

(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2005-535594

(P2005-535594A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

|                                   |                 |             |
|-----------------------------------|-----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>         | F I             | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 45/00                     | A 6 1 K 45/00   | 4 C O 3 3   |
| A 6 1 K 31/41                     | A 6 1 K 31/41   | 4 C O 5 6   |
| A 6 1 K 31/416                    | A 6 1 K 31/416  | 4 C O 6 3   |
| A 6 1 K 31/4184                   | A 6 1 K 31/4184 | 4 C O 8 4   |
| A 6 1 K 31/4196                   | A 6 1 K 31/4196 | 4 C O 8 6   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く |                 |             |

|               |                              |          |                                          |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2004-506748 (P2004-506748) | (71) 出願人 | 504135550                                |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年5月23日 (2003.5.23)       |          | シグナル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド            |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成17年1月17日 (2005.1.17)       |          | アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サンディエゴ, タウン センター |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2003/016333            |          | コート 4550                                 |
| (87) 国際公開番号   | W02003/099221                | (74) 代理人 | 100091096                                |
| (87) 国際公開日    | 平成15年12月4日 (2003.12.4)       |          | 弁理士 平木 祐輔                                |
| (31) 優先権主張番号  | 60/383, 202                  | (74) 代理人 | 100096183                                |
| (32) 優先日      | 平成14年5月24日 (2002.5.24)       |          | 弁理士 石井 貞次                                |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      | (74) 代理人 | 100118773                                |
| (31) 優先権主張番号  | 10/443, 263                  |          | 弁理士 藤田 節                                 |
| (32) 優先日      | 平成15年5月22日 (2003.5.22)       |          |                                          |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |                                          |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患に関連した消耗を治療または予防するための J N K 阻害剤の使用法

## (57) 【要約】

本発明は、疾患に関連した消耗の治療または予防に有用な方法に関する。本発明の方法は、有効量の JNK 阻害剤の投与を含む。一実施形態において、疾患は、HIV、エイズ、癌、末期腎疾患、腎不全、慢性心疾患、閉塞肺疾患、または結核である。前記方法はさらに、HIV、エイズ、癌、末期腎疾患、腎不全、慢性心疾患、閉塞肺疾患、慢性感染症 (例えば骨関節炎および細菌性心内膜炎)、慢性炎症疾患 (例えば強皮症および混合結合組織疾患) または結核の治療または予防に有用な治療剤または予防剤の投与を含むことができる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者における疾患に関連した消耗を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に有効量の JNK 阻害剤を投与することを含む方法。

## 【請求項 2】

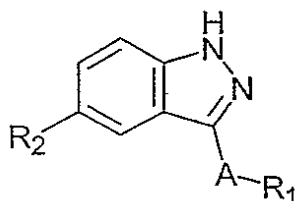
患者における疾患に関連した消耗を予防する方法であって、そのような治療を必要とする患者に有効量の JNK 阻害剤を投与することを含む方法。

## 【請求項 3】

患者における疾患に関連した消耗を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に、下記式

10

## 【化 1】



(式中、

A は、直接結合、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 、または  $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$  であり；

20

$R_1$  は、アリール、ヘテロアリール、またはフェニルに縮合したヘテロ環であって、各々は  $R_3$  から独立に選択される 1~4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R_2$  は、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5NR_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 、または  $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$  であり；

a は、1、2、3、4、5、または 6 であり；

b および c は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に 0、1、2、3、または 4 から選択され；

d は、各々出現するたびに 0、1、または 2 であり；

$R_3$  は、各々出現するたびに、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

30

$R_4$  は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、各々は  $R_3$  から独立に選択される 1~4 個の置換基で置換されていてもよく、あるいは、 $R_4$  はハロゲンまたはヒドロキシであり；

$R_5$ 、 $R_6$ 、および  $R_7$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および  $R_7$  の各々は、 $R_3$  から独立に選択される 1~4 個の置換基で置換されていてもよく； $R_8$  および  $R_9$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか、あるいは  $R_8$  と  $R_9$  はそれらが結合している 1 個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成しており、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および一緒になってヘテロ環を形成している  $R^8$  と  $R^9$  はそれぞれ、 $R_3$  から独立に選択される 1~4 個の置換基で置換されていてもよい)

40

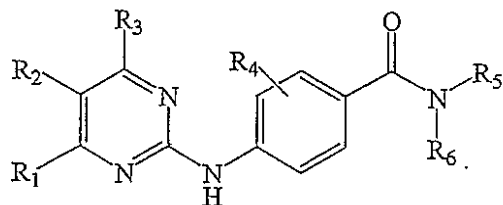
を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の有効量を投与することを含む方法。

## 【請求項 4】

患者における疾患に関連した消耗を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防必要とする患者に、下記式

50

## 【化 2】



(式中、

$R_1$  は、 $R_7$  から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり； 10

$R_2$  は水素であり；

$R_3$  は水素または低級アルキルであり；

$R_4$  は、1~4個の任意選択の置換基を示し、各々の置換基は同じかまたは異なり、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、および低級アルコキシから選択され；

$R_5$  および  $R_6$  は同じかまたは異なり、独立に、 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 (CH_2)_b C(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_a NR_{11} C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a OR_9$ 、 $-(CH_2)_a SO_c R_9$ 、または  $-(CH_2)_a SO_2 NR_9 R_{10}$  であるか；

あるいは、 $R_5$  と  $R_6$  はそれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロ環または置換ヘテロ環を形成しており； 20

$R_7$  は、各々出現するたびに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8 R_9$ 、 $-C(=O)NR_8 OR_9$ 、 $-SO_c R_8$ 、 $-SO_c NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 SO_c R_9$ 、 $-NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b OR_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b R_9$ 、 $-O(CH_2)_b NR_8 R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか； 30

あるいは、 $R_8$  と  $R_9$  は、それらが結合している1個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成しており；

$a$  および  $b$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、0、1、2、3、または4から選択され；

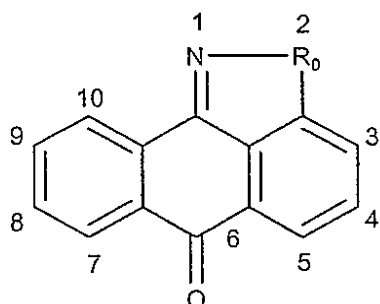
$c$  は、各々出現するたびに、0、1、または2である)

を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の有効量を投与することを含む方法。

## 【請求項 5】

患者における疾患に関連した消耗を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に、下記式

## 【化 3】



(式中、

$R_0$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $NH$ 、または $-CH_2-$ である)

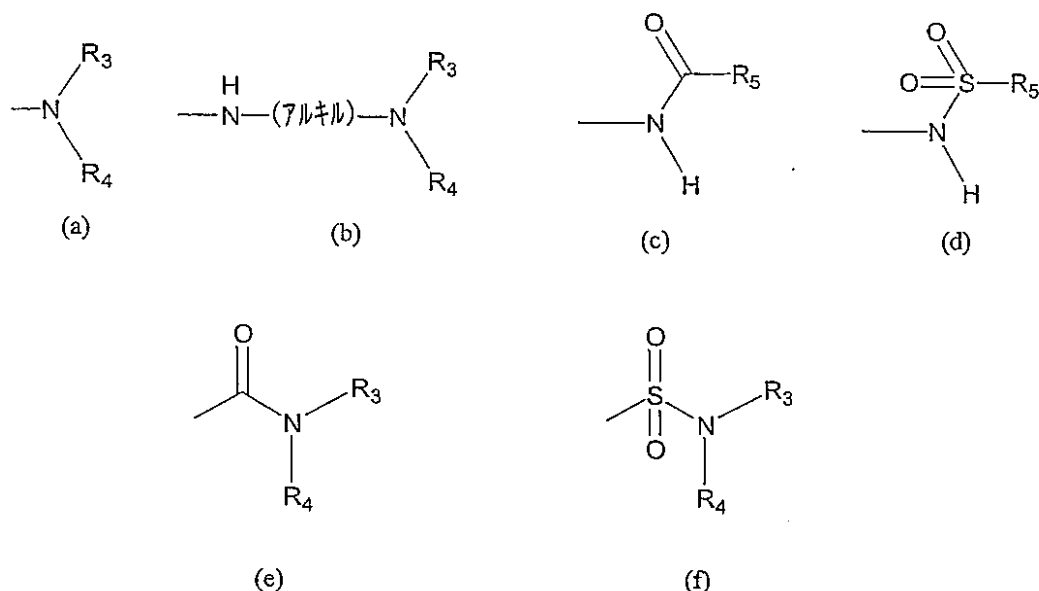
を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の有効量を投与することを含み；

前記化合物が、(i)非置換であるか、(ii)一置換であり、第一置換基を有するか、または(iii)二置換であり、第一置換基および第二置換基を有し；

第一または第二置換基は、存在する場合、3、4、5、7、8、9、または10位にあり、第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、もしくは(f)

10

【化4】



20

30

により示される基であり；

$R_3$ と $R_4$ は一緒になって、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すか、あるいは、 $R_3$ および $R_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

$R_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである、方法。

40

【請求項6】

Aが直接結合である、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

Aが $-(CH_2)_a-$ である、請求項3に記載の方法。

【請求項8】

Aが $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ である、請求項3に記載の方法。

【請求項9】

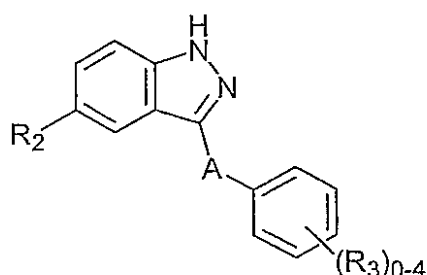
Aが $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ である、請求項3に記載の方法。

【請求項10】

50

化合物が下記式

【化 5】



(式中、

Aは、直接結合、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 、または $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ であり；

$R_1$ は、アリール、ヘテロアリール、またはフェニルに縮合したヘテロ環であって、各々は $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；

$R_2$ は、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5NR_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 、または $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ であり；

aは、1、2、3、4、5、または6であり；

bおよびcは同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に0、1、2、3、または4から選択され；

dは、各々出現するたびに0、1、または2であり；

$R_3$ は、各々出現するたびに、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

$R_4$ は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、各々は $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく、あるいは、 $R_4$ はハロゲンまたはヒドロキシであり；

$R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ の各々は、 $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；

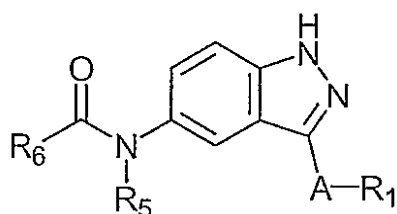
$R_8$ および $R_9$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか、あるいは $R_8$ と $R_9$ はそれらが結合している1個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成しており、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および一緒になってヘテロ環を形成している $R^8$ と $R^9$ はそれぞれ、 $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい)

を有する化合物、または医薬的に許容されるその塩である、請求項3に記載の方法。

【請求項 11】

化合物が、下記式

【化 6】



10

20

30

40

50

(式中、

Aは、直接結合、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 、または $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ であり；

$R_1$ は、アリール、ヘテロアリール、またはフェニルに縮合したヘテロ環であって、各々は $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されており；

$R_2$ は、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5NR_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 、または $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ であり；

aは、1、2、3、4、5、または6であり；

bおよびcは同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に0、1、2、3、または4から選択され；

dは、各々出現するたびに0、1、または2であり；

$R_3$ は、各々出現するたびに、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

$R_4$ は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、各々は $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく、あるいは、 $R_4$ はハロゲンまたはヒドロキシであり；

$R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ の各々は、 $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；

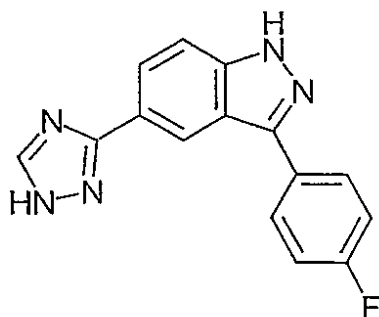
$R_8$ および $R_9$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか、あるいは $R_8$ と $R_9$ はそれらが結合している1個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成しており、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および一緒になってヘテロ環を形成している $R^8$ と $R^9$ はそれぞれ、 $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい)

を有する化合物または医薬的に許容されるその塩である、請求項3に記載の方法。

【請求項12】

化合物が下記式

【化7】



を有する化合物または医薬的に許容されるその塩である、請求項3に記載の方法。

【請求項13】

化合物が下記式

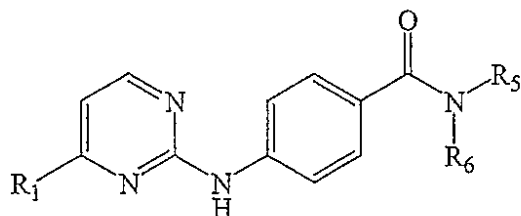
10

20

30

40

## 【化 8】



(式中、

$R_1$  は、 $R_7$  から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり； 10

$R_2$  は水素であり；

$R_3$  は水素または低級アルキルであり；

$R_4$  は、1~4個の任意選択の置換基を示し、各々の置換基は同じかまたは異なり、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、および低級アルコキシから選択され；

$R_5$  および  $R_6$  は同じかまたは異なり、独立に、 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 (CH_2)_b C(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_a NR_{11} C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a OR_9$ 、 $-(CH_2)_a SO_c R_9$ 、または  $-(CH_2)_a SO_2 NR_9 R_{10}$  であるか；

あるいは、 $R_5$  と  $R_6$  はそれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロ環または置換ヘテロ環を形成しており； 20

$R_7$  は、各々出現するたびに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8 R_9$ 、 $-C(=O)NR_8 OR_9$ 、 $-SO_c R_8$ 、 $-SO_c NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 SO_c R_9$ 、 $-NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b OR_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b R_9$ 、 $-O(CH_2)_b NR_8 R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか； 30

あるいは、 $R_8$  と  $R_9$  は、それらが結合している1個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成しており；

$a$  および  $b$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、0、1、2、3、または4から選択され；

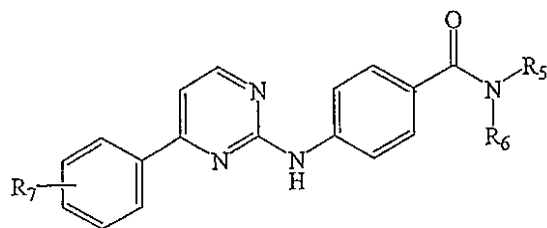
$c$  は、各々出現するたびに、0、1、または2である)

を有する化合物または医薬的に許容されるその塩である、請求項4に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

化合物が、下記式

## 【化 9】



(式中、

$R_1$  は、 $R_7$  から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

$R_2$  は水素であり；

$R_3$ は水素または低級アルキルであり；

$R_4$ は、1～4個の任意選択の置換基を示し、各々の置換基は同じかまたは異なり、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、および低級アルコキシから選択され；

$R_5$ および $R_6$ は同じかまたは異なり、独立に、 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aOR_9$ 、 $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 、または $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$ であるか；

あるいは、 $R_5$ と $R_6$ はそれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロ環または置換ヘテロ環を形成しており；

$R_7$ は、各々出現するたびに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_cR_8$ 、 $-SO_cNR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_cR_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および $R_{11}$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか；

あるいは、 $R_8$ と $R_9$ は、それらが結合している1個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成しており；

$a$ および $b$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、0、1、2、3、または4から選択され；

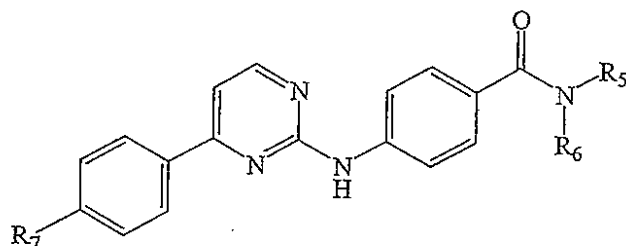
$c$ は、各々出現するたびに、0、1、または2である）

を有する化合物または医薬的に許容されるその塩である、請求項4に記載の方法。

#### 【請求項15】

化合物が、下記式

#### 【化10】



(式中、

$R_1$ は、 $R_7$ から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

$R_2$ は水素であり；

$R_3$ は水素または低級アルキルであり；

$R_4$ は、1～4個の任意選択の置換基を示し、各々の置換基は同じかまたは異なり、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、および低級アルコキシから選択され；

$R_5$ および $R_6$ は同じかまたは異なり、独立に、 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$ 、 $-(CH_2)_aOR_9$ 、 $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 、または $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$ であるか；

あるいは、 $R_5$ と $R_6$ はそれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロ環を形成しており；

$R_7$ は、各々出現するたびに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニル



アルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および $R_{11}$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか；

あるいは、 $R_8$ と $R_9$ は、それらが結合している1個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成しており；

aおよびbは同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、0、1、2、3、または4から選択され； 10

cは、各々出現するたびに、0、1、または2である）

を有する化合物または医薬的に許容されるその塩である、請求項4に記載の方法。

【請求項16】

$R_0$ が-O-である、請求項5に記載の方法。

【請求項17】

$R_0$ が-S-である、請求項5に記載の方法。

【請求項18】

$R_0$ が-S(O)-である、請求項5に記載の方法。

【請求項19】

$R_0$ が-S(O)<sub>2</sub>-である、請求項5に記載の方法。 20

【請求項20】

$R_0$ がNHである、請求項5に記載の方法。

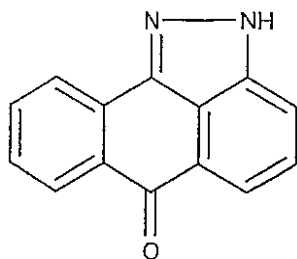
【請求項21】

$R_0$ がCH<sub>2</sub>-である、請求項5に記載の方法。

【請求項22】

化合物が下記式

【化11】



30

を有する化合物または医薬的に許容されるその塩である、請求項5に記載の方法。

【請求項23】

予防剤または治療剤を投与することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項24】

予防剤または治療剤を投与することをさらに含む、請求項2に記載の方法。 40

【請求項25】

予防剤または治療剤を投与することをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項26】

予防剤または治療剤を投与することをさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項27】

予防剤または治療剤を投与することをさらに含む、請求項5に記載の方法。

【請求項28】

疾患が、HIV、エイズ、末期腎疾患、腎不全、癌、結核、慢性心不全、慢性肺疾患、関節リウマチ、強皮症、混合結合組織疾患、骨関節炎、または細菌性心内膜炎である、請求 50

項1に記載の方法。

【請求項29】

疾患が、HIV、エイズ、末期腎疾患、腎不全、癌、結核、慢性心不全、慢性肺疾患、関節リウマチ、強皮症、混合結合組織疾患、骨関節炎、または細菌性心内膜炎である、請求項2に記載の方法。

【請求項30】

疾患が、HIV、エイズ、末期腎疾患、腎不全、癌、結核、慢性心不全、慢性肺疾患、関節リウマチ、強皮症、混合結合組織疾患、骨関節炎、または細菌性心内膜炎である、請求項3に記載の方法。

【請求項31】

疾患が、HIV、エイズ、末期腎疾患、腎不全、癌、結核、慢性心不全、慢性肺疾患、関節リウマチ、強皮症、混合結合組織疾患、骨関節炎、または細菌性心内膜炎である、請求項4に記載の方法。

【請求項32】

疾患が、HIV、エイズ、末期腎疾患、腎不全、癌、結核、慢性心不全、慢性肺疾患、関節リウマチ、強皮症、混合結合組織疾患、骨関節炎、または細菌性心内膜炎である、請求項5に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2003年5月24日出願の米国仮出願第60/383,202号による利益を請求する。該仮出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0002】

1. 発明の分野

本発明は、疾患に関連した消耗の治療または予防が必要な患者にJNK阻害剤の有効量を投与することを含む、患者における疾患に関連した消耗を治療または予防する有用な方法に関する。

【背景技術】

【0003】

2. 発明の背景

2.1 Jun N末端キナーゼ(JNK)

Jun N末端キナーゼ(JNK)経路は、環境ストレスに細胞を暴露することにより、または炎症促進性サイトカインで細胞を処置することにより、活性化される。JNK経路の標的には、転写因子c-junおよびATF2が包含される(Whitmarsh A.J., and Davis R.J. J. Mol. Med. 74:589-607, 1996)。これらの転写因子は、多くの遺伝子のプロモーター中のAP1およびAP-1様部位にホモおよびヘテロダイマー複合体として結合する塩基性ロイシンジッパー(bZIP)グループのメンバーである(Karin M., Liu Z.G. and Zandi E. Curr Opin Cell Biol 9:240-246, 1997)。JNKは、c-junおよびATF-2のN末端領域に結合し、各転写因子の活性化ドメイン内の2つの部位をリン酸化する(Hibi M., Lin A., Smeal T., Minden A., Karin M. Genes Dev. 7:2135-2148, 1993; Mohit A.A., Martin M.H., and Miller C.A. Neuron 14:67-75, 1995)。3種のJNK酵素が、別個の遺伝子の産物として同定されている(Hibi et al, supra; Mohit et al., supra)。JNKの10種の異なるアイソフォームが同定されている。これらは、3種の異なる遺伝子：JNK1、JNK2、およびJNK3の選択的にスプライシングされた形態を表す。JNK1および2は、ヒト組織で遍在的に発現されるが、JNK3は、脳、心臓、および精巣で選択的に発現される(Dong, C., Yang, D., Wysk, M., Whitmarsh, A., Davis, R., Flavell, R. Science 270:1-4, 1998)。遺伝子転写産物は、選択的にスプライシングされて、4種のJNK1アイソフォーム、4種のJNK2アイソフォーム、および2種のJNK3アイソフォームを産生する。JNK1および2は、哺乳動物組織で広く発現されるが、JNK3は、ほとんど排他的に脳で発現される。JNKシグナリングの選択性は、JNK経路成分の特異的相互作用を介して、およびシグナリングカスケードの複数の成分に選択的に結合するスカ

10

20

30

40

50

フォールドタンパク質を用いて、達成される。JIP-1(JNK相互作用タンパク質-1)は、MAPK分子、MLK 6 JNKK2 6 JNKに選択的に結合する。JIP-1は、さまざまな他のMAPKカスケード酵素に対して結合親和性を有していない。基質特異性を保持すべく、他のMAPKシグナリングカスケードに対しては、異なるスカフォールドタンパク質が存在するのであろう。

