

(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2006-509743

(P2006-509743A)

(43) 公表日 平成18年3月23日(2006.3.23)

| (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 K 31/4035 (2006.01) | A 6 1 K 31/4035 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/409 (2006.01) | A 6 1 K 31/409 | |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01) | A 6 1 K 31/454 | |
| A 6 1 K 45/06 (2006.01) | A 6 1 K 45/06 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2004-550274 (P2004-550274) | (71) 出願人 | 591120033 |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年10月31日 (2003.10.31) | | セルジーン・コーポレーション |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年6月17日 (2005.6.17) | | CELGENE CORPORATION |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2003/034535 | | アメリカ合衆国ニュージャージー州070 |
| (87) 国際公開番号 | W02004/041181 | | 59, ウォーレン, パウダー・ホーン・ド |
| (87) 国際公開日 | 平成16年5月21日 (2004.5.21) | | ライブ7 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/422, 900 | (74) 代理人 | 100091096 |
| (32) 優先日 | 平成14年10月31日 (2002.10.31) | | 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】 黄斑変性の治療および管理のための選択的サイトカイン阻害薬の使用法およびそれを含む組成物

(57) 【要約】

黄斑変性の治療、予防および/または管理方法が開示されている。具体的な実施形態は、単独であるいは第2の活性薬剤および/または手術との併用での、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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の投与を包含する。本発明の方法での使用に好適な医薬組成物、単一単位剤形およびキットも開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

黄斑変性の治療、予防または管理方法において、そのような治療、予防または管理を必要とする患者に対して、治療上または予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬または該阻害薬の製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体を投与する段階を有することを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記患者に対して、治療上または予防上有効量の第 2 の活性薬剤を投与する段階をさらに有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 2 の活性薬剤がステロイド、光増感剤、インテグリン、酸化防止剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成調節剤、抗 VEGF 抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症化合物または血管新生阻害化合物である請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記第 2 の活性薬剤がサリドマイド、ベルテポルフィン、プルリチン、血管形成阻害性ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2 またはペントキシフィリン；あるいはその製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体である請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記血管新生阻害化合物がサリドマイドである請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記黄斑変性が、湿性黄斑変性、乾性黄斑変性、加齢性黄斑変性、加齢性黄斑変性、脈絡膜新血管形成、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮の萎縮、ベスト病、卵黄様変性、シュタルガルト病、若年性黄斑ジストロフィー症、眼底黄点症、ベール病、ソルズビー病、ドイン病、蜂巣状ジストロフィー症または黄斑損傷状態である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記選択的サイトカイン阻害薬が立体異性体的に純粋なものである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

黄斑変性の治療、予防または管理方法において、そのような治療、予防または管理を必要とする患者に対して、治療上または予防上有効量の 3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキシ-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該化合物の製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体を投与する段階を有することを特徴とする方法。

30

【請求項 9】

前記 3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドがエナンチオマー的に純粋なものである請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

黄斑変性の治療、予防または管理方法において、そのような治療、予防または管理を必要とする患者に対して、治療上または予防上有効量の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-メタンシルホニル-エチル]-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル-アミドまたは該化合物の製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体を投与する段階を有することを特徴とする方法。

40

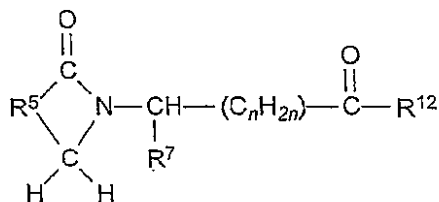
【請求項 11】

前記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-メタンシルホニル-エチル]-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドがエナンチオマー的に純粋なものである請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記選択的サイトカイン阻害薬が下記式 (I) のものである請求項 1 に記載の方法。

【化 1】



(I)

10

[式中、

n は 1、2 または 3 の値を有し；

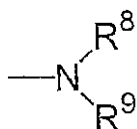
R⁵ は、未置換であるかそれぞれがニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルおよび八口からなる群から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換された o-フェニレンであり；

R⁷ は、(i)フェニルあるいはそれぞれニトロ、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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシおよび八口からなる群から他とは独立に選択される 1 以上の置換基で置換されたフェニル、(ii)未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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシおよび八口からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたベンジル、(iii)ナフチルおよび(iv)ベンジルオキシであり；

20

R¹² は、-OH、炭素原子数 1 ~ 12 のアルコキシ、あるいは

【化 2】



30

であり；

R⁸ は、水素または炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルであり；

R⁹ は、水素、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、-COR¹⁰または-SO₂R¹⁰であり；R¹⁰ は水素、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルまたはフェニルである。]

【請求項 1 3】

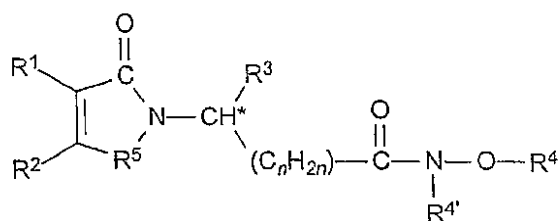
前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマー的に純粋なものである請求項 1 2 に記載の方法。

40

【請求項 1 4】

前記選択的サイトカイン阻害薬が下記式 (II) のものである請求項 1 に記載の方法。

【化 3】



(II)

10

[式中、

R¹ および R² はそれぞれ、互いに独立に取った場合には、水素、低級アルキルであり；あるいは、R¹ および R² がそのそれぞれが結合している描かれている炭素原子と一体となっている場合には、*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、それらは未置換であるかそれぞれニトロ、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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシおよび八口からなる群から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており；

R³ 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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシ、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルチオ、ベンジルオキシ、炭素原子数 3 ~ 6 のシクロアルコキシ、C₄ ~ C₆-シクロアルキリデンメチル、C₃ ~ C₁₀-アルキリデンメチル、インダニルオキシおよび八口からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されたフェニルであり；

20

R⁴ は、水素、炭素原子数 1 ~ 6 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数 1 ~ 6 のアルキルであり；

R⁵ は、-CH₂-、-CH₂-CO-、-SO₂-、-S-または-NHCO-であり；

n は 0、1 または 2 の値を有する。]

【請求項 15】

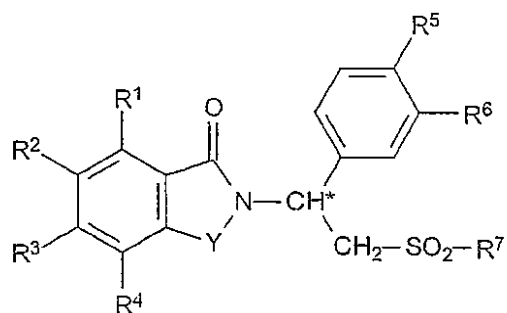
前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマー的に純粋なものである請求項 14 に記載の方法。

30

【請求項 16】

前記選択的サイトカイン阻害薬が下記式(III)のものである請求項 1 に記載の方法。

【化 4】



(III)

40

[式中、

*で示した炭素原子は、キラリティの中心を構成し；Y は C=O、CH₂、SO₂ または CH₂C=O であり；

50

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ他とは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシまたは $-NR^8R^9$ であり；あるいは隣接する炭素原子上の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちのいずれか2個が描かれているフェニレン環と一体となってナフチリデンであり；

R^5 および R^6 はそれぞれ他方とは独立に、水素、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、シアノまたは炭素原子数18個以下のシクロアルコキシであり；

R^7 は、ヒドロキシ、炭素原子1～8個のアルキル、フェニル、ベンジルまたは NR^8R^9 であり；

R^8 および R^9 はそれぞれ他方と独立の場合は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、フェニルまたはベンジルであり、あるいは R^8 および R^9 のうちの一方が水素であって他方が $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ であり、あるいは R^8 および R^9 が一体となっている場合はテトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンまたは $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$ であり、 X^1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ であり；

