根障害、糖尿病性神経障害、卒中後疼痛、梅毒性神経障害、及び薬物（ビンクリスチン及びベルケードなど）により誘発されるような他の有痛性神経障害状態が挙げられる。

#### 【0045】

本明細書において、用語「複合性局所疼痛症候群」、「C R P S」及び「C R P S 及び関連症候群」とは、次のうちの 1 以上により特徴づけられる慢性疼痛障害を意味する：自発的なものか、誘発されたものにかかわらず、異痛（通常は痛みを感じない刺激に対する疼痛反応）及び痛覚過敏（通常は軽度の痛みにすぎない刺激に対する過剰な反応）を含む疼痛；誘発事象とは不釣合いな疼痛（例えば、足首の捻挫後に何年も続く重度の疼痛）；単一末梢神経分布に限定されない局所疼痛；並びに栄養性皮膚変化（毛髪及び爪発育異常及び皮膚潰瘍）に関連した自律神経失調症（例えば、浮腫、血流の変化、及び発汗過多）。

10

#### 【0046】

M D 及び関連症候群の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2003年10月30日出願の米国特許出願番号第 10/699,154号に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、萎縮性（乾燥型）M D、滲出性（湿潤型）M D、加齢性黄斑変性症（A R M）、脈絡膜血管新生（C N V M）、網膜色素上皮剥離（P E D）、及び網膜色素上皮（R P E）萎縮が挙げられる。

20

#### 【0047】

皮膚疾患の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年3月22日出願の米国仮出願番号第 60/554,923号に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、角化症及び関連症状、表皮の異常増殖を特徴とする皮膚疾患又は障害、座瘡、並びに皺が挙げられる。

20

#### 【0048】

本明細書において、用語「角化症」とは、角質層の限局性異常増殖が起こっていることを特徴とする表皮の損傷を指し、限定されるものではないが、光線性角化症、脂漏性角化症、角化棘細胞腫、毛包性角化症（ダリエ症）、反転性毛包角化症、掌蹠角皮症（P P K、手掌足底角化症）、毛孔性角化症、及びスタッコ角化症が挙げられる。用語「光線性角化症」とは、老人性角化症(senile keratosis)、老人性角化症(keratosis senilis)、老人性疣瘍、老人性プラナ(planus senilis)、日光性角化症、角皮症、又は角化腫も指す。用語「脂漏性角化症」とは、脂漏性いぼ、老人性いぼ、又は基底細胞乳頭腫も指す。角化症は、次の症状のうちの 1 以上を特徴とする：露出面（例えば、顔、手、耳、首、脚、及び胸郭）のざらつき、鱗屑、紅斑性丘疹、斑、小棘又は小結節、皮角と呼ばれるケラチンの突出、過角化症、毛細管拡張症、弾力線維症、色素性黒子、表皮肥厚症、錯角化症、異常角化症、乳頭腫症、基底細胞の色素沈着過度、細胞異型、有糸分裂像、異常細胞間接着、高密度炎症性浸潤、及び扁平上皮細胞癌の低有病率。

30

#### 【0049】

表皮の異常増殖を特徴とする皮膚疾患又は障害の例には、限定されるものではないが、表皮の異常増殖が起こっていることを特徴とする状態、疾患又は障害が含まれ、限定されるものではないが、乳頭腫ウイルスに関する感染、ヒ素性角化症、レーザー - トレラー徵候、いぼ状ジスケラトーマ（W D）、小棘性束毛症（T S）、変異性紅斑角皮症（E K V）、胎児魚鱗癖（道化師様魚鱗癖）、指結節、皮膚メラノアカントーマ、汗孔角化症、扁平上皮細胞癌、融合性細網状乳頭腫症（C R P）、軟性纖維腫、皮角、カウデン病（多発性過誤腫症候群）、黒色丘疹性皮膚病（D P N）、表皮母斑症候群（E N S）、尋常性魚鱗癖、伝染性軟屬腫、結節性痒疹、及び黒色表皮肥厚症（A N）が挙げられる。

40

#### 【0050】

肺障害の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年4月23日出願の米国仮出願番号第 60/565,172号に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、肺高血圧症及び関連障害が挙げられる。肺高血圧症及び関連障害の例としては、限定されるものではないが、原発性肺高血圧症（P P H）；二次性肺高

50

血圧症（S P H）；家族性P P H；散発性P P H；前毛細血管性肺高血圧症；肺動脈高血圧症（P A H）；肺動脈高血圧症；特発性肺高血圧症；血栓性肺動脈症（T P A）；多因性肺動脈症；機能クラスI～IV肺高血圧症；並びに左心室機能障害、僧帽弁膜症、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄症、心筋症、縦隔纖維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞性疾患、膠原血管病(collagen vascular disease)、先天性心疾患、H I Vウイルス感染症、薬物及び毒素（フェンフルラミンなど）、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、睡眠呼吸障害、肺胞低換気障害、高地への慢性曝露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管形成異常、鎌形赤血球病、他の血液凝固障害、慢性血栓塞栓、結合組織疾患、狼瘡、住血吸虫症、サルコイドーシス、又は肺毛細血管腫症に、合併し、関連し、又は続発する肺高血圧症が挙げられる。

10

#### 【0051】

アスペスト関連障害の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年11月3日出願の米国出願番号第10/981,189号に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、中皮腫、アスペスト肺、悪性胸水、良性滲出性滲出(benign exudative effusion)、胸膜肥厚斑、胸膜石灰化、瀰漫性胸膜肥厚、円形無気肺、纖維塊、及び肺癌が挙げられる。

#### 【0052】

寄生虫性疾患の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年11月12日出願の米国仮出願番号第60/626,975号に記載されているものが含まれる。寄生虫性疾患としては、ヒト細胞内寄生体に起因する疾患及び障害が挙げられ、ヒト細胞内寄生体としては、例えば、限定されるものではないが、*P. falcifarum*、卵形マラリア原虫(*P. ovale*)、三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫(*P. malariae*)、*L. donovari*、小児リーシュマニア(*L. infantum*)、エチオピアリーシュマニア(*L. aethiopica*)、大形リーシュマニア(*L. major*)、熱帯リーシュマニア(*L. tropica*)、メキシコリーシュマニア(*L. mexicana*)、ブラジルリーシュマニア(*L. braziliensis*)、トキソプラズマ原虫(*T. Gondii*)、ネズミバベシア(*B. microti*)、*B. divergens*、大腸バランチジウム(*B. coli*)、コリネバクテリウムパルブム(*C. parvum*)、サイクロスボーラ(*C. cayetanensis*)、赤痢アメーバ(*E. histolytica*)、戦争イソスボーラ(*I. Belli*)、*S. mansoni* (*S. mansoni*)、ビルハルツ住血吸虫(*S. haematobium*)、トリパノソーマ属亜種(*Trypanosoma* ssp.)、トキソプラスマ属亜種(*Toxoplasma* ssp.)、及び回旋糸状虫(*O. volvulus*)が挙げられる。非ヒト細胞内寄生体（限定されるものではないが、ウシバベシア(*Babesia bovis*)、*Babesia canis*、*Babesia gibsoni*、*Besnoitia darlingi*、*Cytauxzoon felis*、アイメリア属亜種(*Eimeria* ssp.)、ハモンディア属亜種(*Hammondia* ssp.)、及びタイレリア属亜種(*Theileria* ssp.)など）に起因する他の疾患及び障害も包含される。具体的な例としては、限定されるものではないが、マラリア、バベシア症、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラスマ症、髄膜脳炎、角膜炎、アメーバ症、ランブル鞭毛虫症、クリプトスピリジウム症、イソスボーラ症、シクロスボーラ症、微胞子虫症、回虫症、鞭虫症、鉤虫症、糞線虫症、トキソカラ症、旋毛虫症、リンパ管フィラリア症、オンコセルカ症、フィラリア症、住血吸虫症、及び動物性住血吸虫類に起因する皮膚炎が挙げられる。

20

。

30

#### 【0053】

免疫不全障害の例には、限定されるものではないが、2004年12月1日出願の米国仮出願番号第60/631,870号に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、アデノシンデアミナーゼ欠損症、正常又は高Igを伴う抗体欠損症、毛細血管拡張症運動失調(ataxia-telangiectasia)、不全リンパ球症候群、一般変異型免疫不全、高IgMを伴うIg欠損症、Ig重鎖欠失、IgA欠損症、胸腺腫を伴う免疫不全、細網異形成症、ネゼロフ症候群、選択的IgGサブクラス欠損症、一過性乳児低ガンマグロブリン血症、ウィスコット・オールドリッヂ症候群、X連鎖無ガンマグロブリン血症、X連鎖重症複合型免疫不全が挙げられる。

40

#### 【0054】

50

C N S 障害の例には、限定されるものではないが、ともに引用により本明細書中に組み込まれている、2003年12月30日出願の米国仮出願番号第60/533,862号、及び第60/533,862号の優先権を主張する同時係属の米国非仮出願に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、他の神経免疫学的障害（トゥーレット症候群、せん妄(delerium)、又は短時間に起こる意識障害など）、及び他の中枢神経系機能障害の不在下で起こる健忘障害又は控え目な記憶機能障害(discreet memory impairments)が挙げられる。

#### 【 0 0 5 5 】

C N S 損傷及び関連症候群の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年11月23日出願の米国仮出願番号第60/630,599号に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、C N S 損傷／ダメージ及び関連症候群が挙げられ、限定されるものではないが、原発性脳損傷、二次性脳損傷、外傷性脳損傷、局所性脳損傷、瀰漫性軸索損傷、頭部損傷、振とう、脳振とう後症候群、脳挫傷及び裂傷、硬膜下血腫、表皮血腫、外傷後癲癇、慢性植物状態、完全S C I、不完全S C I、急性S C I、亜急性S C I、慢性S C I、脊髄中心部症候群、ブラウン・セカール症候群、脊髄前部症候群、脊髄円錐症候群、馬尾症候群、神経原性ショック、脊髄性ショック、意識水準変化、頭痛、恶心、嘔吐、記憶喪失、めまい、複視、視朦、情動不安定、睡眠障害、過敏性、集中力の低下、神経過敏、行動障害、認知障害、並びに痙攣が挙げられる。

10

20

#### 【 0 0 5 6 】

他の疾患又は障害としては、限定されるものではないが、ウイルス性疾患、遺伝病、アレルギー性疾患、及び自己免疫疾患が含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、H I V、肝炎、成人性呼吸窮迫症候群、骨吸収疾患、慢性肺炎症性疾患、皮膚炎、囊胞性纖維症、敗血性ショック、敗血症、内毒素性ショック、血行動態性ショック、敗血症症候群、虚血後再灌流損傷、髄膜炎、乾癬、纖維症、悪液質、移植片対宿主病、移植片拒絶、自己免疫疾患、リウマチ性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、癲病におけるE N L、放射線損傷、癌、喘息、又は高酸素による肺胞損傷が挙げられる。

30

#### 【 0 0 5 7 】

アテローム性動脈硬化症及び関連状態の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2000年12月11日出願の米国出願番号第09/734,460号に開示されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、アテローム性動脈硬化症に関連する、血管形成術、ステント留置術、アテローム切除術及び移植術などの血管介入後の再狭窄をはじめとするあらゆる種類の状態が挙げられる。心血管系及び腎臓系の疾患を含む本発明により、限定されるものではないが、腎血管形成術、経皮冠動脈介入（P C I）、経皮経管冠動脈形成術（P T C A）、頸動脈経皮経管血管形成術（P T A）、冠動脈バイパス移植術、ステント移植を用いた血管形成術、回腸動脈、大腿動脈又は膝窩動脈末梢の経皮経管介入、及び含浸人工移植片を用いた外科的介入などのあらゆる種類の血管介入が企図される。次の表は、処置が必要である可能性のある主要な全身動脈の一覧を示しており、それらは全て、本発明により企図される：

40

#### 【 0 0 5 8 】

【表1】

動脈	供給される体領域	
腋窩動脈	肩及び腋窩	
上腕動脈	上腕	
腕頭動脈	頭、首、及び腕	
腹腔動脈	左胃動脈、脾動脈、及び肝動脈に分かれる	10
総頸動脈	首	
総腸骨動脈	外腸骨動脈、及び内腸骨動脈に分かれる	
冠動脈	心臓	
大腿深動脈	大腿	
指動脈	指	
足背動脈	足	
外頸動脈	首及び頭外部	
外腸骨動脈	大腿動脈	20
大腿動脈	大腿	
胃動脈	胃	
肝動脈	肝臓、胆嚢、脾臓、及び十二指腸	
下腸間膜動脈	下行結腸、直腸、及び骨盤壁	
内頸動脈	首及び頭内部	
内腸骨動脈	直腸、膀胱、外性器、殿部筋、子宮、及び膣	
左胃動脈	食道及び胃	
正中仙骨動脈	仙骨	30
卵巣動脈	卵巣	
手掌弓動脈	手	
腓骨動脈	ふくらはぎ	
膝窩動脈	膝	
後脛骨動脈	ふくらはぎ	
肺動脈	肺	
橈骨動脈	前腕	
腎動脈	腎臓	
脾動脈	胃、脾臓、及び脾臓	
鎖骨下動脈	肩	
上腸間膜動脈	脾臓、小腸、上行結腸、及び横行結腸	
精巢動脈	精巢	
尺骨動脈	前腕	

睡眠障害及び関連症候群の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年4月1日出願の米国仮出願番号第60/559,261号に開示されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、いびき、睡眠無呼吸、不眠症、睡眠発作、不穏下肢症候群、夜驚症、夢遊歩行、夢遊飲食、及び慢性神経学的又は炎症状態に関連する睡眠障害が挙げられる。慢性神経学的又は炎症状態としては、限定されるものではないが、複合性局所疼痛症候群、慢性腰痛、筋骨格系疼痛、関節炎、神経根障害、癌関連疼痛、纖維筋痛症、慢性疲労症候群、内臓痛、膀胱疼痛、慢性膵炎、神経障害（糖尿病性、ヘルペス後、外傷性又は炎症性）、及び神経変性障害、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、運動緩徐；筋硬直；パーキンソン振戻；パーキンソン病様歩行；運動凍結；鬱病；長期記憶欠損、ルーピンスタンイン-テービ症候群（R T S）；認知症；姿勢不安定；運動低下障害；シヌクレイン障害；多系統萎縮症；線条体黒質変性症；オリーブ橋小脳萎縮症；シャイ・ドレーガー症候群；パーキンソン病の特徴を有する運動ニューロン疾患；レビー小体認知症；タウ病理障害；進行性核上性麻痺；大脳皮質基底核変性症；前頭側頭認知症；アミロイド病理障害；軽度認識障害；パーキンソニズムを呈するアルツハイマー病；ウイルソン病；ハレルフォルデン・スパツツ病；チェディック・東病；S C A - 3 脊髄小脳運動失調；X連鎖ジストニアパーキンソニズム；ブリオン病；多動性障害；舞踏病；舞踏病痙攣様運動；ジストニア振戻；筋萎縮性側索硬化症（A L S）；C N S 損傷、並びにミオクロヌスが挙げられる。