#### 【0004】

JNKは、Thr-183およびTyr-185の二重リン酸化により活性化される。2種のMAPKKレベルの酵素であるJNKK1(MKK4としても知られる)およびJNKK2(MKK7)は、細胞内でJNKの活性化を媒介することができる(Lin A., Minden A., Martinetto H., Claret F.-Z., Lange-Carter C., Mercurio F., Johnson G.L., and Karin M. Science 268:286-289, 1995; Tourier C., Whitmarsh A.J., Cavanagh J., Barrett T., and Davis R.J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 94:7337-7342, 1997)。JNKK2は、JNKを特異的にリン酸化するが、JNKK1も同様に、p38をリン酸化し活性化させることができる。JNKK1およびJNKK2は、両方とも、哺乳動物組織で広く発現される。JNKK1およびJNKK2は、MAPKKK酵素であるMEKK1および2により活性化される(Lange-Carter C.A., Pleiman C.M., Gardner A.M., Blumer K.J., and Johnson G.L., Science, 260:315-319, 1993; Yan M., Dai J.C., Deak J.C., Kyriakis J.M., Zon L.I., Woodgett J.R., and Templeton D.J., Nature, 372:798-781, 1994)。MEKK1およびMEKK2は、両方とも、哺乳動物組織で広く発現される。

#### 【0005】

JNK経路の活性化については、いくつかの疾患状況で文書化されているので、薬剤探索のためにこの経路を標的にする論拠が得られる。このほか、分子遺伝学的手法により、いくつかの疾患におけるこの経路の病原的役割が実証されている。たとえば、自己免疫性および炎症性の疾患は、免疫系の過剰活性化が原因である。活性化された免疫細胞は、サイトカイン、増殖因子、細胞表面レセプター、細胞接着分子、および分解系酵素を含めて、炎症性分子をコードする多くの遺伝子を発現させる。これらの遺伝子の多くは、TNF-アルファ、IL-2、E-セレクトリン、およびマトリックスメタロプロテイナーゼ(たとえば、コラゲナーゼ-1)を含めて、転写因子AP-1およびATF-2の活性化を介して、JNK経路により調節される(Manning A.M. and Mercurio F., Exp Opin Invest Drugs, 6:555-567, 1997)。単球、組織マクロファージ、および組織マスト細胞は、TNF-アルファ産生の重要な源である。細菌リポ多糖により刺激されたマクロファージでは、およびFcεRIIレセプターを介して刺激されたマスト細胞では、JNK経路によりTNF-アルファ産生が調節される(Swantek J.L., Cobb M.H., Geppert T.D., Mol. Cell. Biol., 17:6274-6282, 1997; Ishizuka, T., Terreda N., Gerwins, P., Hamelmann E., Oshiba A., Fanger G.R., Johnson G.L., and Gelfand E.W., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 94:6358-6363, 1997)。JNKの活性化を抑制すると、これらの細胞からのTNF-アルファの分泌が効果的にモジュレートされる。したがって、JNK経路により、この重要な炎症促進性サイトカインの産生が調節される。マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)は、慢性関節リウマチにおいて軟骨および硬骨の侵食を促進し、他の自己免疫疾患において全身性組織破壊を促進する。MMP-3およびMMP-9、II型およびIV型コラゲナーゼを含めて、MMPの誘導発現は、JNK経路およびAP-1の活性化を介して調節される(Gum, R., Wang, H., Lengyel, E., Juarez, J., and Boyd, D., Neogene, 14:1481-1493, 1997)。TNF-アルファ、IL-1、またはFasリガンドにより活性化されたヒトリウマチ滑膜細胞では、JNK経路が活性化される(Han Z., Boyle D.L., Aupperle K.R., Bennett B., Manning A.M., Firestein G.S., J. Pharm. Exp. Therap., 291:1-7, 1999; Okamoto K., Fujisawa K., Hasunuma T., Kobata T., Sumida T., and Nishioka K., Arth & Rheum, 40:919, 1997)。JNKの活性化を抑制すると、AP-1の活性化およびコラゲナーゼ-1の発現が減少する(Han et al., supra)。したがって、JNK経路により、慢性関節リウマチに冒された細胞内のMMP発現が調節される。

#### 【0006】

Tリンパ球細胞が不適切に活性化されると、喘息、炎症性の腸疾患、多発硬化などの多くの自己免疫疾患を引き起こし、それを永続させる。JNK経路は抗原刺激およびCD28受容体の共刺激によりT細胞中で活性化され、増殖因子IL-2産生および細胞増殖を調節する (S

10

20

30

40

50

u B., Jacinto E., Hibi M., Kallunki T., Karin M., Ben-Neriah Y. Cell 77: 727-736, 1994; Faris M., Kokot N., Lee L., および Nel A.E. J. Biol. Chem. 271: 27366-27373, 1996)。JNKK1を遺伝的に欠損したマウス由来の末梢性T細胞は、CD28共刺激およびPMA/Ca<sup>2+</sup>イオノフォア活性化の後に、増殖とIL-2産生とが抑制されたことが示された。この結果から、これらの細胞中のJNK経路の役割についての重要な確認が行われた (Nishiha H., Bachmann M., Oliveria-dos-Santos A.J., ら, J. Exp. Med. 186: 941-953, 1997)。

補助細胞由来の共刺激シグナルが無い状態で抗原受容体刺激により活性化されたT細胞はIL-2を合成する能力を喪失する、すなわちクローンアネルギーと呼ばれる状態になることが知られている。この方法は、自己反応性T-細胞集団を末梢の循環系から消失させる重要な方法である。重要なことには、アレルギー性T細胞は、JNK酵素の発現が一定であったとしても、CD3-およびCD28-受容体共刺激に応答してJNK経路を活性化することができない (Li W., Whaley C.D., Mondino A., および Mueller D.L. Science 271: 1272-1276, 1996)。

最近、JNK欠損マウスの試験により、JNK経路がT細胞活性化およびヘルパーT細胞1型および2型への分化に重要な役割を果たしていることが明らかになった。JNK1またはJNK2ノックアウトマウスは、正常に発生し、表現型は通常である。これらのマウスに由来する活性化された野生型CD4<sup>+</sup>T細胞はIL-2を産生することができず、十分に増殖しない (Sabapathy, K, Hu, Y, Kallunki, T, Schreiber, M, David, J-P, Jochum, W, Wanger, E, Karin, M. Curr Biol 9: 116-125, 1999)。

これらのマウスに由来するT細胞においてT細胞分化を引き起こしてTh1細胞 (IFN-gおよびTNF のプロデューサー) およびTh2エフェクター細胞 (IL-4、IL-5、IL-6、IL-10およびIL-13) を生じさせることが可能である。マウスにおいてJNK1またはJNK2のいずれかが欠損すると、Th1エフェクター細胞がIFNgを発現する能力が選択的に欠損することになる。このことはJNK1およびJNK2がT細胞中で重複した機能を有していないこと、および、細胞増殖、細胞分化、および細胞死の制御において異なる役割を果たしていることを示唆している。すなわち、JNK経路は、抗原に対するT細胞応答を制御する上で重要なポイントである。

10

20

30

#### 【0007】

腫瘍壊死因子- (TNF-) のような炎症誘発性サイトカインは慢性疾患の食欲不振および悪液質の病因において顕著な役割を果たしている。ペントキシフィリンは悪液質の治療における治療薬として試験されているTNF- 阻害剤である。ペントキシフィリンを用いた研究では、TNF- 阻害の証拠にもかかわらず、体重減少を逆転させることについての効力は示されていない。

#### 【0008】

##### 2.2 疾患に関連した消耗

いくつかの急性または慢性疾患の副作用は消耗、すなわち、生体組織の破壊による物理的な体積の減少である。いくつかの臨床的に重要な種類の消耗の例を以下に示す。

#### 【0009】

##### 2.2.1 末期腎疾患に関連した消耗

末期腎疾患の入院患者によく生じ、罹患率および死亡率の増加に関連している、タンパク質およびカロリー (エネルギー) の栄養失調により (Hakim, R.M. ら、1993 Am. J. Kidney Dis. 21:125-37; Chen, Y. ら、2001、J. Ren. Nutr. 11:62-6)、末期腎疾患に関連した消耗が引き起こされる可能性がある。慢性透析集団における栄養失調の有病率は、測定するパラメータに応じて10~54%であり、臨床医は、栄養不良の透析患者は、栄養不良でない患者よりも予後が不良であると昔から認識している (Don, B.R., 2000、J. of Nephrology 13:249-59)。

40

#### 【0010】

##### 2.2.2 癌に関連した消耗

疲労は、癌患者により最も頻繁に報告される症状である。癌悪液質の一部として起こる骨格筋消耗は、疲労の原因となる機序の1つである。癌により誘発される骨格筋消耗は、普通に食物を摂取しても生じる可能性があり、栄養補給により防がれない (al-Majid, S. および McCarthy, D.O., 2001、Biol. Res. Nurs. 2:186-97)。

50

## 【 0 0 1 1 】

癌食欲不振・悪液質症候群は、癌患者の中で最も一般的な死因の1つであり、死亡時には80%の割合で存在している。腫瘍により直接的および間接的な異常の両方がもたらされ、これにより食欲不振および体重減少が引き起こされる。この過程を制御または逆転する治療は現在のところない(Horvitz,H.R.、2000、Semin.Oncol.27:64-8)。

## 【 0 0 1 2 】

## 2.2.3 HIVおよび/またはエイズに関連した消耗

進行的で故意ではない体重減少はHIVの一般的な合併症であり、これにより栄養失調が生じることが多く、これは消耗および悪液質をもたらす。HIVの経過中のいずれの時点でも生じる可能性があるが、重度の体重減少は、疾患過程の後期に起こることが多い(Cianfrocca,M.およびVon Roenn,J.H.、1997、AIDS Patient Care and STDs 11:259-267)。重度な体重減少は、「ベースラインの体重の10%を超える顕著で意思に反した体重減少に加えて、以下の知見を説明できる合併した病気または状態の非存在下での慢性下痢、慢性衰弱、または発熱の記録」として定義できる(Centers for Disease Control、MMWR、1987、36:3S-15S)。理想体重の特定の比率を超えて体重減少を示したエイズ患者は死亡リスクが高く、これにより、生存と、体細胞塊の枯渇の程度との間の関係が確立された(Chlebowski, R.T.、1989、Am.J.Gastroenterol.84:1288)。結果的に、HIVおよび/またはエイズに関連した消耗を治療または予防することにより、余命および生活の質は向上する。しかし、伝統的なアプローチは困難であることが判明し、栄養補給の結果は悪く、体重増加は脂肪および水となり、除脂肪組織にはならない傾向がある(Chang,H.R.、1999、Nutrition 14:853-863)。

## 【 0 0 1 3 】

体重減少およびHIVに関連した体組成は、飢餓の結果として見られる体組成とは、飢餓に関連した体重減少は脂肪異化が増えて、除脂肪生体組織は比較的残されていることを特徴とするのに対して、HIVに関連した消耗は、除脂肪体重が有意に枯渇していることを特徴とする点で異なる(Cahill G.S.、N.Eng.J.of Med.282:668-691)。除脂肪体重の損失は、二次感染に関連して特に顕著である(Kotler,D.P.ら、Am.J.Clin.Nutr.42:1255-1265)。さらに、栄養失調は、細胞性免疫および好中球および補体機能の変化を含む、免疫機能に対して有害な作用を示す(Chandra R.K.、1983、Lancet 1:688-691)。

## 【 0 0 1 4 】

HIVおよびその関連する合併症に関連した異常なサイトカイン環境は、エイズ関連消耗の病態形成に関与している(Cianfrocca,M.およびVon Roenn,J.H.、1997、AIDS Patient Care and STDs 11:259-267)。サイトカインにより媒介される宿主の代謝の変化は、HIV関連食欲不振および悪液質に重要な治療的役割を果たしているようである。in vivoまたはin vitroでの腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン-1(IL-1)、またはインターフェロン(IFN)などの炎症性サイトカインでの実験的処置により、著しい食欲不振が引き起こされる場合がある(Tracy,K.J.およびCerami,A.、1994、Ann.Rev.Med.45:491:503;Hellerstein,M.K.ら、1989、J.Clin.Invest.84:228-235;Spiegel,R.J.、1987、Semin.Oncol.14:1-12)。さらに、TNFおよびIL-1を実験動物に投与することにより骨格筋異化が生じることが判明し、その効果は、半飢餓から生じるものとは独立しており、相加的であることが判明した(Ling,P.R.ら、1996、Am.J.Physiol.270:E305;Ling P.R.ら、1997、Am.J.Physiol.272:E333)。さらに、抗TNF抗体によるTNF産生の妨害により、in vivoにおいて、筋タンパク質分解が遮断される(Costelli,P.、1993、J.Clin.Invest.92:2783)。

## 【 発明の開示 】

## 【 0 0 1 5 】

HIVおよび/またはエイズに関連した消耗を処置するための現在利用可能な予防的および治療的アプローチには、ベースライン栄養評価、栄養失調の早期診断および適切な栄養摂取の維持、日和見感染の早期診断および予防、食欲刺激剤およびタンパク質同化ホルモン療法が含まれる。しかし、これらのどのアプローチも、HIVおよび/またはエイズに関連した消耗を治療または予防するとは示されていない。

## 【0016】

## 2.2.4 慢性疾患に関連した消耗

生体の消耗は、いくつかの慢性疾患の一般的な特徴である (Pichard C、Kyle U.G.、1998、Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab.Care.1:357-61)。消耗が関連している前記に考察した以外の慢性疾患は、結核 (Schwenk, A.、2000、Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab.Care 3:285-91)、慢性閉塞肺疾患 (Farber, M.O.、2000、Neurol.Clin.18:245-62)、慢性心不全 (Franssen F.M.、2002、Clin.Nutr.21:1-14)、関節リウマチ、慢性炎症性疾患 (例えば強皮症または混合結合組織疾患) および慢性感染症 (例えば骨関節炎および細菌性心内膜炎) である。

## 【0017】

従って、疾患に関連した消耗の治療または予防に有用である化合物が当分野では必要である。さらに、疾患に関連した消耗の治療または予防に有用な医薬組成物および方法が必要である。本発明は、これらの必要を満たし、さらなる関連した利点を提供する。

## 【0018】

本出願の第2章における任意の参考文献の引用は、参考文献が本出願に対して従来技術であることを認めるものではない。

## 【0019】

## 3. 発明の要約

本発明は、患者における疾患に関連した消耗を治療または予防するのに有用な方法であってそのような治療または予防を必要とする患者に有効量のJNK阻害剤を投与することを含む方法を提供する。一実施形態において、疾患はHIVである。別の実施形態において、疾患はエイズである。別の実施形態において、疾患は癌である。別の実施形態において、疾患は末期腎疾患である。別の実施形態において、疾患は腎不全である。別の実施形態において、疾患は慢性心疾患である。別の実施形態において、疾患は閉塞肺疾患である。別の実施形態において、疾患は結核である。別の実施形態において、疾患は関節リウマチである。別の実施形態において、疾患は、強皮症および混合結合組織疾患を含むがこれに限定されない、慢性炎症疾患である。別の実施形態において、疾患は、骨関節炎および細菌性心内膜炎を含むがこれに限定されない、慢性感染症である。

## 【0020】

本発明はまた、患者における疾患に関連した消耗を治療または予防するのに有用な方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に有効量のJNK阻害剤および有効量の治療剤または予防剤を投与することを含む方法を提供する。治療剤または予防剤には、HIV、エイズ、癌、関節リウマチ、慢性感染 (例えば結核、骨関節炎、および細菌性心内膜炎)、慢性炎症疾患 (強皮症および混合結合組織疾患)、末期腎疾患、腎不全、慢性心疾患、または閉塞肺疾患の治療または予防に有用なものが含まれるがこれに限定されない。このような方法および措置は、JNK阻害剤と、治療剤または予防剤との併用、連続的、同調または交互/サイクル投与を包含することができる。

## 【0021】

## 3.1 定義

本明細書に使用しているような、「患者」なる用語は、動物 (例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、またはモルモット)、好ましくは哺乳動物、例えば非霊長類および霊長類 (例えばサルおよびヒト)、最も好ましくはヒトを意味する。

## 【0022】

「アルキル」は、炭素原子数1~10の飽和直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。「低級アルキル」は、炭素原子数1~4の、前記に定義したようなアルキルを意味する。代表的な飽和直鎖アルキルには、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニル、および-n-デシルが含まれ;一方、飽和分岐アルキルには、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-

10

20

30

40

50

メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、3,3-ジエチルヘキシルなどが含まれる。

#### 【0023】

「アルケニル基」または「アルキリデン」は、炭素原子数2～10を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分岐( $C_2$ - $C_{10}$ )アルケニルには、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニル、-1-ノネニル、-2-ノネニル、-3-ノネニル、-1-デセニル、-2-デセニル、-3-デセニルなどが含まれる。アルケニル基は非置換であっても置換されていてもよい。「環式アルキリデン」は、炭素原子数3～8を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む環であり、環は、1～3のヘテロ原子を有していてもよい。

#### 【0024】

「アルキニル基」は、炭素原子数2～10を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分岐( $C_2$ - $C_{10}$ )アルキニルには、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニル、-4-ペンチニル、-1-ヘキシニル、-2-ヘキシニル、-5-ヘキシニル、-1-ヘプチニル、-2-ヘプチニル、-6-ヘプチニル、-1-オクチニル、-2-オクチニル、-7-オクチニル、-1-ノニニル、-2-ノニニル、-8-ノニニル、-1-デシニル、-2-デシニル、-9-デシニルなどが含まれる。アルキニル基は非置換であっても置換されていてもよい。

#### 【0025】

「ハロゲン」および「ハロ」なる用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

#### 【0026】

「ハロアルキル」は1つ以上のハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味し、アルキルは、前記に定義している。

#### 【0027】

「ケト」は、カルボニル基(すなわち $C=O$ )を意味する。

#### 【0028】

「アシル」は、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_5CH_3$ などを含む $-C(O)$ アルキル基を意味し、アルキルは前記に定義している。

#### 【0029】

「アシルオキシ」は、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $-OC(O)(CH_2)_5CH_3$ などを含む、 $-OC(O)$ アルキル基を意味し、アルキルは前記に定義している。

#### 【0030】

「エステル」は、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_5CH_3$ などを含む、 $-C(O)O$ アルキル基を意味し、アルキルは前記に定義している。

#### 【0031】

「アルコキシ」は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-O(CH_2)_5CH_3$ などを含む、 $-O$ アルキル基を意味し、アルキルは前記に定義している。

H<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>などを含む、-O-(アルキル)を意味し、アルキルは前記に定義している。

【0032】

「アルコキシアлкоキシ」は、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>などを含む、-O-(アルキル)-O-(アルキル)を意味し、各アルキルは、独立に、前記に定義したアルキル基である。

【0033】

「アルコキシカルボニル」は、-C(=O)O-CH<sub>3</sub>、-C(=O)O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>などを含む、-C(=O)O-(アルキル)を意味し、アルキルは前記に定義している。

【0034】

「アルコキシカルボニルアルキル」は、-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>などを含む、-(アルキル)-C(=O)O-(アルキル)を意味し、各アルキルは独立に前記に定義している。

【0035】

「アルコキシアルキル」は、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>などを含む、-(アルキル)-O-(アルキル)を意味し、各アルキルは独立に前記に定義したアルキル基である。

【0036】

「アリール」は、5～10個の環原子を含む炭素環芳香族基を意味する。代表例には、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、ピリジニル、ナフチル、ならびに、5,6,7,8-テトラヒドロナフチルを含むベンゾ縮合炭素環部分を含むがこれに限定されない。炭素環芳香族基は非置換であっても置換されていてもよい。一実施形態において、炭素環芳香族基はフェニル基である。

【0037】

「アリールオキシ」は、-O-アリール基を意味し、アリールは前記に定義した通りである。アリールオキシ基は非置換であっても置換されていてもよい。一実施形態において、アリールオキシ基のアリール環はフェニル基である。

【0038】

「アリールアルキル」は、-(CH<sub>2</sub>)フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>フェニル、-CH(フェニル)<sub>2</sub>、-CH(フェニル)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)トリル、-(CH<sub>2</sub>)アントラセニル、-(CH<sub>2</sub>)フルオレニル、-(CH<sub>2</sub>)インデニル、-(CH<sub>2</sub>)アズレニル、-(CH<sub>2</sub>)ピリジニル、-(CH<sub>2</sub>)ナフチルなどを含む、-(アルキル)-(アリール)を意味し、アルキルおよびアリールは前記に定義した通りである。

【0039】

「アリールアルキルオキシ」は、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>フェニル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>フェニル、-O-CH(フェニル)<sub>2</sub>、-O-CH(フェニル)<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)トリル、-O-(CH<sub>2</sub>)アントラセニル、-O-(CH<sub>2</sub>)フルオレニル、-O-(CH<sub>2</sub>)インデニル、-O-(CH<sub>2</sub>)アズレニル、-O-(CH<sub>2</sub>)ピリジニル、-O-(CH<sub>2</sub>)ナフチルなどを含む、-O-(アルキル)-(アリール)を意味し、アルキルおよびアリールは前記に定義した通りである。

【0040】

「アリールオキシアルキル」は、-CH<sub>2</sub>-O-(フェニル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-トリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-アントラセニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-フルオレニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-インデニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-アズレニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-ピリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-ナフチルなどを含む、-(アルキル)-O-(アリール)を意味し、アルキルおよびアリールは前記に定義している。

【0041】

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子を有し、炭素-炭素多重結合は全く含まない、単環または多環飽和環を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルを含む(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シ

10

20

30

40

50



クロアルキル基、ならびに、飽和環式および二環式テルペンが含まれるがこれに限定されない。シクロアルキル基は、非置換であっても置換されていてもよい。一実施形態において、シクロアルキル基は単環または二環である。

【0042】

「シクロアルキルオキシ」は、-O-シクロプロピル、-O-シクロブチル、-O-シクロペンチル、-O-シクロヘキシル、-O-シクロヘプチルなどを含む、-O-(シクロアルキル)を意味し、シクロアルキルは前記に定義している。

【0043】

「シクロアルキルアルキルオキシ」は、-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-シクロプロピル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-シクロプロピル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-シクロプロピル、O-CH<sub>2</sub>-シクロブチル、O-CH<sub>2</sub>-シクロペンチル、O-CH<sub>2</sub>-シクロヘキシル、O-CH<sub>2</sub>-シクロヘプチルなどを含む、-O-(アルキル)-(シクロアルキル)を意味し、シクロアルキルおよびアルキルは前記に定義している。

【0044】

「アミノアルコキシ」は、-O-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>などを含む、-O-(アルキル)-NH<sub>2</sub>を意味し、アルキルは前記に定義している。

【0045】

「モノ-アルキルアミノ」は、-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>などを含む、-NH(アルキル)を意味し、アルキルは前記に定義している。

【0046】

「ジ-アルキルアミノ」は、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)などを含む、-N(アルキル)(アルキル)を意味し、各アルキルは独立に前記で定義したアルキル基である。

【0047】

「モノ-アルキルアミノアルコキシ」は、-O-(CH<sub>2</sub>)-NHCH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCH<sub>3</sub>などを含む、-O-(アルキル)-NH(アルキル)を意味し、各アルキルは独立に前記に定義したアルキル基である。

