

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-519875**(P2006-519875A)**(43) 公表日 **平成18年8月31日(2006.8.31)**

| | | |
|-------------------------------------|---------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-509174 (P2006-509174) | (71) 出願人 | 591120033 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年3月5日 (2004.3.5) | | セルジーン・コーポレーション |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年10月25日 (2005.10.25) | | CELGENE CORPORATION |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2004/006782 | | アメリカ合衆国ニュージャージー州070 |
| (87) 国際公開番号 | W02004/080393 | | 59, ウォーレン, パウダー・ホーン・ド |
| (87) 国際公開日 | 平成16年9月23日 (2004.9.23) | | ライブ7 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/452,374 | (74) 代理人 | 100091096 |
| (32) 優先日 | 平成15年3月6日 (2003.3.6) | | 弁理士 平木 祐輔 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100096183 |
| | | | 弁理士 石井 貞次 |
| | | (74) 代理人 | 100118773 |
| | | | 弁理士 藤田 節 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 中枢神経系障害を治療するための選択的サイトカイン阻害剤

(57) 【要約】

パーキンソン病、アルツハイマー病、軽度認識障害、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、うつ病、および長期記憶欠損、および関連症候群などの中枢神経系障害を治療、予防および/または管理する方法を記載する。特定の方法は、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを単独で、あるいは第2の有効成分と組み合わせて投与することを包含する。さらに、本発明の方法での使用に好適な医薬組成物、単一用量剤形およびキットも記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中枢神経系障害を治療または予防する方法であって、かかる治療または予防が必要な患者に、治療上または予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 2】

中枢神経系障害を管理する方法であって、かかる管理が必要な患者に、予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 3】

中枢神経系障害が、パーキンソン病；アルツハイマー病；軽度認識障害；筋萎縮性側索硬化症；CNS外傷；パーキンソン症候群のあるアルツハイマー病；運動緩慢；無動症；細かい動作制御および指の器用性を損なう動作障害；発声不全；単調発語；強直；異緊張症；パーキンソン病に随伴する炎症；顔、顎部、舌または姿勢の振戦；パーキンソン病様歩行；ひきずり歩行；小刻み歩行；加速歩行；気分、認識、感覚または睡眠の障害；痴呆；うつ病；長期記憶欠損；薬剤誘発性パーキンソン症候群；血管性パーキンソン症候群；多系統萎縮；進行性核上性麻痺；原発性タウ(tau)病理のある障害；皮質の脳底神経節退化；痴呆が認められるパーキンソン症候群；運動過剰障害；舞蹈病；ハンチントン病；異緊張症；ウィルソン病；トゥーレット症候群；本態性振戦；筋間代；または晩発性動作障害である、請求項1に記載の方法。

10

20

【請求項 4】

中枢神経系障害が、パーキンソン病；アルツハイマー病；軽度認識障害；筋萎縮性側索硬化症；CNS外傷；パーキンソン症候群のあるアルツハイマー病；運動緩慢；無動症；細かい動作制御および指の器用性を損なう動作障害；発声不全；単調発語；強直；異緊張症；パーキンソン病に随伴する炎症；顔、顎部、舌または姿勢の振戦；パーキンソン病様歩行；ひきずり歩行；小刻み歩行；加速歩行；気分、認識、感覚または睡眠の障害；痴呆；うつ病；長期記憶欠損；薬剤誘発性パーキンソン症候群；血管性パーキンソン症候群；多系統萎縮；進行性核上性麻痺；原発性タウ(tau)病理のある障害；皮質の脳底神経節退化；痴呆が認められるパーキンソン症候群；運動過剰障害；舞蹈病；ハンチントン病；異緊張症；ウィルソン病；トゥーレット症候群；本態性振戦；筋間代；または晩発性動作障害である、請求項2に記載の方法。

30

【請求項 5】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項3に記載の方法。

【請求項 6】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項4に記載の方法。

【請求項 7】

中枢神経系障害を治療または予防する方法であって、かかる治療または予防が必要な患者に、治療上または予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体と、治療上または予防上有効な量の少なくとも1種の第2の有効成分とを投与することを含んでなる、前記方法。

40

【請求項 8】

中枢神経系障害を管理する方法であって、かかる管理が必要な患者に、予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体と、治療上または予防上有効な量の少なくとも1種の第2の有効成分とを投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 9】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

中枢神経系障害がパーキンソン病である、請求項8に記載の方法。

【請求項 11】

50

第2の有効成分が、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO)、カテコール-O-メチル転移酵素阻害剤(COMT)、アマンタジン、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、制吐剤、または抗炎症剤である、請求項7に記載の方法。

【請求項12】

第2の有効成分が、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO)、カテコール-O-メチル転移酵素阻害剤(COMT)、アマンタジン、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、制吐剤、または抗炎症剤である、請求項8に記載の方法。

【請求項13】

選択的サイトカイン阻害剤の立体異性体が鏡像異性体である、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項14】

選択的サイトカイン阻害剤が、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)プロピオンアミドである、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

選択的サイトカイン阻害剤が、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)プロピオンアミドのR鏡像異性体またはS鏡像異性体である、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

選択的サイトカイン阻害剤が、シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドである、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の方法。

20

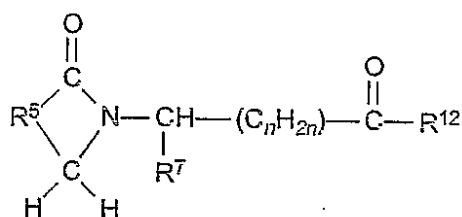
【請求項17】

選択的サイトカイン阻害剤が、シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドのR鏡像異性体またはS鏡像異性体である、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

選択的サイトカイン阻害剤が式(I)：

【化1】



(I)

30

(式中、

nの値は、1、2または3であり；

40

R⁵は、非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルキル、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されているo-フェニレンであり；

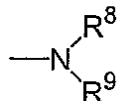
R⁷は、(i)フェニルであるか、あるいは各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されているフェニルであり；(ii)非置換であるか、あるいはニ

50

トロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジルであり；(iii)ナフチルであり；(iv)ベンジロキシであり；

$R^{1,2}$ は、-OH、炭素原子が1～12個のアルコキシ、または

【化2】



10

であり；

R^8 は、水素、または炭素原子が1～10個のアルキルであり；

R^9 は、水素、炭素原子が1～10個のアルキル、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ （式中、 R^{10} は、水素、炭素原子が1～10個のアルキル、またはフェニルである）である）を有する、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

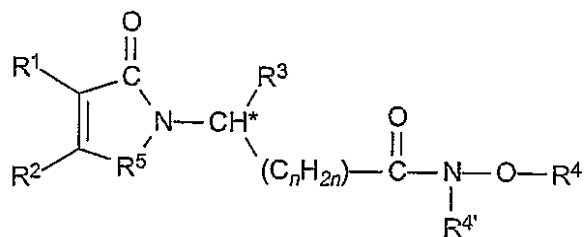
選択的サイトカイン阻害剤が式(I)を有する化合物の鏡像異性体である、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

20

選択的サイトカイン阻害剤が式(II)：

【化3】



(II)

30

（式中、

R^1 および R^2 の各基は、互いに独立している場合には、水素、低級アルキルであり、あるいは、 R^1 および R^2 は、各基が結合する図示した炭素原子と一緒にになる場合には、非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されている、o-フェニレン、o-ナフチレン、またはシクロヘキセン-1,2-ジイルであり；

40

R^3 は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、炭素原子が1～10個のアルキルチオ、ベンジロキシ、炭素原子が3～6個のシクロアルコキシ、 C_4-C_6 -シクロアルキリデンメチル、 C_3-C_{10} -アルキリデンメチル、インダニロキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1～4個の置換基で置換されているフェニルであり；

R^4 は、水素、炭素原子が1～6個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり；

$R^{4'}$ は、水素、または炭素原子が1～6個のアルキルであり；

R^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、または $-NHCO-$ であり；

nの値は、0、1、または2である）

50

を有する、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の方法。

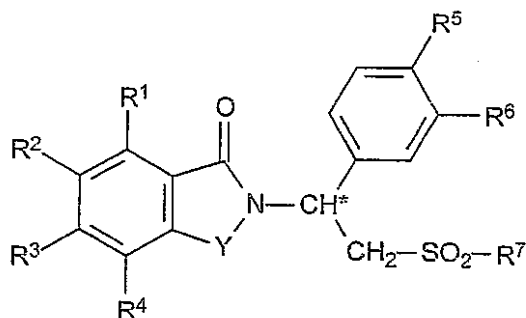
【請求項21】

選択的サイトカイン阻害剤が式(II)を有する化合物の鏡像異性体である、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

選択的サイトカイン阻害剤が式(III)：

【化4】



(III)

10

(式中、

*を印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

Yは、C=O、CH₂、SO₂、またはCH₂C=Oであり；

R¹、R²、R³およびR⁴の各基は、互いに独立して、水素、ハロゲン、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、または-NR⁸R⁹であるか；あるいは炭素原子に隣接しているR¹、R²、R³およびR⁴の任意の2個の基は、図示したフェニレン環と一緒に、ナフチリデンであり；

R⁵およびR⁶の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、シアノ、炭素原子が18個以下のシクロアルコキシであり；

R⁷は、ヒドロキシ、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、ベンジル、またはNR⁸'R⁹'であり；

R⁸およびR⁹の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいはR⁸およびR⁹の1個の基が水素であり、かつ他の基が-COR¹⁰または-SO₂R¹⁰であるか、あるいは、R⁸およびR⁹は、互いに一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-（式中、X¹は-O-、-S-または-NH-である）であり；

R⁸'およびR⁹'の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、R⁸'およびR⁹'の1個の基は水素であり、かつ他の基が-COR¹⁰'または-SO₂R¹⁰'であるか、あるいは、R⁸'およびR⁹'は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または-CH₂CH₂X²CH₂CH₂-（式中、X²は、-O-、-S-または-NH-である）である）

を有する、請求項1、2、7、または8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

選択的サイトカイン阻害剤が前記化合物の鏡像異性体である、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

中枢神経系障害に罹患している患者における第2の有効成分の投与に伴う副作用を低減または回避する方法であって、かかる低減または回避が必要な患者に、ある量の第2の有効成分と、治療上または予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項25】

中枢神経系障害を治療、予防、または管理するのに有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体と、担体とを含んで

20

30

40

50

なる医薬組成物。

【請求項 26】

中枢神経系障害を治療、予防、または管理するのに有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体と、第2の有効成分とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 27】

第2の有効成分が、ドーパミンアゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO)、カテコール-O-メチル転移酵素阻害剤(COMT)、アマンタジン、抗コリン剤、制吐剤、または抗炎症剤である、請求項26に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

1. 技術分野

本発明は、一つには、選択的サイトカイン阻害剤、または、その製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物もしくはプロドラッグを投与することを含む、中枢神経系障害（これらに限定されるものではないが、パーキンソン病、アルツハイマー病、穏やかな認識障害、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、うつ病、および長期記憶欠損を含む）ならびに関連障害を治療、予防および/または管理する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

20

2. 発明の背景

幅広い層の人々が様々な程度の中枢神経系障害に罹患している。一般に、このクラスの障害の主要な特徴の一つには、それまでの機能レベルからみると悪化が著しい認識または記憶に関する深刻な障害が挙げられる。例えば、痴呆は、重度の記憶障害をはじめとする様々な認識障害を特徴とし、それは孤発性であるか、あるいは種々の疾患（いくつかの例を挙げるとすれば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、および多発性硬化症などがある）の基本的特性であり得る。他の中枢神経系障害としては、注意力欠如障害(delerium)、または短期間にわたり生じる意識障害、および健忘障害、あるいは他の中枢神経系障害でない場合に発症する軽度の記憶障害が挙げられる。

【0003】

30

2.1 パーキンソン病

パーキンソン病(PD)は二番目に多い神経変性障害であって、50歳以上の人口のうち約1%が罹患している。Polymeropoulosら、1996, Science 274:1197-1198。約100万人の米国人がPDを患っており、毎年、50,000人の方がこの疾患であると診断されている。Olson, L., 2000, Science 290: 721-724。PDの初期症状は気づかれない可能性があることから、恐らくは、60歳以上の5~10%もの人々がこの疾患に罹患していると思われる。Olson, L., 2000, Science 290: 721-724。

【0004】

1960年代以降、脳の黒質線条体路のドーパミンニューロンが損傷した場合に、PDの異常な運動特性が起こることが知られている。典型的なPDの発症は、進行性の臨床徴候を伴って成人中期から成人後期に起こる。PDの身体的徴候の一部としては、静止振戦、筋固縮、姿勢不安定、および痴呆が挙げられる。PDの病理学的特性としては、黒質(SN)のドーパミン作動性ニューロンの障害、ならびに脳の様々な領域における生存ニューロン中の細胞内封入体またはレーヴィ体の存在が挙げられる。Nussbaum, R. L. およびPolymeropoulos, M. H., 1997, Hum. Molec. Genet. 6: 1687-1691。また興味深いことに、他の多数の疾患がパーキンソン病様の動作特性を有している。一般に、PDにおける動作症状は、黒質中のドーパミンまたはドーパミン作動性ニューロンの欠失または機能不全に起因するものと考えられる。Nussbaum, R. L., Polymeropoulos, M. H., 1997, Hum. Molec. Genet. 6: 1687-1691。また、分子シャペロン(特異的熱ショックタンパク質、HSP70およびHSP40)がPDの進行に関与している可能性があるという証拠が提示されている。Auluckら、2002, Scie

40

50

nce 295: 865-868。

【0005】

PDの病因に関しては多くの論議がなされているが、遺伝学的要因と環境要因の両方がこの疾患の原因であり得るという証拠がある。948件のPD症例の核家族に関する研究では、発病年齢に影響を及ぼす数少ない主要メンデル形質遺伝子が存在するとの結論が得られている。Maherら、2002, Am. J. Med. Genet. 109: 191-197。またこの研究は、感受性に影響を及ぼす遺伝子の存在も示唆している。また他の証明によると、PDの要因において、環境要因の方が遺伝因子よりも重要であることが示唆されている。Calneら、1987, Canad. J. Neurol. Sci. 14: 303-305。研究者らは、PDのほとんどの症例は、老化が原因となる緩慢で継続的なニューロン障害を背景に重ね合わさった環境要因によってもたらされると結論づけている。Calne, D. B. およびLangston, J.W.; 1993, Lancet 11: 1457-1459。病因は未解明のままであるが、遺伝学的要因と環境要因の両方がPDの原因となり、また環境要因がこの疾患を引き起こす遺伝的感受性に作用するようである。パーキンソン病の動物モデルにおける最近の検証によると、抗炎症剤がドーパミン作動性細胞死を抑制することが示唆されている。McGeerら、2001, B. C. Med. J. 43:138-141。

10

【0006】

パーキンソン病に関する治療は現在のところ確立されていないが、これまでの治療は、脳のドーパミン障害の影響に対処することに焦点を合わせてきた。ドーパミン前駆体(レボドーパ)を用いる治療は、その化合物がPD症状を緩和し、それにより罹患している患者の生活の質が改善されることが発見されたので治療の選択肢となった。しかし残念ながら、長期的にレボドーパを投与すると副作用が起こり得ることが明らかになった。Caraceniら、1994 Neurology, 41: 380。PDを治療するための様々な治療方法が開発されてきている。MPTPは、ドーパミンニューロンを特異的に損傷させることが知られている神経毒であるが、これはPDの作用に関するモデルとして一般に用いられている。ある研究では、研究者らはレンチウイルスベクターを用いて、1週間前にMPTPで処置したアカゲザルの線条およびSNに膠細胞系由来神経栄養因子(GDNF)を送達した。Kordowerら、2000, Science 290: 767-773。GDNFは、パーキンソン病の非ヒト霊長類モデルにおける黒質線状体ニューロンの退化時に栄養作用があることが知られている。この研究の結果、GDNFは、高齢サルにおけるドーパミン作動性機能を増大し、MPTP処置したサルの機能的欠損を回復させ、かつ黒質線状体の退化を予防することが明らかとなった。また、GDNF治療は、MPTP処置したサルの動作欠損を回復させたことにも注目されたい。さらにこの研究によれば、GDNFを送達すると、黒質線状体退化が予防され、PDの霊長類モデルにおけるニューロンの再生が誘発することができるとの結論が得られた。Kordowerら、2000, Science 290: 767-773。

20

30

【0007】

別の研究では、視床下核(STN)の電氣的障害および薬理学的サイレンシングを用いた場合に、脳底神経節ネットワーク活性の変化がPDにおける動作ネットワーク活性を改善し得ることが実証されたが、これは推測するに、SN内のニューロンの発火活性の抑制によるものと推測される。Luoら、2002, Science 298: 425-429。研究者らは、アデノ随伴ウイルスを用いてグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)でラットSTN中に興奮性グルタミン酸作動性ニューロンを形質導入し、この変化がドーパミン作動性細胞に対して有毒傷害からの神経保護を付与することを実証した。また興味深いことには、形質導入遺伝子を持つラットでは、パーキンソン病様の表現型からの顕著な改善があることも明らかとなった。

40

【0008】

選択的PDE4阻害剤であるRo-20 1724およびSDZ-MNS 949は、アデニル酸シクラーゼ活性化因子のホルスコリンの存在下、in vitroにおいてラット中脳ニューロンによるドーパミンの取り込みを刺激することが明らかになった(Hulleyら、J Neural Transm Suppl, 46: 217-228, 1995)。これらの研究によれば、ジブチリルcAMPまたはホルスコリンの添加によってcAMPが上昇すると、ドーパミン作動性ニューロンはMPP⁺(1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン)の神経毒性作用から保護された。これらのPDE4阻害剤は、MPTPを注入したC57BL/6マウスの黒質線条中のドーパミン欠乏を低減し、かつチロシンヒドロキシラーゼ免