R^8 および R^9 は他方と独立の場合は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、フェニルまたはベンジルであり、あるいは R^8 および R^9 のうちの一方が水素であって他方が $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ であり、あるいは R^8 および R^9 が一体となっている場合はテトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンまたは $-CH_2CH_2X^2CH_2CH_2-$ であり、 X^2 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ である。]

【請求項17】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマー的に純粋なものである請求項16に記載の方法。

【請求項18】

黄斑変性の治療、予防または管理方法において、そのような治療、予防または管理を必要とする患者に対して、該患者での黄斑変性の症状を軽減または回避するための外科的介入の前、途中または後に、治療上または予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬または該阻害薬の製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体を投与する段階を有することを特徴とする方法。

【請求項19】

前記外科的介入が光療法、レーザー療法、放射線療法、網膜色素上皮移植または窩移動である請求項17に記載の方法。

【請求項20】

選択的サイトカイン阻害薬または該阻害薬の製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体、ならびに黄斑変性の症状を軽減または回避することができる第2の活性薬剤を含む医薬組成物。

【請求項21】

前記第2の活性薬剤が、ステロイド、光増感剤、インテグリン、酸化防止剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症化合物または血管新生阻害化合物である請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記第2の活性薬剤が、サリドマイド、ベルテポルフィン、プルリチン、血管形成阻害性ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2 またはペントキシフィリンあるいはその製薬上許容される塩、溶媒和物もしくは立体異性体である請求項20に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 技術分野

本願は、2002年10月31日出願の米国暫定特許出願60/422900号(その全体が、参照によって本明細書に組み込まれる)の恩恵を主張するものである。

10

20

30

40

50

【0002】

本発明は、黄斑変性(MD)および関連症候群の治療、予防および管理方法であって、選択的サイトカイン阻害薬を単独であるいは公知の治療薬との併用で投与する段階を有する方法に関するものである。本発明はまた、医薬組成物および投与方法に関するものでもある。詳細には本発明は、外科的介入および/または他の標準的な黄斑変性療法と組み合わせた選択的サイトカイン阻害薬の使用を包含するものである。

【背景技術】

【0003】

2. 発明の背景

2.1: 黄斑変性の病理生物学

黄斑変性(MD)は、黄斑に損傷を与えることで中心視力を破壊する眼球疾患である。黄斑は、眼球の内側のほとんどの裏側にある神経細胞の薄層である網膜の一部である。網膜における神経細胞は、光を検出し、眼球が見ているものについての信号を脳に送る。黄斑は、眼球背後の網膜中央付近にあり、動物が目の前にあるものに焦点を合わせるのに用いる明瞭でシャープな中心視野を与える。網膜の残りの部分は、側部(周囲)視力を与える。

【0004】

MDには萎縮性(「乾性」)および滲出性(「湿性」)という2つの形態がある(Riordan-Eva, P., Eye, Current Medical Diagnosis and Treatment, 41 ed. 210-211 (2002))。患者の90%が乾性型であり、湿性型であるのは10%に過ぎない。しかしながら湿性型の患者は、視力の90%までを失い得る(DuBosar, R., J. of Ophthalmic Nursing and Technology, 18: 60-64 (1998))。

【0005】

黄斑変性があると、脈絡膜新血管形成(CNVM)および/またはドルーゼのある眼球における網膜色素上皮(RPE)の地図状萎縮が存在するようになる(Bird, A. C., Surv. Ophthalmol. 39: 367-74 (1995))。ドルーゼは、視神経網膜に対して外側に位置する眼底で白色様-黄色様斑点に囲まれている。MDの別の症状には、RPE剥離(PED)および黄斑下円板状瘢痕組織などがある(Algvere, P. V., Acta Ophthalmologica Scandinavica 80: 136-143 (2002))。

【0006】

脈絡膜新血管形成は非常に多様な網膜疾患に関係する問題であるが、最も一般的にはMDに関連する。CNVMは、網膜層を通過して成長する脈絡膜(網膜の真下にある血管豊富な組織層)に由来する異常血管を特徴とする。その新血管は非常に脆く、容易に破れて、血液および体液の網膜の層内への蓄積の原因となる。血管から漏れがあるに連れて、繊細な網膜組織が乱されて、視力の悪化が起こる。それらの症状の重度は、CNVMの大きさおよびその黄斑への近さによって決まる。患者の症状は、視野のかすみや歪みなどの非常に軽度のものであったり、あるいは中央の盲点などの比較的重度のものである場合がある。

【0007】

ドルーゼおよび恐らくは色素異常があるがCNVMや地図状萎縮はない患者は、加齢性黄斑症(ARM)があると診断される(同上の参考文献)。ARMおよびMDの組織病理学的に顕著な特徴は、RPE細胞基底部のブルッフ膜の内側部分に沈着した微細顆粒状物の連続層である(Sarks, J. P., et al., Eye 2 (Pt. 5): 552-77 (1988))。その基底沈着物は、継続的なRPE食細胞作用からの老廃物または光受容細胞外節物として蓄積されるものと考えられる。基底沈着物は、ブルッフ膜の肥厚および透過性低下を生じる。水透過性の低下は栄養素交換を障害し、水を捕捉し、軟ドルーゼおよびPEDの発生を促進し、最終的にRPE細胞の萎縮を生じるといふ仮説が立てられている(同上の参考文献)。しかしながら、ARMおよびMDの病因についての現在の全体的な理解は不完全なものである(Cour, M., et al., Drugs Aging 19: 101-133 (2002))。

【0008】

人口が最も急速に増えている層である高齢者においてMDは非常に一般的であることから、MDは経済的および社会的に大きな問題となることになる。黄斑変性は60歳を超える人々

10

20

30

40

50

において先進国で最も一般的な視力喪失の原因となっている。黄斑変性は170万人の米国人の中心視力を奪っており、さらに1100万人がその危険性がある(DuBosar, R., J. of Ophthalmic Nursing and Technology, 18: 60-64 (1998))。現在、治療法は知られていない(Rhoadhooft, J., Bull. Soc. belge Ophthalmol. 276: 83-92 (2000))。従って、MDの有効な治療が強く望まれている。

【0009】

2.2: 加齢性黄斑変性の治療

最近まで、レーザー光凝固がMDに一般的に用いられる唯一の治療であったが、それによって得られる結果はごくわずかなものである。レーザー光凝固は、強い光線を用いて網膜の小さい領域および黄斑下の異常血管を焼くという形態のレーザー手術である。その火傷は瘢痕組織を形成し、血管を閉じて、黄斑下での血管の漏れが生じないようにする。レーザー光凝固は、湿性MDの患者にのみ有効である。さらにレーザー光凝固は、それら患者の約13%のみに使える選択肢である(Joffe, L. et al., International Ophthalmology Clinics 36 (2): 99-116 (1996))。レーザー光凝固は湿性MD治療するのではなく、むしろ中心視力の喪失の進行を遅らせたり予防するものである場合がある。しかしながら処置を行わないと、湿性MDからの視力喪失が進行して、その人の中心視力が残らなくなる場合がある。

【0010】

レーザー手術の最も重大な欠点は、光に反応する黄斑の神経細胞の一部がレーザーによって損傷を受けることで、若干の視力喪失が生じる点である。場合によっては、手術によって生じる視力喪失は、処置を行わない場合に生じる視力喪失と同程度の重度であるかそれより悪いものとなる。しかしながら一部の患者では、レーザー手術によって最初は視力が悪化するが、より重度の経時的な視力低下が予防される。