【0048】

「ジ-アルキルアミノアルコキシ」は、-O-(CH<sub>2</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)などを含む、-O-(アルキル)-N-(アルキル)(アルキル)を意味し、各アルキルは独立に前記に定義したアルキル基である。

【0049】

「アリールアミノ」は、-NH(フェニル)、-NH(トリル)、-NH(アントラセニル)、-NH(フルオレニル)、-NH(インデニル)、-NH(アズレニル)、-NH(ピリジニル)、-NH(ナフチル)などを含む、-NH(アリール)を意味し、アリールは前記に定義している。

【0050】

「アリールアルキルアミノ」は、-NH-CH<sub>2</sub>-(フェニル)、-NH-CH<sub>2</sub>-(トリル)、-NH-CH<sub>2</sub>-(アントラセニル)、-NH-CH<sub>2</sub>-(フルオレニル)、-NH-CH<sub>2</sub>-(インデニル)、-NH-CH<sub>2</sub>-(アズレニル)、-NH-CH<sub>2</sub>-(ピリジニル)、-NH-CH<sub>2</sub>-(ナフチル)、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(フェニル)などを含む、-NH-(アルキル)-(アリール)を意味し、アルキルおよびアリールは前記に定義している。

【0051】

「アルキルアミノ」は、前記に定義したようなモノ-アルキルアミノまたはジ-アルキルアミノ、例えば-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)などを含む、各アルキルが独立に前記に定義したアルキル基である-N(アルキル)(アルキル)、および各アルキルは独立に前記に定義したアルキル基である-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)などの-N(アルキル)(アルキル)などを意味する。

【0052】

10

20

30

40

50

「シクロアルキルアミノ」は、-NH-シクロプロピル、-NH-シクロブチル、-NH-シクロペンチル、-NH-シクロヘキシル、-NH-シクロヘプチルなどを含む、-NH-(シクロアルキル)を意味し、シクロアルキルは前記に定義した通りである。

【0053】

「カルボキシル」および「カルボキシ」は-COOHを意味する。

【0054】

「シクロアルキルアルキルアミノ」は、-NH-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-NH-CH<sub>2</sub>-シクロブチル、-NH-CH<sub>2</sub>-シクロペンチル、-NH-CH<sub>2</sub>-シクロヘキシル、-NH-CH<sub>2</sub>-シクロヘプチル、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-シクロプロピルなどを含む、-NH-(アルキル)-(シクロアルキル)を意味し、アルキルおよびシクロアルキルは、前記に定義している。

10

【0055】

「アミノアルキル」は、CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>などを含む、-(アルキル)-NH<sub>2</sub>を意味し、アルキルは前記に定義している。

【0056】

「モノ-アルキルアミノアルキル」は、-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>などを含む、-(アルキル)-NH-(アルキル)を意味し、各アルキルは独立に前記に定義したアルキル基である。

【0057】

「ジ-アルキルアミノアルキル」は、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>などを含む、-(アルキル)-N(アルキル)(アルキル)を意味し、各アルキルは独立に前記に定義したアルキル基である。

20

【0058】

「ヘテロアリール」は、5~10員環で、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有し、少なくとも1つの炭素原子を含み、単環系および二環系の両方を含む、芳香族ヘテロ環を意味する。代表的なヘテロアリールは、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ピリミジニル、オキセタニル、アゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、チエタニル、およびオキサゾリルである。

30

【0059】

「ヘテロアリールアルキル」は、-CH<sub>2</sub>-トリアゾリル、-CH<sub>2</sub>-テトラゾリル、-CH<sub>2</sub>-オキサジアゾリル、-CH<sub>2</sub>-ピリジル、-CH<sub>2</sub>-フリル、-CH<sub>2</sub>-ベンゾフラニル、-CH<sub>2</sub>-チオフェニル、-CH<sub>2</sub>-ベンゾチオフェニル、-CH<sub>2</sub>-キノリニル、-CH<sub>2</sub>-ピロリル、-CH<sub>2</sub>-インドリル、-CH<sub>2</sub>-オキサゾリル、-CH<sub>2</sub>-ベンゾキサゾリル、-CH<sub>2</sub>-イミダゾリル、-CH<sub>2</sub>-ベンズイミダゾリル、-CH<sub>2</sub>-チアゾリル、-CH<sub>2</sub>-ベンゾチアゾリル、-CH<sub>2</sub>-イソキサゾリル、-CH<sub>2</sub>-ピラゾリル、-CH<sub>2</sub>-イソチアゾリル、-CH<sub>2</sub>-ピリダジニル、-CH<sub>2</sub>-ピリミジニル、-CH<sub>2</sub>-ピラジニル、-CH<sub>2</sub>-トリアジニル、-CH<sub>2</sub>-シノリニル、-CH<sub>2</sub>-フタラジニル、-CH<sub>2</sub>-キナゾリニル、-CH<sub>2</sub>-ピリミジニル、-CH<sub>2</sub>-オキセタニル、-CH<sub>2</sub>-アゼピニル、-CH<sub>2</sub>-ピペラジニル、-CH<sub>2</sub>-モルホリニル、-CH<sub>2</sub>-ジオキサニル、-CH<sub>2</sub>-チエタニル、-CH<sub>2</sub>-オキサゾリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-トリアゾリルなどを含む、-(アルキル)-(ヘテロアリール)を意味し、アルキルおよびヘテロアリールは前記に定義している。

40

【0060】

「ヘテロ環」は、飽和か不飽和であり、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1~4つのヘテロ原子を含む、5~7員単環または7~10員二環ヘテロ環を意味し、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合により4級化されていてもよく、これには前記のヘテロ環のいずれかがベンゼン環に縮合している二環が含まれる。ヘテロ環は、任意のヘテロ原子または炭素原子を介して結合することができ

50

る。ヘテロ環には、前記に定義したようなヘテロアリールが含まれる。代表的なヘテロ環には、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロプリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニルなどが含まれる。

#### 【0061】

「フェニルに縮合したヘテロ環」は、フェニル環の2つの隣接する炭素原子においてフェニル環に結合している、ヘテロ環を意味し、ヘテロ環は前記に定義している。

#### 【0062】

「ヘテロシクロアルキル」は、 $-\text{CH}_2-$ -モルホリニル、 $-\text{CH}_2-$ -ピロリジノニル、 $-\text{CH}_2-$ -ピロリジニル、 $-\text{CH}_2-$ -ピペリジニル、 $-\text{CH}_2-$ -ヒダントイニル、 $-\text{CH}_2-$ -バレロラクタミル、 $-\text{CH}_2-$ -オキシラニル、 $-\text{CH}_2-$ -オキセタニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロフラニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロピラニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロピリジニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロプリミジニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロチオフエニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロチオピラニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロピリミジニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロチオフエニル、 $-\text{CH}_2-$ -テトラヒドロチオピラニルなどを含む、 $-(\text{アルキル})-(\text{ヘテロ環})$ を意味し、アルキルおよびヘテロ環は前記に定義している。

#### 【0063】

本明細書に使用しているような「置換」なる用語は、置換される部分の少なくとも1つの水素原子が置換基で置換されている、前記の任意の基(すなわち、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、およびヘテロシクロアルキル)を意味する。一実施形態において、置換される基の各炭素原子は、2つ以下の置換基で置換されている。別の実施形態において、置換される基の各炭素原子は、1つ以下の置換基で置換されている。ケト置換基の場合、2つの水素原子が酸素で置換されており、この酸素は二重結合を介して炭素に結合している。置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、一または二置換アミノアルキル、アルキルオキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、または、式 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}_a$ で示される基が含まれ、Yは、アルカンジイルまたは直接結合であり、Zは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_b)-$ または直接結合であり、 $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ は同じまたは異なり、独立に、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか、または、 $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ はそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロ環を形成している。

#### 【0064】

「ハロアルキル」は、1つ以上の水素原子がハロゲンで置換されているアルキルを意味し、アルキルは前記に定義しており、ハロゲンは前記に定義した通りであり、これには、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$ などが含まれる。

#### 【0065】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上の水素原子がヒドロキシで置換されているアルキルを意味し、アルキルは前記に定義した通りであり、これには、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ などが含まれる。

#### 【0066】

「ヒドロキシ」は $-\text{OH}$ を意味する。

#### 【0067】

「スルホニル」は $-\text{SO}_3\text{H}$ を意味する。

#### 【0068】

10

20

30

40

50

「スルホニルアルキル」は、 $-\text{SO}_2-(\text{アルキル})$ を意味し、アルキルは前記に定義しており、これには、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ などが含まれる。

【0069】

「スルフィニルアルキル」は、 $-\text{SO}-(\text{アルキル})$ を意味し、アルキルは前記に定義しており、これには、 $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ などが含まれる。

【0070】

「スルホンアミドアルキル」は、 $-\text{NHSO}_2-(\text{アルキル})$ を意味し、アルキルは前記に定義しており、これには、 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ などが含まれる。 10

【0071】

「チオアルキル」は、 $-\text{S}-(\text{アルキル})$ を意味し、アルキルは前記に定義しており、これには、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ などが含まれる。

【0072】

本明細書に使用している「JNK阻害剤」なる用語は、*in vitro*または*in vivo*でJNKの活性を阻害できる化合物を意味する。JNK阻害剤は、医薬的に許容される塩、遊離塩基、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、またはそのプロドラッグの形態であり得る。このような阻害活性は、第5章に示したものを含む、当分野で公知のアッセイまたは動物モデルにより決定できる。一実施形態において、JNK阻害剤は構造(I)-(III)の化合物である。 20

【0073】

「JNK」は、JNK1、JNK2、またはJNK3遺伝子により発現されるタンパク質またはそのイソ型を意味する(Gupta,S、Barrett,T、Whitmarsh,A.J、Cavanagh,J、Sluss,H.K、Derijard,BおよびDavis,R.J. The EMBO J.15:2760-2770、1996)。

【0074】

本明細書に使用している、JNK阻害剤と関連して使用する場合の「有効量」なる語は、疾患に関連した消耗を治療または予防するのに有用であるJNK阻害剤の量を意味する。

【0075】

本明細書に使用している、治療剤または予防剤と関連して使用する場合の「有効量」なる語は、JNK阻害剤がその活性を奏功している間に投与する場合に、疾患に関連した消耗を治療または予防するのに有用である治療剤または予防剤の量を意味する。 30

【0076】

本明細書に使用している「医薬的に許容される塩(群)」なる用語は、無機酸および塩基ならびに有機酸および塩基を含む、医薬的に許容される無毒性酸または塩基から調製される塩を意味する。JNK阻害剤の適切な医薬的に許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛から作製した金属塩、または、リジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、およびプロカインから作製された有機塩が含まれるがこれに限定されない。適切な無毒性酸には、酢酸、アルギニン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、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、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、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、およびp-トルエンスルホン酸などの無機酸および有機酸が含まれるがこれに限定されない。特別な無毒性酸には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、およびメタンスルホン酸が含まれる。従って、特別な塩の例には、塩酸塩およびメシル酸塩が含まれる。その他は当分野で公知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing、Easton PA(1990)またはRemington 40 50

:The Science and Practice of Pharmacy、第19版、Mack Publishing、Easton PA(1995)を参照されたい。

【0077】

本明細書に使用したように、特記しない限り、「多形」なる用語は、JNK阻害剤の特定の結晶配置を意味する。多形は、異なる後処理条件および/または溶媒の使用により得ることができる。特に、多形は、特定の溶媒中でのJNK阻害剤の再結晶により調製することができる。

【0078】

本明細書に使用したように、特記しない限り、「プロドラッグ」なる用語は、生物学的条件下(in vitroまたはin vivo)で加水分解するか、酸化するか、または別様に反応して活性化化合物、特にJNK阻害剤を与えることができるJNK阻害剤誘導体を意味する。プロドラッグの例には、生物加水分解可能な部分、例えば生物加水分解可能なアミド、生物加水分解可能なエステル、生物加水分解可能なカルバメート、生物加水分解可能なカルボネート、生物加水分解可能なウレイド、および生物加水分解可能なホスフェート類似体を含む、JNK阻害剤の誘導体および代謝物が含まれるがこれに限定されない。好ましくは、カルボキシ官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、簡便には、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することにより形成される。プロドラッグは、典型的には、当分野で公知の方法、例えばBurger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J.Abraham編、2001、Wiley)およびDesign and Application of Prodrugs(H.Bundgaard編、1985、Harwood Academic Publishers Gmfh)により記載された方法などを使用して調製できる。

【0079】

本明細書に使用したように、特記しない限り、「光学的に純粋」または「立体化学的に純粋」なる用語は、化合物の一方の立体異性体が、その化合物の他方の立体異性体を実質的に含まないことを意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体化学的に純粋な化合物は、化合物の逆の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立体化学的に純粋な化合物は、化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体化学的に純粋な化合物は、約80重量%を超える化合物の一方の立体異性体と約20%未満の化合物の他方の立体異性体、より好ましくは約90重量%を超える化合物の一方の立体異性体と約10重量%未満の化合物の他方の立体異性体、さらにより好ましくは約95重量%を超える化合物の一方の立体異性体と約5重量%未満の化合物の他方の立体異性体、最も好ましくは約97重量%を超える化合物の一方の立体異性体と約3重量%未満の化合物の他方の立体異性体を含む。

【0080】

「JNK経路の成分」は、JNKの活性に対して直接的または間接的効果を及ぼす、任意の生物学的分子を意味する。

【0081】

本明細書に使用している「HIV療法」または「エイズ療法」は、逆転写酵素阻害剤および/またはプロテアーゼ阻害剤を含むがこれに限定されない、HIVまたはエイズの治療に有用な薬剤を投与することを含む、HIVまたはエイズまたはHIV/エイズに関連した症状を治療するのに使用する治療プロトコルを意味する。一部の実施形態において、エイズ治療剤はプロテアーゼ阻害剤であり、これには、アンプレナビル(商標名アグネラーセ(AGNERASE)で製剤として販売);ネルフィナビル(商標名ヴィラセプトで製剤として販売);サキナビル(商標名フォートベイスで製剤として販売);インジナビル(商標名クリキシバンで製剤として販売);サキナビル(商標名インビレースで製剤として販売);ロピナビル(商標名カレトラで製剤として販売);リトナビル(商標名ノービアで製剤として販売);またはGW433908が含まれるがこれに限定されない。他の一部の実施形態において、エイズ治療剤は逆転写酵素阻害剤であり、これには、3TCおよびラミブジンを含む組成物(商標名エピビルで製剤として販売);ddcおよびザルシタピンを含む組成物(商標名ヒビッド(HIVID)で製剤として販売);デラビルジン(商標名レスプリブターで製剤として販売);ジドブジン(商標名レトロビ

ルで製剤として販売);エファビレンツ(商標名サスティバで製剤として販売);アバカビル、ジドブジン、およびラミブジンを含む組成物(商標名トリジビルで製剤として販売);ddIおよびジダノシンを含む組成物(商標名ビデックスで製剤として販売);ネビラピン(商標名ピラミューンで製剤として販売);フマル酸テノホビルジソプロキシル(商標名バイリードで製剤として販売);d4tおよびスタブジンを含む組成物(商標名ゼリットで製剤として販売);またはアバカビル(商標名ザイアジェンで製剤として販売)が含まれるがこれに限定されない。

【0082】

「治療剤」と関連して本明細書で使用しているような「治療有効量」は、疾患に関連した消耗に関連した症状を遅延または最小限にするのに十分な治療剤の量を含む。治療有効量はまた、疾患に関連した消耗の治療または管理に治療利点を与える治療剤の量も含む。 10

【0083】

本明細書で使用したような「予防剤」なる用語は、疾患(例えば、HIV、エイズ、癌、末期腎疾患、腎不全、慢性心疾患、閉塞性肺疾患、結核、関節リウマチ、慢性炎症性疾患、強皮症、混合結合組織疾患、慢性感染症、骨関節炎、または細菌性心内膜炎)の予防に使用できる任意の薬剤を含む。

【0084】

本明細書で使用したような「治療剤」は、疾患(例えば、HIV、エイズ、癌、末期腎疾患、腎不全、慢性心疾患、閉塞性肺疾患、結核、関節リウマチ、慢性炎症性疾患、強皮症、混合結合組織疾患、慢性感染症、骨関節炎、または細菌性心内膜炎)の治療に使用できる任意の薬剤(群)を含む。 20

【0085】

一実施形態において、疾患はHIVまたはエイズであり、予防剤または治療剤は、アンブレナビル(商標名アグネラーセで製剤として販売);ネルフィナビル(商標名ヴィラセプトで製剤として販売);サキナビル(商標名フォートベイスで製剤として販売);インジナビル(商標名クリキシバンで製剤として販売);サキナビル(商標名インビレースで製剤として販売);ロピナビル(商標名カレトラで製剤として販売);リトナビル(商標名ノービアで製剤として販売);またはGW433908を含む。他の一部の実施形態において、エイズ治療剤は逆転写酵素阻害剤であり、これには、3TCおよびラミブジンを含む組成物(商標名エピビルで製剤として販売);ddcおよびザルシタピンを含む組成物(商標名ヒビッドで製剤として販売);デラビルチン(商標名レスプリブターで製剤として販売);ジドブジン(商標名レトロビルで製剤として販売);エファビレンツ(商標名サスティバで製剤として販売);アバカビル、ジドブジン、およびラミブジンを含む組成物(商標名トリジビルで製剤として販売);ddIおよびジダノシンを含む組成物(商標名ビデックスで製剤として販売);ネビラピン(商標名ピラミューンで製剤として販売);フマル酸テノホビルジソプロキシル(商標名バイリードで製剤として販売);d4tおよびスタブジンを含む組成物(商標名ゼリットで製剤として販売);またはアバカビル(商標名ザイアジェンで製剤として販売)を含む。 30

【0086】

一実施形態において、疾患は末期腎疾患であり、予防剤または治療剤はアンギオテンシンII、シスプラチン、透析、およびリシノプリルを含む。 40

【0087】

一実施形態において、疾患は腎不全であり、予防剤または治療剤は、アンギオテンシンII、シスプラチン、透析、およびリシノプリルを含む。

【0088】

一実施形態において、疾患は癌であり、予防剤または治療剤は、パクリタキセル、イリノテカン、カンホテンシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、シスプラチナム、カルボプラチン、メトトレキサート、トリメトトレキサート、エルピタックス、サリドマイド、アクティミド、レビミッドを含む。

【0089】

一実施形態において、疾患は慢性心疾患であり、予防剤または治療剤はペリンドプリル 50

を含む。

【0090】

一実施形態において、疾患は閉塞肺疾患であり、予防剤または治療剤は、ブデソニド、プレドニゾロン、(2)-アゴニスト、臭化イプラトロピウム、および経口抗生物質を含む。

【0091】

一実施形態において、疾患は慢性感染症である。

【0092】

一実施形態において、疾患は慢性炎症疾患である。

【0093】

一実施形態において、疾患は結核であり、予防剤または治療剤は、インフリキシマブ、リファンピシン、およびストレプトマイシンを含む。

【0094】

本明細書に使用している「非応答性/難治」なる用語は、現在使用可能なHIV、エイズ、末期腎疾患、腎不全、癌、慢性心疾患、閉塞肺疾患、慢性感染症(例えば骨関節炎および細菌性心内膜炎)、慢性炎症疾患(例えば強皮症および混合結合組織疾患)または結核療法で治療している患者の状態であって、前記療法が、患者の治療において臨床的に適切ではなく、よってこれらの患者が追加の効果的な療法を必要としている、例えば療法に非感受性のままである患者の状態を記載するために使用される。この語は、療法に応答しているが副作用に苦しんでいる患者の状態も含む。

【0095】

本明細書に使用している「低忍容性(low tolerance)」なる語は、患者が治療による副作用に苦しみ、よって患者は療法から利点を得られない、および/または、その副作用のために療法を継続しない状態を意味する。

【0096】

本明細書に使用している「強化」なる用語は、一般的または認可された用量での治療剤の効力の向上を意味する。

【0097】

本明細書に使用している「副作用」なる語は、予防剤または治療剤の望ましくない有害な作用を包含する。有害作用は常に望ましくないが、望ましくない作用は必ずしも有害ではない。予防剤または治療剤による有害作用は、有害であるか、不快であるか、または危険である場合がある。多くは「Physician's Desk Reference」(第56版、2002)に記載されている。

【0098】

本明細書に使用している、疾患または状態に関連して使用される場合の「管理」なる用語は、予防剤または治療剤を投与した患者に有益な作用を提供するが、疾患が治癒されるわけではないことを意味する。一部の実施形態において、患者に1種以上の予防剤または治療剤を投与して、疾患を管理し、疾患の進行または悪化を予防する。

【0099】

本明細書に使用している「予防する」および「予防」なる用語は、疾患に関連した消耗の再発、拡大、または発症を予防することを含む。

【0100】

本明細書に使用している「治療する」および「治療」なる用語は、疾患に関連した消耗の根絶、除去、修飾、管理、または制御を含む。

【0101】

4. 発明の詳細な説明

4.1 例示的なJNK阻害剤

前記したように、本発明は、有効量のJNK阻害剤を投与することを含む、患者における疾患に関連した消耗を治療または予防するのに有用な方法に関する。例示的なJNK阻害剤を以下に示す。

10

20

30

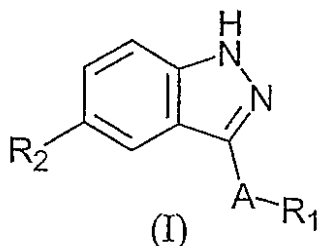
40

50

## 【0102】

一実施形態において、JNK阻害剤は下記の構造(I)を有する：

## 【化1】



10

## 【0103】

(式中、

Aは、直接結合、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 、または $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ であり；

$R_1$ は、アリール、ヘテロアリール、またはフェニルに縮合したヘテロ環であって、各々は $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されており；

$R_2$ は、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5NR_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 、または $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ であり；

aは、1、2、3、4、5、または6であり；

bおよびcは同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に0、1、2、3、または4から選択され；

dは、各々出現するたびに0、1、または2であり；

$R_3$ は、各々出現するたびに、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

$R_4$ は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、各々は $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されているか、あるいは、 $R_4$ はハロゲンまたはヒドロキシであり；

$R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ の各々は、 $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されており；

$R_8$ および $R_9$ は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか、あるいは $R_8$ と $R_9$ はそれらが結合している1個または複数の原子と一緒になってヘテロ環を形成し、各々の $R^8$ 、 $R^9$ 、および一緒になってヘテロ環を形成している $R^8$ と $R^9$ は、 $R_3$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されている)。

20

30

40

## 【0104】

一実施形態において、 $-A-R_1$ は、ハロゲン、アルコキシ、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、および $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、bは2または3であり、 $R_8$ および $R_9$ は前記に定義している。

## 【0105】

別の実施形態において、 $R_2$ は、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5NR_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 、または $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ であり、bは0~4の範囲の整数である。