50

疫陽性ニューロンの障害を低下させることが明らかになった(Hulleyら、Eur J Neurosci, 7: 2431-2440, 1995)。従って、PDのMPTPマウスモデルとin vitro研究からPDE4阻害剤の効果が明らかとなったが、この作用機序は直接的な神経保護作用に少なくとも部分的に関与しているものと考えられる。

【0009】

最近、2つのグループが、PDのMPTPマウスモデルにおいて、TNF- α 受容体の役割を研究している。1つの研究では、TNF- α 受容体の両形態(TNFR1およびTNFR2)が欠損しているマウスでは、線条体ドーパミンの濃度が減少し、ドーパミンターンオーバーが上昇することが確認された(Rousseletら、Exp Neurol, 177: 183-192, 2002)。別の研究では、TNFR1およびTNFR2の二重ノックアウトマウスは、MPTPのドーパミン作動性神経毒性から完全に保護された(Sriramら、Faseh J 16: 1474-1476, 2002)。従って、PDのこの動物モデルにおいては、TNF- α が神経毒性を介在していると思われる。

10

【0010】

さらに、J.D.Parkesらは、PDに罹患している患者におけるPDE4阻害剤ロリプラムの抗パーキンソン病様作用を調べた。J. D. Parkesら、1984, Advances in Neurology, Vol. 40, 563-564。また、ロリプラムの効果は、既に治療を行なっているPD罹患患者での二重盲検試験対偽薬で評価した。Casacchiaら、Pharmacological Research Communications, Vol. 15, No. 3, 1983, 329-330。しかし特定のホスホジエステラーゼ阻害薬を使用した他の知見とは違って、1日当たり3mg用量のロリプラムを用いた場合、リスリドに対するドーパミンの治療作用の有害事象に有意差はなかったことに留意されたい。同上。PDのフェーズII試験において、PDE4阻害剤ロリプラムに用量制限の必要な悪心の副作用が確認されたため、その用途の有望性は著しく低下した。

20

【0011】

2.2 アルツハイマー病

アルツハイマー病(AD)は、65歳以上の人々の間の痴呆に関する全体症例の約50%～60%を占める、神経変性が次第に広まっていく形態である。現在、世界的には推定して1,500万人の人々がアルツハイマー病に罹患しており、人口における高齢者の相対的な増加により、その有症率は次なる20年～30年間にわたって増加するものと考えられる。アルツハイマー病は、臨床症状の発症から死亡までの平均期間が約8.5年の進行性障害である。高次精神機能に関連している脳領域の錐体ニューロンの死とニューロンシナプスの減少によって、認識機能の重度障害および進行性障害を特徴とする、典型的な症状が生じる(Francisら、1999, J Neurol Neurosurg. Psychiatry 66: 137-47)。アルツハイマー病は、世界中において老衰と初老期痴呆の最も一般的な形態であって、臨床的には、記憶喪失、知的機能および発語障害の進行を示す進行性痴呆と認められている。(Merritt, 1979, A Textbook of Neurology, 第6版、pp.484-489 Lea & Febiger, Philadelphia)。この疾患自体は、通常、緩慢かつ潜在的に進行し、世界的に、男女を問わず発病する。この疾患は、軽度の不適当行動、信頼性のない発言、短気、誇大的態度の傾向、多幸症、作業時のパフォーマンスの低下に始まり；動作上の判断の悪化、見識の喪失、うつ病、および近時記憶の喪失を経て進行し；最後には、重い見当識障害および混乱、歩行不能、全身性硬直ならびに失禁が生じる(GilroyおよびMeyer, 1979, Medical Neurology, pp. 175-179 MacMillan Publishing Co.)。

30

40

【0012】

アルツハイマー病の病因は未解明である。遺伝的関与についての検証は、家族内発病率、系図解析、一卵性および二卵性双子の研究、ならびにダウン症候群を呈する疾患の関連性など、幾つかの重要な所見から得られる(概説については、Baraitser, 1990, The Genetics of Neurological Disorders, 第2版、pp.85-88を参照されたい)。しかしながら、この検証は決して信頼性のあるものではなく、他の1つ以上の要因もまた不可欠であることは明らかである。高濃度のアルミニウムがアルツハイマー病で瀕死の幾人かの患者の脳で確認されている(Crappierら、1976, Brain, 99: 67-80)。またある症例報告では、アルツハイマー病に罹患している患者の組織中のマンガン濃度が著しく上昇していることが立

50

証されている(BantaおよびMarkesberg, 1977, Neurology, 27: 213-216)。これらのことから、このような高濃度の金属は神経毒性であって、アルツハイマー病の発症を引き起こす可能性があるという示唆が得られている。興味深いことには、アルミニウムイオンは、アルツハイマー病で神経原線維変化を示すであろう脳領域で、主として核染色質に関連があることが見出されている。しかしながら、統計的な観点からは、正常な脳とアルツハイマー病の脳のアルミニウム濃度の間で確認された絶対差は決して信頼性のあるものではなかった。最近、微小管結合タンパク質のタウ(tau)複合体をコードするmRNAの転写スプライシングに異常が生じること(概説については、Kosik, 1990, Curr. Opin Cell Biol., 2: 101-104を参照されたい)、および/または、これらのタンパク質の不適切なリン酸化が存在すること(Grundke-Igbakら、1986, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83: 4913-4917; WolozinおよびDavies, 1987, Ann. Neurol. 22: 521-526; Hymanら、1988, Ann. Neurol., 23: 371-379; Bancherら、1989, Brain Res., 477: 90-99)が示唆されている。さらに、アセチルコリン合成に関与している酵素の減少がコリン作動系機能不全としてのアルツハイマー病の知見に結びついている(DanesおよびMoloney, 1976, Lancet, ii: 1403-14)。しかし、コリン作動性ニューロンがアルツハイマー病で最も危険性があるとしても、これらの酵素活性の減少は、原因として関係しているというよりはむしろ変性過程のために二次的に生じるものであると思われる。

【0013】

現在、この疾患の進行を予防するのに確実に有効な薬剤はない。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は治療の要である。今日使用されている治療法の大部分は、ADの症状の管理に焦点を合わせている。これらの方法は、抗精神障害剤ならびに神経弛緩薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用を用いている。しかし、これらの薬剤の副作用と好適ではない投与要件のため、ADとその症状を治療可能な新規の方法および化合物が強く求められている。

【0014】

2.3 軽度認識障害

軽度認識障害または微弱認識障害(MCI)は、認識障害の段階、特に、アルツハイマー病(AD)の痴呆の臨床的基準に達する前の記憶喪失を伴ったサブタイプを意味する。しかし、前臨床ADが原因のMCIがある患者と頻度の低い発生症状が原因のMCIがある患者を区別するための完全に信頼性のある手段は、長期追跡調査と最終的な検死以外に存在しない(Petersenら、Arch Neurol, 2001, 58 (12): 1985-92)。この内容では、MCIは、多くの症例においてADに先行する危険性の高い症状と見なされている。比較的最近のMCIに関する説明は、良性老年健忘、加齢に伴う記憶障害、および加齢に伴う認識低下をはじめとする、老化に伴う認識低下を特徴とする以前の企図に従っている(Crookら、Dev Neuropsychol., 1986, 2: 261-276; Kral, CMAJ 1962, 86: 257-260; Levyら、Int Psychogeriatr 1994, 6(1): 63-8)。以前の多くの用語とは反対に、MCIのある個体は、一群としてADまで加速的に進行することを長期の追跡調査が示す、一般的な老化とは異なる症状を有している(Petersenら、JAMA, 1995, 273 (16): 1274-8; Petersenら、Arch Neurol, 1999, 56 (3): 303-8)。MCIに類似の意味を持つ他の用語としては、孤立性記憶障害、初期痴呆、および痴呆前駆症状が挙げられるが、これらの後述の用語は、MCIほど広く認められてはいない。

【0015】

MCIの病態生理は未解明である。仮説の一つは、多くの場合、MCIの病変の密度がADの組織病理学的診断に必要な閾に達する前、ADによって標的とされている大脳皮質の領域で老人斑および神経原線維変化が徐々に形成されていくことに起因するというものである。同様に、最も一般的なMCIの健忘症の形態では、特定の神経伝達物質欠乏、特に皮質のコリン作動性物質の欠乏が起こると仮定されている。今日までに組み込まれてきているいくつかの研究では、MCIに罹患しているほとんどの患者は、ADと類似の神経病理学的変化を有しているが、臨床的に類似しているわずかな患者は、AD様病変の数値は有意ものではない(Mufsonら、Exp Neurol, 1999, 158 (2): 469-90 Priceら、Ann Neurol, 1999, 45 (3): 358-68; Troncosoら、Neurobiol Aging, 1996, 17 (3): 365-71)。

【0016】

MCIは、異なる多くの原因に基づく多様な症状であって、それは個々の患者でオーバーラップし得る。患者群を識別する試みにおいては、記憶が関与しているか、あるいはかわりに非記憶の単一ドメインが関与しているかどうかに重点が置かれていることが多い。MCIの最も一般的な形態は記憶喪失MCIであると考えられるが、この場合、冒されている単一ドメインは記憶である。これらの大部分の割合の患者はADに進行する。推測上の頻度の低いMCIの形態は、複数の認識ドメインが冒されているものである。これは、少なくとも理論的には、ADの異型変異体と脳血管障害に随伴する痴呆に関係している。3番目に仮定されるタイプは、非記憶の単一ドメインが冒されているものである。かかる症状は、前頭側頭痴呆、レーヴィ体痴呆、原発性進行性失語症、パーキンソン病における痴呆、およびADの他の非典型的な変異体へ進行すると考えられる。 10

【0017】

現在、MCIに対する治療法はない。現在、コリンエステラーゼ阻害剤、抗炎症剤、および抗酸化剤がMCIにおいて有益であるか否かを判断するための幾つかの取り組みが進行中である。小スケールの研究では、少なくとも、コリンエステラーゼ阻害剤が記憶喪失を改善する可能性があることを示唆しているが、大スケールの研究ではこのことを確認するためにより一層の厳格性が必要である。Freoら、Soc Neurosci Abstr, 677, 2001。

【0018】

2.4 うつ病

うつ病は、強い悲しみ、または悲観的心配の感情、動揺、自己非難、精神的緩徐化、不眠症、拒食症、衝動消失、熱狂、およびリビドーを特徴とする。脳で確認されている3種類の主要ホスホジエステラーゼ(PDE)4サブタイプ(PDE4A、PDE4BおよびPDE4C)の発現に対する抗うつ剤長期投与の影響について試験された。Takahashiら、The Journal of Neuroscience, 1999, 19 (2): 610-618。これらの治療には、代表的な4種類の主要クラスの抗うつ剤、例えば、セロトニン(セルトラリンおよびフルオキセチン)、またはノルエピネフリン(デシプラミン)の選択的再取込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(トラニルシプロミン)、および電撃けいれんが含まれていた。同上。この研究の結果により、抗うつ剤を長期投与すると、大脳皮質上のPDE4AおよびPDE4Bの発現、ならびに側座核中のPDE4Bの発現が増加することが実証されている。PDE4AおよびPDE4Bのアップレギュレーションは、抗うつ治療に対する補正的応答とcAMP系の活性化を示し得る。 30

【0019】

中枢神経系におけるロリプラム(PDE4の選択的阻害薬)の抗うつ効果は、動物モデルと臨床試験で研究されている。Zhuら、CNS Drug Reviews, Vol.7, No.4, 387-398, 2001。また、PDE4が、環状ヌクレオチドcAMPおよびcGMP(特に、神経細胞と免疫細胞において)の加水分解の関与していることが報告されている。同上。ロリプラムは、細胞内cAMPの上昇を誘発させ、かつノルエピネフリンの合成および放出を増加させ、これにより、中枢ノルアドレナリン作用の伝達が亢進される。同上。ロリプラムは、中枢神経系の内因性うつ病および炎症を軽減する。同上。しかし、ロリプラムのin vitroでの効果とin vivoでの効果の間に、ならびに動物モデル試験で得られた結果と臨床試験で得られた結果の間に矛盾がいくつかある。同上。さらに、ロリプラムは、その反応上の副作用および他の副作用が原因で臨床上的使用が制限されている。従って、効力が高く、かつ毒性が低い選択的PDE4阻害剤が強く要望されている。 40

【0020】

2.5 長期記憶欠損

ルービンスタイン-テービ症候群(RTS)は、幅広い拇指、大きく広いつま先、低身長、および頭蓋顔面異常をはじめとする、精神障害および身体的異常を特徴とするヒトの遺伝病である。Bourtchouladzeら、PNAS, 2003, vol.100, no.18。RTSは125,000人の誕生で約1人発生し、施設に収容されている知的障害者の300症例のうち1症例をも占める。同上。多くの患者では、RTSは、染色体16p13.3(cAMP応答エレメント結合タンパク質(CREB)に結合しているタンパク質(CBP)を含有しているゲノム領域である)にマッピングされている 50

。同上。多くのRTS患者は、CBP C末端の欠失を生じるCBP突然変異に関するヘテロ接合であり、このことは、優性阻害機序が長期記憶欠損の臨床症状の一因であり得ることを示唆している。同上。

【0021】

分子として互いに機能すると思われるCREBおよびCBPは、長期記憶形成中に切り替わる(switch)ことがBourtchouladzeらによる研究で示唆している。同上。またこれらの研究により、PDE4阻害剤のロリプラムおよびHT0712がCBP^{+/+}突然変異マウスの長期記憶欠損を防止することがつきとめられている。同上。また、PDE4阻害剤は、投与依存法において、CREB依存性遺伝子発現を高め、かつCBP^{+/+}突然変異マウスの長期記憶欠損を改善したことが報告されている。同上。

10

【0022】

2.6 選択的サイトカイン阻害剤

SeiCID(商標)(Celgene Corporation)と呼ばれる化合物または選択的サイトカイン阻害剤化合物を合成し、試験した。これらの化合物はTNF- α の産生を強く阻害するが、LPS誘導IL1 およびIL12に対しては緩やかな阻害作用を示し、また薬剤が高濃度であってもIL6を阻害しない。さらに、SeiCID(商標)は、緩やかなIL10刺激を生じる傾向にある。L. G. Corralら, Ann. Rheum. Dis. 58: (補遺1) 1107-1113 (1999)。

【0023】

選択的サイトカイン阻害剤のさらなる特徴としては、これらの薬剤が強いPDE4阻害剤であることが明らかである。PDE4は、ヒト骨髄系細胞およびリンパ系細胞で発見された重要なホスホジエステラーゼイソ酵素の1種である。この酵素は、遍在する二次伝達物質cAMPを分解し、細胞内でそれを低濃度に維持することによって、細胞活性の調節における重要な役割を果たしている。同上。中枢神経系(CNS)では、PDE4は、パーキンソン病における損傷の重要な標的領域である、黒質のドーパミン作動性ニューロンをはじめとする脳の多くの部分のニューロン(CherryおよびDavis, J. Clin. Invest. 107: 287-301, 1999)中と、脳内の炎症に関連性のある細胞タイプの星状細胞中で発現される。また、ニューロン前駆体におけるcAMPの上昇は、ノルエピネフリンおよびアセチルコリンの分泌(Rabeら, J. Neurochem. 65: 371-384, 1992)、神経突起伸長(TraynorおよびSchubert, Brain Res. 316: 197-204, 1984; Westlundら, Int. J. Dev. Neurosci. 10: 361-373, 1992)、ならびにセロトニンシグナル伝達(Akaikeら, Brain Res. 620: 58-6, 1993)を促進し、さらには胚性幹細胞からドーパミン作動性ニューロンの分化を推進する(Iacovittiら, Brain Res. 912: 99-104, 2001)。PDE4活性を阻害するとcAMP濃度が上昇し、LPS誘導サイトカインがモジュレートされるが、これには、単球ならびにリンパ球におけるTNF- α 産生の阻害が含まれる。

20

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

3. 本発明の要約

本発明は、中枢神経系障害および関連疾患を治療または予防する方法であって、かかる治療または予防が必要な患者に、治療上または予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含んでなる、前記方法を包含する。中枢神経系障害としては、これらに限定されるものではないが、アルツハイマー病、軽度認知障害(MCI)、パーキンソン病、うつ病、長期記憶欠損、ハンチントン病、多発性硬化症、注意力欠如障害(delerium)、または短期間にわたり生じる意識障害、および健忘障害、あるいは他の中枢神経系障害でない場合に発症する軽度の記憶障害が挙げられる。また本発明は、中枢神経系障害を管理する(例えば、鎮静時間を延長する)方法であって、かかる管理が必要な患者に、予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含んでなる、前記方法を包含する。これらの各方法には、周期治療をはじめとする、特定の投

40

50

薬または投薬計画が含まれている。

【0025】

さらに本発明は、1種または複数の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含む、中枢神経系障害の治療、予防または管理における使用に好適な医薬組成物、単一製剤およびキットを包含する。

【0026】

本発明の選択的サイトカイン阻害剤または化合物(これらは以下に詳細に記載されている)は、小型有機分子(すなわち、1,000g/mol未満の分子量を有している分子)である。本化合物は、PDE4活性およびTNF- α を阻害するのが好ましい。

10

【0027】

本発明の特定の実施形態では、選択的サイトカイン阻害剤は、1種または複数の第2の有効成分と一緒に使用、投与、または製剤化して中枢神経系障害を治療、予防または管理する。第2の有効成分の例としては、これらに限定されるものではないが、ドーパミンアゴニスト、レボドーパ、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAO)およびカテコール-O-メチル転移酵素阻害剤(COMT)などのレボドーパ治療を増進するために用いられる化合物、アマンタジン、抗コリン作用剤、制吐剤、ならびに中枢神経系障害用の他の標準的治療剤が挙げられる。別の実施例では、第2の有効成分は、抗炎症剤である。これらに限定されるものではないが、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、メトトレキサート、レフルノミド、抗マラリア薬およびスルファサラジン、金塩、グルココルチコイド、免疫抑制剤、ならびに中枢神経系障害用の他の標準的治療剤が挙げられる。