【0011】

最近、ベルテポルフィンが湿性MDの治療に用いられている(Cour, M., et al., Drugs Aging 19: 101-133 (2002))。ベルテポルフィンとは、注射によって投与される血管遮断性光反応性色素である。その色素は、視力低下を引き起こす血管に移動し、酸素存在下での眼球への非火傷性光線の照射によって活性化される。ベルテポルフィンとは、主としてリポタンパク質によって血漿中で輸送される。活性化されたベルテポルフィンは、非常に反応性が高い短寿命の一重項酸素および活性酸素ラジカルを生じて、新血管内皮に局所的な損傷を生じる。それによって血管の閉塞が生じる。損傷を受けた内皮は、リポ-オキシゲナーゼ(ロイコトリエン)およびシクロ-オキシゲナーゼ(トロンボキサンなどのエイコサノイド類)経路を介して凝血促進因子および血管作用因子を放出して、血小板凝集、フィブリン凝塊形成および血管収縮を生じることが知られている。ベルテポルフィンは、新共血管構造(neovasculation)などの新血管構造にやや優先的に蓄積するように思われる。しかしながら動物モデルでは、ベルテポルフィンは網膜でも蓄積することが示されている。従って、ベルテポルフィン投与によって網膜色素上皮および網膜の外側核層などの網膜構造が付随的に障害される可能性がある。

【0012】

MD治療に関して現在検討されている別の戦略は、薬理的血管新生阻害療法である(Cour, M., et al., Drugs Aging 19: 101-133 (2002))。しかしながら、血管新生阻害薬インターフェロン- γ を用いた最初の臨床試験では、それがMD治療では効果がなく、高い割合で有害効果を生じることが明らかになった(Arch. Ophthalmol. 115: 865-72 (1997))。

【0013】

トリアムシノロンの硝子体内注射によって、サルでのレーザー誘発CNVMの進行が阻害されるが、無作為試験でのMD患者で1年間にわたって重度の視力喪失は予防されないことが報告されている(Gillies, M. C., et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: S522 (2001))。血管形成阻害性ステロイド類(例: 酢酸アネコルタブ(anecortave)、アルコン社(Alcon))および血管上皮増殖因子(VEGF)抗体またはその断片などの他の多くの血管新生阻害薬が、MD患者での使用に向けて様々な開発段階にある(Guyer, D. R., et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: S522 (2001))。そのようなVEGF抗体の一つにrhuFabがある。M

10

20

30

40

50

D治療用の別の新薬には、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、ミラバント(Miravant)および3年間眼球にステロイドを滲出させるRETISERTインプラント(Bausch & Lomb)などがある。

【0014】

MDおよび関連する黄斑変性疾患の治療に向けた新規かつ有望な戦略が検討されているが、有効な治療法はまで得られていない。従って当業界においては、MDの有効な治療が現在も必要とされている。

【0015】

2.3: 選択的サイトカイン阻害薬

SeICID類(商標名; Celgene Corporation)または選択的サイトカイン阻害薬と称される化合物が、合成され、試験に供されている。これらの化合物はTNF- α 産生を強力に阻害し、LPS誘発IL1 およびIL12に対して示す阻害効果はあまり高くない(L. G. Corral, et al., Ann. Rheum. Dis. 58 : (Suppl) 1107-1113 (1999))。

10

【0016】

選択的サイトカイン阻害薬のさらなる特性決定から、それらが強力なPDE4阻害薬であることがわかる。PDE4は、ヒト骨髄細胞およびリンパ系細胞で認められる主要なホスホジエステラーゼII酵素の一種である。その酵素は、遍在する第2のメッセンジャーcAMPを分解し、それを低細胞内レベルに維持することで細胞活性を調節する上で非常に重要な役割を果たす(上記参考文献)。PDE4活性が阻害されると、cAMPレベルが上昇して、単球類ならびにリンパ球でのTNF- α 産生阻害のようにLPS誘発サイトカイン類が調節される。

20

【発明の開示】

【0017】

3. 発明の要旨

本発明は、黄斑変性の治療および予防方法であって、処置を必要とする患者に対して、治療上もしくは予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有する方法を包含する。本発明はさらに、MDの管理(例えば、寛解時間の延長)方法であって、そのような管理を必要とする患者に対して、治療上もしくは予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有する方法を包含する。

30

【0018】

本発明の別の実施形態は、ステロイド、光増感剤、インテグリン、酸化防止剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症化合物もしくは血管新生阻害化合物またはそれらの組合せなど(これらに限定されるものではない)のMDを治療または予防する上で有用な別の治療薬との併用での選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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の使用を包含する。

【0019】

本発明のさらに別の実施形態は、MDの治療、予防または管理方法であって、処置を必要とする患者に対して、外科的介入(例: レーザ光凝固療法および光力学的療法)など(それに限定されるものではない)のMDを治療または予防するのに使用される従来の治療法と併用して、有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有する方法を包含する。

40

【0020】

本発明はさらに、MDを治療、予防および/または管理するのに使用する上で好適な医薬組成物、単一の単位剤形およびキットであって、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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ものを包含する。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

4.発明の詳細な説明

本発明の第1の実施形態は、MDの治療および予防方法において、処置を必要とする患者(例：ヒトなどの哺乳動物)に対して、治療上または予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有することを特徴とする方法を包含する。本発明はさらに、萎縮性(乾性)MD、滲出性(湿性)MD、加齢性黄斑変性(ARM)、脈絡膜新血管形成(CNVM)、網膜色素上皮剥離(PED)および網膜色素上皮の萎縮(RPE)など(これらに限定されるものではない)の特定の種類のMDおよび関連する症候群の治療または予防に関するものである。

10

【0022】

本明細書で使用される場合、黄斑変性(MD)という用語は、患者の年齢とは無関係にあらゆる形態の黄斑変性性疾患を含む。ただし、ある年齢群においては、いくつかの黄斑変性性疾患が比較的一般的である。それには、ベスト病または卵黄様変性(約7歳以下の患者で最も一般的)；シュタルガルト病、若年性黄斑ジストロフィー症または眼底黄点症(約5～約20歳の患者で最も一般的)；ペール病、ソルズビー病、ドイン病または蜂巢状ジストロフィー症(約30～約50歳の患者で最も一般的)；および加齢性黄斑変性(約60歳以上の患者で最も一般的)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0023】

MDの原因には、遺伝、物理的外傷、糖尿病などの疾患ならびに細菌感染などの感染(例えば、特にはハンセン病およびENL)などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0024】

本発明の別の実施形態は、MDの管理方法において、そのような管理を必要とする患者に対して、予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有することを特徴とする方法を包含する。

【0025】

本発明の別の実施形態は、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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ならびに適宜の担体を含む医薬組成物を包含する。

30

【0026】

さらに本発明は、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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ならびに適宜の担体を含む単一の単位剤形をも包含する。

【0027】

本発明の別の実施形態は、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物もしくはプロドラッグを含む医薬組成物を含むキットを包含する。本発明はさらに、単一単位剤形を複数含むキットを包含する。本発明に包含されるキットはさらに、別の活性薬剤を含むことができる。ある具体的なキットは、MDを検出または診断する上で有用なアムスラー格子を有する。

40

【0028】

理論に拘束されるものではないが、ある種の選択的サイトカイン阻害薬およびMDの症状を治療するのに用いることができる他の薬剤が、MDの治療または管理において相補的または相乗的に作用し得ると考えられている。従って本発明の1実施形態は、MDの治療、予防および/または管理方法において、そのような処置を必要とする患者に対して、治療上または予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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ならびに治療上または予防上有効量の第2の活性薬剤を投与する段階を有することを特徴とする方法を包含する。