10

## 【0060】

20

異常血色素症及び関連障害の例には、限定されるものではないが、引用により本明細書中に組み込まれている、2004年12月2日出願の米国出願番号第11/004,736号に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが、異常血色素症、鎌状赤血球貧血、及びC D 3 4<sup>+</sup>細胞の分化に関連するその他の疾患が挙げられる。

## 【0061】

30

T N F 関連障害の例には、限定されるものではないが、ともに引用によりそのまま本明細書中に組み込まれている、WO 98/03502及びWO 98/54170に記載されているものが含まれる。具体的な例としては、限定されるものではないが：内毒素血症もしくは毒物ショック症候群；悪液質；成人性呼吸窮迫症候群；骨吸収疾患（関節炎など）；高カルシウム血症；移植片対宿主反応；大脳マラリア；炎症；腫瘍成長；慢性肺炎症性疾患；再灌流障害；心筋梗塞；卒中；循環性ショック；関節リウマチ；クローン病；H I V 感染及びエイズ；N F B 関連障害（関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症及び他の関節炎状態、敗血性ショック、セプチス(septis)、内毒素性ショック、移植片対宿主病、消耗症、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性ルpusエリトロマトシス(systemic lupus erythematosus)、癲病におけるE N L、H I V、エイズ、並びにエイズにおける日和見感染症など）；c A M P 関連障害（敗血性ショック、敗血症、内毒素性ショック、血行動態性ショック及び敗血症症候群、虚血後再灌流損傷、マラリア、マイコバクテリア感染、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、纖維症、悪液質、移植片拒絶、発癌もしくは癌性状態、喘息、自己免疫疾患、放射線損傷、並びに高酸素による肺胞損傷など）；ウイルス感染症（ヘルペスウイルスに起因するものなど）；ウイルス性結膜炎；又はアトピー性皮膚炎が挙げられる。

40

## 【0062】

50

4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグの用量は、治療、予防又は管理しようとする具体的な適応症；患者の年齢及び状態；並びに、もし用いるならば、用いる第2の活性薬剤の量などの因子によって異なる。一般に、4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグは、1日当たり約0.1mg～約500mgの量で用いてよく、従来の様式（例えば、治療、予防又は管理期間、毎日同じ量を投与する）によるか、周

期（例えば、1週間実施、1週間中止）によるか、あるいは治療、予防又は管理の間に増減する量により調整することができる。他の実施態様では、その用量は、約1mg～約300mg、約0.1mg～約150mg、約1mg～約200mg、約10mg～約100mg、約0.1mg～約50mg、約1mg～約50mg、約10mg～約50mg、約20mg～約30mg、又は約1mg～約20mgであり得る。

#### 【0063】

##### (4.3 第2の活性薬剤)

4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグは、本発明の方法及び組成物において、他の薬理学的に活性な化合物（「第2の活性薬剤」）と組み合わせることができる。ある組合せは、特定の疾患又は障害、及びそのような疾患又は障害に関連する状態及び症状の治療において相乗作用する可能性があると考えられる。4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグはまた、ある第2の活性薬剤に関連する有害作用を軽減するように働く場合もあり、逆の場合もそうである。

本発明の方法及び組成物においては、1種以上の第2の活性成分又は薬剤を用いることができる。第2の活性薬剤は、大分子（例えば、タンパク質）又は小分子（例えば、合成無機、有機金属、又は有機分子）であり得る。

#### 【0064】

大分子活性薬剤の例には、限定されるものではないが、造血増殖因子、サイトカイン、並びにモノクローナル及びポリクローナル抗体が含まれる。活性薬剤の具体的な例は、抗CD40モノクローナル抗体（例えば、SGN-40など）；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(histone deacetylase inhibitors)（例えば、SAHA及びLAQ 824など）；熱ショックタンパク質-90阻害剤（例えば、17-AAGなど）；インスリン様増殖因子-1受容体キナーゼ阻害剤；血管内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤（例えば、PTK787など）；インスリン増殖因子受容体阻害剤；リゾホスファチジン酸アシルトランスレラーゼ阻害剤(lysophosphatidic acid acyltransferase inhibitors)；IKBキナーゼ阻害剤；p38 MAPK阻害剤；EGFR阻害剤（例えば、ゲフィチニブ及びエルロチニブHCLなど）；HER-2抗体（例えば、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))及びペルツズマブ(Omnitarg(商標))など）；VEGFR抗体（例えば、ベバシズマブ(Avastin(商標))など）；VEGFR阻害剤（例えば、f1k-1特異的キナーゼ阻害剤、SU5416及びptk787/zk222584など）；PI3K阻害剤（例えば、ワートマニンなど）；C-Met阻害剤（例えば、PHA-665752など）；モノクローナル抗体（例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、トシツモマブ(Bexxar(登録商標))、エドレコロマブ(Panorex(登録商標))及びG250など）；並びに抗TNF-α抗体である。

本発明の化合物と組み合わせができる具体的な第2の活性化合物は、治療、予防又は管理しようとする具体的な適応症によって異なる。

#### 【0065】

例えば、癌の治療、予防又は管理のための、第2の活性薬剤としては、限定されるものではないが：セマキサニブ；シクロスボリン(cyclosporin)；エタネルセプト；ドキシサイクリン；ボルテゾミブ；アシビシン；アクラルビシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン(ambomycin)酢酸アメタントロン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスピラギナーゼ；アスペルリン(asperlin)；アザシチジン；アゼテパ(azetepa)；アゾトマイシン(azotomycin)；バチマスター；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビサントレン；ビスナフィドジメシレート(bisnafide dimesylate)；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン(carubicin hydrochloride)；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ；クロラムブシル；シロレマイシン(cirolemycin)；シスプラチン；クラドリビン；クリスナトールメシレート；シ

10

20

30

40

50

クロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルビシン；デシタбин；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキソルビシン；塩酸ドキソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオニ酸ドロモスタノロン；ドゥアゾマイシン(duazomycin)；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン(elsamitracin)；エンロプラチン；エンプロマート；エビプロピジン；塩酸エビルビシン；エルブルゾール(erbulozole)；塩酸エソルビシン(esorubicin hydrochloride)；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン(etoprine)；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタбин；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタбин；塩酸ゲムシタбин；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルビシン；イフオスファミド；イルモホシン；イプロプラチン；イリノテカン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲステロール；メルファラン；メノガリル；メルカブトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン(mitocarcin)；ミトクロミン(mitocromin)；ミトジリン(mitogillin)；ミトマルシン(mitomalcin)；マイトイマイシン；ミトスペル(mitosper)；ミトーテン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペグアスパラガーゼ；ペリオマイシン(peliomycin)；ペンタムスチン(pentamustine)；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；ブリカマイシン；ブロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン(prednimustine)；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スバルホサートナトリウム(sparfosate sodium)；スバルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン(talisomycin)；テコガランナトリウム；タキソテール；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィリン.temoporfin)；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン(thiamiprime)；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン(trestolone acetate)；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツブロゾール；ウラシルマスター；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンプラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン(vinepidine sulfate)；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンロイロシン(vinleurosine sulfate)；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン(vinrosidine sulfate)；硫酸ビンゾリジン(vinzolidine sulfate)；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；及び塩酸ゾルビシンが挙げられる。

## 【0066】

他の第2の薬剤としては、限定されるものではないが：20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>；5-エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アシリフルベン；アデシペノール(adecyphenol)；アドゼレシン；アルデスロイキン；A L L - T K拮抗薬；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス(amidox)；アミフォスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス(antarelix)；抗背側化形態形成タンパク質-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；抗新生物薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィジコリン；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節因子；アプリン酸；アラ-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン(asulacrine)；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1(axinastatin 1)；アキ

10

20

30

40

50

シナスタチン 2 (axinastatin 2) ; アキシナスタチン 3 (axinastatin 3) ; アザセトロン ;  
 アザトキシン (azatoxin) ; アザチロシン ; バッカチンIII誘導体 ; バラノール (balanol) ;  
 バチマstattt ; B C R / A B L 拮抗薬 ; ベンゾクロリンス (benzochlorins) ; ベンゾイ  
 ルスタウロスボリン ; ラクタム誘導体 ; -アレチン (beta-alethine) ; ベタクラマイシン B  
 (betaclamycin B) ; ベツリン酸 ; b F G F 阻害剤 ; ピカルタミド ; ピサントレン ; ピ  
 スアジリジニルスペルミン (bisaziridinylspermine) ; ピスナフィド ; ピストラテン A (bi  
 stratene A) ; ビゼレシン ; ブレフラート (breflate) ; プロピリミン ; ブドチタン ; ブチ  
 オニンスルホキシミン ; カルシポトリオール ; カルホスチン C ; カンプトセシン誘導体 ;  
 カペシタピン ; カルボキサミド - アミノ - トリアゾール ; カルボキシアミドトリアゾール  
 ; CaRest M3 ; CARN 700 ; 軟骨由来阻害剤 ; カルゼレシン ; カゼインキナーゼ阻害剤 ( I  
 C O S ) ; カスタノスペルミン ; セクロピン B ; セトロレリクス ; クロルルンス (chlorin  
 s) ; クロロキノキサリンスルホンアミド ; シカプロスト ; シス - ポルフィリン ; クラドリ  
 ビン ; クロミフェン類似体 ; クロトリマゾール ; コリスマイシン A (collismycin A) ; コ  
 リスマイシン B (collismycin B) ; コンプレタスタチン A 4 ; コンプレタスタチン類似体  
 ; コナゲニン ; クランベシジン 8 1 6 ; クリストナール ; クリプトフィシン 8 ; クリプト  
 フィシン A 誘導体 ; キュラシン A ; シクロペンタントラキノン ; シクロプラタム (cyclo  
 platam) ; シペマイシン (cypemycin) ; シタラビンオクホスファート ; 細胞溶解因子 ; シト  
 スタチン (cytostatin) ; ダクリキシマブ (dacliximab) ; デシタбин ; デヒドロジデムニン  
 B (dehydroademnin B) ; デスロレリン ; デキサメタゾン ; デキシホスファミド (dexifosf  
 amide) ; デクスラゾキサン ; デクスペラパミル ; ジアジクォン ; ジデムニン B (didemnin  
 B) ; ジドキス (didox) ; ジエチルノルスペルミン ; ジヒドロ - 5 - アザシチジン ; ジヒドロタ  
 キソール , 9 - ; ジオキサマイシン (dioxamycin) ; ジフェニルスピロムスチン ; ドセタキ  
 セル ; ドコサノール ; ドラセトロン ; ドキシフルリジン ; ドキソルビシン ; ドロロキシフ  
 ェン ; ドロナビノール ; デュオカルマイシン SA ; エブセレン ; エコムスチン ; エデルホ  
 シン ; エドレコロマブ ; エフロルニチン ; エレメン ; エミテフル ; エピルビシン ; エブリ  
 ステリド ; エストラムスチン類似体 ; エストロゲン作用薬 ; エストロゲン拮抗薬 ; エタニ  
 ダゾール ; リン酸エトポシド ; エキセメスタン ; ファドロゾール ; ファザラビン ; フェン  
 レチニド ; フィルグラスチム ; フィナステリド ; フラボピリドール ; フレゼラスチン ; フ  
 ルアステロン (fluasterone) ; フルダラビン ; 塩酸フルオロダウノルニシン (fluorodaunor  
 unicin hydrochloride) ; ホルフェニメクス ; ホルメスタン ; ホストリエシン ; ホテムス  
 チン ; ガドリニウムテキサフィリン ; 硝酸ガリウム ; ガロシタピン ; ガニレリクス ; ゼラ  
 チナーゼ阻害剤 ; ゲムシタピン ; グルタチオン阻害剤 ; ヘプスルファム (hepsulfam) ; ヘ  
 レグリン ; ヘキサメチレンビスアセトアミド ; ヒペリシン ; イバンドロン酸 ; イダルビシ  
 ン ; イドキシフェン ; イドラマントン ; イルモホシン ; イロマstattt ; イマチニブ (GI  
 eevec (登録商標)) ; イミキモド ; 免疫賦活ペプチド ; インスリン様増殖因子 - 1 受容  
 体阻害剤 ; インターフェロン作用薬 ; インターフェロン ; インターロイキン ; イオベング  
 アン ; ヨードドキソルビシン ; イポメアノール , 4 - ; イロプラクト (iroplact) ; イルソグ  
 ラジン ; イソベンガゾール (isobengazole) ; イソホモハリコンドリン B (isohomohalicon  
 drin B) ; イタセトロン ; ジャスプラキノリド ; カハラリド F (kahalalide F) ; ラメラリン  
 - N トリアセテート ; ランレオチド ; レイナマイシン ; レノグラスチム ; 硫酸レンチナ  
 ン ; レプトルスタチン (leptolstatin) ; レトロゾール ; 白血病阻害因子 ; 白血球 インタ  
 フェロン ; ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロン ; ロイプロレリン ; レバミゾ  
 ソール ; リアロゾール ; 直鎖ポリアミン類似体 ; 親油性二糖類ペプチド ; 親油性白金化合物  
 ; リソックリンアミド 7 (lissoclinamide 7) ; ロバプラチン ; ロンブリシン ; ロメトレキ  
 ソール ; ロニダミン ; ロソキサントロン ; ロキソリビン ; ルルトテカン (lurtotecan) ; ル  
 テチウムテキサフィリン ; リソフィリン (lysofylline) ; 細胞溶解性ペプチド ; マイタン  
 シン ; マンノスタチン A ; マリマstattt ; マソプロコール ; マスピン ; マトリライシン  
 阻害剤 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 ; メノガリル ; メルバロン (merbarone  
 ) ; メテレリン ; メチオニナーゼ ; メトクロプラミド ; M I F 阻害剤 ; ミフェプリストン  
 ; ミルテホシン ; ミリモスチム ; ミトグアゾン ; ミトラクトール ; マイトマイシン類似体  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