20

【課題を解決するための手段】

【0028】

4. 発明の詳細な説明

本発明の第1の態様は、中枢神経系障害を治療または予防する方法であって、かかる治療または予防が必要な患者に、治療上または予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含んでなる、前記方法を包含する。中枢神経系障害としては、これらに限定されるものではないが、パーキンソン病；運動緩慢；筋硬直；パーキンソン病様振戦；パーキンソン病様歩行；動作のすくみ(freezing)；うつ病；長期記憶欠損、ルービンスタイン-テービ症候群(RTS)；痴呆；睡眠障害；不安定姿勢；運動不全障害；炎症；シヌクレイン障害；多系統アルトロフィエス(atrophy)；線条体黒質変性症；オリブ橋小脳萎縮；シャイ-ドレーガー症候群；パーキンソン病様の特徴を有する運動ニューロン疾患；レーヴィ体痴呆；タウ(Tau)病理障害；進行性核上性麻痺；大脳皮質基底核変性症；前頭側頭痴呆；アミロイド病理障害；軽度認知障害；アルツハイマー病；パーキンソン症候群のあるアルツハイマー病；パーキンソン病様の特徴を有し得る遺伝障害；ウィルソン病；ハレルフォルデン-スパッツ病；チェディアック-東症候群；SCA-3脊髄小脳失調；X連鎖異緊張症パーキンソン症候群；ハンチントン病；プリオン病；運動過剰障害；舞蹈病；舞蹈病痙攣様運動；異緊張症振戦；筋萎縮性側索硬化症(ALS)；CNS外傷、および筋間代が挙げられる。

30

40

【0029】

本発明の別の実施形態は、中枢神経系障害を管理する方法であって、かかる管理が必要な患者に、予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含んでなる、前記方法を包含する。

【0030】

本発明の別の実施形態は、中枢神経系障害を治療、予防または管理する方法であって、かかる治療、予防および/または管理が必要な患者に、治療上または予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグと、治療上または予防上有効な量の第2の有効薬

50

剤とを投与することを含んでなる、前記方法を包含する。理論により限定されるものではないが、中枢神経系障害患者において従来用いられている特定の選択的サイトカイン阻害剤および薬剤は、その障害の治療または管理において補完的方法または相乗的方法で作用し得ると考えられる。また、かかる薬剤を組み合わせると、一部の選択的サイトカイン阻害剤に関連性がある副作用を低下または消失させることができ、結果として、患者への選択的サイトカイン阻害剤の大量投与、および/または患者の服薬遵守の向上が可能となると考えられる。さらに、一部の選択的サイトカイン阻害剤は、一部の慣用の薬剤に関連性がある副作用を低下または消失させることができ、結果として、患者への選択的サイトカイン阻害剤の大量投与、および/または患者の服薬遵守の向上が可能となると考えられる。

10

【0031】

本発明の別の実施形態は、中枢神経系障害または関連障害の罹患患者に中枢神経系障害患者用の慣用の治療剤の投与に関連性のある副作用を後退、低減または回避する方法であって、かかる後退、低減または回避が必要な患者に、治療上または予防上有効な量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを投与することを含んでなる、前記方法を包含する。

【0032】

さらに本発明の別の実施形態は、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグと、製薬上許容可能な担体、希釈剤または添加剤を含む医薬組成物であって、前記組成物が経口投与、経口投与または経皮投与に適しており、かつその量が中枢神経系障害の治療または予防に、あるいは前記疾患の症状または進行を改善するのに十分である、前記組成物を包含する。

20

【0033】

さらに、本発明は、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含んでなる単一剤形を包含する。

【0034】

第2の有効薬剤は、巨大分子(例えば、タンパク質)または小分子(例えば、合成無機分子、有機金属分子、または有機分子)であってよい。第2の有効薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、サイトカイン、造血成長因子、トポイソメラーゼ阻害剤等の抗癌剤、抗血管形成剤、微小管安定化剤、アルキル化剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；抗ウィルス剤；抗真菌剤；抗生物質；抗炎症剤；免疫調節剤；サイクロスポリンなどの免疫抑制物質；および中枢神経系障害患者で使用されている他の周知の薬剤または慣用の薬剤が挙げられる。特定の第2の有効薬剤としては、これらに限定されるものではないが、パーキンソン病用のドーパミンアゴニストまたはアンタゴニスト、あるいはアルツハイマー病用のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が挙げられる。

30

【0035】

さらに本発明は、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグと、第2の有効成分とを含む、キットを包含する。

40

【0036】

4.1 選択的サイトカイン阻害剤

本発明で用いられる化合物としては、ラセミ選択的サイトカイン阻害剤、立体異性体的に(stereomerically)純粋な選択的サイトカイン阻害剤、または立体異性体的に富んでいる選択的サイトカイン阻害剤、選択的サイトカイン阻害活性を有する立体異性体的に純粋な化合物または鏡像異性体的に純粋な化合物、ならびにその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、およびプロドラッグが挙げられる。本発明で用いられる好ましい化合物は、周知のCelgene Corporation(ニュージャージー州)製の選択

50

的サイトカイン阻害剤 (SeICID(商標))である。

【0037】

本明細書では、また特段の記載のない限り、本発明で使用する「選択的サイトカイン阻害剤」および「SeICID(商標)」という用語は、小分子剤 (例えば、ペプチド、タンパク質、核酸、少糖類または他の高分子を除く有機小分子) を包含する。好ましい化合物はTNF-
産生を阻害する。さらにまた、本化合物は、LPS誘導IL1 およびIL12に対して緩やかな
阻害作用を有し得る。さらに好ましくは、本発明の化合物は強力なPDE4阻害剤である。

【0038】

選択的サイトカイン阻害剤の特定の例としては、これらに限定されるものではないが、
米国特許第5,605,914号および同第5,463,063号に記載されている環状イミド；米国特許第
5,728,844号、同第5,728,845号、同5,968,945号、同第6,180,644号、および同第6,518,28
1号のシクロアルキルアミドおよびシクロアルキルニトリル；アリアルアミド (例えば、
米国特許第5,801,195号、同第5,736,570号、同第6,046,221号、および同第6,284,780号の
N-ベンゾイル-3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロパンアミドである実施形態
)
；イミド/アミドエーテルおよびアルコール (例えば、米国特許第5,703,098号に記載
されている3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オール)；スクシ
ンイミドおよびマレインイミド (例えば、米国特許第5,658,940号に記載されているメチ
ル3-(3',4',5',6'-ペトラヒドロフタルイミド)-3-(3'',4''-ジメトキシフェニル)プロピ
オネート)；米国特許第6,214,857号およびW0 99/06041号に記載されているイミド置換アル
カノヒドロキサム酸およびアミド置換アルカノヒドロキサム酸；米国特許第6,011,050
号および同第6,020,358号に記載されている置換フェネチルスルホン；米国特許第6,429,2
21号に記載されている置換イミド (例えば、2-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニ
ル)プロパン)；米国特許第6,326,388号に記載されている置換1,3,4-オキサジアゾール (例
えば、2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(1,3,4-オキサジアゾール
-2-イル)エチル]-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオン)；2位が -(3,4-二置換フェニル)
アルキル基で置換されているイソインドリン-1-オンおよびイソインドリン-1,3-ジオン、
ならびに4位および/または5位がW0 01/34606号に記載されている窒素含有基で置換され
ているイソインドリン-1-オンおよびイソインドリン-1,3-ジオン；イミド置換アシルヒド
ロキサム酸およびアミド置換アシルヒドロキサム酸 (例えば、W0 01/45702号に記載されて
いる(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロ
パノイルアミノ)プロパノエート)が挙げられる。本明細書で特定されている各特許および
特許出願の全体は、参照により本明細書に組み入れるものとする。

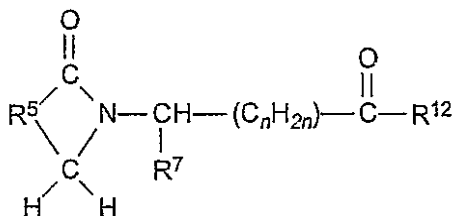
【0039】

さらなる選択的サイトカイン阻害剤は、合成化学化合物のファミリーに属する。その典
型的な実施形態としては、3-(1,3-ジオキソベンゾ-[f]イソインドール-2-イル)-3-(3-シ
クロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアミド、および3-(1,3-ジオキソ-4-
アザイソインドール-2-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピオンアミドが挙げられ
る。

【0040】

他の特定の選択的サイトカイン阻害剤は、米国特許第5,698,579号、同第5,877,200号、
同第6,075,041号、および同第6,200,987号 (これらの各特許は本明細書に組み入れるもの
とする) に記載されている非ポリペプチド環状アミドのクラスに属する。代表的な環状ア
ミドとしては、次式：

【化1】



【 0 0 4 1 】

(式中、

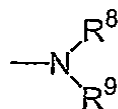
nの値は、1、2または3であり；

R⁵は、非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルキル、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されているo-フェニレンであり；

R⁷は、(i)フェニルであるか、あるいは各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されているフェニルであり；(ii)非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ(carbothoxy)、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジルであり；(iii)ナフチルであり；(iv)ベンジルオキシであり；

R¹²は、-OH、炭素原子が1～12個のアルコキシ、または

【 化 2 】



【 0 0 4 2 】

であり；

R⁸は、水素、または炭素原子が1～10個のアルキルであり；

R⁹は、水素、炭素原子が1～10個のアルキル、-COR¹⁰、または-SO₂R¹⁰（式中、R¹⁰は、水素、炭素原子が1～10個のアルキル、またはフェニルである）である）で表される化合物が挙げられる。

【 0 0 4 3 】

このクラスの特定の化合物としては、これらに限定されるものではないが；

3-フェニル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオン酸；

3-フェニル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオンアミド；

3-フェニル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオン酸；

3-フェニル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオンアミド；

3-(4-メトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリン-イル)プロピオン酸；

3-(4-メトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリン-イル)プロピオンアミド；

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオン酸；

3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオンアミド；

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオンアミド；

3-(3,4-ジエトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリン-イル)プロピオン酸；

メチル3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロピオネート；

3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸；

3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-プロポキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸；

3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン

酸；

3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-プロポキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアミド；

3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアミド；

メチル3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)プロピオネート；および、

メチル3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-プロポキシ-4-メトキシフェニル)プロピオネート

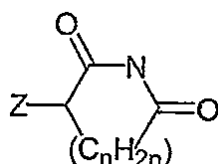
が挙げられる。

10

【0044】

他の代表的な環状アミドとしては、次式：

【化3】



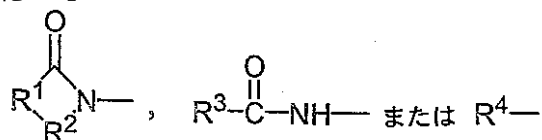
【0045】

20

[式中、

Zは次式：

【化4】



【0046】

30

(式中、

R^1 は、(i)3,4-ピリジン、(ii)ピロリジン、(iii)イミジゾール、(iv)ナフタレン、(v)チオフェン、あるいは(vi)非置換であるか、またはフェニル、もしくはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバミル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンで置換されているフェニルで置換されている、炭素原子が2~6個の直鎖状アルカンまたは分枝状アルカンの二価の残基であって、ここで、前記残基の二価の結合は隣接する環状炭素原子上にあり；

R^2 は、-CO-または-SO₂-であり；

R^3 は、(i)ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンから互いに独立して選択される1~3個の置換基で置換されているフェニル、(ii)ピリジル、(iii)ピロリル、(iv)イミダゾリル、(v)ナフチル、(vi)チエニル、(vii)キノリル、(viii)フリル、または(ix)インドリルであり；

40

R^4 は、アラニル、アルギニル、グリシル、フェニルグリシル、ヒスチジル、ロイシル、イソロイシル、リシル、メチオニル、プロリル、サルコシル、セリル、ホモセリル、スレオニル、チロニル、チロシル、バリル、ベンゾイミドール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、フェニルスルホニル、メチルフェニルスルホニル、またはフェニルカルバモイルであり；

nの値は、1、2、または3である)

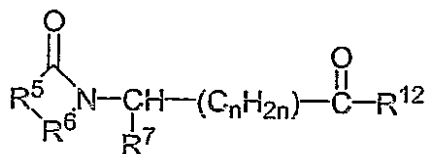
50

である)で表される化合物が挙げられる。

【0047】

他の代表的な環状アミドは、次式：

【化5】



【0048】

10

(式中、

R^5 は、(i)非置換であるか、またはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンから互いに独立して選択される1~4個の置換基で置換されているo-フェニレンであるか、あるいは(ii)ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタリン、またはチオフェンの二価の残基であって、ここで、二価の結合は隣接する環状炭素原子上にあり；

R^6 は、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-SO_2-$ であり；

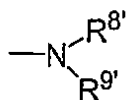
R^7 は、(i) R^6 が $-SO_2-$ である場合に水素であるか、(ii)炭素原子が1~12個の直鎖状、分枝状、または環状のアルキルであるか、(iii)ピリジルであるか、(iv)フェニル、または各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンから選択される1個または複数個の置換基で置換されているフェニルであるか、(v)炭素原子が1~10個のアルキルであるか、(vi)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンからなる群から選択される1~3個の置換基で置換されているベンジルであるか、(vii)ナフチルであるか、(viii)ベンジルオキシであるか、あるいは(ix)イミダゾール(imidazol)-4-イルメチルであり；

20

30

R^{12} は、 $-OH$ 、炭素原子が1~12個のアルコキシ、または

【化6】



【0049】

40

(式中、

n の値は、0、1、2または3であり；

$R^{8'}$ は、水素または炭素原子が1~10個のアルキルであり；

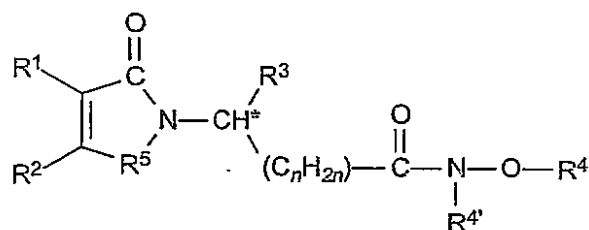
$R^{9'}$ は、水素、炭素原子が1~10個のアルキル、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ (式中、 R^{10} は、水素、炭素原子が1~10個のアルキル、またはフェニルである)である)である)で表される化合物が挙げられる。

【0050】

他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、WO 99/06041号(参照により本明細書に組み入れるものとする)に記載されているイミド置換アルカノヒドロキサム酸およびアミド置換アルカノヒドロキサム酸が挙げられる。かかる化合物の例としては、これらに限定されるものではないが、

50

【化 7】



【 0 0 5 1 】

(式中、

R^1 および R^2 の各基は、互いに独立している場合には、水素、低級アルキルであり、あるいは、 R^1 および R^2 は、各基が結合する図示した炭素原子と一緒にになる場合には、非置換であるか、あるいはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1～4個の置換基で置換されている、*o*-フェニレン、*o*-ナフチレン、またはシクロヘキセン-1,2-ジイルであり；

R^3 は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、炭素原子が1～10個のアルキルチオ、ベンジルオキシ、炭素原子が3～6個のシクロアルコキシ、 C_4 - C_6 -シクロアルキリデンメチル、 C_3 - C_{10} -アルキリデンメチル、インダニルオキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1～4個の置換基で置換されているフェニルであり；

R^4 は、水素、炭素原子が1～6個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり；

$R^{4'}$ は、水素、または炭素原子が1～6個のアルキルであり；

R^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、または $-NHCO-$ であり；

n の値は、0、1、または2である）

で表される化合物、およびプロトン化可能な窒素原子を含有している前記化合物の酸付加塩が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

本発明で使用するさらなる特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが；

3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-*N*-ヒドロキシ-3-(1-オキソイソインドリニル)プロピオンアミド；

3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-*N*-メトキシ-3-(1-オキソイソインドリニル)プロピオンアミド；

N-ベンジルオキシ-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-フタルイミドプロピオンアミド；

N-ベンジルオキシ-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ニトロフタルイミド)プロピオンアミド；

N-ベンジルオキシ-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリニル)プロピオンアミド；

3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-*N*-ヒドロキシ-3-フタルイミドプロピオンアミド；

N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-フタルイミドプロピオンアミド；

3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-*N*-ヒドロキシ-3-(3-ニトロフタルイミド)プロピオンアミド；

N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリニル)プロピオンアミド；

10

20

30

40

50

3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシ-3-(4-メチル-フタルイミド)プロピオンアミド；

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシ-3-フタルイミドプロピオンアミド；

3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシ-3-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[f]イソインドール-2-イル)プロピオンアミド；

N-ヒドロキシ-3-{3-(2-プロポキシ)-4-メトキシフェニル}-3-フタルイミドプロピオンアミド；

3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3,6-ジフルオロフタルイミド)-N-ヒドロキシプロピオンアミド；

3-(4-アミノフタルイミド)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド；

3-(3-アミノフタルイミド)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド；

N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインドリニル)プロピオンアミド；

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシ-3-(1-オキソイソインドリニル)プロピオンアミド；および、

N-ベンジルオキシ-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ニトロフタルイミド)プロピオンアミド
が挙げられる。