【0029】

50

第2の活性薬剤の例には、ステロイド類、光増感剤、インテグリン類、酸化防止剤、インターフェロン類、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン類、抗生物質、フィトエストロゲン類、抗炎症化合物および血管新生阻害化合物などのMDの治療または予防に使用される従来の治療薬、ならびに例えば医師用卓上参考書2003に記載の他の治療薬などがあるが、これらに限定されるものではない。第2の活性薬剤の具体例には、ベルテポルフィン、プルリチン(purlytin)、血管形成阻害性ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2、インテグリン、酸化防止剤およびペントキシフィリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0030】

本発明はまた、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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ならびに第2の活性薬剤を含む医薬組成物、単一単位剤形およびキットを包含する。例えばキットは、本発明の化合物ならびにステロイド、光増感剤、インテグリン、酸化防止剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症化合物もしくは血管新生阻害化合物またはそれらの組合せ、あるいはMDの症状を緩和もしくは改善することができる他の薬剤を含むことができる。

10

【0031】

特定の選択的サイトカイン阻害薬が、MDの治療に用いられる治療薬の投与に関連する有害効果を軽減または消去することで、比較的少量の薬剤を投与することが可能となるか、ないしは患者の服用遵守を高めることができると考えられている。その結果、本発明の別の実施形態は、MDを患う患者での第2の活性薬剤投与に関連する有害効果を回復、軽減または回避する方法において、そのような処置を必要とする患者に対して、治療上または予防上有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有することを特徴とする方法を包含する。

20

【0032】

本明細書の別の箇所で考察するように、MDの症状は、光もしくはレーザー療法、放射線療法、網膜色素上皮移植および窩移動など(これらに限定されるものではない)の外科的介入によって治療することができる。理論に拘束されるものではないが、そのような従来の療法および選択的サイトカイン阻害薬の併用が非常に有効となり得ると考えられている。従って本発明は、MDの治療、予防および/または管理方法において、外科的介入その他の従来の非薬物系療法の前、途中または後に、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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患者に投与する段階を有することを特徴とする方法を包含する。

30

【0033】

4.1: 選択的サイトカイン阻害薬

本発明で用いられる化合物には、選択的サイトカイン阻害活性を有するラセミ体、立体化学的に純粋および立体化学的に豊富な選択的サイトカイン阻害薬、立体化学的およびエナンチオマー的に純粋な化合物ならびにその製薬上許容される塩、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などがある。本発明で用いられる好ましい化合物は、セルジーン社(Celgene Corporation, NJ)の公知の選択的サイトカイン阻害薬類(SeICID類(商標名))である。

40

【0034】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「選択的サイトカイン阻害薬」および「SeICID(商標名)」という用語は、ペプチド、タンパク質、核酸、オリゴ糖その他の巨大分子ではない小分子薬剤(例: 小有機分子)を包含するものである。好ましい化合物は、TNF- α 産生を阻害する。化合物はまた、LPS誘発IL1 およびIL12に対してはごくわずかな阻害効果を有するものであることもできる。より好ましくは本発明の化合物は、強力なPDE4阻害薬である。

50

【0035】

選択的サイトカイン阻害薬の具体例には、米国特許第5605914号および5463063号に開示の環状イミド類；米国特許第5728844号、5728845号、5968945号、6180644号および6518281号のシクロアルキルアミド類およびシクロアルキルニトリル類；米国特許第5801195号、5736570号、6046221号および6284780号のアリールアミド類(例えば、1実施形態は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)；米国特許第5703098号に開示のイミド/アミドエーテル類およびアルコール類(例えば、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)；米国特許第5658940号に開示のコハク酸イミド類およびマレイミド類(例えば、3-(3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル)；米国特許第6214857号およびW099/06041に開示のイミドおよびアミド置換アルカノヒドロキサム酸類；米国特許第6011050号および6020358号に開示の置換フェネチルスルホン類；米国特許第6429221号に開示の置換イミド類(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6326388号に開示の置換1,3,4-オキサジアゾール類(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)；米国特許第5929117号、6130226号、6262101号および6479554号に開示の置換スチレン類のシアノおよびカルボキシ誘導体(例えば、3,3-ビス-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロニトリル)；W001134606に開示の2位において-(3,4-ジ置換フェニル)アルキル基で置換され、4位および/または5位において含窒素基で置換されたイソインドリン-1-オンおよびイソインドリン-1,3-ジオン；ならびにW001/45702に開示のイミドおよびアミド置換アシルヒドロキサム酸類(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)などがあるが、これらに限定されるものではない。本明細書で確認される各特許および特許出願の全内容が、参照によって本明細書に組み込まれる。

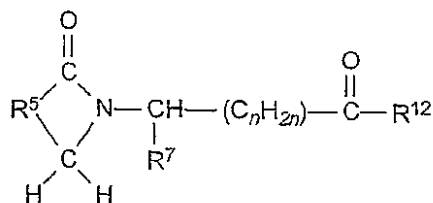
【0036】

別の選択的サイトカイン阻害薬は、代表的な実施形態に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)-プロピオンアミドなどがある合成化合物群に属する。

【0037】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬は、米国特許第5698579号および5877200号(これらはいずれも、参照によって本明細書に組み込まれる)に開示の非ポリペプチド環状アミド類に属する。代表的な環状アミドには、下記式の化合物などがある。

【化1】



【0038】

式中、

nは1、2または3の値を有し；

R⁵は、未置換であるかそれぞれがニトロ、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、炭素原子数1~10のアルキル、炭素原子数1~10のアルキルおよび八口からなる群から独立に選択される1~4個の置換基で置換されたo-フェニレンであり；

R⁷は、(i)フェニルあるいはそれぞれニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエ

10

20

30

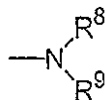
40

50

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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシおよび八口からなる群から他とは独立に選択される 1 以上の置換基で置換されたフェニル、(ii)未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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシおよび八口からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたベンジル、(iii)ナフチルおよび(iv)ベンジルオキシであり；

R^{12} は、-OH、炭素原子数 1 ~ 12 のアルコキシ、あるいは

【化 2】



10

【0039】

であり；

R^8 は、水素または炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルであり；

R^9 は、水素、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、 $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ であり； R^{10} は水素、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルまたはフェニルである。

【0040】

20

この群の具体的な化合物には、

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-オキシイソインドリン-イル)プロピオン酸；

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

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキシイソインドリン-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；

30

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキシイソインドリン-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；

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；

40

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；

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)プロピオン酸メチル；および

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)プロピオン酸メチル

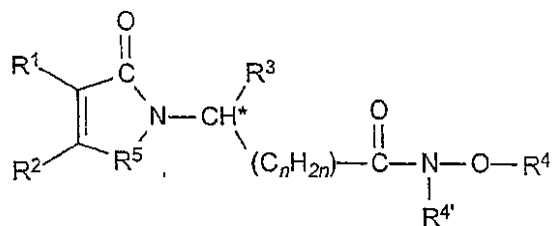
などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0041】

50

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、W099/06041（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のイミドおよびアミド置換アルカノヒドロキサム酸類などがある。そのような化合物の例には、下記のものおよびプロトン化され得る窒素原子を有するその化合物の酸付加塩などがあるが、それに限定されるものではない。

【化3】



10

【0042】

式中、

R^1 および R^2 はそれぞれ、互いに独立に取った場合には、水素、低級アルキルであり；あるいは、 R^1 および R^2 がそのそれぞれが結合している描かれている炭素原子と一体となっている場合には、*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、それらは未置換であるかそれぞれニトロ、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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシおよび八口からなる群から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており；

20

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、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル、炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシ、炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルチオ、ベンジルオキシ、炭素原子数 3 ~ 6 のシクロアルコキシ、 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルキリデンメチル、 $C_3 \sim C_{10}$ -アルキリデンメチル、インダニルオキシおよび八口からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されたフェニルであり；