50



## 【0106】

別の実施形態において、 $R_2$ は、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-トリアゾリル、または5-テトラゾリルであり、 $b$ は0であり、 $R_8$ および $R_9$ は前記に定義している。

## 【0107】

別の実施形態において、 $R_2$ は3-トリアゾリルまたは5-テトラゾリルである。

## 【0108】

別の実施形態において、

(a)  $-A-R_1$ は、ハロゲン、アルコキシ、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、および $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、 $b$ は2または3であり；

(b)  $R_2$ は、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-トリアゾリル、または5-テトラゾリルであり、 $b$ は0であり、 $R_8$ および $R_9$ は前記に定義している。

10

## 【0109】

別の実施形態において、

(a)  $-A-R_1$ は、ハロゲン、アルコキシ、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、および $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、 $b$ は2または3であり；

(b)  $R_2$ は、3-トリアゾリルまたは5-テトラゾリルである。

## 【0110】

別の実施形態において、 $R_2$ は $R_4$ であり、 $R_4$ は、その5位が、

(a) ヒドロキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、または1-ピロリジニル基で場合により置換されている $C_1-C_4$ 直鎖または分岐鎖アルキル基；または

(b) 2-ピロリジニル基

で場合により置換されている3-トリアゾリルである。

20

## 【0111】

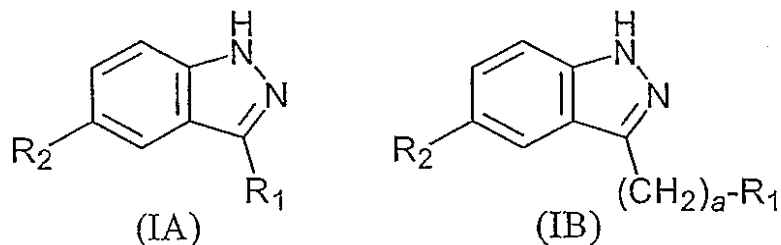
別の実施形態において、 $R_2$ は $R_4$ であり、 $R_4$ は、その5位が、メチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、1-ピロリジニルメチル、または2-ピロリジニルで場合により置換されている3-トリアゾリルである。

## 【0112】

別の実施形態において、構造(I)の化合物は、 $A$ が直接結合である場合には構造(IA)を有し、 $A$ が $-(CH_2)_a-$ である場合には構造(IB)を有する：

30

## 【化2】

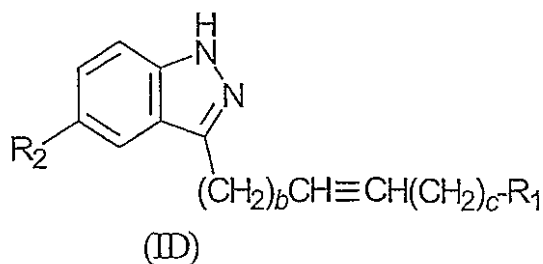
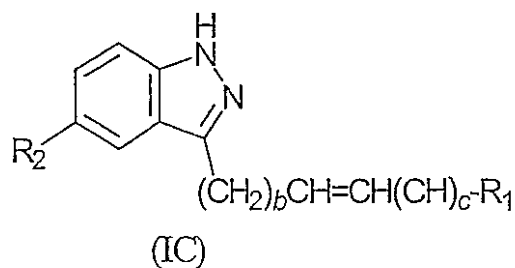


40

## 【0113】

他の実施形態において、構造(I)の化合物は、 $A$ が $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ である場合には構造(IC)を有し、 $A$ が $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ である場合には構造(ID)を有する：

## 【化 3】

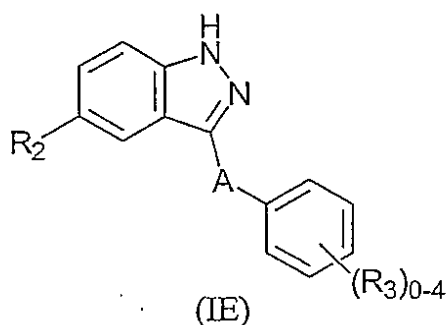


## 【 0 1 1 4 】

10

本発明のさらなる実施形態において、構造(I)の $R_1$ は、アリールまたは置換アリールであり、例えば以下の構造(IE)により示されるようなフェニルまたは置換フェニルである：

## 【化 4】

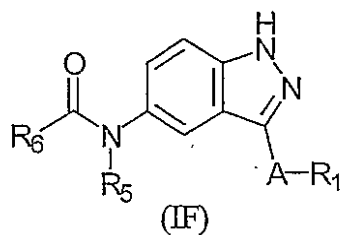


20

## 【 0 1 1 5 】

別の実施形態において、構造(I)の $R_2$ は $-(CH_2)_bNR_4(C=O)R_5$ である。この実施形態の1つの態様において、 $b=0$ であり、化合物は以下の構造(IF)を有する：

## 【化 5】



30

## 【 0 1 1 6 】

構造(I)の化合物の代表的な $R_2$ 基は、アルキル(例えばメチルおよびエチル)、ハロ(例えばクロロおよびフルオロ)、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、アルコキシ(例えばメトキシおよびエトキシ)、アミノ、アリールアルキルオキシ(例えばベンジルオキシ)、モノまたはジアルキルアミン(例えば $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-NHCH_2CH_3$ )、 $-NHC(=O)R_4$ ( $R_4$ は置換または非置換フェニルまたはヘテロアリールであり、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、エステル、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロアルキル、ハロ、 $-CONH_2$ 、および $-CONH$ アルキルで置換されたフェニルまたはヘテロアリール)、 $-NH$ (ヘテロアリールアルキル)(例えば $-NHCH_2$ (3-ピリジル)、 $-NHCH_2$ (4-ピリジル)、ヘテロアリール(例えばピラゾロ、トリアゾロ、およびテトラゾロ)、 $-C(=O)NHR_6$ ( $R_6$ は水素、アルキル、または前記に定義した通りであり、例えば $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ (H-カルボキシフェニル)、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ )、アリールアルケニル(例えばフェニルビニル、3-ニトロフェニルビニル、4-カルボキシフェニルビニル)、ヘテロアリールアルケニル(例えば2-ピリジルビニル、4-ピリジルビニル)を含む。

40

## 【 0 1 1 7 】

構造(I)の化合物の代表的な $R_3$ 基は、ハロゲン(例えばクロロおよびフルオロ)、アルキ

50

ル(例えばメチル、エチル、およびイソプロピル)、ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、ヒドロキシ、アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、およびイソブチルオキシ)、アミノ、モノ-またはジ-アルキルアミノ(例えばジメチルアミン)、アリール(例えばフェニル)、カルボキシ、ニトロ、シアノ、スルフィニルアルキル(例えばメチルスルフィニル)、スルホニルアルキル(例えばメチルスルホニル)、スルホンアミドアルキル(例えば-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-NR<sub>8</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>9</sub>(例えばNHC(=O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、NHC(=O)R<sub>9</sub>(例えば-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NHC(=O)(2-フラニル)、および-O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>(例えば-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)を含む。

【0118】

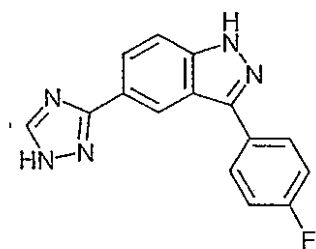
構造(1)の化合物は、当業者に既知の有機合成技術を使用して、ならびに、参照により本明細書にその全体を取り込む2002年2月7日に公開された国際公開公報W002/10137号(特に、35頁の1行目から396頁の12行目の実施例1~430)に記載の方法により製造できる。さらに、これらの化合物の具体例がこの公報に見出される。

10

【0119】

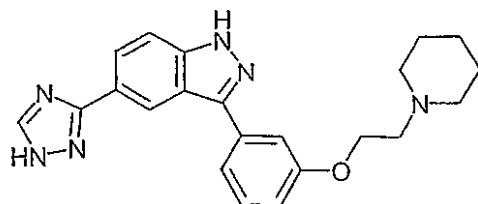
構造(1)のJNK阻害剤の説明的な例は以下である：

【化6】



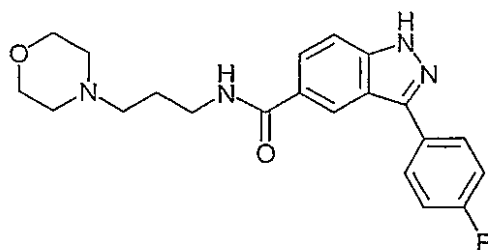
20

3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール



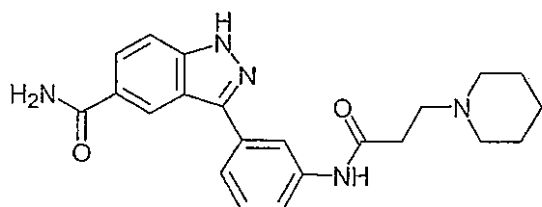
30

3-[3-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール



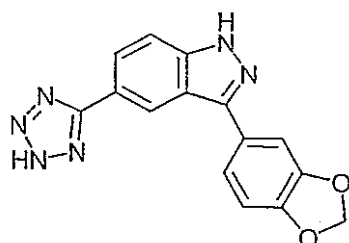
40

3-(4-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸  
(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-アミド



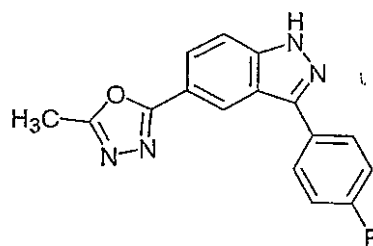
3-[3-(3-ピペリジン-1-イル-プロピオニルアミノ)-フェニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸アミド

10



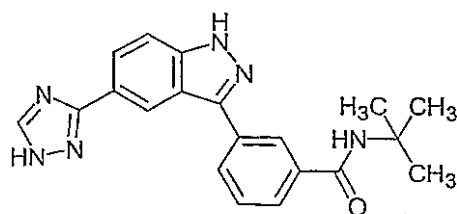
3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-5-(2H-テトラゾール-5-イル)-1H-インダゾール

20



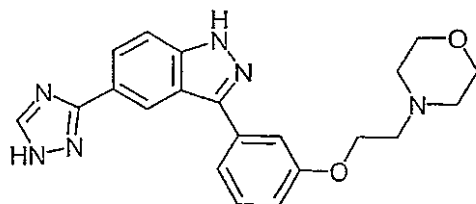
3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-インダゾール

30

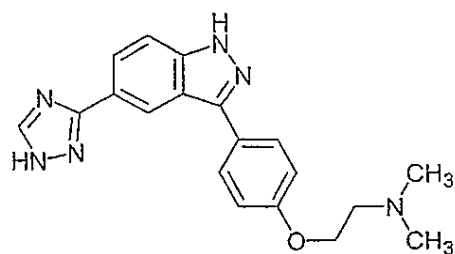


N-tert-ブチル-3-[5-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール-3-イル]-ベンズアミド

40

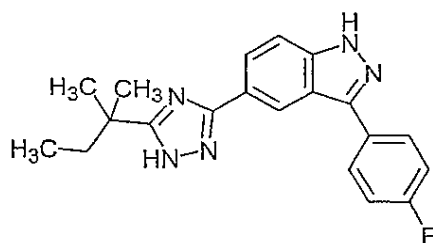


3-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-5-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール



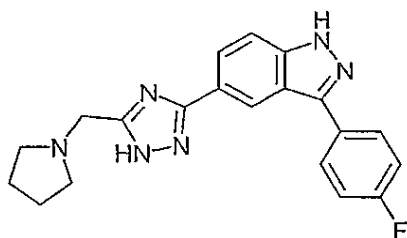
ジメチル-(2-(4-[5-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール-3-イル]-フェノキシ)-エチル)-アミン

10



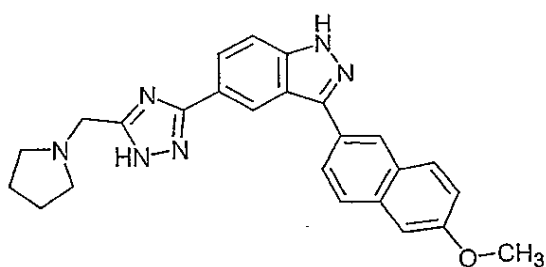
5-[5-(1,1-ジメチル-プロピル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール

20



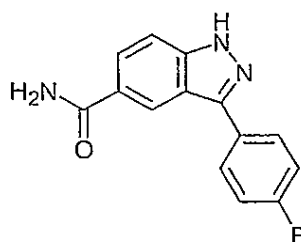
3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール

30



3-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-5-(5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール

40



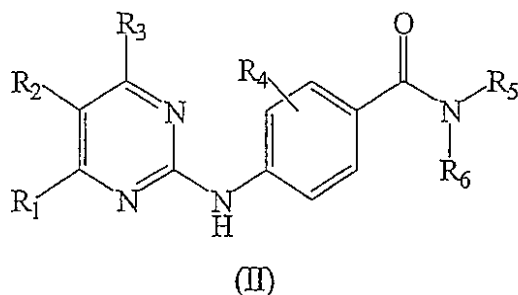
3-(4-フルオロ-フェニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸アミド

および、医薬的に許容されるその塩。

【0121】

別の実施形態において、JNK阻害剤は、下記構造(II)を有する：

【化7】



10

【0122】

式中、

$R_1$  は、 $R_7$  から独立に選択される1~4個の置換基で場合により置換されているアリールまたはヘテロアリールであり；

$R_2$  は水素であり；

$R_3$  は水素または低級アルキルであり；

$R_4$  は、1~4個の任意選択の置換基を示し、各々の置換基は同じかまたは異なり、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、および低級アルコキシから選択され；

20

$R_5$  および  $R_6$  は同じかまたは異なり、独立に、 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 (CH_2)_b C(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_a NR_{11} C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a OR_9$ 、 $-(CH_2)_a SO_c R_9$ 、または  $-(CH_2)_a SO_2 NR_9 R_{10}$  であるか；

あるいは、 $R_5$  と  $R_6$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロ環または置換ヘテロ環を形成し；

$R_7$  は、各々出現するたびに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8 R_9$ 、 $-C(=O)NR_8 OR_9$ 、 $-SO_c R_8$ 、 $-SO_c NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 SO_c R_9$ 、 $-NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b OR_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b R_9$ 、 $-O(CH_2)_b NR_8 R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

30

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、および  $R_{11}$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであるか；

あるいは、 $R_8$  と  $R_9$  は、それらが結合している1個または複数の原子と一緒にヘテロ環を形成し；

$a$  および  $b$  は同じかまたは異なり、各々出現するたびに独立に、0、1、2、3、または4から選択され；

$c$  は、各々出現するたびに、0、1、または2である。

40

【0123】

一実施形態において、 $R_1$  は置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである。 $R_1$  が置換されている場合、以下に定義した1個以上の置換基で置換されている。一実施形態において、置換されている場合、 $R_1$  は、ハロゲン、 $-SO_2 R_8$ 、または  $-SO_2 R_8 R_9$  で置換されている。

【0124】

別の実施形態において、 $R_1$  は、置換または非置換アリール、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラ

50

ジニル、トリアジニル、シノリニル、フタラジニル、またはキナゾリニルである。

【0125】

別の実施形態において、 $R_1$ は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである。 $R_1$ が置換されている場合、以下に定義した1個以上の置換基で置換されている。一実施形態において、置換されている場合、 $R_1$ は、ハロゲン、 $-SO_2R_8$ 、または $-SO_2R_8R_9$ で置換されている。

【0126】

別の実施形態において、 $R_1$ は、置換または非置換アリール、好ましくはフェニルである。 $R_1$ が置換アリールである場合、置換基は以下に定義している。一実施形態において、置換されている場合、 $R_1$ は、ハロゲン、 $-SO_2R_8$ 、または $-SO_2R_8R_9$ で置換されている。

10

【0127】

別の実施形態において、 $R_5$ および $R_6$ はそれらが結合している窒素原子と一緒に置換または非置換窒素含有非芳香族ヘテロ環を、一実施形態において、ピペラジニル、ピペリジニル、またはモルホリニルを形成している。

【0128】

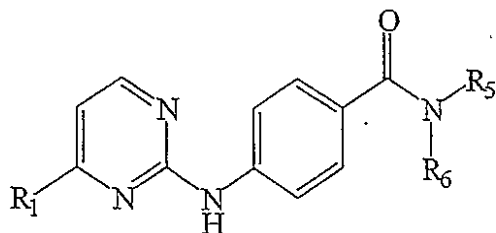
$R_5$ と $R_6$ はそれらが結合している窒素原子と一緒に置換ピペラジニル(piperazinyll)、ピペラジニル(piperadinyll)、またはモルホリニルを形成し、ピペラジニル(piperazinyll)、ピペラジニル(piperadinyll)、またはモルホリニルは、以下に定義した1個以上の置換基で置換されている。一実施形態において、置換されている場合、置換基はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アシル、ピロリジニル、またはピペリジニルである。

20

【0129】

一実施形態において、 $R_3$ は水素であり、 $R_4$ は存在せず、JNK阻害剤は以下の構造(IIA)および医薬的に許容されるその塩を有する：

【化8】



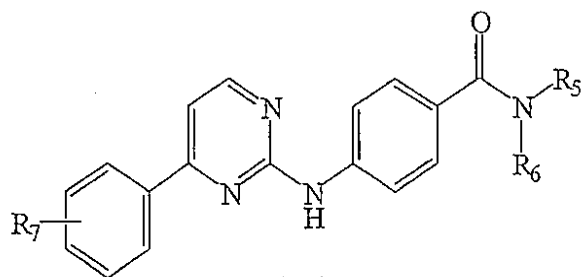
(IIA)

30

【0130】

より特別な実施形態において、 $R_1$ は、 $R_7$ で場合により置換されているフェニルであり、以下の構造(IIB)および医薬的に許容されるその塩を有する：

【化9】



(IIB)

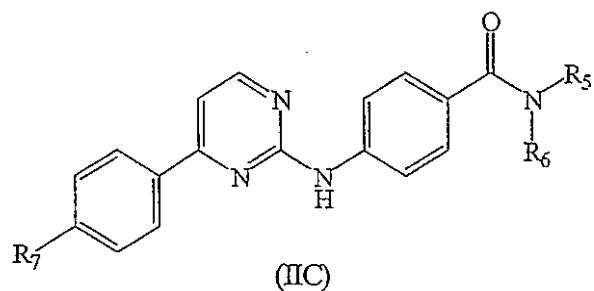
40

【0131】

またさらなる実施形態において、 $R_7$ は、以下の構造(IIC)および医薬的に許容されるその塩により示されるように、ピリミジンに対してフェニル基のパラ位にある。

50

## 【化 1 0】



## 【 0 1 3 2】

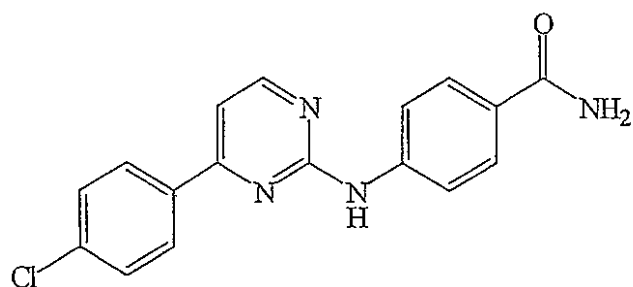
10

構造(II)のJNK阻害剤は、当業者に既知の有機合成技術を使用して、ならびに、参照により本明細書にその全体を取り込む2002年6月13日に公開された国際公開公報W002/46170号(特に、23頁の5行目から183頁の25行目の実施例1~27)に記載の方法により製造できる。さらに、これらの化合物の具体例がこの公報に見出される。

## 【 0 1 3 3】

構造(II)のJNK阻害剤の説明的な例は以下である：

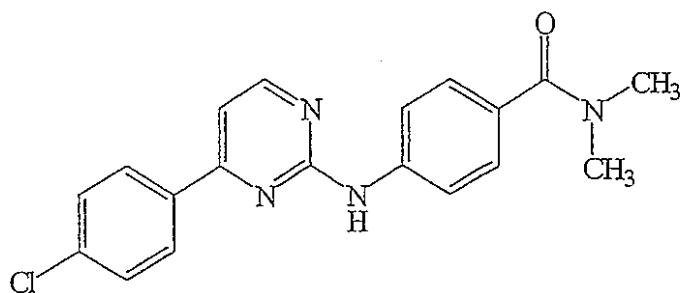
## 【化 1 1】



20

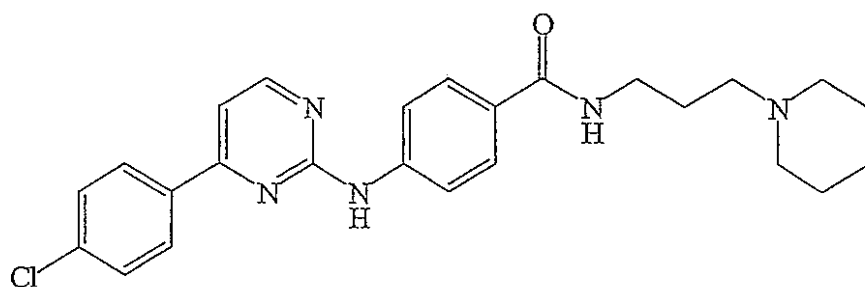
4-[4-(4-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-  
ベンズアミド





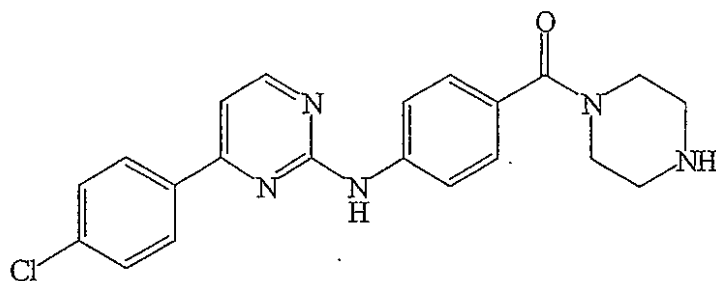
4-[4-(4-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

10



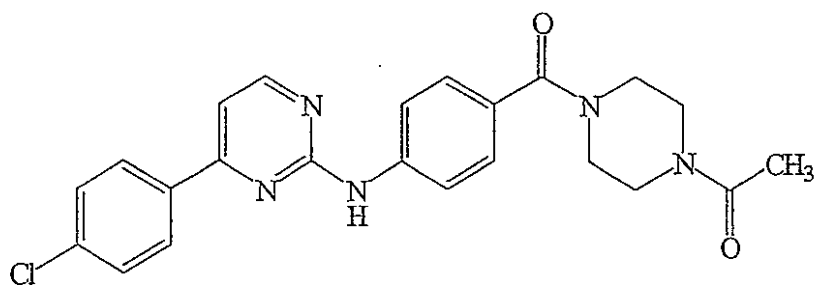
4-[4-(4-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド

20



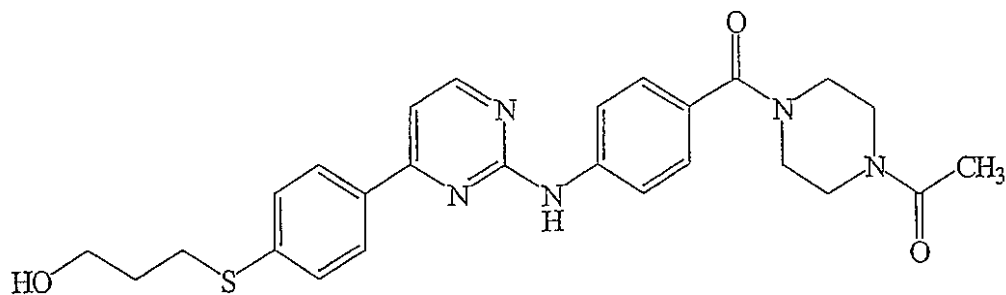
{4-[4-(4-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-ピペラジン-1-イル]メタノン

30



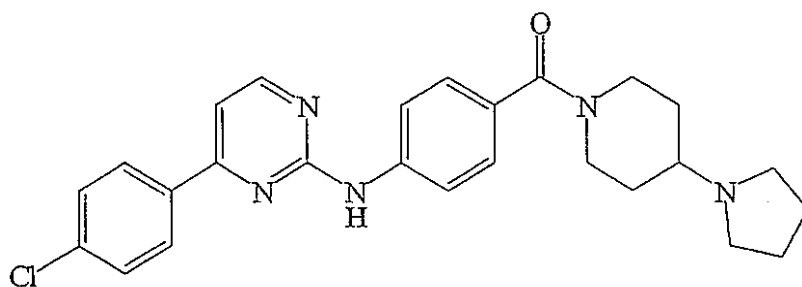
1-(4-{4-[4-(4-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン

40



1-[4-(4-{4-[4-(3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-フェニル]-  
ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン

10



{4-[4-(4-クロロフェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-フェニル}-  
(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-メタノン

20

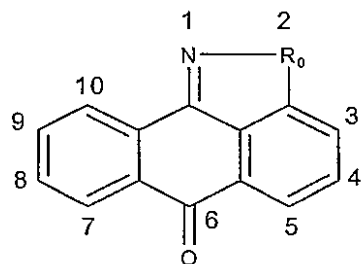
【0134】

および医薬的に許容されるその塩。

【0135】

別の実施形態において、JNK阻害剤は、下記の構造(III)：

【化12】



(III)

30

【0136】

式中、

40

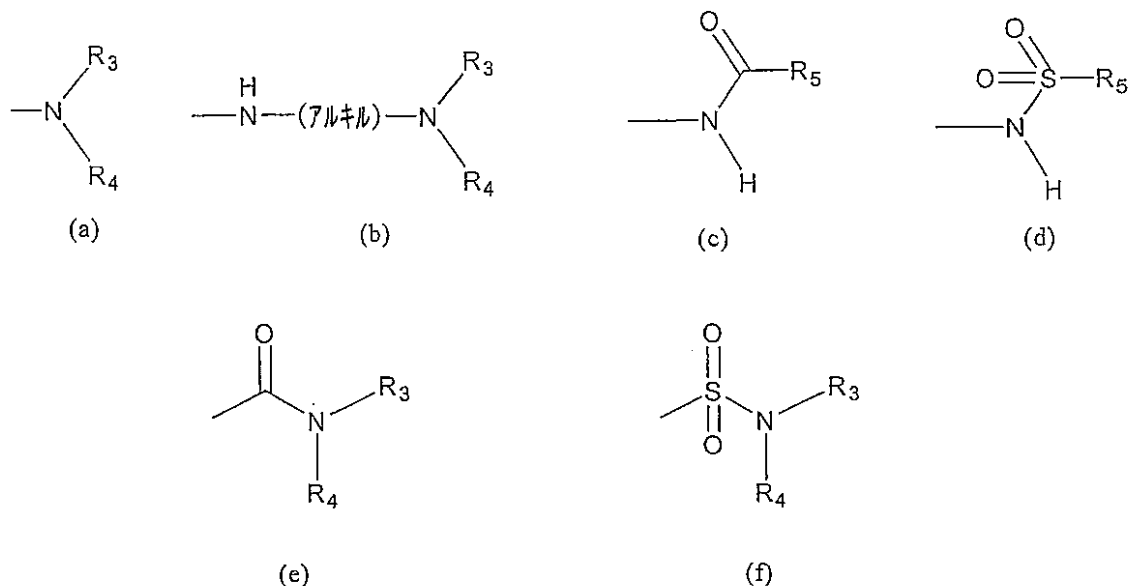
$R_0$  は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、NH、または-CH<sub>2</sub>-であり；

構造(III)の化合物は、(i)非置換であるか、(ii)一置換であり、第一置換基を有するか、または(iii)二置換であり、第一置換基および第二置換基を有し；

第一または第二置換基は、存在する場合、3、4、5、7、8、9、または10位であり、第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または(f)

50

## 【化 1 3】



10

## 【0 1 3 7】

により示される基であり；

20

$R_3$ と $R_4$ は一緒になり、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すか、あるいは、 $R_3$ および $R_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

$R_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである）

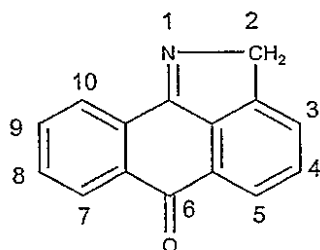
30

を有する。

## 【0 1 3 8】

別の実施形態において、JNK阻害剤は、以下の構造(IIIA)：

## 【化 1 4】



2H-ジベンゾ[cd,g]インドール-6-オン  
(IIIA)

40

## 【0 1 3 9】

を有し、

(i)非置換であるか、(ii)一置換であり、第一置換基を有するか、または(iii)二置換であり、第一置換基および第二置換基を有し；

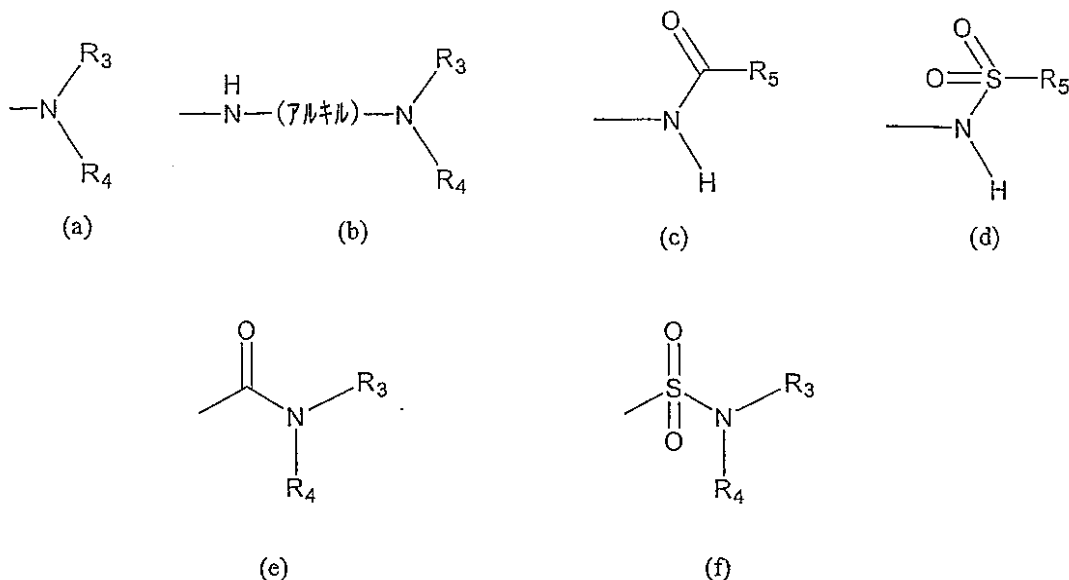
第一または第二置換基は、存在する場合、3、4、5、7、8、9、または10位であり；

第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニ

50

トロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または (f)

【化 1 5】



10

20

【 0 1 4 0】

により示される基であり；

$R_3$ および $R_4$ は一緒になり、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すか、または、 $R_3$ および $R_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

$R_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである。

30

【 0 1 4 1】

構造 (IIIA) の化合物のサブクラスは、第一または第二置換基が5、7、または9位に存在するものである。一実施形態において、第一または第二置換基は5または7位に存在する。

【 0 1 4 2】

構造 (IIIA) の化合物の第二のサブクラスは、第一または第二置換基が5、7、または9位に存在するものであり；

第一または第二置換基は、独立に、アルコキシ、アリールオキシ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、ジ-アルキルアミノアルキル、または構造 (a)、(c)、(d)、(e)、または (f) により示される基であり；

$R_3$ および $R_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり；

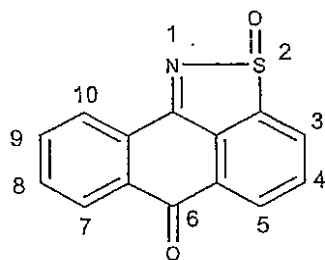
$R_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキルである。

40

【 0 1 4 3】

別の実施形態において、JNK阻害剤は以下の構造 (IIIB)：

## 【化 1 6】

(2-オキソ-2H-21<sup>4</sup>-アントラ[9,1-cd]イソチアゾール-6-オン

10

(IIIB)

## 【 0 1 4 4】

を有し、

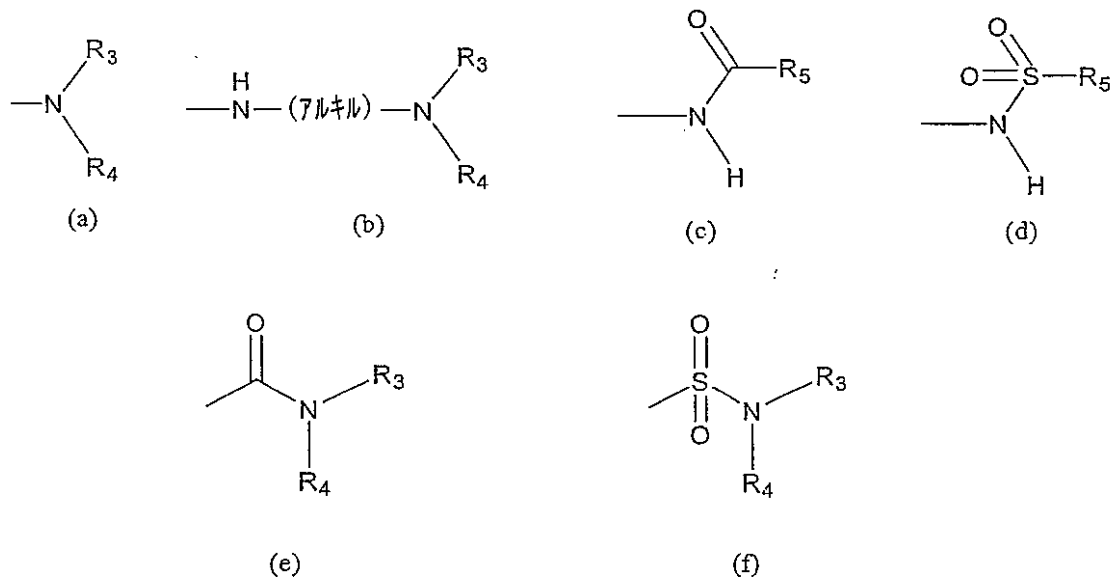
(i)非置換であるか、(ii)一置換であり、第一置換基を有するか、または(iii)二置換であり、第一置換基および第二置換基を有し；

第一または第二置換基は、存在する場合、3、4、5、7、8、9、または10位であり；

第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または(f)

20

## 【化 1 7】



30

40

## 【 0 1 4 5】

により示される基であり；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になり、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すか、または、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

R<sub>5</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル

50

アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである。

【0146】

構造(IIIB)の化合物のサブクラスは、第一または第二置換基が5、7、または9位に存在するものである。一実施形態において、第一または第二置換基は5または7位に存在する。

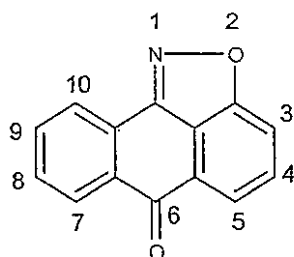
【0147】

構造(IIIB)の化合物の第二のサブクラスは、第一または第二置換基が独立にアルコキシ、アリールオキシ、または構造(a)、(c)、(d)、(e)、または(f)により示される基であり；  
 $R_3$ および $R_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり；  
 $R_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキルであるものである。

【0148】

別の実施形態において、JNK阻害剤は以下の構造(IIIC)：

【化18】



2-オキサ-1-アザ-アセアントリレン-6-オン  
(IIIC)

【0149】

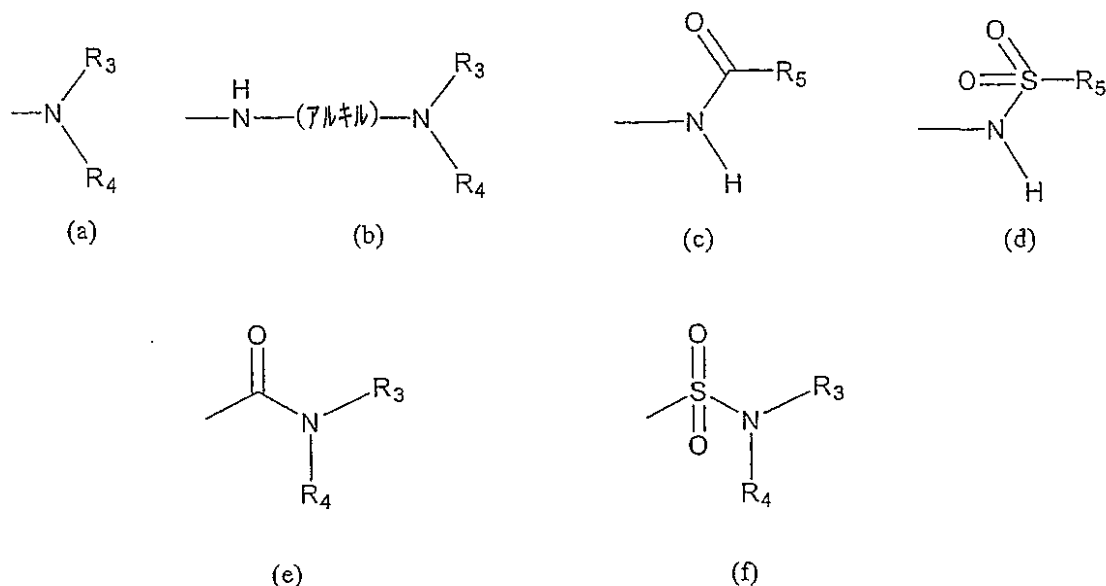
を有し、

(i)一置換であり、第一置換基を有するか、または(ii)二置換であり、第一置換基および第二置換基を有し；

第一または第二置換基は、存在する場合、3、4、5、7、8、9、または10位であり；

第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または(f)

## 【化 19】



10

## 【0150】

により示される基であり；

20

$R_3$ および $R_4$ は一緒になり、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すが、または、 $R_3$ および $R_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

$R_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである。

30

## 【0151】

構造(III C)の化合物のサブクラスは、第一または第二置換基が5、7、または9位に存在するものである。一実施形態において、第一または第二置換基は5または7位に存在する。

## 【0152】

構造(III C)の化合物の第二のサブクラスは、第一または第二置換基が、独立に、アルコキシ、アリールオキシ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、ジ-アルキルアミノアルキル、または構造(a)、(c)、(d)、(e)、または(f)により示される基であり；

$R_3$ および $R_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり；

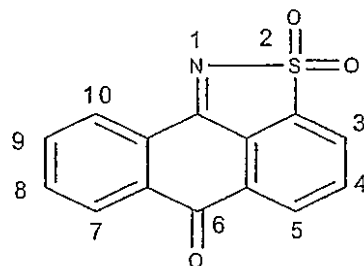
$R_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキルであるものである。

40

## 【0153】

別の実施形態において、JNK阻害剤は、以下の構造(IIID)：

## 【化 2 0】

2, 2-ジオキソ-2H-21<sup>6</sup>-アントラ[9, 1-cd]イソチアゾール-6-オン

10

(IIID)

## 【 0 1 5 4】

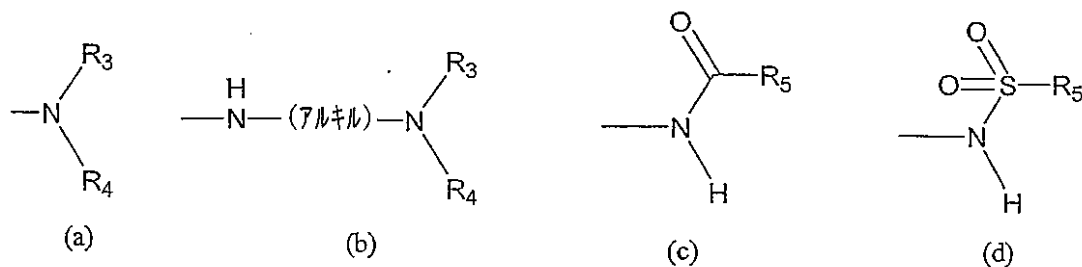
を有し、

(i)一置換であり、5、7、または9位に存在する第一置換基を有するか、(ii)二置換であり、5位に存在する第一置換基および7位に存在する第二置換基を有するか、(iii)二置換であり、5位に存在する第一置換基および9位に存在する第二置換基を有するか、または、(iv)二置換であり、7位に存在する第一置換基および9位に存在する第二置換基を有し；

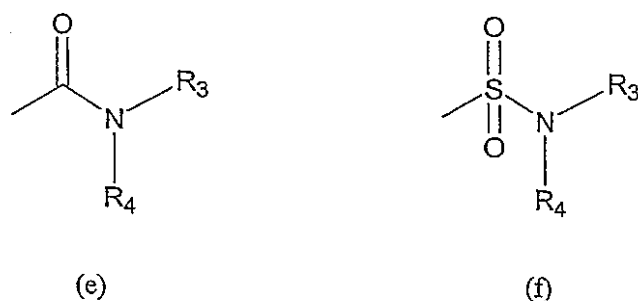
第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または(f)

20

## 【化 2 1】



30



40

## 【 0 1 5 5】

により示される基であり；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になり、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すか、または、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

50



R<sub>5</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである。

【0156】

構造(IIID)の化合物のサブクラスは、第一または第二置換基が5または7位の存在するものである。

【0157】

構造(IIID)の化合物の第二のサブクラスは、第一または第二置換基が、独立に、アルキル、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または構造(a)、(c)、(d)、(e)、または(f)により示される基である。

10

【0158】

構造(IIID)の化合物の別のサブクラスは、第一および第二置換基が、独立に、アルコキシ、アリールオキシ、または構造(a)、(c)、(d)、(e)、または(f)により示される基であり；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり；

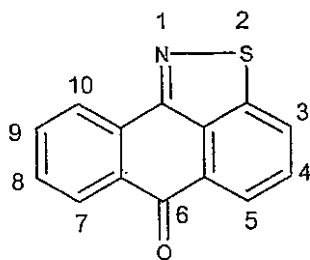
20

R<sub>5</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシカルボニル、またはシクロアルキルアルキルであるものである。

【0159】

別の実施形態において、JNK阻害剤は以下の構造(IIIE)：

【化22】



30

アントラ[9,1-cd]イソチアゾール-6-オン  
(III E)

【0160】

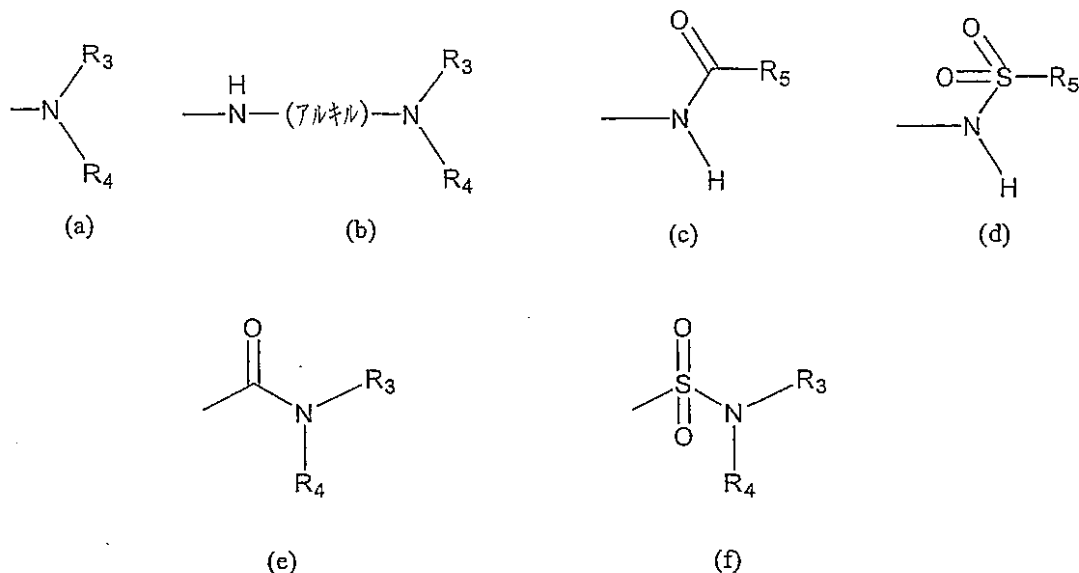
を有し、

(i)一置換であり、5、7、または9位に存在する第一置換基を有するか、(ii)二置換であり、5位に存在する第一置換基および9位に存在する第二置換基を有するか、(iii)二置換であり、7位に存在する第一置換基および9位に存在する第二置換基を有するか、または、(iv)二置換であり、5位に存在する第一置換基および7位に存在する第二置換基を有し；

40

第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または(f)

## 【化 2 3】



10

## 【0161】

により示される基であり；

$\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ は一緒になり、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すか、または、 $\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

20

$\text{R}_5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである。

## 【0162】

構造(IIIE)の化合物のサブクラスは、第一または第二置換基が5または7位に存在するものである。

30

## 【0163】

構造(IIIE)の化合物の第二のサブクラスは、構造(IIIE)の化合物が二置換され、置換基の少なくとも1つが、構造(d)または(f)により示される基である。

## 【0164】

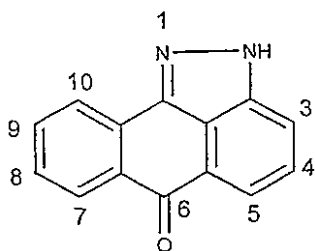
構造(IIIE)の化合物の別のサブクラスは、化合物が一置換されているものである。さらに別の化合物のサブクラスは、化合物が5または7位において、構造(e)または(f)により示される基で一置換されているものである。