; ミトナフィド(mitonafide) ; ミトトキシン(mitotoxin) 繊維芽細胞増殖因子 - サポリン  
; ミトキサントロン ; モファロテン ; モルグラモスチム; エルビタックス, ヒト絨毛性ゴナ  
ドトロフィン(human chorionic gonadotrophin) ; モノホスホリル脂質 A + ミオバクテリ  
ウム細胞壁 s k (myobacterium cell wall sk) ; モピダモール ; マスター抗癌剤 ; ミカ  
ペルオキシド B (mycaperoxide B) ; マイコバクテリア細胞壁抽出物 ; ミリアポロン(myria  
porone) ; N - アセチルジナリン ; N - 置換ベンズアミド ; ナファレリン ; ナグレスチブ(10  
nagrestip) ; ナロキソン + ペンタゾシン ; ナパビン(napavin) ; ナフテルピン(naphterpin  
) ; ナルトグラスチム ; ネダプラチン ; ネモルビシン(nemorubicin) ; ネリドロン酸 ; ニル  
タミド ; ニサマイシン(nisamycin) ; 一酸化窒素モジュレーター ; ニトロキシド抗酸化薬  
; ニトルリン(nitrullyn) ; オブリメルセン (Genasense (登録商標)) ; O<sup>6</sup> - ベンジル  
グアニン ; オクトレオチド ; オキセノン(okicenone) ; オリゴヌクレオチド ; オナブリス  
トン ; オンダンセトロン ; オンダンセトロン ; オラシン(oracin) ; 経口サイトカインイン  
デューサー ; オルマプラチン ; オサテロン ; オキサリプラチン ; オキサウノマイシン(oxa  
unomycin) ; パクリタキセル ; パクリタキセル類似体 ; パクリタキセル誘導体 ; パラウア  
ミン(palauamine) ; パルミトイールリゾキシン ; パミドロン酸 ; パナキシトリオール ; パノ  
ミフェン ; パラバクチン(parabactin) ; パゼリップチン ; ペグアスバラガーゼ ; ペルデシン  
; ペントサン多硫酸ナトリウム ; ペントスタチン ; ペントロゾール(pentrozole) ; ペルフル  
ブロン ; ペルホスファミド ; ペリリルアルコール ; フェナジノマイシン ; 酢酸フェニル  
; ホスファター阻害剤 ; ピシバニール ; 塩酸ピロカルピン ; ピラルビシン ; ピリトレキ  
シム ; プラセチン A (placetin A) ; プラセチン B (placetin B) ; プラスミノゲン活性化因  
子阻害剤 ; 白金錯体 ; 白金化合物 ; 白金 - トリアミン錯体 ; ポルフィマーナトリウム ; ポ  
ルフィロマイシン ; ブレドニゾン ; プロピル ビス - アクリドン ; プロスタグランジン J  
2 ; プロテアソーム阻害剤 ; プロtein A 系免疫モジュレーター ; プロtein キナーゼ C (20  
阻害剤 ; プロtein キナーゼ C 阻害剤 , 微細藻類 ; プロtein チロシンホスファター阻  
害剤 ; プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤 ; ブルプリン類 ; ピラゾロアクリジン ;  
ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート ; r a f 拮抗薬 ; ラルチ  
トレキセド ; ラモセトロン ; r a s ファルネシルタンパク質トランスフェラー阻害剤 ;  
r a s 阻害剤 ; r a s - G A P 阻害剤 ; 脱メチル化レティリプチン ; エチドロン酸レニウ  
ム(Re 186) ; リゾキシン ; リボザイム ; R II レチンアミド ; ロヒツキン(rohitukine) ; 口  
ムルチド ; ロキニメクス ; ルビギノン B 1 (rubiginone B1) ; ルボキシル(ruboxy1) ; サフ  
インゴール ; サイントピン(saintopin) ; SarCNU ; サルコフィトール A ; サルグラモスチ  
ム ; S d i 1 模倣薬 ; セムスチン ; 老化誘導阻害剤 1 (senescence derived inhibitor 1)  
; センスオリゴヌクレオチド ; シグナル変換阻害剤 ; シゾフィラン ; ソブゾキサン ; ボロ  
カブタートナトリウム ; フェニル酢酸ナトリウム ; ソルベロール(solverol) ; ソマトメジ  
ン結合タンパク質 ; ソネルミン ; スバルホス酸 ; スピカマイシン D ; スピロムスチン ; ス  
プレノペンチン(splenopentin) ; スポンギスタチン 1 (spongistatin 1) ; スクアラミン ;  
スチピアミド(stipiamide) ; ストロメリシン阻害剤 ; スルフィノシン(sulfinosine) ; 超  
活性血管作用性小腸ペプチド拮抗薬 ; スラジスタ(suradista) ; スラミン ; スワインソニ  
ン ; タリムスチン ; タモキシフェンメチオダイド ; タウロムスチン ; タザロテン ; テコガ  
ランナトリウム ; テガフル ; テルラピリリウム (tellurapyrylium) ; テロメラーゼ阻  
害剤 ; テモポルフィン ; テニポシド ; テトラクロロデカオキシド ; テトラゾミン(tetrazo  
mine) ; タリプラスチン(thaliblastine) ; チオコラリン(thiocoraline) ; トロンボポエチ  
ン ; トロンボポエチン模倣薬 ; サイマルファシン ; チモポエチン受容体作用薬 ; チモトリ  
ナン ; 甲状腺刺激ホルモン ; スズエチルエチオプルプリン(tin ethyl etiopurpurin) ; チ  
ラバザミン ; 二塩化チタノセン ; トブセンチン(topsentin) ; トレミフェン ; 翻訳阻害剤  
; トレチノイン ; トリアセチルウリジン ; トリシリビン ; トリメトレキサート ; トリプト  
レリン ; トロピセトロン ; ツロステリド ; チロシンキナーゼ阻害剤 ; チルホスチン ; U B  
C 阻害剤 ; ウベニメクス ; 尿生殖洞由来増殖阻害因子 ; ウロキナーゼ受容体拮抗薬 ; バブ  
レオチド ; バリオリン B (variolin B) ; ベラレソール ; ベラミン(veramine) ; ベルジンス  
(verdins) ; ベルテボルフィン ; ビノレルビン ; ビンキサルチン ; バイタクシン ; ボロゾ  
50

ール；ザノテロン(zanoterone)；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマーが挙げられる。

#### 【0067】

具体的な第2の活性薬剤としては、限定されるものではないが、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、多発性骨髄腫細胞におけるアポトーシス誘導物質（例えば、TRAILなど）、スタチン、セマキサニブ、シクロスボリン(cyclosporin)、エタネルセプト、ドキシサイクリン、ボルテゾミブ、オブリメルセン(Genasense(登録商標))、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン(Decadron(登録商標))、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチナム、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート(Arisa(登録商標))、タキソール、タキソール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、CPT-11、インターフェロン、ペグ化インターフェロン（例えば、PEG INTRON-A）、カペシタビン、シスプラチナム、チオテバ、フルダラビン、カルボプラチン、リボソーム化ダウノルビシン、シタラビン、ドキセタキソール(doxetaxol)、パシリタキセル(pacilitaxel)、ビンプラスチナム、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロナート(palmitronate)、ビアキシン、ブルファン、ブレドニゾン、ビスホスフォネート、三酸化ヒ素、ビンクリスチナム、ドキソルビシン(Doxil(登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、リン酸エストラムスチナトリウム(Emcyt(登録商標))、スリンダック、及びエトポシドが挙げられる。  
10

#### 【0068】

同様に、治療、予防又は管理しようとする適応症に応じた具体的な第2の薬剤の例は、全てがそのまま本明細書中に組み込まれている、次の参考文献で見つけることができる：米国特許第6,281,230号及び同第5,635,517号；米国出願番号第10/411,649号、同第10/483,213号、同第10/411,656号、同第10/693,794号、同第10/699,154号、及び同第10/981,189号；並びに米国仮出願番号第60/554,923号、同第60/565,172号、同第60/626,975号、同第60/630,599号、同第60/631,870号、及び同第60/533,862号。  
20

#### 【0069】

疼痛の治療、予防及び／又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、疼痛を治療又は予防するために用いられる、抗鬱薬、抗痙攣薬、抗高血圧薬、抗不安薬、カルシウムチャネル遮断薬、筋弛緩薬、非麻薬性鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、抗炎症薬、COX-2阻害剤、免疫調節薬、-アドレナリン受容体作用薬又は拮抗薬、免疫抑制薬、コルチコステロイド、高圧酸素、ケタミン、他の麻酔薬、NMDA拮抗薬などの従来の治療用物質、及び例えば、Physician's Desk Reference(2003)に見られる他の治療用物質が挙げられる。具体的な例としては、限定されるものではないが、アセチルサリチル酸(Aspirin(登録商標))、セレコキシブ(Celebrex(登録商標))、Enbrel(登録商標)、ケタミン、ガバペンチン(Neurontin(登録商標))、フェニトイン(Dilantin(登録商標))、カルバマゼピン(Tegretol(登録商標))、オキシカルバゼピン(Trileptal(登録商標))、バルプロ酸(Depakene(登録商標))、硫酸モルヒネ、ヒドロモルホン、ブレドニゾン、グリセオフルビン、ペントニウム(pentonium)、アレンドロネート、ジフェンヒドラミド(dyphenhydramide)、グアネチジン、ケトロラック(Acular(登録商標))、チロカルシトニン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、クロニジン(Catapress(登録商標))、ブレチリウム、ケタンセリン、レセルピン、ドロペリドール、アトロピン、フェントラミン、ブピバカイン、リドカイン、アセトアミノフェン、ノルトリプチリン(Pamelor(登録商標))、アミトリプチリン(Elavil(登録商標))、イミプラミン(Tofranil(登録商標))、ドキセピン(Sinequan(登録商標))、クロミプラミン(Anafranil(登録商標))、フルオキセチン(Prozac(登録商標))、セルトラリン(Zoloft(登録商標))、ネファゾドン(Serzone(登録商標))、ベンラファキシン(Effexor(登録商標))、トラゾドン(Desyrel(登録商標))、ブプロピオン(Wellbutrin(登録商標))、メキシレチン、ニフェジピン、プロプラノロール、ト  
30  
40  
50

ラマドール、ラモトリジン、ジコノチド、ケタミン、デキストロメトルファン、ベンゾジアゼピン、パクロフェン、チザニジン、及びフェノキシベンザミンが挙げられる。

#### 【0070】

M D 及び関連症候群の治療、予防及び／又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、ステロイド、光線増感剤、インテグリン、抗酸化薬、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、ニュートロトロフィック因子(neurotrophic factor)、血管新生調節因子、抗VEGF抗体、プロスタグラシン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症化合物もしくは抗血管形成化合物、又はその組合せが挙げられる。具体的な例としては、限定されるものではないが、ベルテボルフィン、ブルリチニン(purlytin)、血管抑制ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2、ペントキシフィリン、スズエチオブルプリン(tin etiopurpurin)、モテキサフィンルテチウム(motexafin lutetium)、9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16,17-1-メチルエチリジンビス(オキシ)プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、ラタノプロスト(米国特許第6,225,348号を参照されたい)、テトラサイクリン及びその誘導体、リファマイシン及びその誘導体、マクロライド、メトロニダゾール(米国特許第6,218,369号及び同第6,015,803号)、ゲニステイン、ゲニスチン、6'-O-Malゲニスチン、6'-O-Acゲニスチン、ダイゼイン、ダイジン、6'-O-Malダイジン、6'-O-Acダイジン、グリシテイン、グリシチン、6'-O-Malグリシチン、ビオカニンA、ホルモノネチン(米国特許第6,001,368号)、トリアムシノロンアセトミド(triamcinolone acetomide)、デキサメタゾン(米国特許第5,770,589号)、サリドマイド、グルタチオン(米国特許第5,632,984号)、塩基性纖維芽細胞増殖因子(bFGF)、トランスフォーミング増殖因子b(TGF-b)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、プラスミノゲン活性化因子タイプ2(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、Miravant、及びRETISERTインプラント(Bausch & Lomb)が挙げられる。上記で引用した参考文献は全て、引用によりそのまま本明細書中に組み込まれている。

#### 【0071】

皮膚疾患の治療、予防及び／又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、角質溶解剤、レチノイド、-ヒドロキシ酸、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、及び免疫調節薬が挙げられる。具体的な例としては、限定されるものではないが、5-フルオロウラシル、マソプロコール、トリクロロ酢酸、サリチル酸、乳酸、乳酸アンモニウム、尿素、トレチノイン、イソトレチノイン、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、コルチコステロイド、トランスレチノイン酸及びコラーゲン(ヒト胎盤コラーゲン、動物胎盤コラーゲン、Dermalogen、AlloDerm、Fascia、Cymetra、Autologen、Zyderm、Zyplast、Resoplast、及びIsolagenなど)が挙げられる。

#### 【0072】

肺高血圧及び関連障害の治療、予防及び／又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、抗凝固薬、利尿薬、強心配糖体、カルシウムチャネル遮断薬、血管拡張薬、プロスタサイクリン類似体、エンドセリン拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、PDE V阻害剤)、エンドペプチダーゼ阻害剤、高脂血症治療薬、トロンボキサン阻害剤、及び肺動脈圧を低下させることが分かっている他の治療用物質が挙げられる。具体的な例としては、限定されるものではないが、ワルファリン(Coumadin(登録商標))、利尿薬、強心配糖体、ジゴキシン-酸素、ジルチアゼム、ニフェジピン、血管拡張薬(プロスタサイクリン(例えば、プロスタグラシンI<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)、エポプロステノール(EPO、Floran(登録商標))、トレプロスチニル(Remodulin(登録商標))、一酸化窒素(NO)、ボセンタン(Tracleer(登録商標))、アムロジピン、エポプロステノール(Floran(登録商標))、トレプロスチニル(Remodulin(登録商標))、プロスタサイクリン、タadalafil(Cialis(登録商標))、シンバスタチン(Zocor(登録商標))、オマバトリラト(Vanlev(登録商標))、イルベサルタン(Avapro(登録商標))、プラバスタチン(Pravachol(登録商標))、ジゴキシン、L