R^4 は、水素、炭素原子数 1 ~ 6 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数 1 ~ 6 のアルキルであり；

30

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

n は 0、1 または 2 の値を有する。

【0043】

本発明で使用される別の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、

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；

40

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

50

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-(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； 10

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

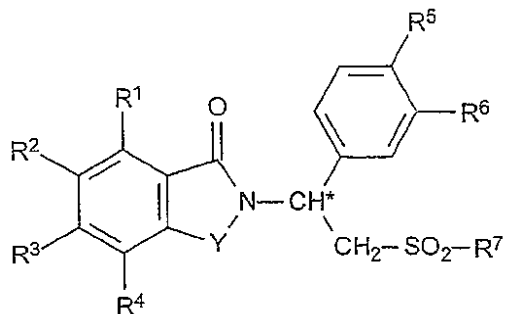
N-ベンジルオキシ-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ニトロフタルイミド)プロピオンアミド 20

などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0044】

本発明で用いられる別の選択的サイトカイン阻害薬には、オキソイソインジン基によってフェニル基上で置換された置換フェネチルスルホン類などがある。そのような化合物の例には、米国特許第6020358号（引用によって本明細書に組み込まれる）に開示のものなどがあり（それらに限定されるものではない）、それには下記のものなどがある。

【化4】



30

【0045】

式中、

*で示した炭素原子は、キラリティの中心を構成し； 40

YはC=O、CH₂、SO₂またはCH₂C=Oであり；

R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ他とは独立に、水素、ハロ、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシまたは-NR⁸R⁹であり；あるいは隣接する炭素原子上のR¹、R²、R³およびR⁴のうちのいずれか2個が描かれているフェニレン環と一体となってナフチリデンであり；

R⁵およびR⁶はそれぞれ他方とは独立に、水素、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、シアノまたは炭素原子数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はそれぞれ他方と独立の場合は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、フェ 50

ニルまたはベンジルであり、あるいは R^8 および R^9 のうちの一方が水素であって他方が $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ であり、あるいは R^8 および R^9 が一体となっている場合はテトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンまたは $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$ であり、 X^1 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ であり；

R^8 および R^9 は他方と独立の場合は、水素、炭素原子1～8個のアルキル、フェニルまたはベンジルであり、あるいは R^8 および R^9 のうちの一方が水素であって他方が $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ であり、あるいは R^8 および R^9 が一体となっている場合はテトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンまたは $-CH_2CH_2X^2CH_2CH_2-$ であり、 X^2 は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ である。

【0046】

簡便のために上記化合物はフェネチルスルホン類として示されているが、それらは R^7 が NR^8 R^9 の場合にはスルホンアミドを含むことは明らかであろう。

【0047】

そのような化合物の具体的な群は、 Y が $C=O$ または CH_2 であるものである。

【0048】

そのような化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ他とは独立に、水素、ハロ、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 $-NR^8R^9$ であり； R^8 および R^9 のそれぞれが他方とは独立に水素またはメチルであり；あるいは R^8 および R^9 の一方が水素であり、他方が $-COCH_3$ であるものである。

【0049】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの一方が $-NH_2$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りが水素であるものである。

【0050】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの一方が $-NHCOCH_3$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りが水素であるものである。

【0051】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの一方が $-N(CH_3)_2$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りが水素であるものである。

【0052】

そのような化合物のさらに好ましい群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの一方がメチルであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りが水素であるものである。

【0053】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの一方がフッ素であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの残りが水素であるものである。

【0054】

特定の化合物は、 R^5 および R^6 のそれぞれが他方とは独立に、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ものである。

【0055】

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ものである。

【0056】

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

【0057】

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^8 R^9 であり； R^8 および R^9 がそれぞれ他方とは独立に水素またはメチルであるものである。

【0058】

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^8 R^9 であり； R^8 および R^9 がそれぞれ他方とは独立に水素またはメチルであるものである。

10

20

30

40

50

【0059】

特定の化合物は、 R^7 がメチルであるものである。

【0060】

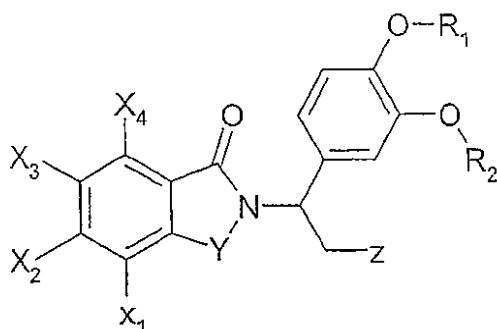
特定の化合物は、 R^7 が NR^8 R^9 であり； R^8 および R^9 がそれぞれ他方とは独立に水素またはメチルであるものである。

【0061】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、ミュラー（G. Muller）らに対する2002年12月30日出願の米国暫定特許出願第60/436975号（参照によって全体が本明細書に組み込まれる）に記載のフルオロアルコキシ置換1,3-ジヒドロイソインドリル化合物などがある。代表的なフルオロアルコキシ置換1,3-ジヒドロイソインドリル化合物には、下記式の化合物あるいはその製薬上許容される塩、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などがある。

10

【化5】



20

【0062】

式中、

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

Z は、 $-H$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-(C_{0-1}-アルキル)-SO_2-(C_{1-4}-アルキル)$ 、 $-C_{1-8}-アルキル$ 、 $-CH_2O$ 、 $CH_2(O)(C_{1-8}-アルキル)$ または $-CN$ であり；

R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、 $-CHF_2$ 、 $-C_{1-8}-アルキル$ 、 $-C_{3-18}-シクロアルキル$ または $-(C_{1-10}-アルキル)(C_{3-18}-シクロアルキル)$ であり； R_1 および R_2 のうちの少なくとも一方は CHF_2 であり；

30

R^3 は、 $-NR^4R^5$ 、 $-アルキル$ 、 $-OH$ 、 $-O-アルキル$ 、フェニル、ベンジル、置換フェニルまたは置換ベンジルであり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-C_{1-8}-アルキル$ 、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^6$ であり；

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

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-ニトロ$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}-アルキル$ 、 $-(C_{0-4}-アルキル)-(C_{3-6}-シクロアルキル)$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-N(R^7R^8)$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-N(H)C(O)-(R^8)$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-N(H)C(O)N(R^7R^8)$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-N(H)C(O)O(R^7R^8)$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-OR^8$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-イミダゾリル$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-ピロリル$ 、 $(C_{0-4}-アルキル)-オキサジアゾリル$ または $(C_{0-4}-アルキル)-トリアゾリル$ であり；あるいは X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2個が一体となって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成していても良く（例： X_1 と X_2 、 X_2 と X_3 、 X_3 と X_4 、 X_1 と X_3 、 X_2 と X_4 、または X_1 と X_4 が芳香族であっても良い3、4、5、6または7員環を形成していることで、イソインドリル環とともに二環系を形成していても良い）；

40

R^7 および R^8 はそれぞれ独立に、 H 、 $C_{1-9}-アルキル$ 、 $C_{3-6}-シクロアルキル$ 、 $(C_{1-6}-アルキル)-(C_{3-6}-シクロアルキル)$ 、 $(C_{1-6}-アルキル)-N(R^7R^8)$ 、 $(C_{1-6}-アルキル)-OR^8$ 、フェニル、ベンジルまたはアリールである。

【0063】

本発明の好ましい化合物には、

50

3-(4-アセチルアミノ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-3-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-フェニル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド；

シクロプロパンカルボン酸{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-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；

N-{2-[1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-フェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アセトアミド；および

シクロプロパンカルボン酸{2-[2-カルバモイル-1-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシ-フェニル)-エチル]-7-クロロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミド

などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

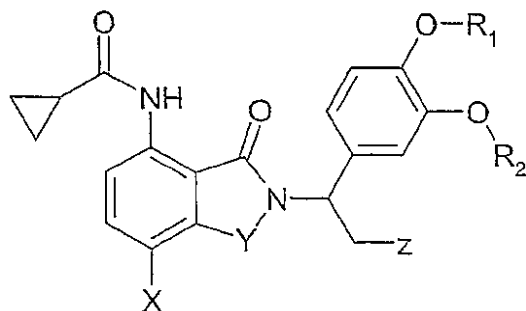
【0064】

他の選択的サイトカイン阻害薬には、ミュラー（G. Muller）らに対する2003年3月12日出願の米国暫定特許出願第60/454155号（参照によって全体が本明細書に組み込まれる）に記載の7-アミド-置換イソインドリル化合物などがある。

【0065】

代表的な7-アミド-置換イソインドリル化合物には、下記式の化合物あるいはその製薬上許容される塩、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：

【化6】



20

【0066】

[式中、

30

Yは、-C(O)-、-CH₂-、-CH₂C(O)-またはSO₂であり；

XはHであり；

Zは、(C₀₋₄-アルキル)-C(O)R³、C₁₋₄-アルキル、(C₀₋₄-アルキル)-OH、(C₁₋₄-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は独立に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；

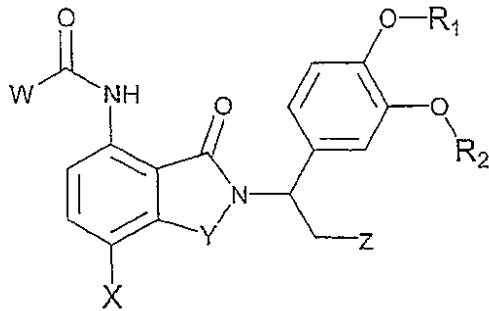
R⁴はHであり；

40

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。]あるいは下記式の化合物あるいはその製薬上許容される塩、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：

【化7】



10

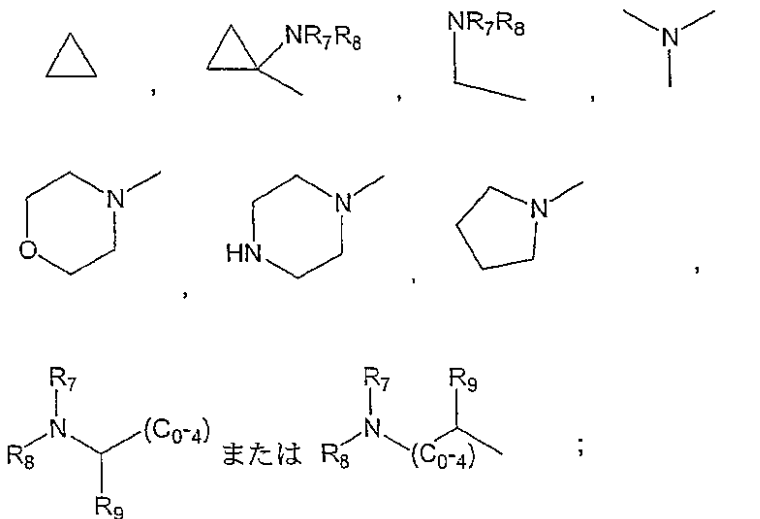
【0067】

[式中、

Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ または SO_2 であり；Xは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{NO}_2$ または $-\text{CF}_3$ であり；

Wは、

【化8】



20

30

【0068】

であり；

Zは、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル) $-\text{SO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-(\text{C}_{0-4}$ アルキル) $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_{0-4}$ アルキル) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 C_{1-4} アルキル、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル)OH、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル)O(C_{1-4} アルキル)、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル)SO(C_{1-4} アルキル)、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル)NH₂、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル)N(C_{1-8} アルキル)₂、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル)N(H)(OH)または $(\text{C}_{0-4}$ アルキル)NSO₂(C_{1-4} アルキル)であり；

Wは、 $-\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-(\text{C}_{1-8}$ アルキル) $-(\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル)、 $-(\text{C}_{0-8}$ アルキル) $-(\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $(\text{C}_{0-8}$ アルキル) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $(\text{C}_{0-4}$ アルキル) $-\text{CHR}^9$ $-(\text{C}_{0-4}$ アルキル) $-\text{NR}^7\text{R}^8$ であり；

40

R₁およびR₂は独立に、 C_{1-8} -アルキル、シクロアルキルまたは $(\text{C}_{1-4}$ アルキル)シクロアルキルであり；

R³は、 C_{1-8} -アルキル、 NR^4R^5 、OHまたはO $-(\text{C}_{1-8}$ アルキル)であり；

R⁴およびR⁵は独立に、H、 C_{1-8} -アルキル、 $(\text{C}_{0-8}$ アルキル) $-(\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル)、OHまたは $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ であり；

R⁶は、 C_{1-8} -アルキル、 $(\text{C}_{0-8}$ アルキル) $-(\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル)、アミノ $-(\text{C}_{1-8}$ アルキル)、フェニル、ベンジルまたはアリールであり；

R⁷およびR⁸はそれぞれ独立に、H、 C_{1-8} -アルキル、 $(\text{C}_{0-8}$ アルキル) $-(\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル)、フェニル、ベンジル、アリールであるか；あるいはそれらに連結している原子と一体となって3~7員のヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環を形成していても

50

良く；

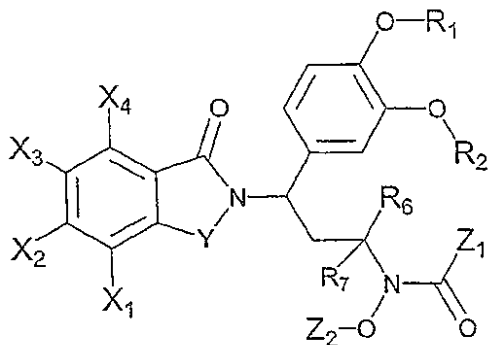
R^9 は、 C_{1-4} -アルキル、(C_{0-4} アルキル)アリール、(C_{0-4} アルキル)-(C_{3-6} シクロアルキル)、(C_{0-4} アルキル)-複素環である。]などがある。

【0069】

さらに別の選択的サイトカイン阻害薬には、ミュラー (G. Muller) らに対する2003年3月12日出願の米国暫定特許出願第60/454149号 (参照によって全体が本明細書に組み込まれる) に記載のN-アルキル-ヒドロキサム酸-イソインドリル化合物などがある。代表的なN-アルキル-ヒドロキサム酸-イソインドリル化合物には、下記式の化合物あるいはその製薬上許容される塩、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などがある。

10

【化9】



20

【0070】

式中、

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

R_1 および R_2 は独立に、 C_{1-8} -アルキル、 CF_2H 、 CF_3 、 CH_2CHF_2 、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、 $-NH_2-NR_3R_4$ または OR_5 であり；

Z_2 は、Hまたは $C(O)R_5$ であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、 NO_2 、 OR_3 、 CF_3 、 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-(R_8R_9)、(C_{0-4} アルキル)-NHC(O)-(R_8)、(C_{0-4} アルキル)-NHC(O)CH(R_8)(R_9)、(C_{0-4} -アルキル)-NHC(O)N(R_8R_9)、(C_{0-4} アルキル)-NHC(O)O(R_8)、(C_{0-4} -アルキル)-O- R_8 、(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)-複素環であり；

30

R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立に、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 は独立に、Hまたは C_{1-6} -アルキルであり；

R_8 および R_9 はそれぞれ独立に、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(R_4R_5)、(C_{1-6} -アルキル)- OR_5 、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。