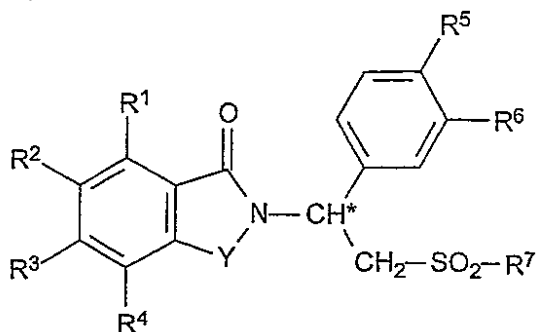
10

20

【0053】

本発明で使用されるさらなる選択的サイトカイン阻害剤としては、フェニル基がオキソイソインジン(oxoisindine)基で置換されている置換フェネチルスルホンが挙げられる。かかる化合物の例としては、これらに限定されるものではないが、米国特許第6,020,358号(本明細書に組み入れるものとする)に記載されている化合物が挙げられ、これには、以下の式：

【化8】



30

【0054】

(式中、

*を印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

40

Yは、C=O、CH₂、SO₂またはCH₂C=Oであり；

R¹、R²、R³およびR⁴の各基は、互いに独立して、水素、ハロゲン、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、または-NR⁸R⁹であるか；あるいは炭素原子に隣接しているR¹、R²、R³およびR⁴の任意の2個の基は、図示したフェニレン環と一緒に、ナフチリデンであり；

R⁵およびR⁶の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、シアノ、炭素原子が18個以下のシクロアルコキシであり；

R⁷は、ヒドロキシ、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、ベンジル、またはNR⁸R⁹であり；

R⁸およびR⁹の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェ

50

ニル、またはベンジルであるか、あるいは R^8 および R^9 の1個の基が水素であり、かつ他の基が $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ であるか、あるいは、 R^8 および R^9 は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$ （式中、 X^1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ である）であり；

R^8 および R^9 の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであるか、あるいは、 R^8 および R^9 の1個の基は水素であり、かつ他の基が $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ であるか、あるいは、 R^8 および R^9 は、一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、または $-CH_2CH_2X^2CH_2CH_2-$ （式中、 X^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ である）である）

で表されるものが含まれる。

10

【0055】

説明上、上記化合物がフェネチルスルホンとして特定されるが、それらには R^7 が NR^8R^9 であるスルホンアミドが含まれていることは理解されよう。

【0056】

かかる化合物の特定の群は、 Y が $C=O$ または CH_2 である化合物である。

【0057】

かかる化合物のさらなる特定の群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の各基が、互いに独立して、水素、ハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、または $-NR^8R^9$ （式中、 R^8 および R^9 の各基は、互いに独立して、水素またはメチルであるか、あるいは、 R^8 および R^9 の1つの基が水素であり、かつ他の基が $-COCH_3$ である）である化合物である。

20

【0058】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の1つの基が $-NH_2$ であり、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りの基が水素である化合物である。

【0059】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1つの基が $-NHCOCH_3$ であり、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りの基が水素である化合物である。

【0060】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1つの基が $-N(CH_3)_2$ であり、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りの基が水素である化合物である。

30

【0061】

かかる化合物のさらなる好ましい群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの1つの基がメチルであり、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りの基が水素である化合物である。

【0062】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の1つの基がフルオロであり、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の残りの基が水素である化合物である。

【0063】

特定の化合物は、 R^5 および R^6 の各基が、他の基から独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロペントキシまたはシクロヘキソキシである化合物である。

40

【0064】

特定の化合物は、 R^5 がメトキシであり、 R^6 がモノシクロアルコキシ、ポリシクロアルコキシおよびベンゾシクロアルコキシである化合物である。

【0065】

特定の化合物は、 R^5 がメトキシであり、 R^6 がエトキシである化合物である。

【0066】

特定の化合物は、 R^7 が、ヒドロキシ、メチル、エチル、フェニル、ベンジルまたは NR^8R^9 （式中、 R^8 および R^9 の各基は、他の基から独立して、水素またはメチルである）である化合物である。

【0067】

50

特定の化合物は、 R^7 が、メチル、エチル、フェニル、ベンジルまたは NR^8R^9 （式中、 R^8 および R^9 の各基は、他の基から独立して、水素またはメチルである）である化合物である。

【0068】

特定の化合物は、 R^7 がメチルである化合物である。

【0069】

特定の化合物は、 R^7 が NR^8R^9 （式中、 R^8 および R^9 の各基は、他の基から独立して、水素またはメチルである）である化合物である。

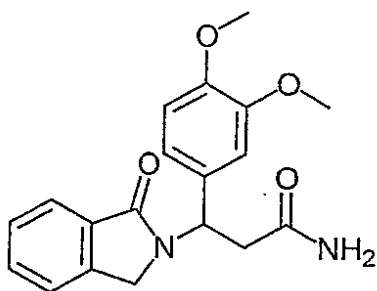
【0070】

さらなる選択的サイトカイン阻害剤としては、米国特許出願第10/392,19号（2003年3月19日出願）；国際特許出願第PCT/US03/08737号およびPCT/US03/08738号（2003年3月20日出願）；G. Mullerらの米国仮特許出願第60/438,450号および60/438,448号（ともに2003年1月7日出願）；G. Mullerらの米国仮特許出願第60/452,460号（2003年3月5日出願）に記載されている鏡像異性体的に純粋な化合物が挙げられる。なお、これらのすべての出願は、参照により本明細書に組み入れるものとする。好ましい化合物としては、2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-アセチルアミノイソインドリン-1,3-ジオンの鏡像異性体、および3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの鏡像異性体が挙げられる。

【0071】

本発明で用いられる好ましい選択的サイトカイン阻害剤としては、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミド、およびシクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドである。これらは、Celgene Corp. (Warren, NJ)から販売されている。3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドは、以下の化学構造：

【化9】



【0072】

を有している。

【0073】

他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、米国特許第5,728,844号、同第5,728,845号、同第5,968,945号、同第6,180,644号、および同第6,518,281号（これらの各特許は、参考により本明細書に組み入れるものとする）のシクロアルキルアミドおよびシクロアルキルニトリルが挙げられる。代表的な化合物は、次式：

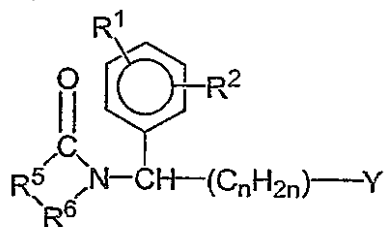
10

20

30

40

【化 1 0】



【 0 0 7 4】

(式中、

R^1 および R^2 の1個の基は R^3-X であり、かつ他の基は、水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボ(低級)アルコキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、または R^3-X であり；

R^3 は、モノシクロアルキル、ビシクロアルキル、炭素原子が18個以下のベンゾシクロアルキルであり；

Xは、炭素-炭素結合、 $-CH_2-$ 、または $-O-$ であり；

R^5 は、(i)非置換であるか、ニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボ(低級)アルコキシ、アセチル、または非置換であるか、低級アルキル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アシルアミノ、もしくは低級アルコキシで置換されているカルバモイルから互いに独立して選択される1~3個の置換基で置換されている o -フェニレン；(ii)ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタリン、またはチオフェンの二価の残基(ここで、二価の結合は隣接する環状炭素原子上にある)；(iii)非置換であるか、またはニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボ(低級)アルコキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、もしくはフェニルからなる群から互いに独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、炭素原子が4~10個の二価の隣接するシクロアルキルまたはシクロアルケニル；(iv)低級アルキルで二置換されているビニレン；あるいは、(v)非置換であるか、または低級アルキルで一置換もしくは二置換されているエチレンであり；

R^6 は、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CH_2CO-$ であり；

Yは、 $-COZ$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-OR^8$ 、低級アルキル、またはアリールであり；

Zは、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-R^9$ 、または $-OR^9$ であり；

R^8 は、水素または低級アルキルであり；

R^9 は、低級アルキルまたはベンジルであり；

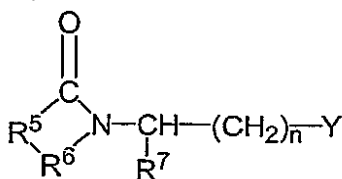
nの値は、0、1、2、または3である)

で表されるものである。

【 0 0 7 5】

他の代表的な化合物は、次式：

【化 1 1】



【 0 0 7 6】

(式中、

Yは、 $-C \equiv N$ または $CO(CH_2)_mCH_3$ であり；

mは、0、1、2、または3であり；

10

20

30

40

50

R^5 は、(i)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、炭素原子が1~3個のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~3個のアルキルで置換されているアミノ、炭素原子が1~4個のアルキル、炭素原子が1~4個のアルコキシ、またはハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1~3個の置換基で置換されているo-フェニレン；(ii)ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタリン、またはチオフェンの二価の残基（ここで、二価の結合は隣接する環状炭素原子上にある）；(iii)非置換であるか、またはニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、フェニル、もしくはハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されている、炭素原子4~10個の二価のシクロアルキルであり；(iv)ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、炭素原子が1~3個のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~3個のアルキルで置換されているアミノ、炭素原子が1~4個のアルキル、炭素原子が1~4個のアルコキシ、もしくはハロゲンで置換されている二置換ビニレン、あるいは(v)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、炭素原子が1~3個のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~3個のアルキルで置換されているアミノ、炭素原子が1~4個のアルキル、炭素原子が1~4個のアルコキシ、もしくはハロゲンから互いに独立して選択される1~2個の置換基で置換されているエチレン；

R^6 は、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、または $-SO_2-$ であり；

R^7 は、(i)炭素原子が1~12個の直鎖状または分枝状アルキル；(ii)炭素原子が12個以下の環状アルキルまたは二環式アルキル；(iii)ピリジル；(iv)各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個の直鎖状、分枝状、環状もしくは二環式アルキル、炭素原子が1~10個の直鎖状、分枝状、環状もしくは二環式アルコキシ、 CH_2R （式中、 R は炭素原子が1~10個の環状もしくは二環式アルキルである）、またはハロゲンから選択される1個または複数個の置換基で置換されているフェニル；(v)ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~4個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、またはハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1~3個の置換基で置換されているベンジル；(vi)ナフチル；あるいは、(vii)ベンジルオキシであり；

n の値が0、1、2、または3である）

で表されるものである。

【0077】

他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、アリールアミド、例えば、米国特許第5,801,195号、同第5,736,570号、同第6,046,221号、および同第6,284,780号（各特許は、参照により本明細書に組み入れるものとする）のN-ベンゾイル-3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロパンアミドである実施形態が挙げられる。

【0078】

代表的な化合物としては、次式：

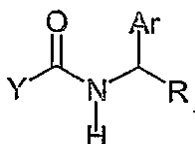
10

20

30

40

【化 1 2】



【0079】

(式中、

Arは、(i)炭素原子が1～12個の直鎖状、分枝状、もしくは環状である非置換アルキル；
 (ii)炭素原子が1～12個の直鎖状、分枝状、もしくは環状である置換アルキル；(iii)フェ
 ニル；(iv)各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエト
 キシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カル
 ボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1
 ～10個のアルコキシ、またはハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換
 基で置換されているフェニル；(v)複素環；あるいは、(vi)各基が他の基から独立してニ
 トロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキ
 シ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子
 が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、またはハロゲンから選択され
 る1個または複数個の置換基で置換されている複素環であり；

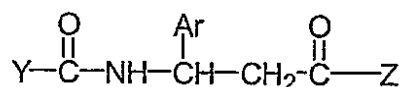
Rは、-H、炭素原子が1～10個のアルキル、CH₂OH、CH₂CH₂OH、またはCH₂COZ（式中、Zは
 、炭素原子が1～10個のアルコキシ、ベンジルオキシ、またはNHR¹（式中、R¹は、Hもしく
 は炭素原子が1～10個のアルキルである）であり；

Yは、i)非置換であるか、または各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフル
 オロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモ
 イル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、
 炭素原子が1～10個のアルコキシ、もしくはハロゲンから選択される1個または複数個の置
 換基で置換されているフェニルまたは複素環、あるいは、ii)ナフチルである）
 で表されるものである。

【0080】

これらの化合物の特定の例としては、次式：

【化 1 3】



【0081】

(式中、

Arは、3,4-二置換フェニルであり、ここで、各置換基は、他の基から独立してニトロ、
 シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、ア
 セチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～1
 0個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択さ
 れ；

Zは、炭素原子が1～10個のアルコキシ、ベンジルオキシ、アミノ、または炭素原子が1
 ～10個のアルキルアミノであり；

Yは、i)非置換であるか、または各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフル
 オロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモ
 イル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、
 炭素原子が1～10個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1個または複
 数個の置換基で置換されているフェニル、あるいは(ii)ナフチルである）
 で表されるものである。

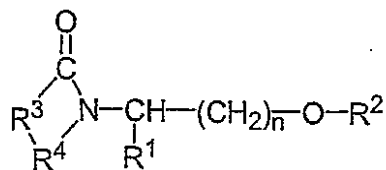
【0082】

他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、イミド/アミドエーテルおよびアルコール、例えば、米国特許第5,703,098号（この特許は、参照により本明細書に組み入れるものとする）に記載されている3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェリル)プロパン-1-オールが挙げられる。

【0083】

代表的な化合物は、次式：

【化14】



10

【0084】

（式中、

R¹は、(i)炭素原子が1～12個の直鎖状、分枝状、もしくは環状非置換アルキル；(ii)炭素原子が1～12個の直鎖状、分枝状、もしくは環状置換アルキル；(iii)フェニル；あるいは、(iv)各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、ジ（アルキル）アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が3～10個のシクロアルキル、炭素原子が5～12個のビスシクロアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、炭素原子が3～10個のシクロアルコキシ、炭素原子が5～12個のビスシクロアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されているフェニルであり；

20

R²は、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、ベンジルピリジルメチル、またはアルコキシメチルであり；

R³は、(i)エチレン、(ii)ビニレン、(iii)炭素原子が3～10個の分枝状アルキレン、(iv)炭素原子が3～10個の分枝状アルケニレン、(v)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～6個のアルキルで置換されているアミノ、炭素原子が1～6個のアシルで置換されているアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～12個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1個または複数個の置換で置換されている炭素原子が4～9個のシクロアルキレン、(vi)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～6個のアルキルで置換されているアミノ、炭素原子が1～6個のアシルで置換されているアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～12個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換で置換されている炭素原子が4～9個のシクロアルケニレン、(vii)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1～6個のアルキルで置換されているアミノ、炭素原子が1～6個のアシルで置換されているアミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～12個のアルコキシ、およびハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1個または複数個の置換で置換されているo-フェニレン、(viii)ナフチル、あるいは(ix)ピリジルであり；

30

40

R⁴は、-CX-、-CH₂-または-CH₂CX-であり；

Xは、OまたはSであり；

nは、0、1、2または3である）

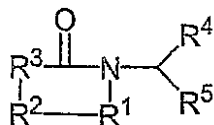
を有する。

【0085】

50

他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、スクシンイミドおよびマレインイミド、例えば、米国特許第5,658,940号（この特許は、参照により本明細書に組み入れるものとする）に記載されているメチル3-(3',4',5',6'-ペトラヒドロフタルイミド)-3-(3'',4''-ジメトキシフェニル)プロピオネート）が挙げられる。代表的な化合物は、次式：

【化15】



10

【0086】

（式中、

R^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、または $-\text{CO}-$ であり；

R^2 と R^3 は互いに一緒になって、(i) 非置換であるか、炭素原子が1～10個のアルキルまたはフェニルで置換されているエチレン、(ii) 各基が他の基から独立して、炭素原子が1～10個のアルキルおよびフェニルからなる群から選択される2個の置換基で置換されているビニレン、あるいは(iii) 非置換であるか、各基が他の基から独立して、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、非置換であるか、もしくは炭素原子が1～3個のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、ノルボルニル、フェニル、またはハロゲンから選択される1個または複数個の置換基で置換されている、炭素原子が5～10個の二価のシクロアルキルであり；

20

R^4 は、(i) 炭素原子が4～8個の直鎖状または分枝状の置換アルキル、(ii) 非置換であるか、各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1～10個の分枝状、直鎖状もしくは環状のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、フェニル、またはハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されている、炭素原子が5～10個のシクロアルキルまたはビスシクロアルキル、(iii) 各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、炭素原子が3～10個のシクロアルキルもしくはビスシクロアルキル、炭素原子が3～10個のシクロアルコキシもしくはビスシクロアルコキシ、フェニル、またはハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されているフェニル；(iv) 非置換であるか、各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1～10個のアルキル、炭素原子が1～10個のアルコキシ、フェニル、またはハロゲンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されているピリジンまたはピロリジンであり；

30

40

R^5 は、 $-\text{COX}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COX}$ 、炭素原子が1～5個のアルキル、アリール、 $-\text{CH}_2\text{OR}$ 、 $-\text{CH}_2$ アリール、または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、式中、 X は、 NH_2 、 OH 、 NHR^6 または OR^6 であり、ここで、 R は低級アルキルであり、かつ、 R^6 は、アルキルまたはベンジルである）で表されるものである。

【0087】

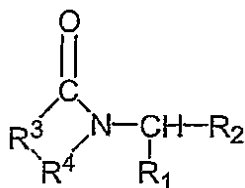
他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、置換イミド、例えば、米国特許第6,429,221号（これは、参照により本明細書に組み入れるものとする）に記載されている2-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロパンが挙げられる。

50

【 0 0 8 8 】

代表的な化合物は、次式：

【 化 1 6 】



【 0 0 8 9 】

10

(式中、

R^1 は、(i)炭素原子が1~12個の直鎖状、分枝状、または環状のアルキル、(ii)フェニル、または、各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個の直鎖状もしくは分枝状のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンから選択される1個または複数個で置換されているフェニル、(iii)ベンジル、または、各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンから選択される1個または複数個で置換されているベンジル、あるいは、(iv)-Y-Ph (式中、Yは、炭素原子が1~12個の直鎖状、分枝状、または環状のアルキルであり、かつ、Phはフェニル、または、各基が他の基から独立してニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、もしくはハロゲンから選択される1個または複数個で置換されているフェニルである) であり；