- アルギニン、イロプロスト、ベタプロスト(betaprost)、及びシルデナフィル(Viagra(登録商標))など)が挙げられる。

【0073】

アスベスト関連障害の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、アントラサイクリン、白金、アルキル化剤、オブリメルセン(Genасense(登録商標))、シスプラチナム、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、タキソテール、イリノテカン、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソーム化ダウノルビシン、シタラビン、ドキセタキソール(doxetaxol)、パシリタキセル(pacilitaxel)、ビンプラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロナート(palmitronate)、ビアキシン、ブスルファン、ブレドニゾン、ビスホスフォネート、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドキソルビシン(Doxil(登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ヒアルロニダーゼ、マイトイマイシンC、メパクリン、チオテパ、テトラサイクリン、及びゲムシタビンが挙げられる。

【0074】

寄生虫性疾患の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、クロロキン、キニーネ、キニジン、ピリメタミン、スルファジアジン、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、メフロキン、ハロファントリル、ブリマキン、ヒドロキシクロロキン、プログアニル、アトバコン、アジスロマイシン、スラミン、ペンタミジン、メラルソプロール、ニフルチモクス、ベンズニダゾール、アムホテリンB、五価アンチモン化合物(例えば、ナトリウムスチボグルクロナート(sodium stibogluconate))、インターフェレオン(interferon gamma)、イトラコナゾール、死んだプロマスチゴートとBCGの組合せ、ロイコボリン、コルチコステロイド、スルホンアミド、スピラマイシン、IgG(血清学)、トリメトプリム、及びスルファメトキサゾールが挙げられる。

【0075】

免疫不全障害の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが：抗生物質(治療用又は予防用)(限定されるものではないが、アンピシリン、テトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン、ストレプトマイシン、カナマイシン、及びエリスロマイシンなど)；抗ウイルス薬(限定されるものではないが、アマンタジン、リマンタジン、アシクロビル、及びリバビリンなど)；免疫グロブリン；血漿；免疫増強薬(限定されるものではないが、レバミゾール(levamisole)及びイソブリノシンなど)；生物製剤(限定されるものではないが、グロブリン、伝達因子、インターロイキン、及びインターフェロンなど)；ホルモン(限定されるものではないが、胸腺など)；並びに他の免疫薬(限定されるものではないが、B細胞刺激因子(例えば、BAFF/B1yS)、サイトカイン(例えば、IL-2、IL-4、及びIL-5)、増殖因子(例えば、TGF-)、抗体(例えば、抗CD40及びIgM)、非メチル化CpGモチーフを含むオリゴヌクレオチド(例えば、TCGTCGTTTGTCTGTTTGTCTGTT)、及びワクチン(例えば、ウイルス及び腫瘍ペプチドワクチン)など)が挙げられる。

【0076】

CNS障害の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが：ドーパミン作用薬又は拮抗薬(限定されるものではないが、レボドパ、L-DOPA、コカイン、-メチル-チロシン、レセルビン、テトラベナジン、ベンゾトロピン(benzotropine)、パルギリン、フェノドルパムメシレート(fenadolpam mesylate)、カベルゴリン、二塩酸プラミペキソール、ロピノロール(ropinorole)、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドパ、メシル酸ペルゴリド、Sinemet CR、及びSymmetrelなど)；MAO阻害剤(限定されるものではないが、イプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン、及びイソカルボキサジドなど)；COMT阻害剤(限定されるものではないが、トルカポン、及びエンタカポンなど)；コリンエステラーゼ阻害剤(限定さ

10

20

30

30

40

50

れるものではないが、フィゾスチグミンサリクラート(physostigmine salicylate)、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化メオスチグミン(meostigmine bromide)、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニム(ambenonium chloride)、塩化工ドロホニウム、タクリン、塩化プラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エンドロフォニウム(endrophonium)、ピリドスチグミン、及びデメカリウムなど) ; 抗炎症薬(限定されるものではないが、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダック、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラック、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスボリン、アザチオブリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダック、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラック、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニールブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジレウトン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトレキサート、コルヒチン、アロブリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズプロマロン又はベタメタソン、並びに他のグルココルチコイドなど) ; 並びに制吐薬(限定されるものではないが、メトクロプロミド(metoclopramide)、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン(acetylleucine monoethanolamine)、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモブリド、ブクリジン、クレボブリド、シクリジン、ジメンヒドリネット、ジフェニドール(diphenidol)、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオブロペラジン、トロピセトロン、及びそれらの混合物など)が挙げられる。

## 【0077】

CNS損傷及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、免疫調節薬、免疫抑制薬、抗高血圧薬、抗痙攣薬、纖維素溶解薬、抗血小板薬、抗精神病薬、抗鬱薬、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、アマンタジン、並びにCNS損傷/ダメージ及び関連症候群を有する患者に用いられる他の公知の又は従来の薬剤が挙げられる。具体的な例としては、限定されるものではないが:ステロイド(例えば、グルココルチコイド(限定されるものではないが、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、及びベタメタソンなど)) ; 抗炎症薬(限定されるものではないが、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダック、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラック、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Rho-D免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスボリン、アザチオブリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダック、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラック、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニールブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジレウトン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトレキサート、コルヒチン、アロブリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、及びベンズプロマロン

10

20

30

40

50

を含む) ; cAMP類似体(限定されるものではないが、db-cAMPを含む) ; メチルフェニデート薬(1-トレオ-メチルフェニデート、d-トレオ-メチルフェニデート、dL-トレオ-メチルフェニデート、L-エリトロ-メチルフェニデート、d-エリトロ-メチルフェニデート、dL-エリトロ-メチルフェニデート、及びそれらの混合物を含む)を含む薬剤; 並びに利尿薬(限定されるものではないが、マンニトール、フロセミド、グリセロール、及び尿素など)が挙げられる。

#### 【0078】

睡眠障害及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが、三環系抗鬱薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗癲癇薬(ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、レビチルアセタム(levitiracetam)、トピラメート)、アンチアリートミック薬(antiarrhythmic agent)、ナトリウムチャネル遮断薬、選択的炎症性メディエーター阻害剤、オピオイド薬、二次免疫調節化合物、複合薬、及び睡眠療法に用いられる他の公知の又は従来の薬剤が挙げられる。具体的な例としては、限定されるものではないが、ニューロンティン、オキシコンチン、モルヒネ、トピラメート、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、カルバマゼピン、レボドパ、L-DOPA、コカイン、-メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン(benzotropine)、パルギリン、フェノドルパムメシレート(fenadolpam mesylate)、カベルゴリン、二塩酸プラミペキソール、ロピノロール(ropinorole)、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドパ、メシル酸ペルゴリド、シネメットCR、シンメトレル、イプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン、イソカルボキサジド、トルカポン、エンタカポン、フィゾスチグミンサリクレート(physostigmine salicilate)、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化ネオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニム(ambenonium chloride)、塩化エドロホニウム、タクリン、塩化プラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エンドロホニウム(endrophonium)、ピリドスチグミン、デメカリウム、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダック、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラック、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、RH<sub>0</sub>-D免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスボリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダック、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラック、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニールブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アバゾン、ジレウトン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキサート、コルヒチン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ベタメタソン及び他のグルココルチコイド、メトクロプロミド(metoclopramide)、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン(acetyl-L-eucine monoethanolamine)、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモブリド、ブクリジン、クレボブリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、並びにこれらの混合物が挙げられる。

#### 【0079】

異常血色素症及び関連障害の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが：インターロイキン(IL-2(組換えIL-1

10

20

30

40

50

I (「rIL-2」)及びカナリア痘IL-2を含む)、IL-10、IL-12、及びIL-18など);インターフェロン(インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン-n1、インターフェロン-n3、インターフェロン-Ia、及びインターフェロン-Ibなど);及びG-CSF;ヒドロキシ尿素;酪酸塩、又は酪酸誘導体;亜酸化窒素;HEMOXIN(商標)(NIPRISAN(商標));米国特許第5,800,819号を参照されたい);Gardosチャネル拮抗薬(クロトリマゾール及びトリアリールメタン誘導体など);デフェロキサミン;プロテインC;並びに血液、又は代用血液(Hemospan(商標)又はHemospan(商標)PS(Sangart)など)の輸注が挙げられる。

## 【0080】

4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグと第2の活性薬剤の患者への投与は、同一又は異なる投与経路により同時に又は連続的に行うことができる。特定の活性薬剤に使用される特定の投与経路の適切性は、活性薬剤自体(例えば、その活性薬剤が、血流に入る前に分解されることなく、経口投与することができるかどうか)、及び治療されている疾患によって決まる。本発明の化合物に好ましい投与経路は経口経路である。本発明の第2の活性薬剤又は成分に好ましい投与経路は、当業者には公知である。例えば、Physicians' Desk Reference (1755-1760, 56版, 2002)を参照されたい。

## 【0081】

本発明の一実施態様において、第2の活性薬剤は、静脈内又は皮下に、1日1回又は2回、約1~約1000mg、約5~約500mg、約10~約350mg、又は約50~約200mgの量で投与される。第2の活性薬剤の具体的な量は、用いられる具体的な薬剤、治療又は管理されている疾患の種類、疾患の重篤度及び病期、並びに本発明の化合物の量及び患者へ同時に投与される任意選択のさらなる活性薬剤の量によって決まる。

## 【0082】

本明細書中の他の場所で記述したように、本発明は、従来の治療(限定されるものではないが、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物療法、及び免疫療法を含む)に関連する有害作用又は望ましくない効果を軽減、治療及び/又は予防する方法を包含する。本発明の化合物と他の有効成分は、従来の治療に関連する有害作用の発生前、発生中、発生後に患者に投与することができる。

## 【0083】

## (4.4 サイクル治療)

ある実施態様では、本発明の予防薬又は治療薬は患者へ周期的に投与される。サイクル治療は、活性薬剤の一定期間の投与、続いて一定期間の休止、及びこの連續投与の反復を含む。サイクル治療は、1種類以上の治療法に対する耐性の発現を減少させ、1種類以上の治療法の副作用を回避又は低減し、かつ/又は治療の有効性を改善し得る。

## 【0084】

従って、本発明の具体的な一実施態様では、本発明の化合物は、約1又は2週間の休止期間を含む4~6週間のサイクルで、単一用量又は分割用量で毎日投与される。本発明は、さらに投薬サイクルの頻度、回数、及び期間の増加を可能にする。従って、本発明の別の具体的な実施態様は、本発明の化合物を単独で投与する際に一般的なサイクルよりも多いサイクルで投与することを包含する。本発明のさらに別の具体的な実施態様では、本発明の化合物は、第2の有効成分が同様に投与されていない患者において、一般に用量を制限する毒性をもたらすであろう、さらに多くのサイクルの間投与される。

## 【0085】

一実施態様では、本発明の化合物は、1日当たり約0.1mg~約500mgの用量で毎日、3週間又は4週間継続的に投与され、その後に1週間又は2週間の中止期間が続く。他の実施態様では、用量は約1mg~約300mg、約0.1mg~約150mg、約1mg~約200mg、約10mg~約100mg、約0.1mg~約50mg、約1mg~約50mg、約10mg~約50mg、約20mg~約30mg、又は約1mg~約20mgであってよく、その後に中断期間が続く。

10

20

30

40

50

## 【0086】

本発明の一実施態様では、4~6週間のサイクルの間、本発明の化合物と第2の有効成分が経口投与され、本発明の化合物の投与は第2の有効成分よりも30~60分前に行われる。本発明の別の実施態様では、本発明の化合物と第2の有効成分の組合せがサイクルごとに約90分にわたり静脈内注射により投与される。

一般に、組み合わせ治療が患者へ投与される期間のサイクルの数は、約1~約24サイクルであり、より一般的には約2~約16サイクル、及びさらにより一般的には約4~約3サイクルである。

## 【0087】

## (4.5 医薬組成物及び投与形)

10

医薬組成物は、個々の単位投与形の調製に用いられ得る。本発明の医薬組成物及び投与形は、本発明の化合物、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグを含む。本発明の医薬組成物及び投与形は、さらに1種類以上の賦形剤を含み得る。

また、本発明の医薬組成物及び投与形は1種類以上のさらなる有効成分を含み得る。最適な第2の有効成分、又はさらなる有効成分の例は、上記第4.3節に開示されている。

## 【0088】

20

本発明の単位投与形は、患者への経口、粘膜(例えば、鼻腔、舌下、口腔、又は直腸)、非経口(例えば、皮下、静脈内、ボーラス注射、筋肉内、又は動脈内)、局所(例えば、点眼薬又はその他の眼科用製剤)、経皮あるいは経皮膚投与に適している。投与形の例としては、限定されるものではないが、錠剤；カプレット；カプセル剤、例えば軟ゼラチンカプセル剤；カシェ剤；トローチ剤；ロゼンジ剤；分散剤；坐剤；散剤；エアゾール(例えば、鼻腔用スプレー又は吸入器)；ゲル；患者への経口又は粘膜投与に適した液体投与形(懸濁液(例えば、水性もしくは非水性液体懸濁液、水中油型エマルジョン、又は油中水型液体エマルジョン)、溶液、及びエリキシル剤を含む)；患者への非経口投与に適した液体投与形；局所投与に適した点眼薬又はその他の眼科用製剤；並びに再構成して患者への非経口投与に適した液体投与形をもたらし得る滅菌固体(例えば、結晶質又は非晶質固体)が挙げられる。

## 【0089】

30

本発明の投与形の組成物、形状、及び種類は、一般にそれらの用途によって変わる。例えば、疾患の急性期治療に用いられる投与形は、その投与形の含む1種類以上の有効成分を、同じ疾患の慢性治療に用いる投与形よりも多量に含みうる。同様に、非経口投与形は、その投与形の含む1種類以上の有効成分を、同じ疾患を治療するために用いる経口投与形よりも少量含みうる。本発明に包含される具体的な投与形が相互に異なるこれら及び他の方法は、当業者には容易に明らかである。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (18版, Mack Publishing, Easton PA (1990))を参照されたい。