40

【0071】

具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、

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]イソインドリン-1-オン；

2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(N,N-ジメチル-アミノスルホニル)エチル]イソインドリン-1-オン；

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]イソインドリン-1,3-ジオン；

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]-5-ニトロ-イソ

50

インドリン-1,3-ジオン；

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-ニトロイソインドリン-1,3-ジオン；

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-アミノイソインドリン-1,3-ジオン；

2-(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]-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオン；

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]-5-アセトアミドイソインドリン-1,3-ジオン；

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-ジメチルアミノイソインドリン-1,3-ジオン；

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]-5-ジメチルアミノイソインドリン-1,3-ジオン；

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]ベンゾ[e]イソインドリン-1,3-ジオン；

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-メトキシイソインドリン-1,3-ジオン；

1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル-アミン；

2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]イソインドリン-1,3-ジオン；および

2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-ジメチルアミノイソインドリン-1,3-ジオン

などがあるが、これらに限定されるものではない。

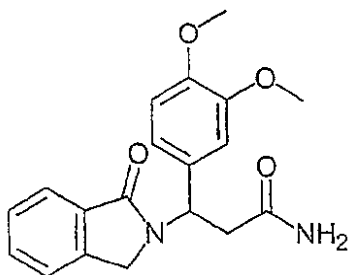
【0072】

別の選択的サイトカイン阻害薬には、2003年3月19日出願の米国特許出願第10/392195号；2003年3月20日出願の国際特許出願PCT/US03/0873；いずれも2003年1月7日出願のミュラー(G. Muller)らへの米国暫定特許出願第60/438450号および60/438448号；および2003年3月5日出願のミュラー(G. Muller)らへの米国暫定特許出願第60/452460号（これらはいずれも参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のエナンチオマー的に純粋な化合物などがある。好ましい化合物には、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-ジオンのエナンチオマーおよび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エナンチオマーなどがある。

【0073】

本発明で使用される好ましい選択的サイトカイン阻害薬は、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-メチルスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドであり、これらはセルジーン社(Celgene Corp., Warren, NJ)から入手可能である。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、下記の化学構造を有する。

【化10】

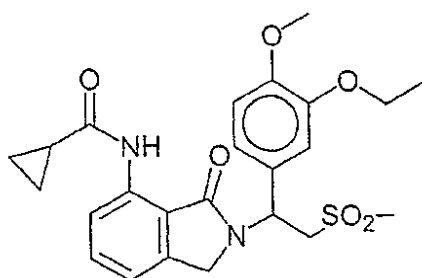


【0074】

10

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)-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}-アミドは、下記の化学構造を有する。

【化11】



20

【0075】

本発明の化合物は市販されているか、本明細書に開示されている特許または特許刊行物に記載の方法に従って製造することができる。さらに、光学的に純粋な組成物を、公知の分割剤またはキラルカラムならびに他の標準的な合成有機化学的方法を用いて不斉合成または分割することができる。

【0076】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「製薬上許容される塩」という用語は、その用語が言及する化合物の無毒性酸および塩基付加塩を包含する。許容される無毒性酸付加塩には、当業界で公知の有機および無機酸または塩基から誘導されるものなどがあり、それには例えば、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、エンボン(embolic)酸、エナント酸などがある。

30

【0077】

性質上酸性である化合物は、各種の製薬上許容される塩基と塩を形成することができる。そのような酸性化合物の製薬上許容される塩基付加塩を製造するのに用いることができる塩基は、無毒性の塩基付加塩、すなわちアルカリ金属塩もしく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、ナトリウム塩もしくはカリウム塩など(これらに限定されるものではない)の薬理的に許容されるカチオンを含む塩を形成するものである。好適な有機塩基には、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などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0078】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「プロドラッグ」という用語は、生理的条件下(in vitroまたはin vivo)で加水分解、酸化その他の形態で反応してその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。プロドラッグの例には、生体加水分解可能なアミド、生体加水分解可能なエステル、生体加水分解可能なカーバメート、生体加水分解可能なカーボネート、生体加水分解可能なウレイドおよび生体加水分解可能なホスフェート類縁体などの生体加水分解可能な部分を有する選択的サイトカイン阻害

50

薬の誘導体などがあるが、これらに限定されるものではない。プロドラッグの他の例には、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ または $-ONO_2$ 部分を有する選択的サイトカイン阻害薬の誘導体などがある。プロドラッグは代表的には、文献(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995)およびDesign of Prodrugs (31. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985))に記載のものなどの公知の方法を用いて製造することができる。

【0079】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「生体加水分解可能なアミド」、「生体加水分解可能なエステル」、「生体加水分解可能なカーバメート」、「生体加水分解可能なカーボネート」、「生体加水分解可能なウレイド」および「生体加水分解可能なホスフェート」という用語はそれぞれ、1)化合物の生理活性を妨害せず、取り込み、作用期間または作用開始などの *in vivo*での有利な特性をその化合物に与えることができるか、あるいは2)生理的に不活性であるが *in vivo*で生理的に活性な化合物に変換される化合物のアミド、エステル、カーバメート、カーボネート、ウレイドまたはホスフェートを意味する。生体加水分解可能なエステルの例には、低級アルキルエステル類、低級アシルオキシアルキルエステル類(アセトキシメチル、アセトキシエチル、アミノカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチルおよびピバロイルオキシエチルエステルなど)、ラクトニルエステル類(フタリジルおよびチオフタリジルエステルなど)、低級アルコキアシルオキシアルキルエステル類(メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシエチ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など)、アルコキシアルキルエステル類、コリンエステル類ならびにアシルアミノアルキルエステル類(アセトアミドメチルエステル)などがあるが、これらに限定されるものではない。生体加水分解可能なアミドの例には、低級アルキルアミド類、 α -アミノ酸アミド類、アルコキシアシルアミド類およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミド類などがあるが、これらに限定されるものではない。生体加水分解可能なカーバメートの例には、低級アルキルアミン類、置換エチレンジアミン類、アミノ酸類、ヒドロキシアルキルアミン類、複素環およびヘテロ芳香族アミン類およびポリエーテルアミン類などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0080】

各種選択的サイトカイン阻害薬が1以上のキラル中心を有し、エナンチオマー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、そのような化合物の立体化学的に純粋な形態の使用、ならびにそれらの形態の混合物の使用を包含するものである。例えば、選択的サイトカイン阻害薬のエナンチオマーを等量または等しくない量で含む混合物を、本発明の方法および組成物で用いることができる。本明細書に開示の具体的な化合物の精製された(R)または(S)エナンチオマーを、実質的に他方のエナンチオマーを含まずに用いることができる。

【0081】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「立体異性体的に純粋な」という用語は、化合物の1種類の立体異性体を含み、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1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、その化合物の反対のエナンチオマー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、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。代表的な立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の一つの立体異性体を約80重量%強およびその化合物の他の立体異性体を約20重量%未満含み、より好ましくはその化合物の一つの立体異性体を約90重量%強およびその化合物の他の立体異性体を約10重量%未満、さらに好ましくはその化合物の一つの立体異性体を約95重量%強およびその化合物の他の立体異性体を約5重量%未満、最も好ましくはその化合物の一つの立体異性体を約97重量%強およびその化合物の他の立体異性体を約3重量%未満含む。

【0082】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「立体異性体的に豊富な」とい

う用語は、ある化合物の一つの立体異性体を約60重量%超、好ましくはある化合物の一つの立体異性体を約70重量%超、より好ましくは約80重量%超含む組成物を意味する。

【0083】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、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を意味する。