## 【0165】

別の実施形態において、JNK阻害剤は、以下の構造(IIIF)：

40

## 【化 2 4】



2H-ジベンゾ[cd, g]インダゾール-6-オン  
(IIIF)

10

## 【0 1 6 6】

を有し、

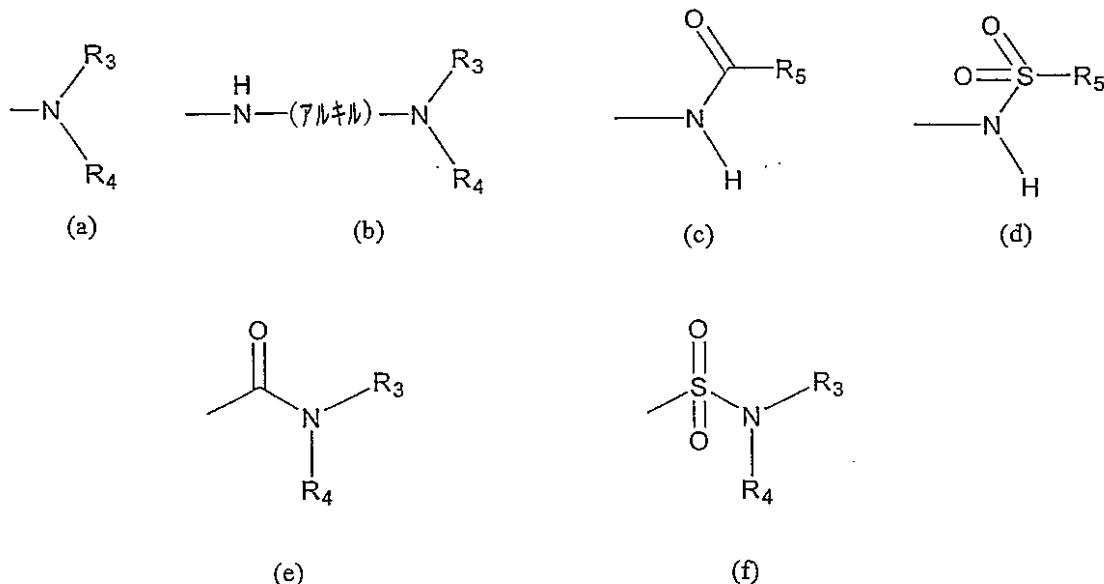
(i)非置換であるか、(ii)一置換であり、第一置換基を有するか、または(iii)二置換であり、第一置換基および第二置換基を有し；

第一または第二置換基は、存在する場合、3、4、5、7、8、9、または10位であり；

第一および第二置換基は、存在する場合、独立に、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、または式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または(f)

20

## 【化 2 5】



30

## 【0 1 6 7】

により示される基であり；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になり、アルキリデンまたはヘテロ原子含有環式アルキリデンを示すか、または、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルであり；

R<sub>5</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキ

50

ルアミノアルキル、またはジ-アルキルアミノアルキルである。

【0168】

一実施形態において、構造(IIIF)の化合物または医薬的に許容されるその塩は、3、4、5、7、8、9、または10位において非置換である。

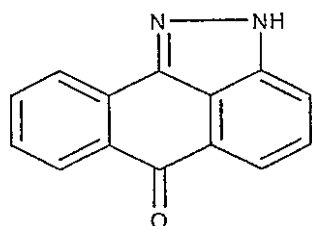
【0169】

構造(III)のJNK阻害剤は、当業者に既知の有機合成技術を使用して、ならびに、参照により本明細書に各々のその全体を取り込んだ、2001年2月22日に公開された国際公開公報W001/12609号(特に、24頁の6行目から49頁の16行目の実施例1~7)、ならびに、2002年8月29日に公開された国際公開公報W002/066450号(特に、59-108頁の化合物AA-HG)に記載の方法により製造できる。さらに、これらの化合物の具体例をこの公報に見出すことができる 10

【0170】

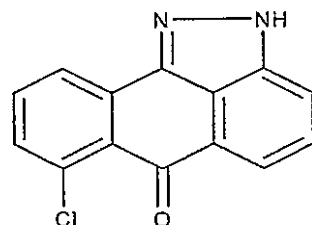
構造(III)のJNK阻害剤の説明的な例は以下である：

【化26】



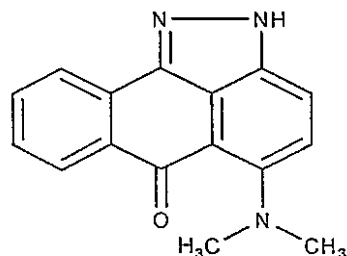
2H-ジベンゾ[cd, g]インダゾール-6-オン

20



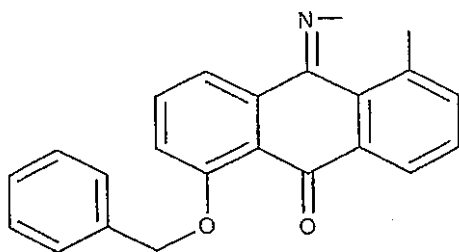
7-クロロ-2H-ジベンゾ[cd, g]インダゾール-6-オン

30



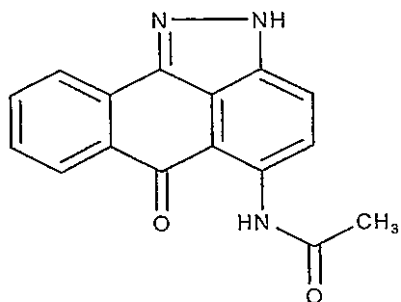
5-ジメチルアミノ-2H-ジベンゾ[cd, g]インダゾール-6-オン

40

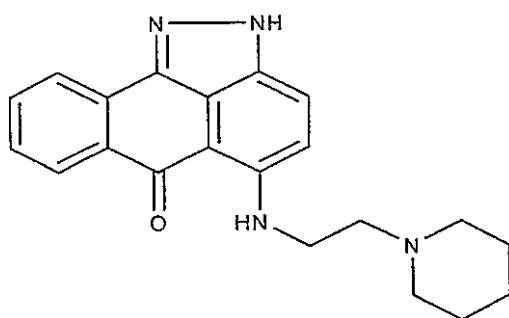


7-ベンジルオキシ-2H-ジベンゾ[cd, g]インダゾール-6-オン

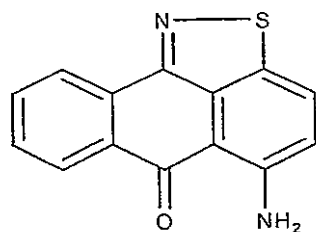
10

N-(6-オキソ-2,6-ジヒドロ-ジベンゾ[cd, g]  
インダゾール-5-イル)-アセトアミド

20

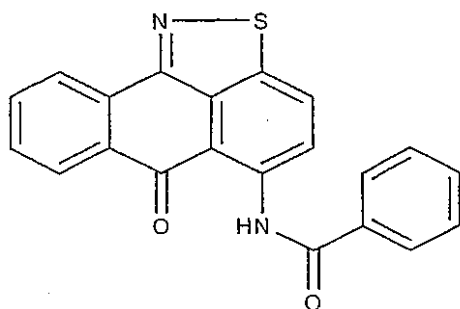
5-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-2H-ジベンゾ  
[cd, g]インダゾール-6-オン

30



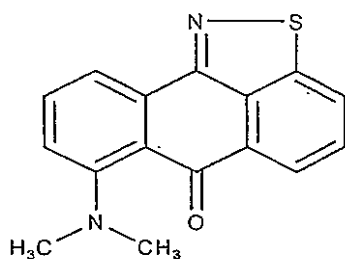
5-アミノ-アントラ[9,1-cd]イソチアゾール-6-オン

40



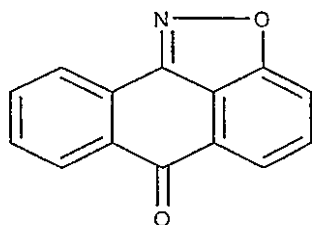
N-(6-オキソ-6H-アントラ[9,1-cd]イソチアゾール  
-5-イル)-ベンズアミド

10



7-ジメチルアミノ-アントラ[9,1-cd]イソチアゾール-6-オン

20



2-オキサ-1-アザ-アセアントリレン-6-オン

30

【 0 1 7 1 】

および医薬的に許容されるその塩。

【 0 1 7 2 】

本発明の方法に有用である他のJNK阻害剤には、国際公開公報第W000/39101号(特に2頁の10行目から6頁の12行目);国際公開公報第W001/14375号(特に2頁の4行目から4頁の4行目);国際公開公報第W000/56738号(特に3頁の25行目から6頁の13行目);国際公開公報第W001/27089号(特に3頁の7行目から5頁の29行目);国際公開公報第W000/12468号(特に2頁の10行目から4頁の14行目);欧州特許公開公報1110957号(特に19頁の52行目から21頁の9行目);国際公開公報第W000/75118号(特に8頁の10行目から11頁の26行目);国際公開公報第W001/12621号(特に8頁の10行目から10頁の7行目);国際公開公報第W000/64872号(特に9頁の1行目から106頁の2行目);国際公開公報第W001/23378号(特に90頁の1行目から91頁の11行目);国際公開公報第W002/16359号(特に163頁の1行目から164頁の25行目);米国特許第6,288,089号(特に22頁の25行目から25頁の35行目);米国特許第6,307,056号(特に63頁の29行目から66頁の12行目);国際公開公報第W000/35921号(特に23頁の5行目から26頁の14行目);国際公開公報第W001/91749号(特に29頁の1-22行目);国際公開公報第W001/56993号(特に43頁から45頁);および国際公開公報第W001/58448号(特に39頁)に開示のものが含まれるがこれに限定されず、これらは各々その全体を参照して本明細書に取り込む。

40

【 0 1 7 3 】

50

有効量のJNK阻害剤を含む、本発明の剤形を含む医薬組成物を、本発明の方法に使用できる。

【0174】

#### 4.2 使用法

本発明は、有効量のJNK阻害剤を投与することを含む、患者における疾患に関連した消耗を治療または予防するのに有用な方法を提供する。

【0175】

一実施形態において、疾患はHIVである。

【0176】

別の実施形態において、疾患はエイズである。

10

【0177】

別の実施形態において、疾患は癌である。

【0178】

別の実施形態において、疾患は末期腎疾患である。

【0179】

別の実施形態において、疾患は腎不全である。

【0180】

別の実施形態において、疾患は慢性心疾患である。

【0181】

別の実施形態において、疾患は閉塞肺疾患である。

20

【0182】

別の実施形態において、疾患は結核である。

【0183】

別の実施形態において、疾患は関節リウマチである。

【0184】

別の実施形態において、疾患は、強皮症および混合結合組織疾患を含むがこれに限定されない、慢性炎症疾患である。

【0185】

別の実施形態において、疾患は、骨関節炎および細菌性心内膜炎を含むがこれに限定されない、慢性感染症である。

30

【0186】

本発明はまた、患者における疾患に関連した消耗を治療または予防するのに有用な方法であって、そのような治療または予防を必要とする患者に有効量のJNK阻害剤および予防剤もしくは治療剤を投与することを含む方法を提供する。

【0187】

一実施形態において、予防剤または治療剤は、HIVまたはエイズの治療または予防に有用である。HIVまたはエイズの治療または予防に有用な薬剤は、アンプレナビル(商標名アグネラーセで製剤として販売);ネルフィナビル(商標名ヴィラセプトで製剤として販売);サキナビル(商標名フォートベイスで製剤として販売);インジナビル(商標名クリキシバンで製剤として販売);サキナビル(商標名インビレースで製剤として販売);ロピナビル(商標名カレトラで製剤として販売);リトナビル(商標名ノービアで製剤として販売);またはGW433908が含まれるがこれに限定されない。他の一部の実施形態において、エイズ治療剤は、逆転写酵素阻害剤であり、これには、3TC/ラミブジン(商標名エピビルで製剤として販売);ddc/ザルシタピン(商標名ヒビッドで製剤として販売);デラビルジン(商標名レスプリプターで製剤として販売);ジドブジン(商標名レトロビルで製剤として販売);エファビレンツ(商標名サスティバで製剤として販売);アバカビル、ジドブジン、およびラミブジンの組合せ(商標名トリジビルで製剤として販売);ddI/ジダノシン(商標名ピデックスで製剤として販売);ネビラピン(商標名ピラミューンで製剤として販売);フマル酸テノホビルジソプロキシル(商標名バイリードで製剤として販売);d4t/スタブジン(商標名ゼリットで製剤として販売);またはアバカビル(商標名ザイアジェンで製剤として販売)が含まれるがこ

40

50

れに限定されない。

【0188】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、末期腎疾患の治療または予防に有用である。末期腎疾患の治療または予防に有用な薬剤または方法には、アンギオテンシンII、シスプラチン、透析、またはリシノプリルが含まれるがこれに限定されない。

【0189】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、腎不全の治療または予防に有用である。腎不全の治療または予防に有用な薬剤または方法には、アンギオテンシンII、シスプラチン、透析、またはリシノプリルが含まれるがこれに限定されない。

【0190】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、慢性心疾患の治療または予防に有用である。慢性心疾患の治療または予防に有用な薬剤には、ペリンドプリルが含まれるがこれに限定されない。

【0191】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、閉塞肺疾患の治療または予防に有用である。閉塞肺疾患の治療または予防に有用な薬剤には、例えばブデソニド、プレドニゾロン、(2)-アゴニスト、臭化イプラトロピウム、または経口抗生物質が含まれるがこれに限定されない。

【0192】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、癌の治療または予防に有用である。癌の治療または予防に有用である薬剤には、アシピシン、アクリルピシン、塩酸アコダゾール(acodazole)、アクロニン(acronine)、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、酢酸アメタントロン(ametantrone)、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ビカルタミド、塩酸ピサントレン、ジメシル酸ビスナフィド、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレクイナル(brequinar)ナトリウム、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド(caracemide)、カルベティマー(carbetimer)、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルピシン、カルゼレシン(carzelesin)、セデフィンゴル(cedefingol)、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリピン、メシル酸クリスナトール(crisnatol)、シクロホスファミド、シタラピン、デカルバジン、ダクチノマイシン、塩酸ダウノルピシン、デシタピン(decitabine)、デキソルマプラチン(dexormaplatin)、デザグアニン(dezaguanine)、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキソルピシン、塩酸ドキソルピシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、塩酸エフロールニチン、エルサミトルシン(elsamitrucin)、エンロプラチン(enloplatin)、エンプロメート、エピプロピジン、塩酸エピルピシン、エルピタックス、エルプロゾール(erbulozole)、塩酸エソルピシン(esorubicin)、エストラムスチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、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、塩酸ファドロゾール、ファザラビン(fazarabine)、フェンレチニド(fenretinide)、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、フルロシタピン(flurocitabine)、フォスキドン(fo

squid one)、フォストリエシンナトリウム、ゲムシタピン、塩酸ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、塩酸イダルピシン、イフォスファミド、イルモフォシン(ilmofofosine)、インターロイキンII(組換えインターロイキンIIまたはrIL2を含む)、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-la、インターフェロン-lb、イプロプラチン、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、ロメトレキサールナトリウム(lometrexol)、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン(losoxantrone)、マソプロコール(masoprocol)、カンタンシン(cantansine)、塩酸メクロルエタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メ

10

20

30

40

50



レンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、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(mitindomide)、ミトカルシン、ミトクロミン、マイトジリン、ミトマルシン、マイトマイシン、マイトスパー、ミトタン、塩酸ミトザントロン、マイコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマブラチン(ormaplatin)、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーセ(pegaspargase)、ペリオマイシン、ペンタムスチン(pentamustine)、硫酸ペプロマイシン、ペルフォスファミド(perfosfamide)、ピボプロマン、ピボサルファン、塩酸ピロキサントロン(piroxantrone)、プリカマイシン、プロメスタン(plomestane)、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、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、ログレチミド(rogletimide)、サフィンゴール(safingol)、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン(simtrazene)、スパルフォセートナトリウム(sparfosate)、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン(spiromustine)、スピロプラチン(spiroplatin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェナル、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、塩酸テロキサントロン(teloxantrone)、テモポルフィン、テニボシド、テロキシロン(teroxirone)、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン(tiazofurin)、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、リン酸トリシリピン(triciribine)、トリメトレキセート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリブトレリン、塩酸ツブゾール(tubulozole)、ウラシルマスタード、ウレデパ(uredepa)、バブレオチド(vapreotide)、ベルテポルフィン、硫酸ビンブラスチン、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)、硫酸ビングリシネート(vinglycinatate)、硫酸ビンレウロシン、酒石酸ビノレルピン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾリジン(vinzolidine)、ポロゾール、ゼニプラチン(zeniplatin)、ジノスタチン、塩酸ゾルピシンが含まれるがこれに限定されない。

10

20

30

40

50

# 【 0 1 9 3 】

他の抗癌薬には、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;アピラテロン(abiraterone);アクラルピシン;アシルフルベン;アデシペノール(adecypenol);アドゼレシン;アルデスロイキン;ALL-TKアンタゴニスト;アルトレタミン;アムバムスチン(ambamustine);アミドックス(amidox);アミフォスチン;アミノレブリン酸;アムルピシン;アムサクリン;アナグレリド;アナストロゾール;アンドログラフォリド;血管新生阻害剤;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;抗アンドロゲン,前立腺癌;抗エストロゲン;アンチネオプラストン;アンチセンスオリゴヌクレオチド;アフィディコリングリシネート;アポトーシス遺伝子調節因子;アポトーシス調節因子;アプリン酸;ara-CDP-DL-PTBA;アルギニンデアミナーゼ;アスラクリン(asulacriner);アタメスタン;アトリムスチン;アキシナスタチン1(axinastatin);アキシナスタチン2;アキシナスタチン3;アザセトロン;アザトキシン(azatoxin);アザチロシン;バツカチンIII誘導体;バラノール(balanol);バチマスタット;BCR/ABLアンタゴニスト;ベンゾクロリンズ(benzochlorins);ベンゾイルスタウロスポリン(benzoylstauroporine);ラクタム誘導体;-アレチン(alethine);ベータクラマイシンB(betaclamycin);ベツリン酸;bFGF阻害剤;ピカルタミド;ピサントレン;ビスアジリジニルスペルミン(bisaziridinyl spermine);ビスナフィド(bisnafide);ビストラテンA(bistratene);ビゼレシン;ブレフレート(breflate);プロピリミン;ブドチタン(budotitane);ブチオニンスルホキシミン;カルシボトリオール;カルフォスチンC;カンプトテシン誘導体;カナリボックスIL-2;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;CaRestM3;CARN700;軟骨由来阻害剤;カルゼレシン(carzelesin);カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS);カスタノスペルミン;セクロピンB;セトロレリックス;クロルンス(chlorins);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;クラドリピン;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);コリスマイシンB;コンプレタスタチンA4;コンプレタスタチン類似体;コナゲニン;クランベシジン816;クリスナトル(crisnatol);クリプトフィチン8(cryptophycin);クリプトフィチンA誘導体;クラシンA(curacin

);シクロペンタントラキノン(cyclopentantraquinones);シクロプラタム(cycloplatam);シペマイシン(cypemycin);シタラビンオクフォスフェート;細胞溶解因子;サイトスタチン(cytostatin);ダクリキシマブ(dacliximab);デシタビン(decitabine);デヒドロジデムニンB(dehydroididemnin);デスロレリン;デキサメタゾン;デキシフォスファミド(dexifosfamide);デキシラゾキサン(dexrazoxane);デキシベラパミル(dexverapamil);ジアジクオン;ジデムニンB;ジドックス(didox);ジエチルノルスベルミン;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(diphenyl spiromustine);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(ecomustine);エデルフォシン(edelfosine);エドレコロマブ;エフロルニチン;エレメン;エミテフル(emitefur);エピルピシン;エプリステリド;エストラムスチン類似体;エストロゲンアゴニスト;エストロゲンアンタゴニスト;エタニダゾール;リン酸エトボシド;エキセメスタン;ファドロゾール;ファザラビン(fazarabine);フェンレチニド(fenretinide);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(flezelastine);フルアステロン;フルダラビン;塩酸フルオロダウノルニシン(fluorodaunorunicin);フォルフェニメックス(forfenimex);フォルメスタン;フォストリエシン;フォテムスチン;ガドリニウムテキサフィリン;硝酸ガリウム;ガロシタビン;ガニレリックス;ゼラチナーゼ阻害剤;ゲムシタビン;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タミド;ヒペリシン;イバンドロン酸;イダルピシン;イドキシフェン;イドラマントン(idramantone);イルモフォシン(ilmofosine);イロマスタット(ilomastat);イミダゾアクリドンズ(imidazoacridones);イミクイモッド;免疫刺激ペプチド;インスリン様成長因子-1受容体阻害剤;インターフェロンアゴニスト;インターフェロン;インターロイキン;イオベングアン(iobenguane);ヨードドキソルピシン;イポメアノール(ipomeanol),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ニンB(isohomohalicondrin);イタセトロン;ジャスプラキノリド;カハラリドF(kahalalide);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;白血球インターフェロン;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;レバミソール;リアロゾール;線形ポリアミド類似体;親油性ジサッカリドペプチド;親油性白金化合物;リソクリナミド7(lissoclinamide);ロバプラチン(lobaplatin);ロムブリシン(lombricine);ロメトレキソール(lometrexol);ロニダミン;ロソキサントロン;ロバスタチン;ロキシリビン(loxoribine);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;溶解ペプチド;マイタンシン;マンノスタチンA;マリマスタット;マソプロコール(masoprocol);マスピン;マトリリシン阻害剤;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(meterelin);メチオニナーゼ;メトクロプラミド;MIF阻害剤;ミフェプリストン;ミルテフォシン;ミリモスチム;ミスマッチの二本鎖RNA;ミトグアゾン;ミトラクトール(mitolactol);マイトマイシン類似体;ミトナフィド(mitonafide);マイトトキシシン線維芽細胞増殖因子-サボリン;ミトキサントロン;モファロテン;モルグラモスチム;モノクローナル抗体,ヒト絨毛ゴナドトロピン;モノホスホリル脂質A+マイコバクテリウム細胞壁sk;モピダモール(mopidamol);多剤耐性遺伝子阻害剤;複数の腫瘍サプレッサー-1をベースとした療法;マスタード抗癌剤;ミカペルオキシドB(mycaperoxide);ミコバクテリア細胞壁抽出物;ミリアポロン(myriaporon);N-アセチルジナリン;N-置換ベンズアミド;ナファレリン;ナグレスチップ(nagrestip);ナロキソン+ペンタゾシン;ナパビン(napavin);ナフテルピン;ナルトグラスチム;ネダプラチン;ネモルピシン(nemorubicin);ネリドロロン酸(neridronic acid);中性エンドペプチダーゼ;ニルタミド;ニサマイシン(nisamycin);一酸化窒素調節因子;窒素酸化物抗酸化剤;ニトルリン(nitruillyn);06-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;オナプリストン;オندانセトロン;オラシン;経口サイトカイン誘導因子;オルマプラチン(ormaplatin);オサテロン;オキサリプラチン;オキサウノマイシン(oxaunomycin);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體;パラウアミン(palauamine);パルミトイルリゾキシシン;