## 【0090】

40

典型的な医薬組成物及び投与形は、1種類以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は薬学分野の当業者に周知であり、好適な賦形剤の限定されない例が本明細書に記載されている。特定の賦形剤が医薬組成物又は投与形への組み込みに適しているかどうかは、限定されるものではないが、投与形が患者へ投与される方法をはじめとする、当技術分野で公知の種々の要因によって決まる。例えば、錠剤などの経口投与形は、非経口投与形での使用に適していない賦形剤を含みうる。特定の賦形剤の適合性も、投与形中の特定の有効成分によって決まる。例えば、ある有効成分の分解は、ラクトースなどの一部の賦形剤によって、又は水と接触した際に加速しうる。第一級アミン又は第二級アミンを含む有効成分は、かかる分解の加速の影響を受けやすい。従って、本発明は、もし存在しても、ラクトース及び他の単糖又は二糖類を少ししか含まない医薬組成物及び投与形を包含する。本明細書において用語「ラクトースフリー」とは、もし存在しても、存在するラクトースの量が有効成分の分解速度を実質的に増加させるには不十分であることを意味する。

## 【0091】

50

本発明のラクトースフリー組成物は、当技術分野で周知であり、例えば米国薬局方 (U.S. Pharmacopeia (USP)) 25-NF20 (2002) に記載される賦形剤を含み得る。一般に、ラクトースフリー組成物は、製薬上相溶性の、かつ医薬として許容し得る量の有効成分、結合剤 / 増量剤、及び滑沢剤を含む。好ましいラクトースフリー投与形は、有効成分、微晶質セルロース、プレゼラチン化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

#### 【0092】

水はある種の化合物の分解を促進し得るので、本発明は有効成分を含む無水医薬組成物及び投与形をさらに包含する。例えば、薬学分野では、有効期間又は製剤の安定性などの特徴を経時的に判定するために長期保存をシミュレートする手段として水の添加 ( 例えば 5% ) が広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensen の著書 「Drug Stability: Principles & Practice」(2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80) を参照されたい。実質的に、水及び熱が、ある種の化合物の分解を促進する。従って、水分及び / 又は湿度は、製剤の製造、取り扱い、包装、保存、発送及び使用中によく遭遇するので、製剤への水の影響は大きな意義があり得る。

10

#### 【0093】

本発明の無水医薬組成物及び投与形は、無水成分又は低水分含有成分、及び低水分条件又は低湿度条件を用いて調製することができる。ラクトース及び第一級アミン又は第二級アミンを含む少なくとも 1 種類の有効成分を含む医薬組成物及び投与形は、もし製造、包装、及び / 又は保存中に、水分及び / 又は湿度との相当な接触が予期されるならば、無水であることが好ましい。

20

#### 【0094】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製され、保存されるべきである。それ故に、無水組成物は、水との接触を防ぐことが知られている材料を、好適な処方キットに含められ得るように用いて包装されることが好ましい。好適な包装の例としては、限定されるものではないが、密封されたホイル、プラスチック、単位用量容器 ( 例えば、バイアル )、プリスター包装、及びストリップ包装が挙げられる。

#### 【0095】

本発明は、有効成分の分解する速度を低下させる 1 種類以上の化合物を含む医薬組成物及び投与形をさらに包含する。かかる化合物 ( 本明細書において「安定剤」と呼ばれる ) は、限定されるものではないが、アスコルビン酸などの抗酸化薬、pH バッファー、又は塩バッファーが挙げられる。

30

#### 【0096】

賦形剤の量及び種類のように、投与形中の有効成分の量及び特定の種類は、限定されるものではないが、患者へ投与される経路などの要因によって異なりうる。しかしながら、本発明の典型的な投与形は、本発明の化合物を約 0.10 ~ 約 500mg の量で含む。典型的な投与形は、本発明の化合物を約 0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450、又は 500mg の量で含む。

#### 【0097】

典型的な投与形は、第 2 の有効成分を 1 ~ 約 1000mg、約 5 ~ 約 500mg、約 10 ~ 約 350mg、又は約 50 ~ 約 200mg の量で含む。当然、第 2 の活性薬剤の具体的な量は、用いる具体的な薬剤、治療又は管理される癌の種類、並びに本発明の化合物の量及び患者へ同時に投与される任意選択のさらなる活性薬剤の量によって決まる。

40

#### 【0098】

##### ( 4 . 5 . 1 経口投与形 )

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、個別の投与形、例えば、限定されるものではないが、錠剤 ( 例えば、チュアブル錠 )、カプレット、カプセル剤、及び液体 ( 例えば、フレーバーシロップ ) として提示され得る。かかる投与形には所定の量の有効成分が含まれ、当業者に周知の薬学的方法により調製することができる。一般に、「Remington 's Pharmaceutical Sciences」(18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)) を参照されたい。

50

## 【0099】

本発明の典型的な経口投与形は、従来の医薬配合技術に従って、完全な混合物中の有効成分を少なくとも1種類の賦形剤と混合することにより調製される。賦形剤は、投与に望ましい製剤の形態に応じて幅広い種類の形態をとり得る。例えば、経口液又はエアゾール投与形において好適な賦形剤としては、限定されるものではないが、水、グリコール、オイル、アルコール、香味剤、保存料、及び着色剤が挙げられる。固体経口投与形（例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、及びカプレット）において好適な賦形剤の例としては、限定されるものではないが、デンプン、糖、微晶質セルロース、希釈液、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤が挙げられる。

## 【0100】

10

その投与の容易さのため、錠剤及びカプセル剤は固体賦形剤が使用される最も有利な経口投与単位形を表す。必要に応じて、錠剤は標準的な水性又は非水性技術によりコートしてよい。かかる投与形は、いかなる薬学の方法によっても調製され得る。一般に、医薬組成物及び投与形は、液体担体、微粉化された固体担体、又はその両方と均一かつ緊密に混合し、その後、必要であれば生成物を所望の形態へ成形することにより調製される。

## 【0101】

例えば、錠剤は、圧縮又は型成形により調製され得る。圧縮錠は、好適な機械で、自由流動性形態の有効成分（場合によっては賦形剤と混合した散剤又は顆粒剤など）を圧縮することにより調製され得る。型成形された錠剤は、好適な機械で、不活性液体希釈液で湿らせた粉末の化合物の混合物を成形することにより作製することができる。

20

## 【0102】

本発明の経口投与形に使用できる賦形剤の例としては、限定されるものではないが、結合剤、增量剤、崩壊剤、及び滑沢剤が挙げられる。医薬組成物及び投与形において好適な結合剤としては、限定されるものではないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又はその他のデンプン、ゼラチン、天然ゴム及び合成ゴム、例えば、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、その他のアルギン酸塩、粉末のトラガカントガム、グーガム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、プレゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、（例えば、2208番、2906番、2910番）、微晶質セルロース、並びにそれらの混合物が挙げられる。

30

## 【0103】

微晶質セルロースの好適な形態としては、限定されるものではないが、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC社，American Viscose Division, Avicel Sales, ペンシルバニア州Marcus Hookから入手可能）として販売されている材料、及びそれらの混合物が挙げられる。具体的な結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。好適な無水賦形剤もしくは添加剤又は低水分賦形剤もしくは添加剤としては、AVICEL-PH-103（商標）及びデンプン1500 LMが挙げられる。

40

## 【0104】

本明細書に開示される医薬組成物及び投与形において好適な增量剤の例としては、限定されるものではないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒剤又は散剤）、微晶質セルロース、粉末のセルロース、デキストラート(dextrates)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、プレゼラチン化デンプン、及びそれらの混合物が挙げられる。本発明の医薬組成物中の結合剤又は增量剤は、一般に医薬組成物又は投与形の約50～約99重量パーセント含まれる。

## 【0105】

崩壊剤は、水性環境に触れると崩壊する錠剤を得るために本発明の組成物中で用いられている。過剰な量の崩壊剤を含む錠剤は、保存中に崩壊する可能性があるが、一方で崩壊剤を含む量が少なすぎる錠剤は、所望の条件下で所望の速度で崩壊しない可能性がある。

50

従って、有効成分の放出を有害に変えない、多すぎず、少なすぎない、十分な量の崩壊剤を用いて本発明の固体経口投与形を形成するべきである。用いる崩壊剤の量は製剤の種類に基づいて変化し、当業者が容易に識別できる。典型的な医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、好ましくは約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

#### 【0106】

本発明の医薬組成物及び投与形で用いられ得る崩壊剤としては、限定されるものではないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、その他のデンプン類、プレゼラチン化デンプン、その他のデンプン類、粘土、その他のアルギン類、その他のセルロース類、ガム、及びそれらの混合物が挙げられる。10

#### 【0107】

本発明の医薬組成物及び投与形で用いられ得る滑沢剤としては、限定されるものではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルラウレート(ethyl laurate)、寒天、並びにそれらの混合物が挙げられる。さらなる滑沢剤としては、例えば、シロイドシリカゲル(AEROSIL200、メリーランド州BaltimoreのW.R. Grace社製造)、合成シリカの凝集エアゾール（テキサス州PianoのDegussa社発売）、CAB-O-SIL（マサチューセッツ州BostonのCabot社販売の発熱性二酸化ケイ素生成物）、及びそれらの混合物が挙げられる。少しでも用いる場合、滑沢剤は、一般に滑沢剤の組み込まれている医薬組成物又は投与形の約1重量パーセント未満の量で用いられる。20

本発明の好ましい固体経口投与形は、本発明の化合物、無水ラクトース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及びゼラチンを含む。

#### 【0108】

##### (4.5.2 遅延放出投与形)

本発明の有効成分は、制御放出手段か又は当業者に周知の送達装置により投与することができる。例としては、限定されるものではないが、米国特許第3,845,770号；同第3,916,899号；同第3,536,809号；同第3,598,123号；及び同第4,008,719号、同第5,674,533号、同第5,059,595号、同第5,591,767号、同第5,120,548号、同第5,073,543号、同第5,639,476号、同第5,354,556号、及び同第5,733,566号に記載されているものが挙げられ、その各々は引用により本明細書中に組み込まれている。かかる投与形を用いて、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リボソーム、ミクロスフェア、又はそれらの組合せを用いて1種類以上の有効成分の徐放又は制御放出をもたらし、様々な割合で所望の放出プロフィールを得ることができる。当業者に公知の好適な制御放出製剤は、本明細書に記載のものを含めて、本発明の有効成分とともに使用するために容易に選択できる。従って、本発明は、経口投与に適した単位投与形、例えば、限定されるものではないが、制御放出に適合した錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、及びカプレットを包含する。3040

#### 【0109】

全ての制御放出医薬品は、放出制御されない対応薬が達成するものよりも薬物治療を改善するという共通の目的を有する。理想的には、薬物療法において最適に設計された制御放出製剤の使用は、最低限の時間で最低限の製剤原料を状態の治癒又は制御のために用いることを特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物活性の長期化、投薬頻度の減少、及び患者の服薬率の増加が挙げられる。さらに、制御放出製剤を用いて、作用の発現の時間又はその他の特徴（薬物の血中濃度など）に影響を及ぼすことができ、従って副作用（例えば、有害作用）の発生に影響を及ぼすことができる。50

## 【0110】

大部分の制御放出製剤は、最初に所望の治療効果を即座にもたらす量の薬物（有効成分）を放出し、このレベルの治療又は予防効果を維持するために残りの量を長期間にわたって徐々に、かつ継続的に放出するように設計されている。この一定レベルの薬物を体内で維持するために、薬物は、代謝されて身体から排出される薬物の量を補う速度で投与形から放出されねばならない。有効成分の制御放出は、限定されるものではないが、pH、温度、酵素、水、又はその他の物理的条件もしくは化合物をはじめとする、様々な条件に刺激され得る。

## 【0111】

## (4.5.3 非経口投与形)

10

非経口投与形は、限定されるものではないが、皮下、静脈内（ボーラス注射を含む）、筋肉内、及び動脈内をはじめとする様々な経路により患者へ投与することができる。それらの投与は一般に汚染物質に対する患者の自然防御を迂回するので、非経口投与形は滅菌されているか、又は患者への投与の前に滅菌できることが好ましい。非経口投与形の例としては、限定されるものではないが、注射の準備の整っている溶液、医薬として許容し得る注射用ビヒクルに溶解又は懸濁する準備の整っている乾燥製品、注射の準備の整っている懸濁液、及びエマルジョンが挙げられる。

## 【0112】

20

本発明の非経口投与形を得るために用いることのできる好適なビヒクルは当業者に周知である。例としては、限定されるものではないが、注射水 U S P；水性ビヒクル（限定されるものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンガー液など）；水混和性ビヒクル（限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレンギリコール、及びポリプロピレンギリコールなど）；並びに非水性ビヒクル（限定されるものではないが、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなど）が挙げられる。

## 【0113】

30

本明細書に開示される1種類以上の有効成分の溶解度を増加させる化合物も本発明の非経口投与形に組み込むことができる。例えば、シクロデキストリン及びその誘導体を用いて、本発明の免疫調節化合物及びその誘導体の溶解度を増加させることができる。例えば、引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第5,134,127号を参照されたい。

## 【0114】

30

## (4.5.4 局所及び粘膜投与形)

本発明の局所及び粘膜投与形としては、限定されるものではないが、スプレー、エアゾール、溶液、エマルジョン、懸濁液、点眼薬又はその他の眼科用製剤、あるいは当業者に公知のその他の形態が挙げられる。例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」(16版及び18版, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990));並びに「Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms」(4版, Lea & Febiger, Philadelphia (1985))を参照されたい。口腔内の粘膜組織を治療するために適した投与形は、マウスウォッシュ又は経口ゲルとして処方され得る。

40

## 【0115】

本発明に包含される局所及び粘膜投与形を得るために用いることのできる好適な賦形剤（例えば、担体及び希釈液）並びにその他の材料は、薬学分野の当業者に周知であり、所定の医薬組成物又は投与形を適用する特定の組織によって決まる。その事実を考慮して、典型的な賦形剤としては、限定されるものではないが、無毒であり、医薬として許容し得る溶液、エマルジョン又はゲルを形成する、水、アセトン、エタノール、エチレンギリコール、プロピレンギリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びそれらの混合物が挙げられる。湿潤剤又は保湿剤も、必要に応じて医薬組成物及び投与形に添加してよい。かかる付加的な成分の例は当技術分野で周知である。例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」(16版及び18版, M