20

R^2 は、-H、炭素原子が1~10個の分枝状もしくは非分枝状のアルキル、フェニル、ピリジル、複素環、-CH₂-アリール、または-CH₂-複素環であり；

R^3 は、i)エチレン、ii)ビニレン、iii)炭素原子が3~10個の分枝状アルキレン、iv)炭素原子が3~10個の分枝状アルケニレン、v)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1~4個のアルキル、炭素原子が1~4個のアルコキシ、もしくはハロゲンから互いに独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている炭素原子が4~9個のシクロアルキレン、vi)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1~4個のアルキル、炭素原子が1~4個のアルコキシ、もしくはハロゲンから互いに独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている炭素原子が4~9個のシクロアルケニレン、あるいは、vii)非置換であるか、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、炭素原子が1~4個のアルキル、炭素原子が1~4個のアルコキシ、もしくはハロゲンから互いに独立して選択される1個または2個の置換基で置換されているo-フェニレンであり；

30

40

R^4 は、-CXまたは-CH₂-であり；

Xは、OまたはSである)

を有する。

【 0 0 9 0 】

他の特定の選択的サイトカイン阻害剤は、これらに限定されるものではないが、置換1,3,4-オキサジアゾール、例えば、米国特許第6,326,388号(これは参照により本明細書に

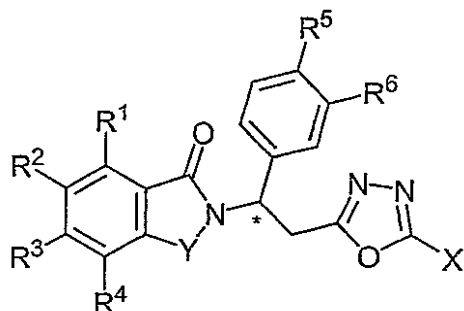
50

組み入れるものとする)に記載されている、2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオンが挙げられる。

【0091】

代表的な化合物は、次式：

【化17】



10

【0092】

(式中、

*を印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

Yは、C=O、CH₂、SO₂、またはCH₂C=Oであり；

Xは、水素、または炭素原子が1～4個のアルキルであり；

20

R¹、R²、R³およびR⁴の各基は、他の基から独立して水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アセチル、炭素原子が1～8個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、-CH₂NR⁸R⁹、-(CH₂)₂NR⁸R⁹、または-NR⁸R⁹であるか、あるいは炭素原子に隣接しているR¹、R²、R³およびR⁴の任意の2個の基は、図示したベンゼン環と一緒に、ナフチリデン、キノリン、キノキサリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサール、または2-ヒドロキシベンゾイミダゾールであり；

R⁵およびR⁶の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～6個のアルコキシ、シアノ、ベンゾシクロアルコキシ、炭素原子が18個以下のシクロアルコキシ、炭素原子が18個以下のビスシクロアルコキシ、炭素原子が18個以下のトリシクロアルコキシ、または炭素原子が18個以下のシクロアルキルアルコキシであり；

30

R⁸およびR⁹の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個の直鎖状または分枝状のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル、ピリジルメチルであるか、あるいはR⁸およびR⁹の1個の基が水素であり、かつ他の基が-COR¹⁰または-SO₂R¹⁰であるか、あるいはR⁸およびR⁹は、互いに一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、-CH=NCH=CH-、または-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-（式中、X¹は-O-、-S-または-NH-である）であり；

R¹⁰は、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、シクロアルキル、炭素原子が6個以下のシクロアルキルメチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、イミダゾリルメチル、ピリジルメチル、NR¹¹R¹²、CH₂R¹⁴R¹⁵、またはNR¹¹R¹²であり、

式中、R¹⁴およびR¹⁵は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、かつ、

40

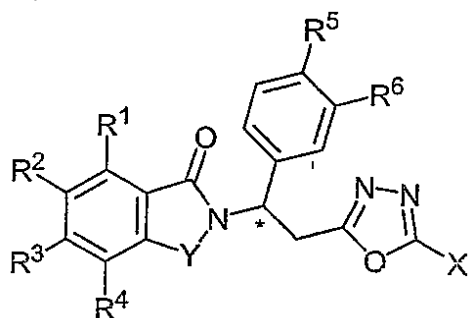
式中、R¹¹およびR¹²は、互いに独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルである）

で表されるもの、ならびにプロトン化可能な窒素原子を含有している前記化合物の酸付加塩が挙げられる。

【0093】

本化合物の特定の例は、次式：

【化 18】



10

【0094】

(式中、

*を印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

Yは、C=O、CH₂、SO₂、またはCH₂C=Oであり；

Xは、水素、または炭素原子が1～4個のアルキルであり；

(i) R¹、R²、R³およびR⁴の各基は、他の基から独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アセチル、炭素原子が1～8個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、-CH₂NR⁸R⁹、-(CH₂)₂NR⁸R⁹、または-NR⁸R⁹であるか、あるいは、

(ii) 炭素原子に隣接しているR¹、R²、R³およびR⁴の任意の2個の基は、各基が結合する図示したベンゼン環と一緒に、ナフチリデン、キノリン、キノキサリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサソール、または2-ヒドロキシベンゾイミダゾールであり；

R⁵およびR⁶の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～6個のアルコキシ、シアノ、ベンゾシクロアルコキシ、炭素原子が18個以下のシクロアルコキシ、炭素原子が18個以下のピシクロアルコキシ、炭素原子が18個以下のトリシクロアルコキシ、または炭素原子が18個以下のシクロアルキルアルコキシであり；

(i) R⁸およびR⁹の各基は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1～8個の直鎖状または分枝状のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル、ピリジルメチルであるか、あるいは、

(ii) R⁸およびR⁹の1個の基が水素であり、かつ他の基が-COR¹⁰または-SO₂R¹⁰（式中、R¹⁰は、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、シクロアルキル、炭素原子が6個以下のシクロアルキルメチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、イミダゾリルメチル、ピリジルメチル、NR¹¹R¹²、またはCH₂NR¹⁴R¹⁵（式中、R¹¹およびR¹²は、互いに独立して、水素、炭素原子が1～8個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり、R¹⁴およびR¹⁵は、互いに独立して、水素、メチル、エチル、またはプロピルである）であるか、

(iii) R⁸およびR⁹は、互いに一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、-CH=NCH=CH-、または-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-（式中、X¹は-O-、-S-または-NH-である）である）

で表されるものである。

【0095】

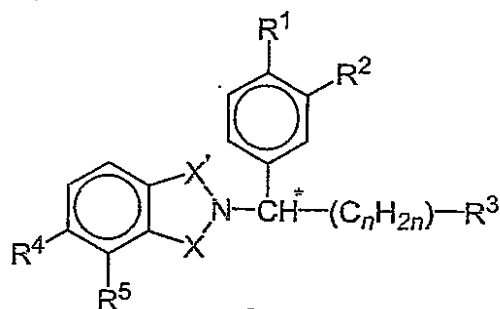
他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、WO 01/34606号（これは、参照により本明細書に組み入れるものとする）に記載されている、2位が-(3,4-二置換フェニル)アルキル基で、また4位および/または5位が窒素含有基で置換されているイソインドリン-1-オンおよびイソインドリン-1,3-ジオンが挙げられる。

【0096】

代表的な化合物は、次式：

40

【化 1 9】



10

【 0 0 9 7】

(式中、

印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

R^1 および R^2 の各基は、他の基から独立して、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、シアノ、炭素原子が3～18個のシクロアルコキシ、炭素原子が3～18個のシクロアルキル、またはシクロアルキルメトキシ（ここで、シクロアルキルは3～18個の炭素原子を有する）であり；

X および X' の1つの基は、 $=C=O$ または $=SO_2$ であり、かつ X および X' の他の基は、 $=C=O$ 、 $=CH_2$ 、 $=SO_2$ または $=CH_2C=O$ から選択される二価の基であり；

n の値は、1、2 または 3 であり；

20

R^3 は、 $-SO_2-Y$ 、 $-COZ$ 、 $-CN$ 、または炭素原子が1～6個のヒドロキシアルキルであり、式中、

Y は、炭素原子が1～6個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり；

Z は、 $NR^{6*}R^{7*}$ 、炭素原子が1～6個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり；

R^{6*} は、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が3～18個のシクロアルキル；フェニル、ベンジル、または炭素原子が2～5個のアルカノイルであり、前記の各基は、非置換であるか、ハロゲン、アミノ、または炭素原子が1～4個のアルキルアミノで置換されており；

R^{7*} は、水素または炭素原子が1～4個の原子のアルキルであり；

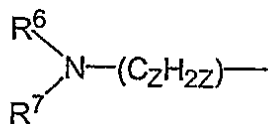
R^4 および R^5 は、

30

(i) 互いに一緒になった場合、 $-NH-CH_2R^8$ 、 $-NH-CO-R^8$ 、または $-N=CH-R^8$ であり、式中、 $-R^8$ は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-N=CH-$ であり、あるいは、

(ii) 互いに独立している場合、 R^4 および R^5 の1個の基は水素であり、かつ R^4 および R^5 の他の基は、イミダゾリル、ピロリル；オキサジアゾリル、トリアゾリル、または、

【化 2 0】



【 0 0 9 8】

40

(式中、

z は、0 または 1 であり；

R^6 は、 R^7 から独立している場合、水素；炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が3～18個のシクロアルキル、炭素原子が2～5個のアルカノイル、または炭素原子が2～6個のシクロアルカノイル（前記の各基は、非置換であるか、ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ（ここで、各アルキル基は1～4個の炭素原子を含む）である）；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；炭素原子が2～5個のアルコキシカルボニル；炭素原子が2～5個のアルコキシアルキルカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル；N-置換カルバモイル（ここで、前記置換基は、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が3～18個のシクロアルキル、もしくは炭素原子が2～5個のアルカノイルであり、前

50

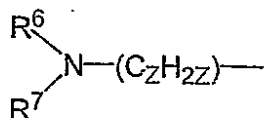
記の各基は、非置換であるか、ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ（ここで、各アルキル基は1～4個の炭素原子を含む）である；フェニル；ベンジル；またはメチルスルホニルであり；

R^7 は、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、メチルスルホニル；または炭素原子が2～5個のアルコキシアルキルカルボニルである）

で表されるものである。好ましくは、(i) R^3 が $-SO_2-Y$ 、 $-COZ$ 、または $-CN$ であり、かつ (ii) R^4 もしくは R^5 が水素である場合、 z は0ではない。 R^6 および R^7 は、一緒になった場合、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、またはアミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（ここで、各アルキル基は1～4個の炭素原子を有する）によって置換されている炭素原子が1または2個のアルキリデンであってよい。さらに、 R^4 および R^5 の1個の基は、次式：

10

【化21】



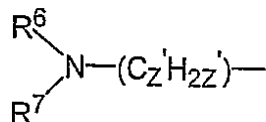
【0099】

（式中、

R^6 、 R^7 および z の各基は上で定義したとおりである）であり；また、 R^4 および R^5 の他の基は、次式：

20

【化22】



【0100】

（式中、

z' は0または1であり；

$R^{6'}$ は、独立して選択される以外、 R^6 と同じ意味を有し；

$R^{7'}$ は、独立して選択される以外、 R^7 と同じ意味を有する）

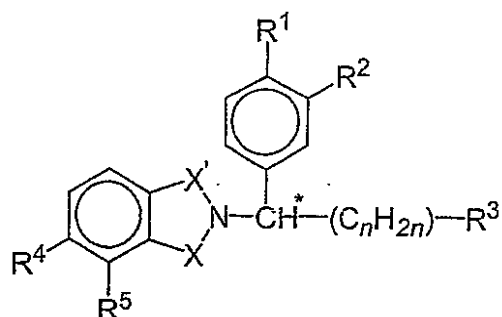
30

である。

【0101】

本化合物の特定の例としては、次式：

【化23】



40

【0102】

（式中、

R^1 および R^2 の各基は、他の基から独立して、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が1～4個のアルコキシ、シアノ、炭素原子が3～18個のシクロアルコキシ、炭素原子が3～18個のシクロアルキル、またはシクロアルキルメトキシ（ここで、シクロアルキルは3～18個の炭素原子を有する）であり；

X および X' の1個の基は、 $=C=O$ または $=SO_2$ であり、かつ X および X' の他の基は、 $=C=O$ 、 $=CH$

50

2、 $=\text{SO}_2$ または $=\text{CH}_2\text{CO}$ から選択される二価の基であり；

R^3 は、 $-\text{SO}_2-\text{Y}$ 、 $-\text{COZ}$ 、 $-\text{CN}$ 、または炭素原子が1～6個のヒドロキシアルキルであり、式中、

Y は、炭素原子が1～6個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり；

Z は、 NR^6R^7 、炭素原子が1～6個のアルキル、フェニル、またはベンジルであり；

R^6 は、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が3～18個のシクロアルキル；フェニル、ベンジル、または炭素原子が2～5個のアルカノイルであり、前記の各基は、非置換であるか、ハロゲン、アミノ、もしくは炭素原子が1～4個のアルキルアミノで置換されており；

R^7 は、水素または炭素原子が1～4個の原子のアルキルであり；

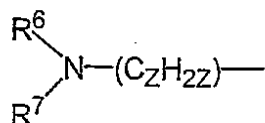
n の値は、1、2、または3であり；

(i) R^4 および R^5 は、互いに一緒になった場合、 $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{R}^8-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8-$ 、または $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}^8-$ であり、式中、 $-\text{R}^8-$ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、または $-\text{N}=\text{CH}-$ であり、あるいは、

(ii) 互いに独立している場合、

(1) R^4 および R^5 の1個の基は水素であり、かつ R^4 および R^5 の他の基は、イミダゾリル、ピロリル；オキサジアゾリル、トリアゾリル、または、

【化24】



20

【0103】

(式中、

z は、(i) R^3 が $-\text{SO}_2-\text{Y}$ 、 $-\text{COZ}$ または $-\text{CN}$ であり、かつ(ii) R^4 または R^5 が水素である場合に z が0でないという条件で、 z は0または1であり；

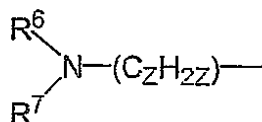
R^6 は、 R^7 から独立している場合、水素；炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が3～18個のシクロアルキル、炭素原子が2～5個のアルカノイル、または炭素原子が2～6個のシクロアルカノイル（前記の各基は、非置換であるか、ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ（ここで、各アルキル基は1～4個の炭素原子を含む）である）；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；炭素原子が2～5個のアルコキシカルボニル；炭素原子が2～5個のアルコキシアルキルカルボニル； N -モルホリノカルボニル；カルバモイル； N -置換カルバモイル（ここで、前記置換基は、炭素原子が1～4個のアルキル、炭素原子が3～18個のシクロアルキル、もしくは炭素原子が2～5個のアルカノイルであり、前記の各基は、非置換であるか、ハロゲン、アミノ、モノアルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノ（ここで、各アルキル基は1～4個の炭素原子を含む）である）；フェニル；ベンジル；またはメチルスルホニルであり；

R^7 は、水素、炭素原子が1～4個のアルキル、メチルスルホニル；または炭素原子が2～5個のアルコキシアルキルカルボニルであり；

R^6 および R^7 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、またはアミノ、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（ここで、各アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する）によって置換されている炭素原子が1または2個のアルキリデンであるか、あるいは、

(2) R^4 および R^5 の1個の基が、次式；

【化25】

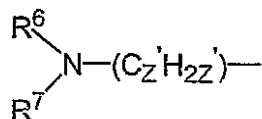


【0104】

50

(式中、
 R^6 、 R^7 および z の各基は上で定義したとおりであり；
 R^4 および R^5 の他の基は、次式：

【化 2 6】



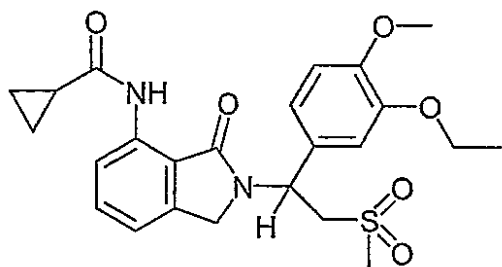
【0 1 0 5】

(式中、
 z' は 0 または 1 であり；
 $R^{6'}$ は、独立して選択される以外、 R^6 と同じ意味を有し；
 $R^{7'}$ は、独立して選択される以外、 R^7 と同じ意味を有し；かつ、印した炭素原子はキラルの中心を構成する）
 である。

【0 1 0 6】

特定の化合物は、次式：

【化 2 7】



【0 1 0 7】

で表されるものとその鏡像異性体である。

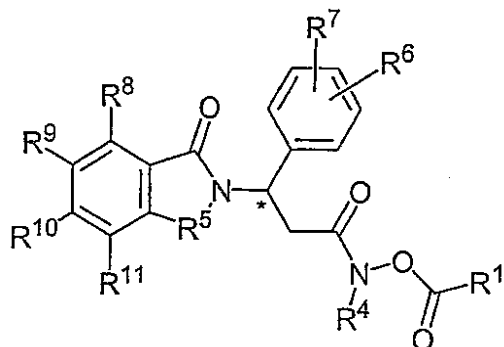
【0 1 0 8】

また他の特定の選択的サイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、WO 01/45702号（これは参照により本明細書に組み入れるものとする）に記載されている、イミド置換アシルヒドロキサム酸およびアミド置換アシルヒドロキサム酸、例えば、(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロパノイルアミノ)プロパノエートが挙げられる。