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);パゼリプチン(pazelliptine);ペガスパルガーセ(pegaspargase);ベルデシン;ペントサンポリスフェートナトリウム;ペントスタチン;ペントロゾール;ペルフルブロン(perflubron);ペルフォスファミド(perfosfamide);ペリリルアルコール;フェナジノマイシン;フェニルアセテート;ホスファターゼ阻害剤;ピシバニル;塩酸ピロカルピン;ピラルピシン;ピリトレキシム;プラセチンA;プラセチンB;プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤;白金複合体;白金化合物;白金-トリアミン複合体;ポルフィマーナトリウム;ポルフィロマイシン;プレドニゾン;プロピルビス-アクリドン;プロスタグランジンJ2;プロテアソーム阻害剤;プロテインAをベースとした免疫調節因子;プロテインキナーゼC阻害剤;プロテインキナーゼC阻害剤,ミクロアルガル(microalgal);プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤;プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤;プルプリン;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;rafアンタゴニスト;ラルチトレキセド;ラモセトロン;rasファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤;ras阻害剤;ras-GAP阻害剤;脱メチル化レテリプチン(retelliptine demethylated);ルテニウムRe186エチドロネート;リゾキシシン;リボザイム;R11レチナミド;ログレチミド(rogletimide);ロヒツキン(rohitukine);ロムルチド;ロクイニメックス(roquinimex);ルビギノンB1(rubiginone);ルボキシル;サフィンゴール(safingol);セイントピン(saintopin);SarCNU;サルコフィトールA(sarcophytol);サルグラモスチム;Sdi1模倣体;セムスチン;老化由来阻害剤1;センスオリゴヌクレオチド;シグナル伝達阻害剤;シグナル伝達調節因子;一本鎖抗原結合タンパク質;シゾフィラン;ソブゾキサシン;ボロカブテートナトリウム;フェニル酢酸ナトリウム;ソルベロール(solverol);ソマトメディン結合タンパク質;ソネルミン;スパルフォシン酸(sparfosic acid);スピカマイシンD;スピロムスチン(spiromustine);スプレノペンチン;スポンジスタチン1;スクアラミン;幹細胞阻害剤;幹細胞分裂阻害剤;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);過活性血管作動性腸ペプチドアンタゴニスト;スラジスタ(suradista);スラミン;スワインソニン;合成グルコサミノグリカン;タリムスチン(tallimustine);タモキシフェンメチオダイド;タウロムスチン(tauromustine);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);テロメラゼ阻害剤;テモボルフィン;テモゾロミド;テニポシド;テトラクロロデカオキシド;テトラゾミン(tetrazomine);タリブラスチン(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体;チマルファシン(thymalfasin);チモポエチン受容体アゴニスト;チモトリナン(thymotrinan);甲状腺刺激ホルモン;スズエチルエチオプルプリン(etiopurpurin);チラパザミン;二塩化チタノセン;トプセンチン(topsentin);トレミフェン;全能幹細胞因子;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(triciribine);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(turosteride);チロシンキナーゼ阻害剤;チロホスチン;UBC阻害剤;ユベニメックス(ubenimex);非尿生殖器洞由来増殖阻害因子;ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト;バプレオチド(vapreotide);バリオリンB(variolin);ベクターシステム,赤血球遺伝子療法;ベラレソール(velaresol);ベラミン(veramine);ベルディン(verdins);ベルテボルフィン;ビノレルピン;ビンクサルチン(vinxaltine);ビタキシシン(vitaxin);ボロゾール;ザノテロン(zanoterone);ゼニプラチン(zeniplatin);ジラスコルブ(zilascorb);およびジノスタチンスチマラマーが含まれるがこれに限定されない。

#### 【0194】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、結核の治療または予防に有用である。結核の治療または予防に有用な薬剤には、インフリキシマブ、リファンピシン、またはストレプトマイシンが含まれるがこれに限定されない。

#### 【0195】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、関節リウマチの治療または予防に有用である。関節リウマチの治療または予防に有用な薬剤には、ヒドロキシクロロキン、NSAID(例えばアスピリン、イブプロフェン、およびナプロキセン)、アラバ、エンブレル、レミケード、キネレット、アズルフィデン、およびアラレンが含まれるがこれに限定されな

い。

【0196】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、強皮症および混合結合組織疾患を含むがこれに限定されない、慢性炎症疾患の治療または予防に有用である。慢性炎症疾患の治療または予防に有用な薬剤には、NSAID(例えばアスピリン、イブプロフェン、およびナプロキセン)、アラバ、エンブレル、レミケード、キネレット、アズルフィデン、およびアラレンが含まれるがこれに限定されない。

【0197】

他の実施形態において、予防剤または治療剤は、骨関節炎および細菌性心内膜炎を含むがこれに限定されない、慢性感染症の治療または予防に有用である。慢性感染症の治療または予防に有用な薬剤には、アセトミノフェンおよびNSAID(例えばアスピリン、イブプロフェン、およびナプロキセン)が含まれるがこれに限定されない。

10

【0198】

別の実施形態において、疾患に関連した消耗は、ベースライン体重の約5%を超える体重減少に関連し、これには場合により、慢性下痢、慢性的衰弱、または発熱が伴う。

【0199】

本発明の方法および組成物は、未治療患者に有用であるだけでなく、食欲刺激剤、ホルモン療法、および/または生物学的療法/免疫療法を含むがこれに限定されない、現在の標準的かつ実験的な疾患に関連した消耗の療法に部分的または完全に難治である患者の治療にも有用である。

20

【0200】

さらに、本発明の方法により、食欲刺激剤、ホルモン療法、および/または生物学的療法/免疫療法の用量をより少量でおよび/またはより少ない回数で使用して、治療の効力を維持または増強しつつ現在の/慣用的な薬剤の投与により引き起こされる望ましくないまたは有害な作用の発生を減少させて、疾患に関連した消耗を治療することができる。本発明の他の実施形態において、より少量のおよび/またはより少ない回数のJNK阻害剤を、疾患に関連した消耗の治療および/または予防に使用することができる。

【0201】

一実施形態において、JNK阻害剤および予防剤もしくは治療剤は、動物に、好ましくは哺乳動物に、より好ましくはヒトに、JNK阻害剤が他の薬剤と一緒に作用して、別様に投与した場合よりも利点が増えるような順序および時間間隔内で投与する。例えば、各予防剤または治療剤は同時にまたは連続的に異なる時点で任意の順番で投与できる;しかし、同時に投与しない場合、望ましい治療または予防効果を得るために十分に近い時間で投与すべきである。一実施形態において、JNK阻害剤および予防剤もしくは治療剤は、重複する時間にその効果を奏功する。各予防剤または治療剤は、別々に、任意の適切な形態で任意の適切な経路により投与できる。他の実施形態において、JNK阻害剤は、治療剤または予防剤の投与前、同時、またはその後投与する。手術も、予防的治療として、または疼痛を寛解するために行なうことができる。

30

【0202】

種々の実施形態において、JNK阻害剤および予防剤もしくは治療剤は、1時間未満離して、約1時間離して、約1時間から約2時間離して、約2時間から約3時間離して、約3時間から約4時間離して、約4時間から約5時間離して、約5時間から約6時間離して、約6時間から約7時間離して、約7時間から約8時間離して、約8時間から約9時間離して、約9時間から約10時間離して、約10時間から約11時間離して、約11時間から約12時間離して、24時間以下離して、または48時間以下離して投与する。他の実施形態において、JNK阻害剤および予防剤もしくは治療剤は同時に投与する。

40

【0203】

他の実施形態において、JNK阻害剤および予防剤もしくは治療剤は、約2日間から4日間離して、約4日間から6日間離して、約1週間離して、約1から2週間離して、または2週間を超える期間離して投与する。好ましい実施形態において、予防剤または治療剤は、両方の

50

薬剤が依然として活性である時間枠内で投与する。当業者は、投与剤の半減期を決定することにより、このような時間を決定できるだろう。

【0204】

一部の実施形態において、JNK阻害剤および任意選択の予防剤もしくは治療剤は、患者に環式に投与する。サイクリング療法には、一定期間の間に第一薬剤を投与し、その後、一定期間の間に第二薬剤および/または第三薬剤を投与し、この連続的投与を繰り返すことが含まれる。サイクリング療法は、1つ以上の療法に対する耐性の発生を減少し、療法の1つの副作用を回避または減少し、および/または治療の効力を向上することができる。

【0205】

一部の実施形態において、JNK阻害剤および任意選択の予防剤もしくは治療剤は、約3週間未満のサイクルで、およそ2週間毎に1回、およそ10日間毎に1回、またはおよそ1週間毎に1回のサイクルで投与する。1つのサイクルには、1サイクル毎に約90分間、1サイクル毎に約1時間、1サイクル毎に約45分間かけての、点滴による、JNK阻害剤および任意選択の治療剤もしくは予防剤の投与を含むことができる。各サイクルには少なくとも1週間の休み、少なくとも2週間の休み、少なくとも3週間の休みを含むことができる。投与するサイクル数は、約1から約12サイクル、より典型的には約2から約10サイクル、より典型的には約2から約8サイクルである。

【0206】

さらに他の実施形態において、JNK阻害剤は、長い休止期間を伴わない連続的な点滴または頻回投与により、メトロノームのような投与方式で投与する。このようなメトロノームのような投与には、休止期間を含まない一定間隔での投与を含み得る。典型的には、JNK阻害剤はより低い用量で使用する。このような投与方式には、長期間におよぶ比較的低用量の慢性的な毎日の投与が包含される。好ましい実施形態において、低用量の使用により、毒性副作用を最小限とすることができ、休止期間を排除することができる。一部の実施形態において、JNK阻害剤は、約24時間から約2日間まで、約1週間まで、約2週間まで、約3週間まで、約1ヶ月まで、約2ヶ月まで、約3ヶ月まで、約4ヶ月まで、約5ヶ月まで、約6ヶ月まで慢性的な低用量または連続的点滴により送達される。当業者はこのような投与措置の計画を最適化することができる。

【0207】

他の実施形態において、治療の過程は患者に同時に投与される、すなわち、個々の用量の治療剤または予防剤は、別々に、しかし、JNK阻害剤が、治療剤または予防剤と一緒に作用できるような時間枠内で投与される。例えば、ある成分を、2週間毎に1回または3週間毎に1回投与できる他の成分と組み合わせて、1週間に1回投与することができる。別の言葉で言えば、投与措置は、治療薬を同時にまたは同じ日の中に投与しなくても同時に実施される。

【0208】

予防剤および/または治療剤は、JNK阻害剤と相加的に、またはより好ましくは相乗的に作用することができる。一実施形態において、JNK阻害剤は、同じ医薬組成物中で1つ以上の治療剤または予防剤と同時に投与される。別の実施形態において、JNK阻害剤は、別々の医薬組成物で、1つ以上の治療剤または予防剤と同時に投与される。さらに別の実施形態において、JNK阻害剤は、治療剤または予防剤の投与前または投与後に投与される。本発明は、同じまたは異なる投与経路、例えば経口および非経口によりJNK阻害剤および予防剤もしくは治療剤を投与することを包含する。一部の実施形態において、JNK阻害剤を、毒性を含むがこれに限定されない有害な副作用を生じる可能性のある予防剤または治療剤と同時に投与する場合、予防剤または治療剤は、有利には、有害な副作用が誘発される閾値より下に該当する用量で投与できる。

【0209】

4.3 医薬組成物

本発明の組成物は、医薬組成物の製造において有用なバルク薬剤組成物(例えば、純粋でない、又は滅菌されていない組成物)及び単位投与剤形の調製に用いることができる医

10

20

30

40

50

薬組成物(すなわち、患者への投与に好適である組成物)を含む。そのような組成物は、場合によって、予防上もしくは治療上有効量の本明細書に開示された予防剤及び/もしくは治療剤又はこれらの薬剤と医薬的に許容される担体との組合せを含む。好ましくは、本発明の組成物は、予防上もしくは治療上有効量のJNK阻害剤及びもう1種の治療もしくは予防剤、並びに医薬的に許容される担体を含む。

#### 【0210】

特定の実施形態において、用語「医薬的に許容される」とは、連邦政府もしくは州政府の監督当局により認可されているか、又は米国薬局方、もしくはその他、動物、及びより具体的にはヒトにおける使用について一般的に認知されている薬局方に列挙されていることを意味する。用語「担体」とは、本発明の化合物と一緒に投与する希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。そのような製薬ビヒクルは、水及び油などの液体であってよく、石油、動物、野菜又は合成起源のものを含み、ピーナッツ油、大豆油、ミネラルオイル、ゴマ油などが挙げられる。製薬ビヒクルは生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド性シリカ、尿素などであってもよい。さらに、補助剤、安定化剤、濃縮剤、潤滑剤及び着色剤を用いてもよい。患者に投与する場合、医薬的に許容されるビヒクルは滅菌されたものであるのが好ましい。JNK阻害剤を静脈内投与する場合、水が好ましいビヒクルである。生理食塩溶液及び水性デキストロス及びグリセロール溶液を、特に注入可能な溶液のために、液体ビヒクルとして用いることもできる。好適な製薬ビヒクルはスターチ、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、コメ、コムギ、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどの賦形剤をも含む。本発明の組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、又はpH緩衝化剤を含んでもよい。

10

20

#### 【0211】

本発明の組成物は、溶液、懸濁液、乳液、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液体を含むカプセル剤、粉末剤、徐放性製剤、坐剤、乳濁剤、エアロゾル、スプレー剤、懸濁剤の形態、又は使用に好適な任意の他の形態を取ってもよい。一実施形態においては、医薬的に許容されるビヒクルは、カプセルである(例えば、米国特許第5,698,155号を参照)。好適な製薬ビヒクルの他の例はE.W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

30

#### 【0212】

好ましい実施形態においては、JNK阻害剤および任意成分の治療または予防剤を、ヒトへの静脈内投与に適合させた医薬組成物として日常的な手順に従って製剤化する。典型的には、静脈内投与のためのJNK阻害剤は、滅菌等張性水性緩衝液中の溶液である。必要に応じて、この組成物は可溶化剤を含んでもよい。静脈内投与のための組成物は、必要に応じて、注入部位での疼痛を緩和するための、リグノカインなどの局所麻酔剤を含んでもよい。一般的には、この成分を、例えば、活性成分の量を指示するアンプルもしくはサチュエットなどの密閉容器中の凍結乾燥粉末もしくは水を含まない濃縮物として、単位投与剤形で個別に、又は混合して供給する。JNK阻害剤を輸液により投与する場合、それを、例えば、滅菌医薬等級の水又は生理食塩水を含む輸液ボトルと共に分配することができる。JNK阻害剤を注入により投与する場合、注入用の滅菌水又は生理食塩水のアンプルを、前記成分が投与の前に混合されるように提供することができる。

40

#### 【0213】

経口送達のための組成物は、例えば、錠剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁液、顆粒剤、粉末剤、乳濁剤、カプセル剤、シロップ剤、又はエリキシル剤の形態にあってもよい。経口投与される組成物は、製薬上風味がよい調製物を提供するための、例えば、フルクトース、アスパルテムもしくはサッカリンなどの甘味料；ペパーミント、冬緑油、もしくはサクランボなどの香料；着色料；及び保存料などの1種以上の任意薬剤を含んでもよい。さらに、錠剤又は丸剤の形態である場合、前記組成物を、胃腸管での分解及び吸収を遅延させることにより、長時間に渡って保持された活性を提供するためにコーティング

50

してもよい。浸透的に活性な運搬化合物を取り囲む選択的に浸透可能な膜も、本発明の経口投与されるJNK阻害剤にとって好適である。これらの後者のプラットフォームにおいては、カプセルの周囲の環境に由来する流体は、開口部を介して前記薬剤もしくは薬剤組成物を置換するために膨張する運搬化合物により吸収される。これらの送達プラットフォームは、即時放出剤の急上昇したプロファイルとは反対に、本質的にゼロ桁規模の送達プロファイルを提供し得る。モノステアリン酸グリセロール又はステアリン酸グリセロールなどの時間遅延物質を用いることもできる。経口組成物は、マンニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準的なビヒクルを含んでもよい。そのようなビヒクルは医薬等級のものであるのが好ましい。

10

#### 【0214】

さらに、JNK阻害剤の作用を適切な製剤により遅延又は延長させることができる。例えば、JNK阻害剤の遅延溶解ペレットを調製し、錠剤又はカプセル剤中に包含させることができる。いくつかの異なる溶解速度のペレットを作製し、カプセルにペレットの混合物を充填することにより、この技術を改良することができる。錠剤又はカプセル剤を、予測可能な時間、溶解に抵抗するフィルムでコーティングすることができる。前記化合物を血清中でゆっくりとだけ分散させる油性もしくは乳化ビヒクル中に溶解又は懸濁することにより、親調製物を長期間作用にすることができる。

#### 【0215】

##### 4.4 製剤

本発明に従って使用するための医薬組成物を、1種以上の生理学的に許容し得る担体又は賦形剤を用いる従来の様式で製剤化することができる。

20

#### 【0216】

かくして、JNK阻害剤および任意の治療または予防剤並びに生理学的に許容し得るその塩及び溶媒和物を、吸入もしくは通気(口又は鼻を介する)又は経口、非経口もしくは経粘膜(頬、膣、直腸、舌下など)投与による投与のための医薬組成物に製剤化することができる。一実施形態においては、局所又は全身非経口投与を用いる。

#### 【0217】

経口投与のためには、前記医薬組成物は、例えば、結合剤(例えば、予めゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース); 充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロースもしくはリン酸水素カルシウム); 潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクもしくはシリカ); 崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプンもしくはグリコール酸デンプンナトリウム); 又は湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)などの医薬的に許容される賦形剤を用いる従来の手段により調製された錠剤又はカプセル剤の形態を取ってもよい。錠剤を、当業界で公知の方法によりコーティングすることができる。経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液、シロップもしくは懸濁液の形態を取ってもよく、又はこれらを使用前に水もしくは他の好適なビヒクルを用いて構成させるための乾燥製品として提供することができる。そのような液体調製物を、懸濁剤(例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体もしくは水素添加食用油脂); 乳化剤(例えば、レシチンもしくはアカシア); 非水性ビヒクル(例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールもしくは画分化野菜油); 及び保存剤(例えば、メチルもしくはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸)などの医薬的に許容される添加剤を用いる従来の手段により調製することができる。前記調製物は、必要に応じて緩衝塩、香料、着色料及び甘味料を含んでもよい。

30

40

#### 【0218】

経口投与のための調製物を、前記活性成分の制御された放出を得るように好適に製剤化することができる。

#### 【0219】

頬投与のためには、前記組成物は従来の様式で製剤化された錠剤又はロゼンジ剤の形態を取ってもよい。

50

## 【0220】

吸入による投与のためには、本発明に従う使用のための医薬組成物を、好適な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素もしくは他の好適なガスを用いて、加圧した包装物もしくはネプライザーから、エアロゾルスプレー提供物の形態で都合よく送達する。加圧したエアロゾルの場合、投与単位を、一定量を送達するためのバルブを提供することにより決定することができる。前記化合物とラクトースもしくはスターチなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含む、吸入器又は噴霧器に用いるためのゼラチンなどのカプセル及びカートリッジを製剤化することができる。

## 【0221】

医薬組成物を、注入による、例えば、ボラス注入又は連続輸液による非経口投与のために製剤化することができる。注入のための製剤を、例えば、アンプルもしくは複数回投与容器中、添加された保存剤と共に単位投与剤形で提供することができる。前記組成物は懸濁液、油性もしくは水性ビヒクル中の溶液又は乳液などの形態を取ってもよく、懸濁剤、安定化剤及び/又は分散剤などの製剤用薬剤を含んでもよい。あるいは、前記活性成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌した発熱物質を含まない水を用いて構成するための粉末形態にあってもよい。

## 【0222】

医薬組成物を、例えば、ココアバターもしくは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含む、坐剤又は保持浣腸剤などの直腸組成物中で製剤化することもできる。

## 【0223】

先述した製剤に加えて、医薬組成物をデポー製剤として製剤化することもできる。そのような長時間作用する製剤を、埋め込み(例えば、皮下もしくは筋肉内)又は筋肉内注入により投与することができる。かくして、例えば、予防剤又は治療剤を、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料(例えば、許容し得る油中の乳液として)又はイオン交換樹脂を用いて、又は節約的に可溶性の誘導体、例えば、節約的に可溶性の塩として製剤化することができる。

## 【0224】

本発明はまた、予防剤又は治療剤を、量を指示するアンプルもしくはサチエットなどの密封容器中で包装することを提供する。一実施形態においては、前記予防剤又は治療剤を、密封容器中の乾燥滅菌された凍結乾燥粉末又は水を含まない濃縮物として供給し、患者への投与に好適な濃度まで、例えば、水もしくは生理食塩水を用いて再構成することができる。

## 【0225】

本発明の他の実施形態においては、放射性同位体などの放射線療法剤をカプセル中の液体として、又は飲料として経口的に与えることができる。また、放射性同位体を静脈内注入のために製剤化することもできる。通常の知識を有する腫瘍学者であれば、好ましい製剤及び投与経路を決定することができる。

## 【0226】

必要に応じて、前記組成物を、前記活性成分を含む1種以上の単位投与剤形を含んでもよいパック又は分配デバイス中で提供することができる。このパックは、例えば、金属又は可塑性ホイルを含んでもよく、例えば、プリスターパックなどが挙げられる。パック又は分配デバイスに投与のための説明書を添付してもよい。

## 【0227】

特定の好ましい実施形態においては、前記パック又は分配デバイスは5 mg/mL以下のJNK阻害剤及び特定の癌治療のためにPhysician's Desk Reference(第56版, 2002, 参照によりその全体が本明細書に組み入れられるものとする)で決定されるような推奨されるものを超えない投与製剤を含む1種以上の単位投与剤形を含む。

## 【0228】

## 4.5 投与経路

10

20

30

40

50



JNK阻害剤および任意の治療または予防剤を投与する方法としては、限定されるものではないが、非経口投与(例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内及び皮下)、硬膜外投与、及び粘膜投与(例えば、鼻内、直腸、膣内、舌下、頬又は経口経路)が挙げられる。特定の実施形態においては、JNK阻害剤および任意の治療または予防剤を、筋肉内、静脈内又は皮下投与する。JNK阻害剤および任意の治療または予防剤を、輸液又はボラス注入により投与することもでき、他の生物活性剤と一緒に投与することもできる。投与は局所的でも全身的でもよい。JNK阻害剤および任意の治療または予防剤又は他の生物活性剤並びに生理学的に許容し得るその塩及び溶媒和物を、吸入又は通気(口又は鼻を介する)により投与することもできる。好ましい実施形態においては、局所又は全身非経口投与を用いる。