50

ack Publishing, Easton PA (1980 & 1990))を参照されたい。

【0116】

医薬組成物又は投与形のpHも、1種類以上の有効成分の送達を改善するために調整される。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張力を調整して送達を改善することができる。また、ステアリン酸などの化合物を医薬組成物又は投与形に添加して、送達を改善するために1種類以上の有効成分の親水性又は親油性を有利に変えることができる。この点で、ステアリン酸は、製剤の脂質ビヒクルとして、乳化剤又は界面活性剤として、及び送達促進剤又は浸透促進剤として役立ち得る。有効成分の入った、異なる塩、水和物又は溶媒和物を用いて得られる組成物の特性をさらに調整してもよい。

【0117】

(4.5.5 キット)

一般に、本発明の有効成分は、同時に又は同じ投与経路で患者へ投与されないことが好ましい。従って、本発明は、医師が使用する際に、患者への適当な量の有効成分の投与を単純化することのできるキットを包含する。

【0118】

本発明の典型的なキットは、本発明の化合物の投与形を含む。本発明に包含されるキットは、付加的な有効成分、例えばオブリメルセン (Genasense (登録商標))、メルファラン、G-CSF、GM-CSF、EPO、トポテカン、ダカルバジン、イリノテカン、タキソテール、IFN、COX-2阻害剤、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、IL2、IL8、IL18、Ara-C、ビノレルビン、イソトレチノイン、13シス-レチノイン酸、又はそれらの薬理活性のある変異体又は誘導体、あるいはそれらの組合せをさらに含み得る。付加的な有効成分の例としては、限定されるものではないが、本明細書に開示されるものが挙げられる（例えば、第4.3節を参照されたい。）。

本発明のキットは、有効成分を投与するために用いられる装置をさらに含む。かかる装置の例としては、限定されるものではないが、シリンジ、点滴バッグ、パッチ、及び吸入器が挙げられる。

【0119】

本発明のキットは、移植用の細胞又は血液、並びに1種類以上の有効成分を投与するために用いられ得る、医薬として許容し得るビヒクルをさらに含む。例えば、有効成分が非経口投与のために再構成する必要のある固体形態で提供される場合、キットは、有効成分を溶かして非経口投与に適した粒子を含まない滅菌溶液を形成することのできる好適なビヒクルの密封容器を含み得る。医薬として許容し得るビヒクルの例としては、限定されるものではないが、注射水USP；水性ビヒクル（限定されるものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンガー液など）；水混和性ビヒクル（限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなど）；並びに非水性ビヒクル（限定されるものではないが、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなど）が挙げられる。

【実施例】

【0120】

(5.実施例)

次の限定されない実施例により本発明のある実施態様を例示する。

【0121】

(5.1 4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの立体異性体の合成)

4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの立体異性体は、次のスキームにより調製することができる：

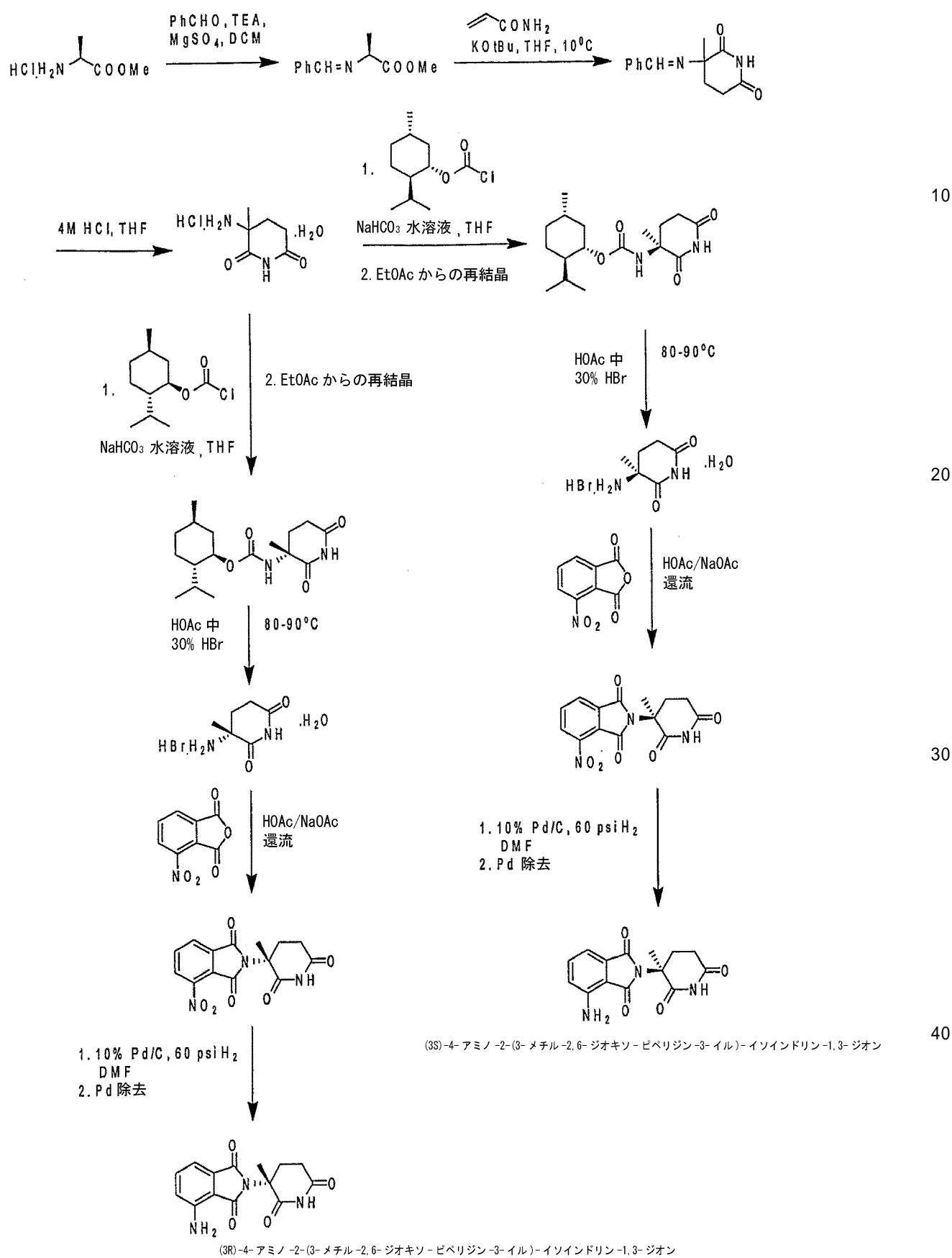
10

20

30

40

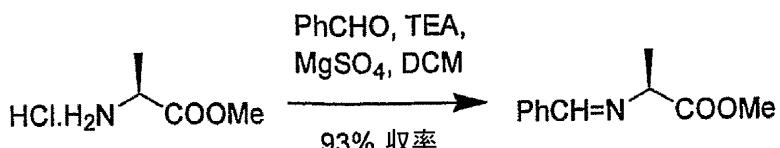
【化7】



【0122】

(5.1.1 2-(ベンジリデンアミノ)-プロピオン酸メチルエステル)

【化8】

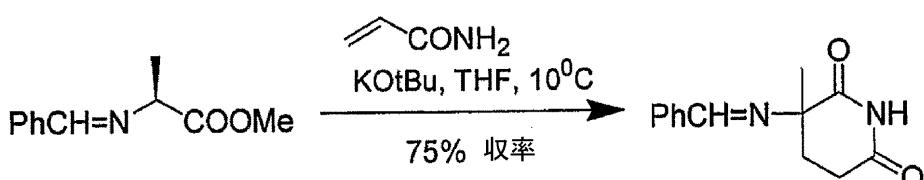


ジクロロメタン (DCM, 1,250mL) 中の、L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (125.0 g, 895mmol) 及び硫酸マグネシウム (75.0g) のスラリーに、TEA (150mL, 1,076mmol) を10分かけて添加し、続いて、ベンズアルデヒド (91.0mL, 895mmol) の添加を10分かけてを行った。この反応物を室温にて一晩攪拌し、濾過し、固体をDCM (250mL) で洗浄した。このDCM溶液を水 (3×500mL) で洗浄し、濃縮して、褐色のオイルとして159.9gの生成物 (93% 粗収率)を得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.32 (s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 4.12-4.21 (q, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.53 (d, 3H).

【0123】

(5.1.2 3-(ベンジリデンアミノ)-3-メチルピペリジン-2,6-ジオン)

【化9】



THF (1,250mL) 中の、2-(ベンジリデンアミノ)-プロピオン酸メチルエステル (62.1g, 325mmol) 及びアクリルアミド (34.7g, 488mmol) の溶液に、KOtBu (40.2 g, 95% 純度, 341mmol) を25分かけて分割して添加し、その間、反応温度を5より低く維持した。KOtBu 添加後、反応混合物をさらに15分間0にて攪拌した。次いで、固体NH<sub>4</sub>Cl (20.0g, 341mmol) を分割して添加し、この混合物をさらに5分間0にて攪拌した。得られた混合物を氷冷水 (1,250mL) でクエンチし、濃縮して、約1.3Lの留出液を除去した。この反応混合物を濾過し、固体を水 (3×310mL) で洗浄した。生成物を45にて一晩真空乾燥させ、白色の固体として55.8gの生成物 (75% 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.34-7.84 (m, 5H), 2.03-2.77 (m, 4H), 1.43 (s, 3H).

【0124】

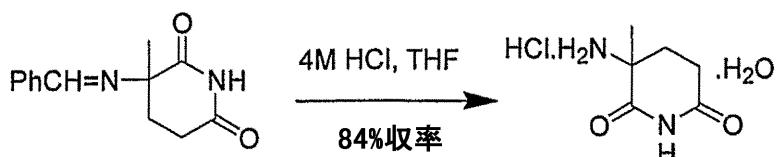
(5.1.3 塩酸3-アミノ-3-メチルピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩一水和物)

10

20

30

## 【化10】



10

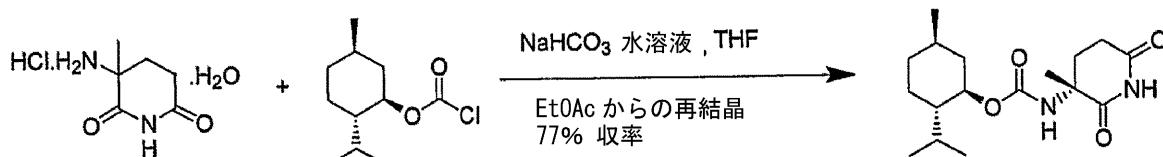
T H F (520mL) 中の、3 - (ベンジリデンアミノ) - 3 - メチルピペリジン - 2 , 6 - ジオン (52.0g, 226mmol) の溶液に、4 M H C l 水溶液 (68.0mL, 272mmol) を滴加し、その間、反応温度を3~10 ℃に維持した。この混合物を室温まで加温し、室温にてさらに3時間攪拌した。真空濾過により固体を集め、T H F (2 × 100mL) で洗浄した。生成物を50 ℃にて一晩真空乾燥させ、類白色固体として38.2gの生成物 (84% 収率)を得た。  
m.p. 292-294 ℃。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11.27 (s, 1H), 8.87 (s, 3H), 2.58-2.87 (m, 2H), 2.08-2.33 (m, 2H), 1.54 (s, 3H). C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>0.95H<sub>2</sub>Oの理論値: C, 36.82; H, 6.64; N, 14.31. 測定値: C, 37.25; H, 6.52; N, 13.82.

20

## 【0125】

(5 . 1 . 4 (3R) - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシリエステル)

## 【化11】



30

水(30mL)とT H F (30mL)の混合物中の3 - アミノ - 3 - メチルピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸一水和物(5.68g, 28.9mmol)のスラリーに、(-) - クロロギ酸メンチル(6.4mL, 29.8mmol)を0 ℃にて添加した。得られた反応混合物に、固体N a H C O<sub>3</sub> (10.1g, 120.0 mmol)を5分かけて少しづつ添加し、その間、反応温度を0~5 ℃に維持した。N a H C O<sub>3</sub> 添加後、混合物を0 ℃にて1時間、室温にてさらに5時間攪拌した後、さらなる(-) - クロロギ酸メンチル(2.0mL, 9.3mmol)を添加した。このスラリーを室温にて一晩攪拌し、水(30mL)でクエンチし、濃縮して、約30mLの留出液を除去した。次いで、この混合物を濾過し、固体を水(3 × 15mL)及びヘキサン(3 × 15mL)洗浄した。粗生成物を風乾させた後、E t O A c (20mL)とともに30分間還流した。その後、混合物を0 ℃に冷却し、0 ℃にて30分間攪拌した。濾過により固体を集め、手早く冷E t O A c (20mL)ですすいだ。生成物を40 ℃にて一晩真空乾燥させ、3.60gの白色の結晶性物質(单一異性体変換によって77% 収率)を得た。  
m.p. 175-177 ℃。H P L C (Waters Nova-Pak C18カラム, 3.9 × 150mm, 4 μ m, 40/60 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 210nm) : 11.95分(> 99.0%)。キラルH P L C (Daicel ChiralPak ADカラム, 4.6 × 250mm, 15/85 IPA/ヘキサン, 1.0mL/分, 210nm) : 9.53分(> 99.0% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 2.42-2.75 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 5H), 0.70-1.09 (m, 13H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 174.39, 172.37, 154.79, 73.03, 54.46, 46.81, 41.17, 33.77, 30.91, 29.22, 29.08, 25.44, 22.91, 22.13, 21.91, 20.60, 16.14. C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の理論値: C, 62.94; H, 8.70; N, 8.64. 測定値: C, 62.84; H, 8.69; N,

40

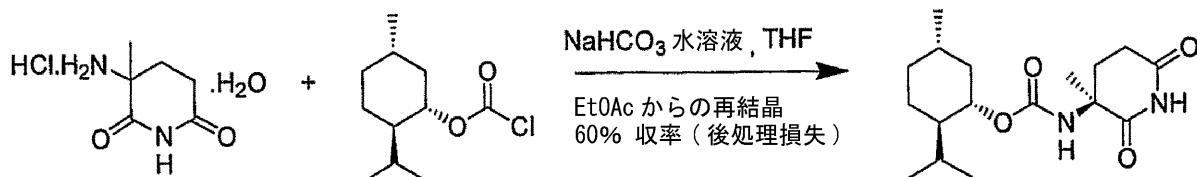
50

8.52.