【0 1 0 9】

代表的な化合物は、次式：

【化 2 8】



【0 1 1 0】

(式中、
 * を印した炭素原子はキラル中心を構成しており；

R^4 は、水素または $-(C=O)-R^{12}$ であり、

R^1 および R^{12} の各基は、互いに独立して、炭素原子が1~6個のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリジル、イミダゾイル、イミダゾリルメチル、または $CHR^+(CH_2)_nNR^+R^0$ (式中、 R^+ および R^0 は、他の基から独立して、水素、炭素原子が1~6個のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリジル、イミダゾイル、もしくはイミダゾリルメチルであり、 n は0、1、または2である) であり；

R^5 は、 $C=O$ 、 CH_2 、 CH_2-CO- 、または SO_2 であり；

R_6 および R_7 の各基は、他の基から独立して、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素原子が1~6個のアルキル、炭素原子が1~6個のアルコキシ、炭素原子が3~8個のシクロアルコキシ、ハロゲン、炭素原子が18個以下のビシクロアルキル、炭素原子が18個以下のトリシクロアルコキシ、1-インダニルオキシ、2-インダニルオキシ、 C_4-C_8 -シクロアルキリデンメチル、または C_3-C_{10} -アルキリデンメチルであり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の各基は、他の基から独立して、

(i) 水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子が1~10個のアルキル、炭素原子が1~10個のアルコキシ、ハロゲンであるか、あるいは、

(ii) R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の1個の基が低級アルキルを含有するアシルアミノであり、かつ R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の残りの基が水素であるか、あるいは、

(iii) R^8 および R^9 が一緒になって、ベンゾ、キノリン、キノキサリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサール、2-ヒドロキシベンゾイミダゾール、メチレンジオキシ、ジアルコキシ、またはジアルキルである場合に水素であるか、あるいは、

(iv) R^{10} および R^{11} が一緒になって、ベンゾ、キノリン、キノキサリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサール、2-ヒドロキシベンゾイミダゾール、メチレンジオキシ、ジアルコキシ、またはジアルキルである場合に水素であるか、あるいは、

(v) R^9 および R^{10} が一緒になってベンゾである場合に水素である)

で表されるものである。

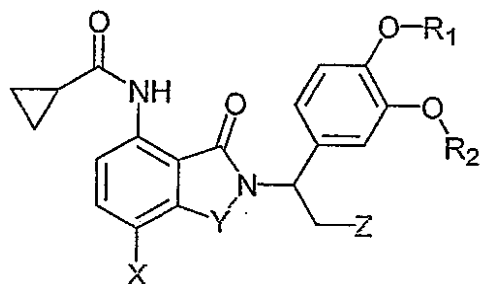
【0111】

また特定の選択的なサイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、2003年3月12日に出願された米国仮出願第60/454,155号(これは参照により本明細書に組み入れるものとする)に記載されている、7-アミド-イソインドリル化合物が挙げられる。

【0112】

代表的な化合物としては、次式：

【化29】



【0113】

(式中、

Yは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または SO_2 であり；

Xは、Hであり；

Zは、 $(C_{0-4}$ -アルキル)- $C(O)R^3$ 、 C_{1-4} -アルキル、 $(C_{0-4}$ -アルキル)-OH、 $(C_{1-4}$ -アルキル

)-O(C₁₋₄-アルキル)、(C₁₋₄-アルキル)-SO₂(C₁₋₄-アルキル)、(C₀₋₄-アルキル)-SO(C₁₋₄-アルキル)、(C₀₋₄-アルキル)-NH₂、(C₀₋₄-アルキル)-N(C₁₋₈-アルキル)₂、(C₀₋₄-アルキル)-N(H)(OH)、CH₂NSO₂(C₁₋₄-アルキル)であり；

R₁およびR₂は、独立して、C₁₋₈アルキル、シクロアルキル、または(C₁₋₄-アルキル)シクロアルキルであり；

R³は、NR⁴R⁵、OH、またはO(C₁₋₈-アルキル)であり；

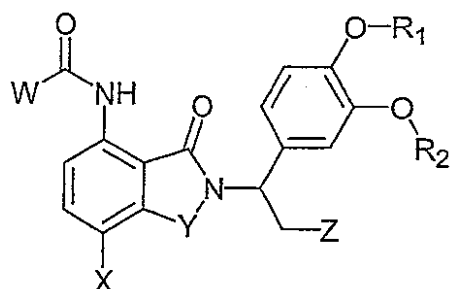
R⁴は、Hであり；

R⁵は、-OHまたは-OC(O)R⁶であり；

R⁶は、C₁₋₈-アルキル、アミノ-(C₁₋₈-アルキル)、(C₁₋₈-アルキル)-(C₃₋₆-シクロアルキル)、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、ベンジル、またはアリールである）

で表される化合物、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグ；あるいは、式：

【化 3 0】



【 0 1 1 4 】

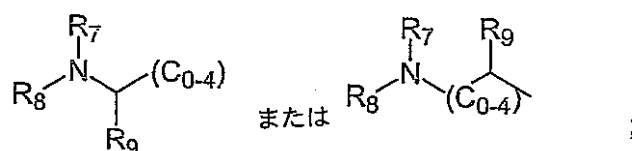
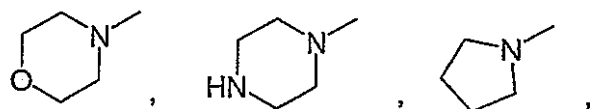
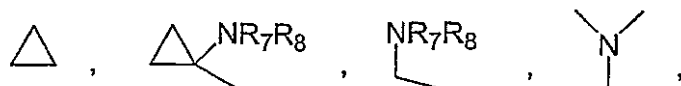
(式中、

Yは、-C(O)-、-CH₂-、-CH₂C(O)-、またはSO₂であり；

Xは、ハロゲン、-CN、-NR₇R₈、-NO₂、またはCF₃であり；

Wは、

【化 3 1】



【 0 1 1 5 】

であり；

Zは、(C₀₋₄アルキル)-SO₂(C₁₋₄-アルキル)、-(C₀₋₄アルキル)-CN、-(C₀₋₄アルキル)-C(O)R³、C₁₋₄-アルキル、(C₀₋₄-アルキル)OH、(C₀₋₄-アルキル)O(C₁₋₄-アルキル)、(C₀₋₄-アルキル)SO(C₁₋₄-アルキル)、(C₀₋₄-アルキル)NH₂、(C₀₋₄-アルキル)N(C₁₋₈-アルキル)₂、(C₀₋₄-アルキル)N(H)(OH)、または(C₀₋₄-アルキル)NSO₂(C₁₋₄-アルキル)であり；

Wは、-C₃₋₆-シクロアルキル、-(C₁₋₈-アルキル)-(C₃₋₆-シクロアルキル)、-(C₀₋₈-アルキル)-(C₃₋₆シクロアルキル)-NR₇R₈、(C₀₋₈-アルキル)-NR₇R₈、(C₀₋₄-アルキル)-CHR₉-(C₀₋₄-アルキル)-NR₇R₈であり；

R₁およびR₂は、独立して、C₁₋₈-アルキル、シクロアルキル、または(C₁₋₄-アルキル)シクロアルキルであり；

10

20

30

40

50

R^3 は、 C_{1-8} -アルキル、 NR^4R^5 、OH、またはO-(C_{1-8} -アルキル)であり；

R^4 および R^5 は、独立して、H、 C_{1-8} -アルキル、(C_{0-8} -アルキル)-(C_{3-6} -シクロアルキル)、OH、または-OC(O) R^6 であり；

R^6 は、 C_{1-8} -アルキル、(C_{0-8} -アルキル)-(C_{3-6} -シクロアルキル)、アミノ-(C_{1-8} -アルキル)、フェニル、ベンジル、またはアリールであり；

R_7 および R_8 は、互いに独立して、H、 C_{1-8} -アルキル、(C_{0-8} -アルキル)-(C_{3-6} -シクロアルキル)、フェニル、ベンジル、アリールであるか、あるいは、それらと結合している原子と一緒に、3~7員のヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を形成することができる；

R_9 は、 C_{1-4} -アルキル、(C_{0-4} -アルキル)アリール、(C_{0-4} -アルキル)-(C_{3-6} -シクロアルキル)、(C_{0-4} -アルキル)-ヘテロシクル(heterocycle)である) 10

で表される化合物、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0116】

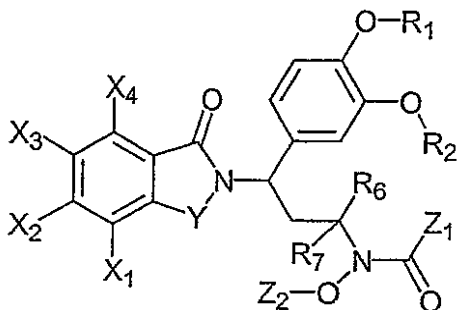
また特定の選択的なサイトカイン阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、2003年3月12日に出願された米国仮特許出願第60/454,149号（これは、参照により本明細書に組み入れるものとする）に記載されている、N-アルキル-ヒドロキサム酸-イソインドリル化合物が挙げられる。

【0117】

代表的な化合物としては、式：

20

【化32】



30

【0118】

(式中、

Yは、-C(O)-、-CH₂-、-CH₂C(O)-、またはSO₂であり；

R_1 および R_2 は、独立して、 C_{1-8} -アルキル、CF₂H、CF₃、CH₂CHF₂、シクロアルキル、または(C_{1-8} -アルキル)シクロアルキルであり；

Z_1 は、H、 C_{1-6} -アルキル、-NH₂-NR₃R₄、またはOR₅であり；

Z_2 は、HまたはC(O)R₅であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、互いに独立して、H、ハロゲン、NO₂、OR₃、CF₃、 C_{1-6} -アルキル、(C_{0-4} -アルキル)-(C_{3-6} -シクロアルキル)、(C_{0-4} -アルキル)-N-(R₈R₉)、(C_{0-4} -アルキル)-NHC(O)-(R₈)、(C_{0-4} -アルキル)-NHC(O)CH(R₈)(R₉)、(C_{0-4} -アルキル)-NHC(O)N(R₈R₉)、(C_{0-4} -アルキル)-NHC(O)O(R₈)、(C_{0-4} -アルキル)-O-R₈、(C_{0-4} -アルキル)-イミダゾリル、(C_{0-4} -アルキル)-ピロリル、(C_{0-4} -アルキル)-オキサジアゾリル、(C_{0-4} -アルキル)-トリアゾリル、または(C_{0-4} -アルキル)-ヘテロ環であり； 40

R_3 、 R_4 および R_5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} -アルキル、O- C_{1-6} -アルキル、フェニル、ベンジル、またはアリールであり；

R_6 および R_7 は、独立して、Hまたは C_{1-6} -アルキルであり；

R_8 および R_9 は、互いに独立して、H、 C_{1-9} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、(C_{1-6} -アルキル)-(C_{3-6} -シクロアルキル)、(C_{0-6} -アルキル)-N(R₄R₅)、(C_{1-6} -アルキル)-OR₅、フェニル、ベンジル、アリール、ピペリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリノ、または C_{3-7} -ヘテロシクロアルキルである) 50

で表される化合物、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0119】

本発明の化合物は、購入可能であるか、あるいは本明細書に記載されている特許または特許刊行物に記載されている方法に従って調製することができる。さらに光学的に純粋な組成物は、周知の分割剤またはキラルカラム、並びに他の標準的な有機合成化学技術を用いて、非対称的に合成することができる。

【0120】

本明細書では、また特段の記載のない限り、「製薬上許容可能な塩」という用語は、この用語が意味するものとして、本化合物の無毒の酸付加塩および塩付加塩が包含する。許容可能な無毒の酸性の添加塩類としては、当技術分野で周知の有機または無機の酸または塩から誘導されるものが含まれ、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボリック酸 (embolic acid)、エナント酸等が挙げられる。

10

【0121】

天然の酸性化合物は、様々な製薬上許容可能な塩基と塩を形成することができる。かかる酸性化合物の製薬上許容可能な塩基付加塩類を調製するのに使用可能な塩基としては、無毒の塩基付加塩、すなわち、薬理学的に許容可能な陽イオンを含有している塩、例えば、これらに限定されるものではないが、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩を形成するものである。好適な有機塩としては、これらに限定されるものではないが、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)、リジンおよびプロカインが挙げられる。

20

【0122】

本明細書では、また特段の記載のない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的な条件下で (in vitro または in vivo において)、加水分解、酸化または反応し、本化合物を提供することができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、これらに限定されるものではないが、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイドおよび生加水分解性ホスフェート類似体等の生加水分解性成分を含む、選択的サイトカイン阻害剤の誘導体が挙げられる。プロドラッグの他の例としては、-NO、-NO₂、-ONO、または -ONO₂ 成分を含む、選択的サイトカイン阻害剤の誘導体が挙げられる。プロドラッグは、一般的には、1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolf fed., 第5版、1995)、および Design of Prodrugs (H. Bundgaard 編、Elsevier, New York 1985) に記載されているような周知の方法を用いて調製することができる。

30

【0123】

本明細書では、また特段の記載のない限り、「生加水分解性アミド」、「生加水分解性エステル」、「生加水分解性カルバメート」、「生加水分解性カーボネート」、「生加水分解性ウレイド」、「生加水分解性ホスフェート」という用語は、それぞれ、1) 化合物の生物活性は阻害せず、in vivo において、その化合物の有利な特性 (吸収、作用持続、または作用開始等) を付与することができるか；あるいは、2) 生物学的に不活性であるが、in vivo において、生物活性のある化合物に変換される、前記1) または2) のいずれかの化合物のアミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイドまたはホスフェートを意味する。生加水分解性エステルの例としては、これらに限定されるものではないが、低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル (アセトキシシメチルエステル、アセトキシエチルエステル、アミノカルボニルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、およびピバロイルオキシエチルエステル等)、ラクトニルエステル (フタリジルエステルおよびチオフタリジルエステル等)、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル (メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシ

40

50

エチルエステル、およびイソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル等)、アルコキシアルキルエステル、コリンエステル、およびアシルアミノアルキルエステル(アセトアミドメチルエステル等)が挙げられる。生加水分解性アミドの例としては、これらに限定されるものではないが、低級アルキルアミド、 α -アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられる。生加水分解性カルバメートの例としては、これらに限定されるものではないが、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式アミンおよび複素環式芳香族アミン、ならびにポリエーテルアミンが挙げられる。

【0124】

種々の選択的サイトカイン阻害剤は1種または複数のキラル中心を含有しており、鏡像異性体のラセミ混合物またはジアステレオマーの混合物として存在し得る。本発明は、かかる化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用、ならびにこれらの形態の混合物の使用を包含する。例えば、等量または非等量の選択的サイトカイン阻害剤の鏡像異性体を含む混合物は、本発明の方法および組成物において使用することができる。本明細書に記載されている特定の化合物の精製(R)鏡像異性体または精製(S)鏡像異性体は、各異性体とは別の鏡像異性体を実質的に含むことなく用いることができる。

10

【0125】

本明細書では、また特段の記載のない限り、「立体異性体的に純粋な」という用語は、化合物の1つの立体異性体を含み、かつその化合物の別の立体異性体を実質的に含んでいない組成物を意味する。例えば、1個のキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、その化合物の対称の鏡像異性体を実質的に含まない。2個のキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、その化合物の別のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、化合物の1つの立体異性体を約80重量%以上含み、かつその化合物の別の立体異性体を約20重量%未満含んでいる。さらに好ましくは、化合物の1つの立体異性体を約90重量%以上含み、かつその化合物の別の立体異性体を約10重量%未満含んでいる。さらにより好ましくは、化合物の1つの立体異性体を約95重量%以上含み、かつその化合物の別の立体異性体を約5重量%未満含んでいる。また最も好ましくは、化合物の1つの立体異性体を約97重量%以上を含み、かつその化合物の別の立体異性体を約3重量%未満含んでいる。

20

【0126】

本明細書では、また特段の記載のない限り、「立体異性体的に富んでいる」という用語は、化合物の1つの立体異性体を約60重量%を超えて、好ましくは、化合物の1つの立体異性体を約70重量%を超えて、さらに好ましくは、約80重量%を超えて含んでいる組成物を意味する。

30

【0127】

本明細書では、また特段の記載のない限り、「鏡像異性体的に純粋な」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物を意味する。同様に、「立体異性体的に富んでいる」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に富んでいる組成物を意味する。

【0128】

記載されている構造と、その構造に付けられている名称の間に相違がある場合、記載されている構造の分子量が大きなものになっていることに留意されたい。さらに、例えば、構造または構造の一部の立体化学が太線または破線等で示されていない場合には、構造または構造の一部は、そのすべての立体異性体を包含していると解釈されたい。

40

【0129】

4.2 第2の有効成分

上述のとおり、第2の有効成分または薬剤、特に中枢神経系障害患者の治療または管理で使用されている慣用の薬剤および治療法剤は、選択的サイトカイン阻害剤と一緒に本発明の方法および組成物において用いることができる。また、特定の第2の有効成分は、*in vitro*または*in vivo*において、細胞中の関連の赤血球前駆体の分裂および分化を刺激する

50

。

【0130】

一実施形態では、第2の有効成分は、選択的サイトカイン阻害剤とともに投与することができる。一実施形態では、第2の有効成分は、ドーパミンアゴニストまたはアンタゴニスト、例えば、これらに限定されるものではないが、レボドーパ、L-DOPA/カルビドーパの併用、コカイン、 α -メチル-チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン、バルギリン、フェノドルパムメシレート、カベルゴリン、プラミベキソール二塩酸塩、ロピノロール、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルビドーパ、ペルゴリドメシレート、シネメトCR(Sinemet CR)、またはシンメトレル(Symmetrel)である。

【0131】

別の実施形態では、選択的サイトカイン阻害剤とともに投与される第2の有効成分は、MAO、例えば、これらに限定されるものではないが、イプロニアジド、クロルギルイン、フェネルジンおよびイソカルボキサジドである。