【0229】

10

特定の実施形態においては、JNK阻害剤を、治療を必要とする領域に局所的に投与するのが望ましい。これを、例えば、限定されるものではないが、外科手術中の局所輸液、例えば、手術後の傷の手当てと一緒に局所適用により、注入により、カテーテルを用いることにより、坐剤を用いることにより、又は可塑性(sialastic)膜、もしくはファイバーなどの膜を含む、多孔性、非多孔性、又はゼラチン性材料のものである埋め込みを用いることにより、達成することができる。一実施形態においては、投与はアテローム性動脈硬化組織の部位(又は前の部位)での直接注入によるものであってもよい。

【0230】

例えば、吸入器もしくはネブライザー、及びエアロゾル化剤を用いた製剤の使用により、又はフッ化炭素もしくは合成肺界面活性剤中での灌流を介して、肺投与を用いることもできる。特定の実施形態においては、JNK阻害剤を、トリグリセリドなどの伝統的な結合剤及びビヒクルを用いて、坐剤として製剤化することができる。

20

【0231】

別の実施形態においては、JNK阻害剤をベシクル、特にリポソーム中で送達することができる(Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treatら、Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein及びFidler(編), Liss, New York, p. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, 上掲, pp. 317-327;一般的には上掲を参照されたい)。

【0232】

さらに別の実施形態においては、JNK阻害剤を、制御放出系において送達することができる。一実施形態においては、ポンプを用いることができる(Langer, 上掲; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwaldら、1980, Surgery 88:507; Saudekら、1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。別の実施形態においては、ポリマー材料を用いることができる(Medical Applications of Controlled Release, Langer及びWise(編), CRC Pres., Boca Raton, Florida(1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen及びBall(編), Wiley, New York (1984); Ranger及びPeppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; Levyら、1985, Science 228:190; Duringら、1989, Ann. Neurol. 25:351; Howardら、1989, J. Neurosurg. 71:105を参照されたい)。さらに別の実施形態においては、制御放出系を、JNK阻害剤の標的、例えば、全身用量の画分のみを必要とする肝臓の近くに置くことができる(例えば、Goods on, Medical Applications of Controlled Release, 上掲, 第2巻, pp. 115-138(1984)を参照されたい)。他の制御放出系(Langer, 1990, Science 249: 1527-1533による総説に考察されている)を用いることができる。

30

40

【0233】

#### 4.6 用量

疾患に関連した消耗の治療に有効であるJNK阻害剤の量を、標準的な研究技術により決定することができる。例えば、疾患に関連した消耗の治療または予防に有効であるJNK阻害剤の用量を、例えば、本明細書に開示された動物モデルもしくは当業者には公知の動物モデルなどの動物モデルに、JNK阻害剤を投与することにより決定することができる。さらに、必要に応じて、in vitroアッセイを用いて、最適な用量範囲を同定するのを助ける

50

ことができる。

【0234】

好ましい有効量の選択を、当業者には公知であるいくつかの因子の考慮に基づいて、当業者により決定することができる(例えば、臨床試験を介して)。そのような因子としては、治療又は予防しようとする疾患、関与する症状、患者の体重、患者の免疫状態及び当業者により公知の他の因子などが挙げられる。

【0235】

前記製剤において用いる正確な用量は、投与経路、及び疾患に関連した消耗の重篤度にも依存し、医師の判断及び各患者の環境に従って決定すべきである。有効用量を、*in vitro*又は動物モデルの試験系から誘導された用量応答曲線から外挿することができる。

10

【0236】

患者(ヒトなど)に投与されるJNK阻害剤の用量は、かなり広範に変動可能であり、独立した判断によって決定することができる。JNK阻害剤の日用量を、その1日のうちの様々な時間に投与することが実際的である場合が多い。しかしながら、いずれにせよ、投与されるJNK阻害剤の量は、活性成分の溶解性、使用される製剤、患者の状態(体重など)、および/または投与経路などの因子に依存する。

【0237】

本発明の化合物の有効な投与速度の一般的な範囲は、約0.001 mg/日～約3000 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～2500 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～1500 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～750 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～250 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～75 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～50 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～25 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～10 mg/日、より好ましくは約0.001 mg/日～1 mg/日である。勿論、1日の様々な時間で、化合物の日用量を投与するのがしばしば実用的である。しかしながら、任意の所与の場合において、投与する化合物の量は活性成分の溶解性、用いる製剤、被験体の状態(体重など)、及び/又は投与経路などの因子に依存するであろう。

20

【0238】

抗体については、患者に投与する用量は、典型的には患者の体重の0.1 mg/kg～100 mg/kgである。好ましくは、患者に投与する用量は、患者の体重の0.1 mg/kg～20 mg/kg、より好ましくは患者の体重の1 mg/kg～10 mg/kgである。一般的には、ヒト抗体及びヒト抗体は外来ポリペプチドに対する免疫応答に起因して、他の種に由来する抗体よりもヒトの体内での半減期が長い。かくして、ヒト抗体のより低い用量及びより少ない頻度の投与が可能であることが多い。

30

【0239】

本発明は、疾患に関連した消耗の予防または治療に有用であると従来考えられていた用量よりも少ない用量の既知の薬剤(例えば食欲刺激剤)を投与する方法を提供する。

【0240】

4.7 キット

本発明は、JNK阻害剤、および、HIV、エイズ、癌、末期腎疾患、腎不全、慢性心疾患、閉塞性肺疾患、慢性感染症(例えば骨関節炎および細菌性心内膜炎)、慢性炎症疾患(例えば強皮症および混合結合組織疾患)または結核の治療に有用な任意選択的な1つ以上の予防剤または治療剤を含む、1つ以上の容器を含む、医薬パックまたはキットを提供する。本発明はまた、医薬組成物の成分を1つ以上含む、1つ以上の容器を含む、医薬パックまたはキットを提供する。場合によりこのような容器(群)には、医薬または生物学的製品の製造、使用、または販売を規制する政府機関により規定された注意書き;または組成物の使用説明書を付けることができ、前記の注意書きは、ヒトへの投与のための製造、使用、または販売の機関による承認を反映する。

40

【0241】

本発明は、前記の方法に使用できるキットを提供する。一実施形態において、キットは、1つ以上の容器中の、JNK阻害剤、および、1つ以上の容器中の、HIV、エイズ、癌、末期

50

腎疾患、腎不全、慢性心疾患、閉塞性肺疾患、慢性感染症(例えば骨関節炎および細菌性心内膜炎)、慢性炎症疾患(例えば強皮症および混合結合組織疾患)または結核の治療に有用な任意選択的な1つ以上の他の予防剤または治療剤を含む。

#### 【0242】

##### 5. JNK阻害剤活性アッセイ

JNK阻害剤がJNKを阻害する能力、従って、疾患に関連した消耗の治療または予防に有用である能力は、以下の1つ以上のアッセイを使用して実証することができる。

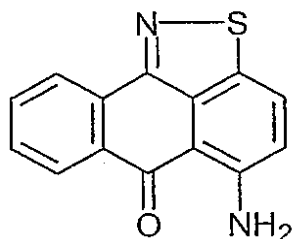
#### 【実施例】

#### 【0243】

##### 5.1 実施例:5-アミノ-アントラ(9,1-CD)イソチアゾール-6-オンの生物活性

10

#### 【化27】



#### 【0244】

20

##### JNKアッセイ

20mM HEPES(pH7.6)、0.1mM EDTA、2.5mM 塩化マグネシウム、0.004%トリトンx100、2  $\mu$ g/mlロイペプチン、20mM  $\beta$ -グリセロホスフェート、0.1mMパナジン酸ナトリウム、および2mM DTTを水中に含む20%DMSO/80%希釈緩衝液中の10  $\mu$ Lの5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンに、同じ希釈緩衝液中の30  $\mu$ Lの50-200ngのHis6-JNK1、JNK2、またはJNK3を加えた。混合物を30分間室温でブレインキュベートした。水中の20mM HEPES(pH7.6)、50mM塩化ナトリウム、0.1mM EDTA、24mM塩化マグネシウム、1mM DTT、25mM PNPP、0.05%トリトンx100、11  $\mu$ M ATP、および0.5  $\mu$ Ci  $^{32}$ PATPからなるアッセイ緩衝液中の60  $\mu$ Lの10  $\mu$ g GST-c-Jun(1-79)を加え、反応を1時間室温で進行させた。c-Junリン酸化は、150  $\mu$ Lの12.5%トリクロロ酢酸の添加により終結させた。30分後、沈降物をろ過プレート上に収集し、50  $\mu$ Lのシンチレーション液で希釈し、計測器により定量した。IC<sub>50</sub>値を、c-Junリン酸化が対照値の50%まで減少する5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの濃度として計算した。JNKを阻害する化合物は、好ましくは、このアッセイにおいて0.01~10  $\mu$ Mの範囲のIC<sub>50</sub>値を有する。5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、このアッセイによると、JNK2では1  $\mu$ M、JNK3では400nMのIC<sub>50</sub>を有する。しかし、前記のアッセイにより測定したような5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの測定IC<sub>50</sub>値は、水性媒体中での5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの溶解度が低いために幾分のばらつきを示す。しかし、このばらつきにも関わらず、アッセイは一貫して5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンはJNKを阻害することを示す。このアッセイにより、例示的JNK阻害剤である5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、JNK2およびJNK3を阻害し、従って、疾患に関連した消耗の治療または予防に有用であることが実証される。

30

40

#### 【0245】

##### JNKに対する選択性:

5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンを、当業者に既知の技術を使用して、以下に列挙した数個のプロテインキナーゼに対するその阻害活性についてアッセイした(例えば、Protein Phosphorylation、Sefton & Hunter編、Academic Press、p.97-367、1998を参照)。以下のIC<sub>50</sub>値が得られた:

| 酵素    | IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------|
| p38-2 | >30,000nM        |

50

MEK6 >30,000nM  
 LKK1 >30,000nM  
 IKK2 >30,000nM

このアッセイにより、例示的JNK阻害剤である5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンが、他のプロテインキナーゼと比べてJNKを選択的に阻害し、従って、選択的JNK阻害剤であることが示される。それ故、例示的JNK阻害剤である5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、疾患に関連した消耗を選択的に治療または予防するのに有用である。

#### 【0246】

##### ジャーカットT細胞IL-2産生アッセイ:

ジャーカットT細胞(クローンE6-1)は、VA州マナッサスのアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから購入し、2mM L-グルタミン(VA州ヘルンドンのMediatech社から市販されている)を10%ウシ胎児血清(NE州オマハのHyclone Laboratories社から市販されている)およびペニシリン/ストレプトマイシンと共に含むRPMI1640培地からなる増殖培地中に維持した。全ての細胞を37℃で95%空気および5%CO<sub>2</sub>中で培養した。細胞を、200μLの培地中0.2×10<sup>6</sup>細胞/ウェルの密度で播種した。化合物ストック(20mM)を増殖培地中で希釈し、25μLの容量中で10×濃縮溶液として各ウェルに加え、混合し、細胞と共に30分間ブレインキュベートした。化合物ピヒクル(ジメチルスルホキシド)を、全ての試料中で最終濃度0.5%で維持した。30分後、細胞を、PMA(ホルボールミリスチン酸酢酸、最終濃度50ng/mL)およびPHA(植物性血球凝集素、最終濃度2μg/mL)で活性化した。PMAおよびPHAを、増殖培地中で作製した10×濃縮溶液としてに加え、1ウェルあたり25μLの容量で加えた。細胞プレートを10時間培養した。細胞を遠心分離によりペレット化し、培地を取り出し、-20℃で保存した。培地アリコートをし、サンドイッチELISAにより、IL-2の存在について製造業者に指示に従って解析した(MA州ウォバーン所在Endogen社)。IC<sub>50</sub>値は、IL-2産生が対照値の50%まで減少する5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの濃度として計算した。JNKを阻害する化合物は、好ましくは、このアッセイで、0.1~30μMの範囲のIC<sub>50</sub>値を有する。5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、30μMのIC<sub>50</sub>を有する。しかし、前記のアッセイにより測定したような、5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの測定したIC<sub>50</sub>値は、水性媒体中での5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの溶解度が低いために幾分ばらつきを示す。しかし、ばらつきに関わらず、アッセイは一貫して、5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンがJNKを阻害することを示す。

#### 【0247】

このアッセイにより、例示的JNK阻害剤である5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンが、ジャーカットT細胞においてIL-2産生を阻害し、従って、JNKを阻害することが示される。それ故、例示的JNK阻害剤である5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、疾患に関連した消耗の治療または予防に有用である。

#### 【0248】

##### [<sup>3</sup>H]ドーパミン細胞培養アッセイ:

ドーパミン作動性ニューロンの培養物を、RaymonおよびLeslie(J.Neurochem.62:1015-1024, 1994)により記載の手順の改変に従って調製した。時間交配した妊娠ラットを胚令14~15日目で屠殺し(頭殿長11~12mm)、胚を帝王切開により取り出した。ドーパミン作動性ニューロンを含む腹側部中脳を、各胚から切り出した。約48個の胚からの組織片をプールし、酵素的かつ機械的に解離させた。得られた細胞懸濁液からのアリコートを計測し、細胞を、10%ウシ胎児血清を含む高グルコースDMEM/F12培地中に、1×10<sup>5</sup>細胞/ウェルの密度でバイオコートポリ-D-リジンコーティングした96ウェルプレートに播種した。播種した翌日をin vitroでの1日目(DIV)とした。細胞を安定な環境中で37℃で、95%湿度、5%CO<sub>2</sub>で維持した。培地の一部交換は3日目(DIV)に実施した。7日目(DIV)に、細胞を神経毒である6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA、30μM)で、5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの存在下および非存在下で処理した。培養物を22時間後に[<sup>3</sup>H]ドーパミンの取り

10

20

30

40

50

込みのために処理した。

【0249】

[<sup>3</sup>H]ドーパミン取り込みは、培養物中のドーパミン作動性ニューロンの健康および完全性の指標として使用する(Prochiantzら、PNAS 76:5387-5391、1979)。それは、神経毒6-OHDAへの曝露後のドーパミン作動性ニューロンの生存度をモニタリングするためにこれらの研究において使用した。6-OHDAは、in vitroおよびin vivoの両方でドーパミン作動性ニューロンに損傷を及ぼすことが示され、パーキンソン病で観察される細胞死をモデリングするために使用される(Ungerstedt, U., Eur. J. Pharm., 5(1968)107-110およびHeftiら、Brain Res., 195(1980)123-137)。簡潔には、5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの存在下および非存在下で6-OHDAで処理した細胞を、6-OHDAへの曝露の22時間後に取り込みアッセイにおいて評価した。培地を取り出し、カルシウムおよびマグネシウム、10 μMバジリン、1mMアスコルビン酸、および50nM [<sup>3</sup>H]ドーパミンを含む温リン酸緩衝食塩水(PBS)と交換した。培養物を37 °Cで20分間インキュベートした。放射能を除去し、培養物を3回氷冷PBSで洗浄した。 [<sup>3</sup>H]ドーパミンの細胞内蓄積を決定するために、細胞をM-PER洗浄剤で溶解し、液体シンチレーション計測のためにアリコート采取了。しかし、前記のアッセイにより測定したような、 [<sup>3</sup>H]ドーパミンの細胞内蓄積に対する、5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの測定された効果は、水性媒体中での5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの溶解度の低さのために幾分のばらつきを示す。しかし、ばらつきにも関わらず、アッセイは一貫して、5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンが、6-OHDAの毒性作用からラット腹側中脳ニューロンを保護することを示す。従って、例示的JNK阻害剤である5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、疾患に関連した消耗の治療または予防に有用である。

10

20

【0250】

in vivoにおける5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの脳-血漿分布

5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンを、Sprague-Dawleyラットの静脈に静脈内投与した(10mg/kg)。2時間後、血液試料を動物から得て、その血管系を、約100mLの食塩水で灌流して脳の血液を除去した。脳を動物から取り出し、秤量し、Tissue Tearer(Fischer Scientific)を使用して10当量(w/v)のメタノール/食塩水(1:1)を含む50mL円錐チューブ中でホモジナイズした。ホモジナイズした材料を、600 μLの冷メタノールを、30秒間ボルテックスにかけ、5分間遠心分離にかけた250 μLの脳ホモジネートに添加することにより抽出した。遠心分離後、600 μLの得られた上清を清潔なチューブに移し、室温で減圧下で蒸発させてペレットを得た。得られたペレットを、250 μLの30%メタノール水溶液中に再構成して、脳ホモジネート分析試料を得た。血漿分析試料は、前記した脳ホモジネート分析試料手順を使用して、血漿を脳ホモジネートで置き換えることにより得た。既知量の5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンを含む標準的な血漿試料および標準的な脳ホモジネート試料はまた、冷エタノール中で調製した5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの連続希釈液(50:1)5 μLを、250 μLの対照ラット血漿(Bioreclamation of Hicksville, NY)または対照脳ホモジネートに添加することにより調製した。その後、標準的な血漿試料および標準的な脳ホモジネート試料を、脳ホモジネートに使用したタンパク質沈降、遠心分離、蒸発、および再構成手順により同じ抽出にかけて、脳ホモジネート標準分析試料および血漿標準分析試料を得た。脳ホモジネート分析試料、血漿分析試料、および標準的な分析試料を、HPLCを使用して、100 μLの試料を5 μmのC-18Lunaカラム(4.6mm x 150mm、CA州トランスのPhenomenexから市販されている)に注入し、1mL/分で、0.1%トリフルオロ酢酸を含む30%水性アセトニトリルから0.1%トリフルオロ酢酸を含む90%水性アセトニトリルまでの直線勾配で8分間かけて溶出し、450nmで吸光検出しながら0.1%トリフルオロ酢酸を含む90%水性アセトニトリルで3分間保持することにより分析および比較した。5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの回収は、血漿では56 ± 5.7%であり、脳では42 ± 6.2%であった。5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンの脳および血漿中の濃度は、それぞれ、脳ホモジネート標準分析試料および血漿標準分析試料の分析から作成した標準曲線に対して、脳ホモジネート分析試料および血漿分析

30

40

50

試料から得られたHPLCクロマトグラムを比較することにより決定した。この研究からの結果により、5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、静脈内投与後に、有意な程度で血液脳関門を通過することが示される。特に、脳薬物濃度は約65nmol/gであり、血漿中濃度は投与2時間後で約7 $\mu$ Mであり、脳-血漿濃度の比は、約9倍である(1gの脳組織は1mLの血漿に等価であると仮定)。この実施例により、例示的JNK阻害剤である5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、血液脳関門の通過能が強化されていることが示される。さらに、本実施例により、JNK阻害剤、特に5-アミノ-アントラ(9,1-cd)イソチアゾール-6-オンは、患者に投与した場合に、血液脳関門を通過できることが示される。

【0251】

10

本発明の特定の実施形態は、説明の目的で本明細書に記載されているが、本明細書に記載され主張されている本発明は、本明細書に開示した特定の実施形態により範囲が限定されるわけではない。これらの実施形態は、本発明の数個の態様の説明として捉えられる。任意の均等な実施形態が本発明の範囲内であると捉えられる。実際に、本明細書に示し記載したものに加えて本発明の種々の改変が、前記から、当業者には明らかとなろう。このような改変も、添付のクレームの範囲内に該当すると捉えられる。

【0252】

多くの参考文献を引用し、その全ての開示の全体が本明細書に参照として取り込まれる。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/16333

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/416, 31/423, 31/428, 31/505, 31/506

US CL : 514/272, 373, 379, 393

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/272, 373, 379, 393

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 practicable, search terms used)  
CAS on-line

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                             | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | Database CAPLUS, Abstract, Accession No. 2002: 107318 CAPLUS, WO 2002010137 A2 (BHAGWAT et al.) 07 February 2002 (07.02.2002). | 1-32                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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 application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2004 (16.03.2004)

Date of mailing of the international search report

04 MAY 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Phyllis G. Spivack

Telephone No. 571/272-1600

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I             | テーマコード(参考) |
|--------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/423           | A 6 1 K 31/423  |            |
| A 6 1 K 31/4245          | A 6 1 K 31/4245 |            |
| A 6 1 K 31/428           | A 6 1 K 31/428  |            |
| A 6 1 K 31/454           | A 6 1 K 31/454  |            |
| A 6 1 K 31/505           | A 6 1 K 31/505  |            |
| A 6 1 K 31/506           | A 6 1 K 31/506  |            |
| A 6 1 K 31/5377          | A 6 1 K 31/5377 |            |
| A 6 1 P 9/10             | A 6 1 P 9/10    |            |
| A 6 1 P 11/00            | A 6 1 P 11/00   |            |
| A 6 1 P 13/12            | A 6 1 P 13/12   |            |
| A 6 1 P 17/00            | A 6 1 P 17/00   |            |
| A 6 1 P 19/02            | A 6 1 P 19/02   |            |
| A 6 1 P 19/04            | A 6 1 P 19/04   |            |
| A 6 1 P 31/04            | A 6 1 P 31/04   |            |
| A 6 1 P 31/06            | A 6 1 P 31/06   |            |
| A 6 1 P 31/18            | A 6 1 P 31/18   |            |
| A 6 1 P 35/00            | A 6 1 P 35/00   |            |
| A 6 1 P 37/02            | A 6 1 P 37/02   |            |
| A 6 1 P 43/00            | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1      |
| // C 0 7 D 231/54        | C 0 7 D 231/54  |            |
| C 0 7 D 231/56           | C 0 7 D 231/56  | B          |
| C 0 7 D 239/42           | C 0 7 D 239/42  | Z          |
| C 0 7 D 261/20           | C 0 7 D 261/20  |            |
| C 0 7 D 275/04           | C 0 7 D 275/04  |            |
| C 0 7 D 401/12           | C 0 7 D 401/12  |            |
| C 0 7 D 403/04           | C 0 7 D 403/04  |            |
| C 0 7 D 405/14           | C 0 7 D 405/14  |            |
| C 0 7 D 413/04           | C 0 7 D 413/04  |            |

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

(72)発明者 ゼルディス, ジェローム, ビー.

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州, プリンストン, クリストファー ドライブ  
1 5 7

Fターム(参考) 4C033 AA03

4C056 AA01 AB01 AC01 AD08 AE02  
4C063 AA01 AA03 BB01 CC41 CC58 CC81 DD22 EE01  
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA361 ZA591 ZA811 ZA961 ZB071 ZB111 ZB151  
ZB331 ZB351 ZC202 ZC551  
4C086 AA01 AA02 BC37 BC42 BC50 BC60 BC62 BC68 BC71 BC73  
BC80 GA02 GA07 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA36  
ZA59 ZA81 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB33 ZB35 ZC20 ZC55