## 【0126】

(5.1.5 (3S)- (3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - カルバミン酸 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリエステル)

## 【化12】



10

(3S)- (3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - カルバミン酸 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリエステルを、(3R)- (3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - カルバミン酸 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリエステルの合成に用いたものと実質的に同じ手法を用いて合成した。生成物は白色の結晶性固体であった。m.p. 170-172。HPLC (Waters Nova-Pak C18カラム, 3.9 × 150mm, 4 μm, 40/60 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 210nm) : 12.0 20分 (> 99.0%)。キラルHPLC (Daicel ChiralPak ADカラム, 4.6 × 250mm, 15/85 IPA/ヘキサン, 1.0mL/分, 210nm) : 7.88分 (> 99.0% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 2.42-2.75 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 5H), 0.70-1.07 (m, 13H)。<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 174.39, 172.36, 154.80, 73.03, 54.46, 46.81, 41.17, 33.77, 30.91, 29.22, 29.09, 25.44, 22.91, 22.13, 21.91, 20.60, 16.13. C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の理論値: C, 62.94; H, 8.70; N, 8.64. 測定値: C, 62.69; H, 8.70; N, 8.54.

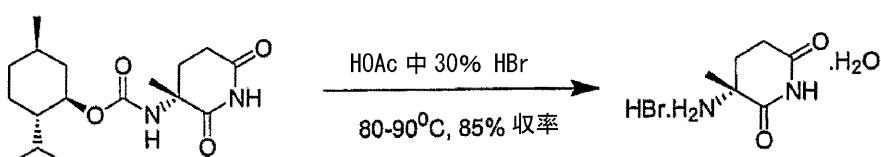
## 【0127】

(5.1.6 (3R)-3-アミノ-3-メチルピペリジン-2,6-ジオン臭化水素酸-水和物)

## 【化13】

20

30



50mLの3N RBFに(3R)- (3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - カルバミン酸 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリエステル(3.13g, 9.6mmol)及びHOAc(31.0mL)中30%HBrを加えた。この混合物をゆっくりと90~100℃に加熱した後、同じ温度範囲内で6時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、室温にて30分間攪拌した。固体を真空濾過により集め、HOAc(3 × 10mL)及びEtOAc(3 × 10mL)で洗浄した。生成物を45℃にて一晩真空乾燥させ、白色の結晶性固体として2.0gの生成物(85%收率)を得た。m.p. 305-307。キラルHPLC (Regis ChiroSil CH SCAカラム, 4.6 × 150mm, 70/30 EtOH/0.02% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 210nm) : 3.71分 (> 99.5% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.30 (s, 1H), 8.63 (s, 3H), 2.51-2.89 (m, 2H), 2.04-2.30 (m, 2H), 1.54 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 172.58, 171.67, 54.72, 28.31, 27.60, 20.66. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>Oの理論値: C, 29.89; H, 5.44; N, 11.62. 測定値: C, 30.01; H, 5.20; N, 11.49.

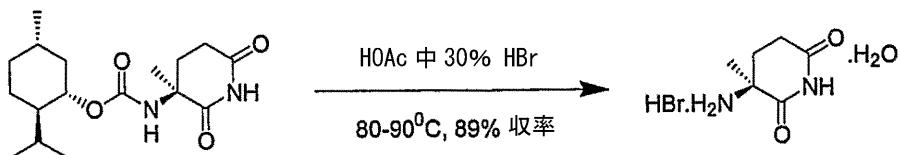
## 【0128】

40

50

(5.1.7 (3S)-3-アミノ-3-メチルピペリジン-2,6-ジオン臭化水素酸一水和物)

## 【化14】



10

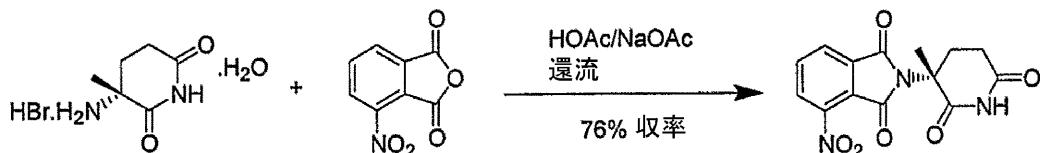
(3S)-3-アミノ-3-メチルピペリジン-2,6-ジオン臭化水素酸一水和物を、臭化水素酸(3R)-3-アミノ-3-メチルピペリジン-2,6-ジオン一水和物の合成に用いたものと実質的に同じ手法を用いて合成した。生成物は白色の結晶性固体であった。m.p. 305-307。キラルHPLC (Regis ChiroSil CH SCAカラム, 4.6×150mm, 70/30 EtOH/0.02% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 210nm) : 4.71分(>99.5% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.31 (s, 1H), 8.62 (s, 3H), 2.51-2.89 (m, 2H), 2.04-2.29 (m, 2H), 1.54 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 172.58, 171.67, 54.71, 28.31, 27.60, 20.66. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>Oの理論値: C, 29.89; H, 5.44; N, 11.62. 測定値: C, 30.04; H, 5.28; N, 11.57.

## 【0129】

20

(5.1.8 (3R)-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ニトロ-イソインドール-1,3-ジオン)

## 【化15】



30

## 【0130】

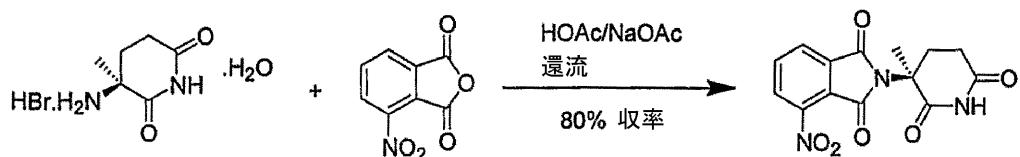
HOAc (31mL)中の、3-ニトロタル酸無水物(1.49g, 7.7mmol)、(3R)-3-アミノ-3-メチルピペリジン-2,6-ジオン臭化水素酸一水和物(1.56g, 6.2mmol)、及びNaOAc (0.66g, 8.0mmol)の混合物を24時間還流した。この溶液を、攪拌しないで、室温に冷却し、室温にてさらに30分間放置した。真空濾過により固体を集め、HOAc (15mL)、水(2×15mL)、及びMTBE (2×15mL)で洗浄し、45にて一晩真空乾燥させ、類白色固体として1.24gの生成物を得た。濾液とHOAc洗液を合わせ、ほぼ乾固まで濃縮した。水(30mL)及びMTBE(30mL)を添加し、混合物を室温にて2時間しっかり攪拌した。濾過により固体を集め、水(2×15mL)及びMTBE(2×15mL)で洗浄し、45にて一晩真空乾燥させ、類白色の物質として0.25gのさらなる生成物を得た。この試験での全収率は76%であった。HPLC (Waters Nova-Pak C18カラム, 3.9×150mm, 4 μm, 35/65 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 210nm) : 2.85分(>99.5%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.07 (s, 1H), 8.04-8.31 (m, 3H), 2.52-2.64 (m, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.89 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 172.23, 171.73, 165.90, 163.32, 144.19, 136.44, 133.05, 128.50, 126.78, 122.26, 59.22, 28.87, 28.50, 21.05.

40

## 【0131】

(5.1.9 (3S)-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ニトロ-イソインドール-1,3-ジオン)

## 【化16】

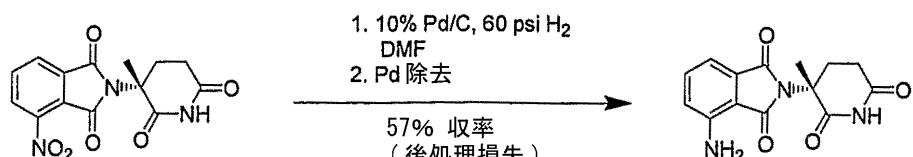


H O A c (31mL)中の、3 - ニトロフタル酸無水物(1.49g, 7.7mmol)、(3S) - 3 - アミノ - 3 - メチルピペリジン - 2 , 6 - ジオン臭化水素酸一水和物(1.56g, 6.2mmol)、及びN a O A c (0.66g, 8.0mmol)の混合物を24時間還流した。次いで、この混合物を、しつかり攪拌しながら室温に冷却し、室温にてさらに30分間攪拌を続けた。真空濾過により固体を集め、H O A c (15mL)、水(2×15mL)、及びM T B E (2×15mL)で洗浄し、45にて一晩真空乾燥させ、類白色固体として1.43gの生成物を得た。濾液とH O A c 洗液を合わせ、ほぼ乾固まで濃縮した。水(30mL)及びM T B E (30mL)を添加し、混合物を室温にて2時間しつかり攪拌した。濾過により固体を集め、水(2×15mL)及びM T B E (2×10mL)で洗浄し、45にて一晩真空乾燥させ、類白色の物質として0.15gのさらなる生成物を得た。この試験での全収率は80%であった。H P L C (Waters Nova-Pak C18カラム, 3.9×150mm, 4 μm, 35/65 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 210nm) : 2.85分(96.5%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.07 (s, 1H), 8.04-8.31 (m, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.88-2.08 (m, 4H).

## 【0132】

(5 . 1 . 1 0 (3R) - 4 - アミノ - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン)

## 【化17】



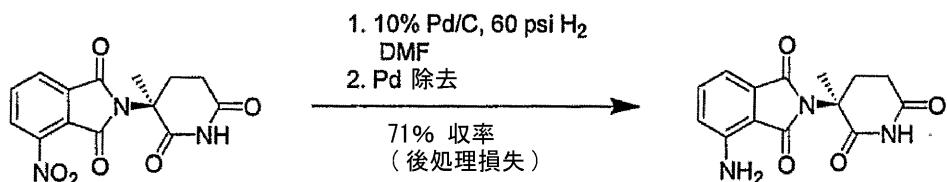
D M F (22mL)中の、(3R) - 2 - (3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロ - イソインドール - 1 , 3 - ジオン(1.12g, 3.5mmol)及び10% P d / C (140mg)のスラリーを、60 p s i H<sub>2</sub>で室温にて19時間水素化した。この混合物をセライトベッドで濾過し、そのセライトベッドをD M F (2×6mL)で洗浄した。濾液を炭(560mg)とともに室温にて2時間攪拌し、0.2 μm Millipore ナイロンメンブレンフィルターで濾過し、3 - メルカプトプロピル官能基を有するシリカゲル(1.12g)で室温にて2時間処理した。得られた混合物を濾過し、濾液をほぼ乾固まで濃縮した。週末にかけて、この残渣を水(22mL)で再びスラリー化した。スラリーを濾過し、水(4×11mL)で洗浄し、T H F (6mL)及びD C M (2×11mL)それぞれですすいだ。この生成物がT H F 及びD C M に優れた溶解性を示し得ることに注目されたい。固体を45にて一晩真空乾燥させ、鮮黄色の固体として0.57gの生成物(57%収率)を得た。m.p. 236-238。H P L C (Waters Nova-Pak C18カラム, 3.9×150mm, 4 μm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 240nm) : 6.92分(>99.0%)。キラルH P L C (Daicel ChiralPak ADカラム, 4.6×250mm, 70/30 IPA/ヘキサン, 0.75mL/分, 240nm) : 13.30分(>99.0% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.99 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 2.55-2.71 (m, 3H), 1.88-2.05 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 172.44, 172.13, 169.48, 168.02, 146.53, 135.34, 131.78, 121.48, 110.52, 108.28, 58.26, 29.23, 28.60, 20.98. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.50

4H<sub>2</sub>O(又は2.4%H<sub>2</sub>O)の理論値: C, 57.10; H, 4.72; N, 14.27. 測定値: C, 57.28; H, 4.53; N, 14.14. Q T Iによる水含量: 2.3%.

## 【0133】

(5.1.11 (3S)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン)

## 【化18】



10

(3S)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンを、(3R)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成に用いたものと実質的に同じ手法を用いて合成した。生成物(0.88g, 71%收率)は鮮黄色の固体であった。m.p. 235-237。HPLC (Waters Nova-Pak C18カラム, 3.9 × 150mm, 4 μm, 20/80 CH<sub>3</sub>CN/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液, 1.0mL/分, 240nm) : 6.92分(>99.0%)。キラルHPLC (Daicel ChiralPak ADカラム, 4.6 × 250mm, 70/30 IPA/ヘキサン, 0.75mL/分, 240nm) : 26.35分(>99.0% ee)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.99 (s, 1H), 7.44(t, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 2.51-2.78 (m, 3H), 1.88-2.04 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 172.45, 172.14, 169.49, 168.03, 146.54, 135.35, 131.79, 121.49, 110.53, 108.29, 58.27, 29.23, 28.61, 20.99. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.4H<sub>2</sub>O(又は2.4% H<sub>2</sub>O)の理論値: C, 57.10; H, 4.72; N, 14.27. 測定値: C, 57.25; H, 4.46; N, 14.07. Q T Iによる水含量: 2.1%.