【0132】

別の実施形態では、選択的サイトカイン阻害剤とともに投与される第2の有効成分は、COMT、例えば、これらに限定されるものではないが、トルカポンおよびエンタカポンである。

【0133】

別の実施形態では、選択的サイトカイン阻害剤とともに投与される第2の有効成分は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、これらに限定されるものではないが、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、サリチル酸(salicylate)フィゾスチグミン、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化メオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロホニウム、塩化プラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモンオキシム(monoxim)、エンドロホニウム、ピリドスチグミン、およびデメカリウムである。

【0134】

さらに別の実施形態では、選択的サイトカイン阻害剤とともに投与される第2の有効成分は、抗炎症剤、例えば、これらに限定されるものではないが、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、RHo-D免疫グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、サイクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン(flurbiprofen)、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム(pivoxicam)、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロートン(zileuton)、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキサート、コルヒチン、アロプリノール、プロベネシッド、スルフィンピラゾンおよびベンズブロマロン、またはベータメタゾンおよび他のグルココルチコイドである。

【0135】

さらなる別の実施形態では、選択的サイトカイン阻害剤とともに投与される第2の有効成分は、制吐剤、例えば、これらに限定されるものではないが、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オندانセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン

10

20

30

40

50

、ナピロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルベラジン、チオプロベラジン、トロピセトロン、およびこれらの混合物である。

【0136】

4.3 治療および管理方法

本発明の方法は、中枢神経系障害を予防、治療または管理する方法を包含する。本明細書では、また特段の記載のない限り、「予防(する)」という用語は、これらに限定されるものではないが、中枢神経系障害に随伴する症状を抑制または予防することが含まれる。中枢神経系障害としては、これらに限定されるものではないが、パーキンソン病；アルツハイマー病、軽度認知障害；うつ病；長期記憶欠損；筋萎縮性側索硬化症(ALS)；CNS外傷；運動不全障害；運動緩慢；動作緩慢；動作不十分；器用性の減退；発声不全；単調発語；筋固縮；仮面顔貌；まばたきの減少；前屈姿勢；歩行時の腕振りの減少；小字症；パーキンソン病様振戦；パーキンソン病様歩行；不安定姿勢；加速歩行；動作のすくみ(freezing)；認知、気分、感覚、睡眠または自律神経性機能の障害；痴呆；および睡眠障害が挙げられる。本明細書では、また特段の記載のない限り、「予防(する)」とは、特に中枢神経系障害、または関連疾患のリスクのある患者に対して症状発症前に投与することを意味し、一方、「治療(する)」という用語は、中枢神経系障害または関連疾患の症状発症後に組成物を投与することを意味する。本明細書では、また特段の記載のない限り、「管理(する)」という用語は、中枢神経系障害に罹患していた患者の中枢神経系障害の再発の予防、中枢神経系障害に罹患していた患者の小康状態にある時間の延長、または中枢神経系障害罹患のリスクのある患者の中枢神経系障害の発生の予防を包含する。

10

20

【0137】

特定の実施形態では、予防、治療および/または管理すべき中枢神経系障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、軽度認知障害、痴呆、うつ病、長期記憶欠損、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、またはCNS外傷である。

【0138】

本発明は、中枢神経系障害、好ましくはパーキンソン病またはアルツハイマー病を治療または予防する方法を包含する。一実施形態では、本発明の方法は、例えば、これらに限定されるものではないが、遅い遂行(execution)または運動緩慢、動作不十分または無動症、細かい動作制御および指の器用性を損なう動作障害、および運動緩慢の他の徴候(例えば、これらに限定されるものではないが、発声不全および単調発語を含む)をはじめとする、動作に関連のある疾患を治療または予防するために用いられる。別の実施形態では、本発明の方法は、例えば、これらに限定されるものではないが、受動運動に対する抵抗の様な上昇、受動運動の遮断、および強直と異緊張症の複合をはじめとする、筋固縮に関連する疾患を治療または予防するために用いられる。特定の実施形態では、本発明の方法は、パーキンソン病または関連疾患に随伴する炎症を治療するために用いられる。さらに本発明の別の実施形態では、パーキンソン振戦に類似の障害を本発明の方法によって治療または予防する方法である。例えば、これらに限定されるものではないが、顔、顎部、舌、姿勢の振戦、および他の振戦(これらの振戦は、静止時に現れ、かつ動作中には弱まる)が挙げられる。別の実施形態では、本発明の方法は、これらに限定されるものではないが、パーキンソン病歩行に類似の歩行、ひきずり歩行、小刻み歩行、全体的な転倒傾向、および加速歩行をはじめとする、歩行障害を治療または予防するために用いられる。本発明の別の実施形態では、本発明の方法を用いて、これらに限定されるものではないが、気分、認知、長期記憶欠損、感覚、睡眠、痴呆、およびうつ病の障害をはじめとする、非動作性症状を治療または予防する。本発明の他の実施形態では、これらに限定されるものではないが、薬剤誘発性パーキンソン症候群、血管性パーキンソン症候群、多系統萎縮、進行性核上性麻痺、原発性タウ(tau)病理のある障害、皮質の脳底神経節退化、痴呆が認められるパーキンソン症候群、運動過剰障害、舞踏病、ハンチントン病、異緊張症、ウィルソン病、トゥーレット症候群、本態性振戦、筋間代、および晩発性動作障害をはじめとする、続発性型パーキンソン症候群を本発明の方法により治療または予防する。本発明の

30

40

50

他の実施形態では、他の中枢神経系障害は、これらに限定されるものではないが、アルツハイマー病、軽度認知障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)およびCNS外傷をはじめとする、本発明の方法により治療または予防される。

【0139】

本発明に包含される方法は、1種または複数の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを中枢神経系障害に罹患している患者または中枢神経系障害に罹患する可能性のある患者(例えば、ヒト)に投与することを含んでいる。

【0140】

別の方法は、1)選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグと、2)第2の有効成分または活性成分とを投与することを含んでいる。選択的サイトカイン阻害剤の例は、本明細書に記載されており(例えば、4.1節を参照)、第2の有効成分の例も本明細書に記載されている(例えば、4.2節を参照)。

10

【0141】

選択的サイトカイン阻害剤および第2の有効成分の患者への投与は、同一投与経路または異なる投与経路によって、同時にまたは連続して行なうことができる。特定の有効成分に用いられる特定の投与経路の適合性は、有効成分それ自体(例えば、有効成分が経口投与され、血流へ流入する前に分解されることないかどうか)と治療対象の疾患によって決まる。選択的サイトカイン阻害剤に関する好ましい投与経路は、経口投与である。第2の有効成分または本発明の成分に関する好ましい投与経路は、当業者に周知である。

20

【0142】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載されている条件に対して推奨される選択的サイトカイン阻害剤の日用量の範囲は、1日1回投与として投与する場合、好ましくは1日に分割して投与する場合、1日当たり約1mg~約10,000mgの範囲内である。より詳しくは、日用量は、等しい分割量にて1日2回投与する。具体的には、日用量範囲は、1日当たり約1mg~約5,000mg、より具体的には、1日当たり約10mg~約2,500mg、1日当たり約100mg~約800mg、1日当たり約100mg~約1,200mg、または1日当たり約25mg~約2,500mgであるべきである。患者を管理する際、治療は、低用量(例えば約1mg~約2,500mg)で治療を開始し、患者の全体的な応答に基づき、必要に応じて、単回投与または分割投与として1日当たり約200mg~約5,000mgまで増加させるべきである。特定の実施形態では、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドは、好ましくは、2分割量として、1日当たり約400、800、1,200、2,500、5,000または10,000mgの量で投与することができる。

30

【0143】

別の実施形態では、選択的サイトカイン阻害剤は、第2の有効成分と共に投与する。第2の有効成分は、1日に1回または2回、約1~約1000mg、約5~約500mg、約10~約350mg、または約50~約200mgの量で経口投与、静脈内投与、または皮下投与する。第2の有効成分の特定の量は、使用する特定の薬剤、治療または管理する中枢神経系障害のタイプ、中枢神経系障害の重症度および段階、ならびに選択的サイトカイン阻害剤および患者に同時に投与するすべての任意の追加有効成分の量によって決まる。

40

【0144】

特定の実施形態では、本発明の予防薬または治療薬は、患者に周期的に投与する。周期治療には、一定の期間に第1の薬剤を投与し、続いて一定の期間に前記薬剤および/または第2の薬剤を投与すること、ならびにこれらの連続投与を繰り返すことが含まれている。周期治療によって、1つまたは複数の治療に対して耐性が強くなることを低下させ、1つの治療に伴う副作用を回避または低減し、かつ/または治療の有効性を改善することができる。

【0145】

好ましい実施形態では、予防薬または治療薬は、約24週のサイクルで毎日約1回または2

50

回投与する。1サイクルは、治療薬または予防薬の投与と、少なくとも1週間または3週間の休止を含み得る。投薬周期の数は、約1～約12サイクル、さらに詳しくは約2～約10サイクル、より詳しくは約2～約8サイクルである。

【0146】

4.4 医薬組成物および単一用量剤形

医薬組成物は、個別の単一用量剤形の調製において用いることができる。本発明の医薬組成物および剤形は、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含んでいる。さらに、本発明の医薬組成物および剤形は、1種または複数の賦形剤を含み得る。

【0147】

また本発明の医薬組成物および剤形は、1種または複数の追加有効成分を含み得る。従って、本発明の医薬組成物および剤形は、本明細書に記載されている有効成分(例えば、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグと、第2の有効成分)を含んでいる。任意の追加有効成分の例は本明細書に記載されている(例えば、4.2節を参照されたい)。

【0148】

本発明の単一用量剤形は、患者に対する経口投与、粘膜投与(例えば、鼻腔内投与、舌下投与、膈内投与、口腔内投与または直腸内投与)、あるいは非経口投与(例えば、皮下投与、静脈内投与、ボラス注射、筋肉内投与、または動脈内投与)、経皮投与(transdermal administration)または経皮的投与(transcutaneous administration)に好適である。剤形の例としては、これらに限定されるものではないが、錠剤；カプレット；カプセル(弾性のある軟性ゼラチンカプセル等)；カシェ剤；トローチ；ロゼンジ；分散物(dispersion)；坐剤；粉末；エアロゾル(例えば、鼻内噴霧剤または鼻吸入器)；ゲル剤；患者への経口投与または粘膜投与に好適な液体剤形、例えば懸濁液(水溶性または非水性液体懸濁液、水中油滴型エマルジョン、または油中水滴型エマルジョン等)、溶液、及びエリキシル剤；患者への非経口投与に好適な液体剤形；元に戻して、患者への非経口投与に好適な液体剤形を提供することができる、殺菌済み固形物(例えば、結晶性固体または非晶質固体)が挙げられる。

【0149】

本発明の剤形の組成、形状およびタイプは、一般に、剤形の使用に応じて変わる。例えば、疾患の急性期治療で用いられる剤形の場合、その剤形が含んでいる1種または複数の有効成分の量は、同じ疾患の慢性期治療で用いられる剤形に比べて多く含まれ得る。同様に、非経口剤形の場合、その剤形が含んでいる1種または複数の有効成分の量は、同じ疾患の治療で用いられる経口剤形に比べて少量であってよい。これらの方法および他の方法(この場合、本発明に包含されている特定の投与形態は互いに異なる)は、当業者には容易に明らかであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)を参照されたい。

【0150】

一般的な医薬組成物および剤形は、1種または複数の賦形剤を含んでいる。好適な賦形剤は、薬学分野の当業者には周知であり、好適な賦形剤の例(これらに限定されるものではない)は本明細書に記載されている。特定の賦形剤が医薬組成物または剤形への混合に好適であるかどうかについては、これらに限定されるものではないが、剤形を患者に投与する方法をはじめとする、当技術分野で周知の数々の要因によって決まる。例えば、錠剤等の経口剤形は、非経口剤形での使用に不適である賦形剤を含有することができる。また、特定の賦形剤の適合性は、剤形中の特定の有効成分によって決まる。例えば、一部の有効成分の分解は、ラクトース等の一部の賦形剤によって、すなわち水に暴露された場合に促進され得る。第一級アミンまたは第二級アミンを含む有効成分は、促進されたかかる分解に特に影響を受けやすい。従って、本発明は、ラクトース、他の単糖類または二糖類がもし含まれていてもその量が微量である医薬組成物および剤形を包含する。本明細書では、「ラクトース非含有の」という用語は、ラクトースの含有量が、もし含まれていたとし

10

20

30

40

50

ても、有効成分の分解速度を実質的に促進させるのには不十分であることを意味する。

【0151】

本発明のラクトース非含有組成物は、当技術分野では周知であって、例えば、米国薬局方(USP)25-NF20(2002)に列挙されている賦形剤を含むことができる。一般に、ラクトース非含有組成物は、有効成分、バインダー/充填剤、および製薬上適合し、かつ製薬上許容可能な量の滑剤を含む。好ましいラクトース非含有剤形は、有効成分、微結晶性セルロース、化デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0152】

また本発明は、水が一部の化合物の分解を促進し得るとの理由から、有効成分を含む無水医薬組成物および無水剤形を包含する。例えば、品質保持または経時的な剤形の安定性等の特性を測定するために、長期保存をシミュレートする手段として水の添加(例えば、5%)が製剤分野で広く認められている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80を参照されたい。事実、水と熱によって一部の化合物の分解が促進される。従って、一般に、水分および/または湿度が剤形の製造時、操作時、包装時、保存時、出荷時、および使用時に係り合うことから、製剤時の水の与える影響は非常に重要となり得る。

【0153】

本発明の無水医薬組成物および無水剤形は、無水成分または低水分含有成分、および低水分条件または低湿度条件を用いて調製することができる。ラクトースと、第一級アミンまたは第二級アミンを含む少なくとも1つの有効成分とを含む医薬組成物および剤形は、製造時、包装時、および/または保存時に水分および/または湿度との実質的な接触が想定される場合には、無水であるのが好ましい。

【0154】

無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製、保存されるべきである。従って、無水組成物は、好適な医薬品キットに入れることが可能な、水への暴露を防ぐことが知られている材料を用いて包装するのが好ましい。好適な包装の例としては、これらに限定されるものではないが、空気を通さない密閉箔、プラスチック、単位投与量容器(例えばバイアル)、プリスターパック、およびストリップパックが挙げられる。

【0155】

さらに本発明は、有効成分が分解する速度を遅くする1種または複数の化合物を含む、医薬組成物と剤形を包含する。かかる化合物(本明細書では「安定剤」と呼称する)としては、これらに限定されるものではないが、酸化防止剤(アスコルビン酸等)、pHバッファ、または塩バッファが挙げられる。

【0156】

賦形剤の量および種類と同様に、剤形中の有効成分の量と特定の種類は、これらに限定されるものではないが、患者に投与する経路等の要因によって異なり得る。しかし、本発明の典型的剤形は、約1~約1,200mgの量の選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含む。典型的剤形は、約1、2、5、10、25、50、100、200、400、800、1,200、2,500、5,000、または10,000mgの量の選択的サイトカイン阻害剤、または製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含む。特定の実施形態では、好ましい剤形は、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドを約400、800または1,200mgの量で含む。典型的剤形は、第2の有効成分を1~約1000mg、約5~約500mg、約10~約350mg、約50~約200mgの量で含む。もちろん、第2の有効成分の特定の量は、使用する特定の薬剤、治療または管理する障害、ならびに患者に同時投与される選択的サイトカイン阻害剤およびすべての任意の追加有効成分の量によって決まる。

【0157】

4.4.1 経口剤形

経口投与に好適な本発明の医薬用組成物は、これらに限定されるものではないが、錠剤

(例えばチュアブル錠)、カプレット、カプセル、および液剤(例えば、風味付けシロップ剤)等の個別の剤形として提供することができる。かかる剤形は所定量の有効成分を含
有しており、当業者に周知の製剤方法によって調製することができる。一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)を参照され
たい。

【0158】

本発明の典型的な経口剤形は、慣用の製薬配合技術に従って、有効成分を少なくとも1
種の賦形剤との十分な混合で組み合わせることにより調製する。賦形剤は、投与に関して
所望する調製物の形態に応じて、種々の形態をとることができる。例えば、経口液剤また
はエアロゾル剤形での使用に好適な賦形剤としては、これらに限定されるものではないが
、水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤および着色剤が挙げられる。固形経口
剤形(例えば、粉末、錠剤、カプセルおよびカプレット)での使用に好適な賦形剤の例とし
ては、これらに限定されるものではないが、デンプン、糖、微晶質セルロース、希釈剤、
造粒剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤が挙げられる。

【0159】

錠剤とカプセルは、投与が容易なことから最も便利な経口剤形であるが、この場合、固
形賦形剤が用いられる。所望するならば、標準の水性技術または非水性技術により錠剤を
コーティングすることができる。かかる剤形は、任意の製剤方法によって調製すること
ができる。一般に、医薬組成物および剤形は、有効成分を液体担体、微粉固体担体、また
はその両方と均一に、かつ密に混合し、次いで、必要に応じて生成物を所望の形態に成形
することによって調製する。

【0160】

例えば、錠剤は圧縮またはモールディング(molding)によって調製することができる。
圧縮錠剤は、場合により賦形剤を混合した粉末または顆粒などの非流動形態の有効成分を
好適な機械で圧縮することによって調製することができる。湿製錠剤(molded tablet)は
、不活性の液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することにより
調製することができる。

【0161】

本発明の経口剤形で使用可能な賦形剤の例としては、これらに限定されるものではない
が、結合剤、充填剤、崩壊剤および滑沢剤が挙げられる。医薬組成物および剤形での使用
に好適な結合剤としては、これらに限定されるものではないが、コーンスターチ、ジャガ
イモデンプンまたは他のデンプン、ゼラチン、天然ゴムおよび合成ゴム(アラビアゴム等
)、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガント末、グアーガム
、セルロースおよびその誘導体(例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキ
シメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、ポリビニ
ルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース
(例えば、2208番、2906番、2910番)、微結晶セルロース、およびそれらの混合物が挙げら
れる。