20

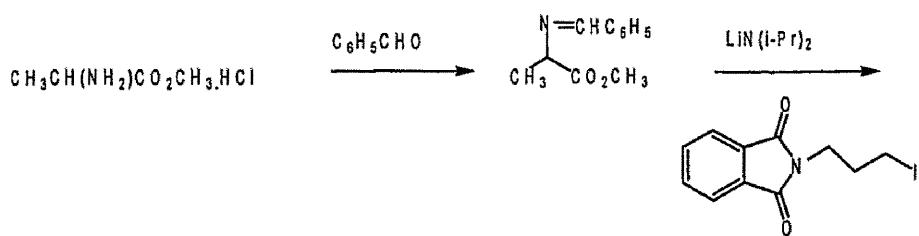
## 【0134】

(5.2 (3R)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドリン-1,3-ジオンの代替合成)

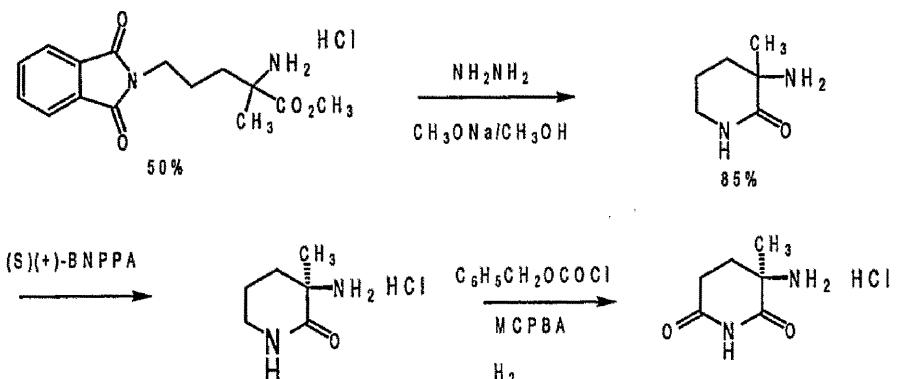
(3R)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドリン-1,3-ジオンを次の代替合成法を用いて合成した:

30

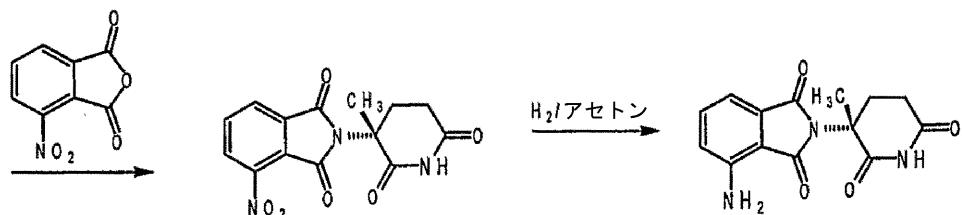
## 【化19】



10



20



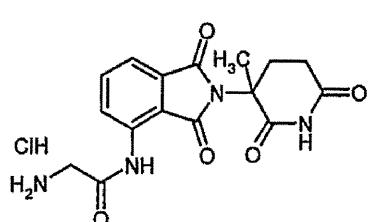
30

(3S)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンも、(S)-(+) - BNPPA の代わりに (R) - (+) - BNPPA を用いることにより、同じ手法を用いて合成することができる。

## 【0135】

(5.3.2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド塩酸塩)

## 【化20】



40

(5.3.1-2-クロロ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド)

塩化クロロアセチル(0.6mL, 7.8mmol)を、THF(20mL)中の4-アミノ-2-(3-メチ

50

ル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン(1.5g, 5.2mmol)の攪拌懸濁液に添加した。この混合物を30分間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、濾過して、類白色の固体として2 - クロロ - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド(1.6g, 84%)を得た:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.89 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 172.16, 171.98, 168.74, 167.31, 165.69, 136.16, 135.39, 131.30, 125.27, 118.54, 116.95, 58.89, 43.14, 29.04, 28.53, 20.98。

## 【0136】

10

( 5 . 3 . 2 3 - アジド - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド )

アセトン(50mL)中の、2 - クロロ - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド(1.5g, 4.1mmol)、アジ化ナトリウム(0.4g, 6.2mmol)、及びヨウ化ナトリウム(20mg)の混合物を17時間加熱還流した。この混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を、水(30mL)を加えて攪拌し、濾過して、1.5gの粗生成物を得た。この粗生成物を、エタノール(15mL)を加えて攪拌して、3 - アジド - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド(1.4g, 91%)を得た:  $^1\text{H}$  NMR (CMOSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=7.4及び8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.70-2.48 (m, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.90 (s, 3H)。

20

## 【0137】

( 5 . 3 . 3 2 - アミノ - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド塩酸塩 )

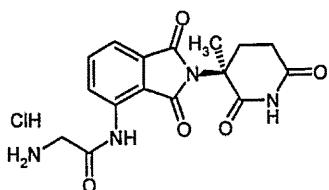
4 N H C 1 (20mL)及びメタノール(100mL)中の、2 - アジド - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド(1.4g, 3.8mmol)及び10% Pd / C(0.15g)の混合物を、50psiで5時間で水素化した。この混合物をセライトで濾過し、その濾液を濃縮して、0.5gの粗生成物を得た。濾別した触媒を水(15mL)で再びスラリー化し、濾過し、この濾液を濃縮して、さらに0.6gの粗生成物を得た。合わせた粗生成物を熱エタノール(30mL)でスラリー化し、黄色の固体として2 - アミノ - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド塩酸塩(0.5g, 35%)を得た: mp 111-113;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (s, 1H), 10.30 (b, 1H), 8.40 (s, 3H), 8.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.72-2.50 (m, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 172.18, 172.04, 167.75, 167.22, 166.18, 135.99, 134.74, 131.76, 127.13, 118.92, 117.98, 58.83, 41.11, 29.10, 28.55, 21.05; C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Clの解析理論値: C, 50.47, H, 4.50, N, 14.71, Cl, 9.31. 測定値: C, 50.35, H, 4.40, N, 14.54, Cl, 9.01。

40

## 【0138】

( 5 . 4 ( 3 S ) - 2 - アミノ - N - [ 2 - ( 3 - メチル - 2 . 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル ) - 1 . 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ] - アセトアミド塩酸塩 )

## 【化21】



10

## 【0139】

(5.4.1 (3S)-2-クロロ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド)

塩化クロロアセチル(0.6mL, 7.8mmol)を、THF(40mL)中の(3S)-4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(1.5g, 5.2mmol)の攪拌懸濁液に添加した。この混合物を30分間加熱還流した後、室温に冷却した。混合物を半量に濃縮し、エーテル(20mL)を添加した。この混合物を30分間攪拌した後、濾過して、類白色の固体として(3S)-2-クロロ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.9g, 100%)を得た: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.68-2.49 (m, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.89 (s, 3H)。

20

## 【0140】

(5.4.2 (3S)-2-アジド-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド)

アセトン(70mL)中の、(3S)-2-クロロ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.9g, 4.1mmol)、アジ化ナトリウム(0.5g, 7.8mmol)、及びヨウ化ナトリウム(40mg)の混合物を17時間加熱還流した。この混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を、水(30mL)を加えて30分間攪拌した後、濾過した。固体をエタノール(20mL)でスラリー化して、(3S)-2-アジド-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.8g, 94%)を得た: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.71-2.49 (m, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.90 (s, 3H)。

30

## 【0141】

(5.4.3 (3S)-2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド塩酸塩)

4N HCl(40mL)及びメタノール(400mL)中の、(3S)-2-アジド-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.8g, 4.9mmol)及び10% Pd/C(0.3g)の混合物を、50psiで3時間で水素化した。この混合物をセライトで濾過し、その濾液を濃縮した。残渣を、エタノール(20mL)を加えて攪拌して、2gの固体を得た。この固体を、熱エタノール(30mL)でスラリー化して、1.4gの粗生成物を得た。この粗

40

50

生成物をメタノール(150mL)から再結晶させて、黄色の固体として(3S)-2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド塩酸塩(0.9g, 46%)を得た: mp > 260; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05 (s, 1H), 10.30 (b, 1H), 8.40 (b, 3H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.72-2.51 (m, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.90 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 172.20, 172.06, 167.76, 167.24, 166.19, 136.00, 134.74, 131.77, 127.14, 118.94, 117.99, 58.83, 41.11, 29.11, 28.57, 21.06; C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Cl+0.46H<sub>2</sub>Oの解析理論値: C, 49.39; H, 4.64; N, 14.40; Cl, 9.11. 測定値: C, 49.18; H, 4.48; N, 14.20; Cl, 9.08.

10

## 【0142】

上述の本発明の実施態様は単に例示的なものであり、当業者ならば、具体的な化合物、材料、及び手法の数多くの等価物に気付き、又はルーチン試験を用いる程度で確かめることができるであろう。かかる等価物は全て、本発明の範囲内であると見なされ、添付の特許請求の範囲に包含される。

## 【0143】

本明細書において引用される特許、特許出願、及び刊行物は全て、その全体が本明細書中に組み込まれている。さらに、本願中のいかなる参照文献の引例又は明確化も、かかる参照文献が本発明の先行技術として利用可能であることを認めるものではない。本発明の全範囲は、添付の特許請求の範囲を参照してよりよく理解される。

20

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年9月27日(2007.9.27)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0075

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0075】

免疫不全障害の治療、予防及び/又は管理に用いてよい第2の活性薬剤の例としては、限定されるものではないが：抗生物質（治療用又は予防用）（限定されるものではないが、アンピシリン、テトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン、ストレプトマイシン、カナマイシン、及びエリスロマイシンなど）；抗ウイルス薬（限定されるものではないが、アマンタジン、リマンタジン、アシクロビル、及びリバビリンなど）；免疫グロブリン；血漿；免疫増強薬（限定されるものではないが、レバミゾール(levamisole)及びイソプリノシンなど）；生物製剤（限定されるものではないが、グロブリン、伝達因子、インターロイキン、及びインターフェロンなど）；ホルモン（限定されるものではないが、胸腺など）；並びに他の免疫薬（限定されるものではないが、B細胞刺激因子（例えば、B A F F / B 1 y S）、サイトカイン（例えば、IL-2、IL-4、及びIL-5）、増殖因子（例えば、TGF-）、抗体（例えば、抗CD40及びIgM）、非メチル化CpGモチーフを含むオリゴヌクレオチド（例えば、TCGTCGTTTGTCTGTTGTCGTT（配列番号：1））、及びワクチン（例えば、ウイルス及び腫瘍ペプチドワクチン）など）が挙げられる。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

## 【補正の内容】

## 【配列表】

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2006/002503															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/454 A61P19/02 A61P35/00 A61P43/00																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P																	
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, CHEM ABS Data, BIOSIS																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2003/096841 A1 (ROBARGE MICHAEL J ET AL) 22 May 2003 (2003-05-22) paragraph [0003] – paragraph [0007] table 1 paragraph [0444] – paragraph [0455]</td> <td style="padding: 2px;">1-27</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 98/54170 A (CELGENE CORPORATION; MULLER, GEORGE, W; STIRLING, DAVID, I; CHEN, ROGE) 3 December 1998 (1998-12-03) page 10, paragraph 3 examples 13,14</td> <td style="padding: 2px;">1-27</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2003/144325 A1 (MULLER GEORGE W ET AL) 31 July 2003 (2003-07-31) paragraph [0014] example 33</td> <td style="padding: 2px;">1-27</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2003/096841 A1 (ROBARGE MICHAEL J ET AL) 22 May 2003 (2003-05-22) paragraph [0003] – paragraph [0007] table 1 paragraph [0444] – paragraph [0455]	1-27	X	WO 98/54170 A (CELGENE CORPORATION; MULLER, GEORGE, W; STIRLING, DAVID, I; CHEN, ROGE) 3 December 1998 (1998-12-03) page 10, paragraph 3 examples 13,14	1-27	X	US 2003/144325 A1 (MULLER GEORGE W ET AL) 31 July 2003 (2003-07-31) paragraph [0014] example 33	1-27		----- -/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2003/096841 A1 (ROBARGE MICHAEL J ET AL) 22 May 2003 (2003-05-22) paragraph [0003] – paragraph [0007] table 1 paragraph [0444] – paragraph [0455]	1-27															
X	WO 98/54170 A (CELGENE CORPORATION; MULLER, GEORGE, W; STIRLING, DAVID, I; CHEN, ROGE) 3 December 1998 (1998-12-03) page 10, paragraph 3 examples 13,14	1-27															
X	US 2003/144325 A1 (MULLER GEORGE W ET AL) 31 July 2003 (2003-07-31) paragraph [0014] example 33	1-27															
	----- -/-																
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.															
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier 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																	
Date of the actual completion of the International search  7 July 2006		Date of mailing of the international search report  14/08/2006															
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  Skjöldebrand, C															

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/002503
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MIYACHI H ET AL: "Tumor necrosis factor-alpha production enhancing activity of substituted 3'-methylthalidomide: Influence of substituents at the phthaloyl moiety on the activity and stereoselectivity"            CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 46, no. 7, July 1998 (1998-07), pages 1165-1168, XP002107774            ISSN: 0009-2363            table 1</p> <p>-----</p>	1-27
X	<p>MULLER G W ET AL: "Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production"            BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 11, 7 June 1999 (1999-06-07), pages 1625-1630, XP004169632            ISSN: 0960-894X            abstract            table 1</p> <p>-----</p>	1-27
X	<p>NOGUCHI TOMOMI ET AL: "Thalidomide and its analogues as cyclooxygenase inhibitors"            BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 7, 8 April 2002 (2002-04-08), pages 1043-1046, XP002389306            ISSN: 0960-894X            abstract            figure 1</p> <p>-----</p>	1-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.	PCT/US2006/002503
-------------------------------	-------------------

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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

**Remark on Protest**

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/US2006/002503
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2003096841	A1 22-05-2003	CA 2433021 A1		01-08-2002
		CZ 20032041 A3		14-01-2004
		EP 1363900 A1		26-11-2003
		HU 0302578 A2		28-11-2003
		JP 2004525889 T		26-08-2004
		JP 2006089495 A		06-04-2006
		MX PA03005786 A		26-01-2004
		NZ 526893 A		28-10-2005
		WO 02059106 A1		01-08-2002
		US 2003045552 A1		06-03-2003
WO 9854170	A 03-12-1998	AT 275139 T		15-09-2004
		AU 741982 B2		13-12-2001
		AU 7701298 A		30-12-1998
		CA 2291218 A1		03-12-1998
		CN 1258293 A		28-06-2000
		CN 1680367 A		12-10-2005
		DE 69825994 D1		07-10-2004
		DE 69825994 T2		29-09-2005
		EP 0984955 A1		15-03-2000
		ES 2229497 T3		16-04-2005
		FI 992490 A		27-01-2000
		HU 0003217 A2		28-06-2001
		HU 9903929 A2		28-05-2000
		JP 2002501536 T		15-01-2002
		NO 995751 A		28-01-2000
		NZ 501429 A		30-11-2001
		PL 337124 A1		31-07-2000
		PT 984955 T		31-01-2005
		RU 2209207 C2		27-07-2003
		SK 163099 A3		12-06-2000
		TR 200000107 T2		21-07-2000
		TR 200500299 T2		21-06-2005
US 2003144325	A1 31-07-2003	NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/12	(2006.01)	A 6 1 P 17/12
A 6 1 P 17/16	(2006.01)	A 6 1 P 17/16
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 31/08	(2006.01)	A 6 1 P 31/08
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/00 A 6 1 P 7/06 A 6 1 P 19/02 A 6 1 P 29/00 1 0 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,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,BW,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,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロゲル エス . チェン

アメリカ合衆国 0 8 8 2 0 ニュージャージー州 エディソン クリストフ エスティー . 1  
1 0

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC11 DD07 EE01

4C086	AA01	AA02	BC22	GA07	GA16	MA01	MA04	MA35	MA37	MA52
MA55	NA14	ZA02	ZA05	ZA33	ZA36	ZA55	ZA59	ZA89	ZB07	
ZB09	ZB11	ZB26	ZB37							