【0162】

微結晶セルロースの好適な形態は、これらに限定されるものではないが、AVICEL-PH-10
1、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose
Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PAから購入可能)として販売されている物質、
およびそれらの混合物が挙げられる。特定の結合剤は、微結晶セルロース、およびカルボ
キシメチルセルロースナトリウムの混合物(AVICEL RC-581として販売されている)で
ある。好適な無水または低水分の賦形剤または添加剤としては、AVICEL-PH-103(登録商標
)、およびStarch 1500 LMが挙げられる。

【0163】

本明細書に記載されている医薬組成物および剤形での使用に好適な充填剤の例としては
、これらに限定されるものではないが、タルク、炭酸カルシウム(例えば顆粒剤または粉
末剤)、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート(dextrate)、カオリン、マ

ンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、 化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられる。本発明の医薬組成物の結合剤または充填剤は、一般には、医薬組成物または剤形の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0164】

崩壊剤は、水溶性環境に暴露された際に崩壊する錠剤を提供するために本発明の組成物に用いられる。過剰の崩壊剤を含有している錠剤は保存中に崩壊するかもしれないが、崩壊剤の量が少なすぎる錠剤は、所望の速度で、あるいは所望の条件下で崩壊しない可能性がある。従って、有効成分の放出に悪影響を及ぼすような過剰量または過少量ではない十分な量の崩壊剤を用いて本発明の固形経口剤形を成形すべきである。使用する崩壊剤の量は剤形の種類に応じて変えられるが、当業者には容易に認識されるであろう。典型的な医薬組成物は、崩壊剤を約0.5～約15重量パーセント、好ましくは約1～約5重量パーセント含む。

10

【0165】

本発明の医薬組成物および剤形で使用可能な崩壊剤は、これらに限定されるものではないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ポラクリリン(polacrilin)カリウム、ナトリウムスターチグリコレート、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、他のデンプン、 化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0166】

本発明の医薬組成物および剤形で使用可能な滑沢剤としては、これらに限定されるものではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油(例えば、落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルラウレート、寒天、およびそれらの混合物が挙げられる。さらなる滑沢剤としては、例えば、サイロイド(syloid)シリカゲル(W. R. Grace Co. of Baltimore, MD製造によるAEROSIL200)、合成シリカの凝固エアロゾル(Degussa Co. of Plano, TXにより販売)、CAB-O-SIL(Cabot Co. of Boston, MAによって販売されている発熱性二酸化ケイ素生成物)、およびそれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、仮に用いる場合、典型的には、それらを混合する医薬組成物または剤形の約1重量パーセント未満の量で使用する。

20

30

【0167】

本発明の好ましい固形経口剤形は、選択的サイトカイン阻害剤、無水乳糖、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド性無水シリカおよびゼラチンを含む。

【0168】

4.4.2 遅延放出型剤形

本発明の有効成分は、当業者に周知の徐放性手段または送達器具によって投与することができる。一例としては、これらに限定されるものではないが、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、および第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、および第5,733,566号に記載されているものが挙げられる。なお、これらの各特許は参照により本明細書に組み入れるものとする。かかる剤形は、所望の放出プロファイルを得るためのヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル剤、透析膜、浸透系、多層コーティング剤、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはそれらの組み合わせ等を様々な割合で使用し、1種または複数の有効成分を徐放または放出制御するために利用することができる。本明細書に記載されているものをはじめとする当業者に周知の好適な徐放製剤は、本発明の有効成分との併用にあたって容易に選択することができる。従って、本発明は、放出制御に好適な錠剤、カプセル、ジェルキャップ

40

50

、およびカプレット等（これらに限定されるものでない）の経口投与に好適な単一用量剤形を包含する。

【0169】

すべての放出制御剤には、放出非制御剤によって達成される薬物治療よりも優れた薬物治療に改善するという共通の目的を有している。理想的には、内科療法において最良設計の放出制御剤を使用することには、その症状を最短時間で治療または調節するよう用いられている薬物成分が最小限であるという特徴がある。放出制御剤の長所としては、薬剤活性の延長、投与頻度の低減、および患者の服薬遵守の向上が挙げられる。さらに、放出制御剤を用いることによって作用の発現時間または他の特性、例えば薬剤の血中濃度等に影響を及ぼし、従って、副作用（例えば、悪影響）の発生に影響を及ぼし得る。

10

【0170】

ほとんどの放出制御剤は、最初に、所望の治療効果を速やかに発生させる薬剤（有効成分）の量を放出し、徐々に、かつ継続的に、長期間にわたってこの治療効果または予防効果のレベルを維持する別の量の薬剤を放出するように設計されている。身体中の薬剤をこの一定レベルに維持するためには、代謝され、身体から排泄される薬剤の量を補充する割合でその薬剤が剤形から放出されなければならない。有効成分の放出制御は、これらに限定されるものではないが、pH、温度、酵素、水、または他の生理学的条件もしくは化合物をはじめとする様々な条件によって刺激され得る。

【0171】

4.4.3 非経口剤形

20

非経口剤形は、これらに限定されるものではないが、皮下投与、静脈内投与（ボラス注射を含む）、筋肉内投与、および動脈内投与をはじめとする、様々な経路によって患者に投与することができる。一般に、これらの投与は患者本来の不純物に対する防御系を通さないものであるので、非経口剤形は、殺菌されているか、あるいは患者に投与する前に殺菌可能なものであるのが好ましい。非経口剤形の例としては、これらに限定されるものではないが、注射用溶液、注射用の製薬上許容可能なビヒクル中に溶解または懸濁可能な乾燥製剤、注射用懸濁液、およびエマルジョンが挙げられる。

【0172】

本発明の非経口剤形を提供するのに使用可能な好適なビヒクルは、当業者に周知である。例としては、これらに限定されるものではないが、注射用水USP；水溶性ビヒクル、例えば、これらに限定されるものではないが、生食注射液、リンガー液、デキストロース注射液、デキストロースおよび生食注射液、および乳酸加ゲル液；水混和性ビヒクル、例えば、これらに限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール；ならびに非水性ビヒクル、例えば、これらに限定されるものではないが、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルが挙げられる。

30

【0173】

本明細書に記載されている1種または複数の有効成分の溶解性を高める化合物もまた、本発明の非経口剤形へ加えることができる。例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体の使用により選択的サイトカイン阻害剤およびその誘導体の溶解性を高めることができる。例えば、米国特許第5,134,127号（この特許は参照により本明細書に組み入れるものとする）を参照されたい。

40

【0174】

4.4.4 局所剤形および粘膜剤形

本発明の局所剤形および粘膜剤形としては、これらに限定されるものではないが、スプレー、エアロゾル、溶液、エマルジョン、懸濁液または当業者に周知の他の剤形が挙げられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版および第18版, Mack Publishing, Easton PA (1980および1990)；およびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第4版, Lea & Febiger, Philadelphia (1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織の治療に好適な剤形は、口内洗浄液として、または経口ゲル剤として製剤化することがで

50

きる。

【0175】

本発明に包含されている局所剤形および粘膜剤形を提供するのに使用可能な好適な賦形剤（例えば、担体および希釈剤）ならびに他の原料は製薬分野の当業者には周知であり、所与の医薬組成物または剤形を適用する特定組織によって決まる。この事実を念頭に置いた場合、典型的な賦形剤としては、これらに限定されるものではないが、溶液、エマルジョンまたはゲル剤形成用の水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、およびこれらの混合物が挙げられる。これらは無毒であって、かつ製薬上許容可能である。所望の場合、モイスチャライザーまたは湿潤剤もまた医薬組成物および剤形に添加することができる。かかる追加成分の例は当技術分野で周知である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版および第18版, Mack Publishing, Easton PA (1980および1990)を参照されたい。

10

【0176】

また、医薬組成物または剤形のpH値を調整して、1種または複数の有効成分の送達を改善することもできる。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、または等張性を調整して送達を改善することができる。また、ステアリン酸塩等の化合物を医薬組成物または剤形に添加して、送達が改善されるように1種または複数の有効成分の親水性または親油性を有利に変更することができる。この点に関して、ステアリン酸塩は、製剤の脂質ビヒクルとして、乳化剤または界面活性剤として、および送達増強剤または浸透促進剤として有用である。さらに、本有効成分の種々の塩、水和物または溶媒和物を用いて、得られる組成物の特性を調節することができる。

20

【0177】

4.4.5 キット

一般には、本発明の有効成分は、患者に同時に、または同一の投与経路により投与されないことが望ましい。従って、本発明は、医師によって用いられる場合に、患者への適量の有効成分の投与を簡素化することができるキットを包含する。

【0178】

本発明の一般的なキットは、選択的サイトカイン阻害剤、またはその製薬上許容可能な塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、プロドラッグ、もしくは包接化合物の剤形を含む。さらに本発明が包含するキットは、追加有効成分を含み得る。追加有効成分の例としては、これらに限定されるものではないが、本明細書に記載されているもの（例えば、4.2節を参照されたい）が挙げられる。

30

【0179】

さらに本発明のキットは、有効成分を投与するのに使用する器具を含む。かかる器具の例としては、これらに限定されるものではないが、注射器、ドリップバッグ、貼付剤および吸入器が挙げられる。

【0180】

さらに本発明のキットには、1種または複数の有効成分を投与するのに使用可能な製薬上許容可能なビヒクルが含まれる。例えば、有効成分を非経口投与において復元する必要がある固形剤形で提供する場合、キットには、有効成分を溶解させて非経口投与に好適な粒子非含有滅菌溶液を形成し得る、好適なビヒクルの密閉容器を含めることができる。製薬上許容可能なビヒクルの例としては、これらに限定されるものではないが、注射用水USP；水溶性ビヒクル、例えば、これらに限定されるものではないが、生食注射液、リンガー液、デキストロース注射液、デキストロースおよび生食注射液、および乳酸加ゲル液；水混和性ビヒクル、例えば、これらに限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール；および非水性ビヒクル、例えば、これらに限定されるものではないが、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルが挙げられる。

40

【実施例】

50

【0181】

5. 実施例

以下の試験は本発明をさらに詳しく説明することを目的とし、その範囲に限定するものでない。

【0182】

5.1 薬理試験および毒性試験

ヒト被験者における選択的サイトカイン阻害剤の臨床評価の立証を目的として、一連の非臨床薬理試験を実施する。これらの試験は、特に断りのない限り、研究計画用の国際的に認可されているガイドラインに従い、かつ安全性試験の実施に関する基準 (GLP) の要件に従って実施する。

10

【0183】

3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの薬理特性 (サリドマイドとの活性比較を含む) を *in vitro* 試験で明らかにする。試験では、種々のサイトカイン産生に対する3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの効果を検討する。また、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの安全薬理試験をイヌで行ない、さらに、ECGパラメーターに対する本化合物の効果を霊長類において3回反復投与毒性試験の一環として試験する。

【0184】

5.2 サイトカイン産生のモジュレーション

3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドによるヒトPBMCおよびヒト全血におけるLPS刺激後のTNF- α 産生の阻害は *in vitro* で調べる (Mullerら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 1625-1630, 1999)。PBMCおよびヒト全血におけるLPS刺激後のTNF- α 産生の阻害については、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドのIC50を測定する。

20

【0185】

in vitro 試験によれば、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドに関する薬理活性プロファイルは、サリドマイドに似ているが、その効力は5~50倍であることが示唆されている。3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの薬理作用は、受容体誘起栄養性シグナル (trophic signal) (例えば、IGF-1、VEGF、シクロオキシゲナーゼ-2) に対する細胞応答および他の活性の阻害剤としてのその作用に基づいている。その結果、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドは、炎症性サイトカインの産生を抑制し、接着分子およびアポトーシス抑制タンパク質 (例えば、cFLIP、cIAP) をダウンレギュレートし、死-受容体誘起プログラム細胞死に対する感度を高め、血管形成応答を抑制する。

30

【0186】

5.3 毒性試験

心臓血管および呼吸機能に対する3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの影響について、麻酔をかけたイヌで調べる。2群のビーグル犬 (1群につき、各性別につき2匹) を用いる。1つの群は、ピヒクル単独投与を3回受け、他の群は、段階的に増量した3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの投与を3回受ける (400、800、および1,200mg/kg/日)。すべてのケースにおいて、3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドまたはピヒクルの投与は、少なくとも30分の間隔で区切られた頸静脈経路による点滴によって連続的に投与される。

40

【0187】

3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロ

50

ロピオンアミドにより誘発された心臓血管および呼吸器系の変化は、ビヒクルのコントロール群と比較した場合、すべての用量において最小である。

【0188】

5.4 パーキンソン病における試験

パーキンソン病モデルにおける選択的サイトカイン阻害剤の効果をマウスで調べる。オスC57/BL6マウスに、MPTPを7日間1日に1回注入する(30mg/kg、腹腔内)。選択的サイトカイン阻害剤を14日間1日に1回または2回投与する。28日目に線条体を取り出し、過塩素酸中でホモゲナイズし、遠心分離にかける。上清を取り出し、逆相HPLCおよび電気化学検出によって、ドーパミンおよびセロトニン等の他のモノアミンについて分析する。選択的サイトカイン阻害剤の抗パーキンソン活性は、比較化合物のセレギリンと比較することにより評価する。

10

【0189】

5.5 アルツハイマー病における試験

アルツハイマー病モデルにおける選択的サイトカイン阻害剤の効果をラットPC12クロム親和性細胞腫で調べる。ドーパミン、D1ドーパミン受容体アゴニスト、アデノシン、アデノシンA2a受容体アゴニスト、ニコチン、またはアルファ7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストと選択的サイトカイン阻害剤の存在下、PC12細胞を培養する。24時間後、細胞上清を回収し、Ellman法(HawkinsおよびKnittle, Anal Chem 44: 416-417, 1972)によってアセチルコリンエステラーゼ活性について分析する。選択的サイトカイン阻害剤によるアセチルコリンエステラーゼ活性レベルの抑制は、比較化合物のタクリンと比較することにより評価する。

20

【0190】

5.6 中枢神経系障害における周期治療

特定の実施形態では、中枢神経系障害患者に選択的サイトカイン阻害剤を周期的に投与する。周期治療には、一定の期間に第1の薬剤を投与し、続いて一定の期間に前記薬剤および/または第2の薬剤を投与すること、ならびにこれらの連続投与を繰り返すことが含まれている。周期治療によって、1つまたは複数の治療に対して耐性が強くなることを低下させ、1つの治療に伴う副作用を回避または低減し、かつ/または治療の有効性を改善することができる。

【0191】

30

特定の実施形態では、約400、800または1200mg量の予防薬または治療薬を約24週のサイクルで毎日1回または2回投与する。1サイクルは、治療薬または予防薬の投与と、少なくとも1週間、2週間または3週間の休止を含み得る。投与する周期数は、約1~約12サイクル、さらに詳しくは約2~約10サイクル、より詳しくは約2~約8サイクルである。

【0192】

例えば、1サイクル24週の第1日目に、パーキンソン病患者に血液製剤輸注を投与する。10日目に、800mg/dの3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの投与を開始する。30日目に、血液製剤輸注を投与する。34日目に、800mg/dの3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの投与を停止する。59日目に、400mg/dの3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの投与を開始する。

40

【0193】

本明細書に記述されている本発明の実施形態は、本発明の範囲の単なる例示に過ぎない。本発明の完全なる範囲は、添付の特許請求の範囲を参照することによりよりよく理解される。

【 国際調査報告 】

| | | |
|--|--|---|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US04/06782 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/4035 US CL : 514/416 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. : 514/416 | | |
| 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. |
| X — A | US 6,471,961 B1 (TOBINICK) 29 October 2002 (29.10.2002), see entire document. | 1-13, 24-27 14-23 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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 "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 05 September 2004 (05.09.2004) | | Date of mailing of the international search report 20 OCT 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 <i>R. L. Olson for</i> Phyllis G. Spivack Telephone No. 703-308-1235 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

| | | |
|----------------------------------|---------------------|--|
| A 6 1 P 25/08 (2006.01) | A 6 1 P 25/08 | |
| A 6 1 P 25/20 (2006.01) | A 6 1 P 25/20 | |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01) | A 6 1 P 25/24 | |
| A 6 1 P 25/14 (2006.01) | A 6 1 P 25/14 | |
| A 6 1 K 45/06 (2006.01) | A 6 1 K 45/06 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 1/08 (2006.01) | A 6 1 P 1/08 | |
| A 6 1 K 31/4035 (2006.01) | A 6 1 K 31/4035 | |
| A 6 1 K 31/13 (2006.01) | A 6 1 K 31/13 | |
| A 6 1 K 31/198 (2006.01) | A 6 1 K 31/198 | |
| A 6 1 K 31/7076 (2006.01) | A 6 1 K 31/7076 | |
| A 6 1 K 31/465 (2006.01) | A 6 1 K 31/465 | |
| A 6 1 K 31/4245 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 1 | |
| | A 6 1 K 31/4245 | |

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

(72)発明者 シェイファー, ピーター, エイチ.

アメリカ合衆国 0 8 8 7 3 ニュージャージー州, ソマーセット, ジョン イー. ブッシュ
アベニュー 1 2 6

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA19 AA20 MA02 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15
ZA16 ZA71 ZB11 ZC02 ZC20 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC10 BC20 EA18 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02
ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA71 ZB11 ZC02 ZC20 ZC41
ZC75
4C206 AA01 AA02 FA12 FA29 KA01 KA08 MA01 MA02 MA04 NA14
ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA71 ZB11 ZC02 ZC20
ZC41 ZC75