【0084】

同様に、「エナンチオマー的に豊富な」という用語は、1個のキラル中心を有する化合物の立体異性体的に豊富な組成物を意味する。

【0085】

留意すべき点として、表示した構造とその構造に与えられた名称との間に不一致がある場合、表示した構造の方を優先すべきである。さらに、ある構造またはある構造の一部の立体化学が、例えば太線や点線で示されていない場合、その構造またはその構造の一部は当該化合物の全ての立体異性体を包含するものと解釈すべきである。

【0086】

4.2: 第2の活性薬剤

選択的サイトカイン阻害薬とともに、第2の活性薬剤を本発明の方法および組成物で用いることができる。好ましい実施形態では第2の活性薬剤は、黄斑損傷状態を阻害または改善したり、血管新生阻害効果または抗炎症効果を提供したり、あるいは患者の快適性を確保することができる。

【0087】

第2の活性薬剤の例には、ステロイド類、光増感剤、インテグリン類、酸化防止剤、インターフェロン類、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成の調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン類、抗生物質、フィトエストロゲン類、抗炎症化合物、血管新生阻害化合物、MDの症状を阻害もしくは改善することが知られている他の治療薬ならびにそれらの製薬上許容される塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、プロドラッグおよび薬理活性代謝物などがあるが、これらに限定されるものではない。ある種の実施形態では第2の活性薬剤は、ベルテポルフィン、プルリチン、血管形成阻害性ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2 またはペントキシフィリンである。

【0088】

光増感剤の例には、ベルテポルフィン、エチオプルプリン・スズおよびモテキサフィン (motexafin) ルテチウムなどがあるが、これらに限定されるものではない。ベルテポルフィンを用いて、湿性MDを治療することができる (Cour, M., et al, *Drugs Aging* 19: 101-133 (2002))。ベルテポルフィンには、注射によって投与することができる血管遮断性光反応性色素である。

【0089】

キサンチン誘導体の例には、ペントキシフィリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0090】

抗VEGF抗体の例には、rhuFabなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0091】

ステロイドの例には、9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16,17-1-メチルエチリデンピス (オキシ) プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0092】

プロスタグランジンF₂a誘導体の例には、ラタノプロスト (米国特許第6225348号 (参照によって全内容が本明細書に組み込まれる) 参照) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0093】

抗生物質の例には、テトラサイクリンおよびその誘導体、リファマイシンおよびそれ

10

20

30

40

50

の誘導体、マクロリド類およびメトロニダゾール(米国特許第6218369号および6015803号(参照によって全内容が本明細書に組み込まれる)参照)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0094】

フィトエストロゲン類の例には、ゲニスチン、ゲニスチン、6-O-Malゲニスチン、6-O-Acゲニスチン、ダイゼイン、ダイズイン、6-O-Malダイズイン、6-O-Acダイズイン、グリシチン、グリシチン、6-O-Malグリシチン、バイオチャニンA、ホルモノネチンおよびそれらの混合物(米国特許第6001368号(参照によって全内容が本明細書に組み込まれる)参照)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0095】

抗炎症剤の例には、トリアムシノロン・アセトニドおよびデキサメタゾン(米国特許第5770589号(参照によって全内容が本明細書に組み込まれる)参照)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0096】

血管新生阻害化合物の例には、サリドマイドおよび免調節化合物(IMiD類(商標名)、Celgene Corp., N. J.)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0097】

インターフェロン類の例には、インターフェロン-2などがあるが、これらに限定されるものではない。別の実施形態では、第2の活性薬剤はグルタチオンである(米国特許第5632984号(参照によって全内容が本明細書に組み込まれる)参照)。

【0098】

成長ホルモンの例には、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)および形質転換成長因子b(TGF-b)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0099】

神経栄養因子の例には、脳由来神経栄養因子(BDNF)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0100】

新血管形成の調節剤の例には、プラスミノゲン活性化因子2型(PAI-2)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0101】

MDの治療に用いることができる別の薬剤には、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY33531(Eli Lilly)、ミラバント(Miravant)およびRETISERTインプラント(Bausch & Lomb)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0102】

4.3: 治療および予防方法

本発明は、各種MDの予防、治療および/または管理方法を包含する。

【0103】

本明細書で使用される場合、別段の断りがない限り、「MDの予防」、「MDの治療」および「MDの管理」という用語には、MDに関連する1以上の症状の阻害またはその重度の軽減などが含まれるが、これらに限定されるものではない。MDおよび関連する症候群に関連する症状には、眼底で白色様-黄色様斑点に囲まれているドルーゼ、黄斑下円板状瘢痕組織、脈絡膜新血管形成、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮の萎縮、脈絡膜(網膜の真下にある血管豊富な組織層)に由来する異常血管、視野のかすみや歪み、中央の盲点、色素異常、ブルッフ膜の内側部分に沈着した微細顆粒状物の連続層ならびにブルッフ膜の肥厚および透過性低下などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0104】

本明細書で使用される場合、別段の断りがない限り、「MDの治療」という用語は、MDの症状の発症後に、ある化合物または他の別の活性薬剤を投与することを指し、「予防」とは、特にMDの危険がある患者に対して症状の発症前に投与することを指す。MDの危険がある患者の例には、60歳を超える高齢者、ならびに糖尿病およびハンセン病(例:ENL)な

10

20

30

40

50

ど（それらに限定されるものではない）の疾患を患う患者などがあるが、これらに限定されるものではない。MDの家族歴のある患者も、予防法の好ましい候補者である。本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「MDの管理」という用語は、以前にMDを患ったことがある患者でのMDの再発を予防することおよび/またはMDを患ったことがある患者が寛解している期間を延長することを包含する。

【0105】

本発明は、多様な段階および疾患の具体的な種類の患者でのMDおよび関連する症候群の治療、予防および管理方法を包含し、その疾患には湿性MD、乾性MD、加齢性黄斑変性(ARM)、脈絡膜新血管形成(CNVM)、網膜色素上皮剥離(PED)および網膜色素上皮の萎縮(RPE)と称されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明はさらに、MD治療を過去に受けたことがあり、標準的な薬物および非薬物MD治療にตอบสนองしない患者、ならびにMD治療を受けたことがない患者の治療方法を包含する。MD患者は多様な臨床的発現および多様な臨床的結果を有することから、患者に提供される治療は、その患者の予後に応じて変わり得る。熟練の臨床関係者であれば、個々の患者を治療する上で効果的に用いることができる具体的な第2の薬剤および治療を、不必要な実験を行うことなく容易に決定することができる。

10

【0106】

本発明に包含される方法は、1以上の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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、MDを患っているかそれを患う可能性がある患者に投与する段階を有する。

20

【0107】

1実施形態において、選択的サイトカイン阻害薬の推奨される1日用量範囲は、単回の1日1回用量として投与した場合あるいは好ましくは1日を通じて複数回投与した場合に約1mg~約10000mg/日である。より具体的には1日用量は、等分された用量で1日2回で投与される。具体的な1日用量範囲は、約1mg~約5000mg/日、約10mg~約2500mg/日、約100mg~約800mg/日、約100mg~約1200mg/日、あるいは約25mg~約2500mg/日である。患者を管理する場合、療法は比較的低い用量、恐らくは約1mg~約2500mgで開始して、必要であれば患者の全体的な応答に応じて単回投与または分割投与として約200mg~約5000mg/日間で増量するべきである。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)-プロピオンアミドを、1日2回の分割投与で、約400、800、1200、2500、5000または10000mg/日の量で投与する。その治療は、所望の治療効果が得られるまで約2~約20週間、約4~約16週間、約8~約12週間続けるか、あるいは所望の効果を維持するために慢性的に続ける。

30

【0108】

4.3.1: 第2の活性薬剤との併用療法

本発明の具体的な方法は、第2の活性薬剤または有効成分との併用で、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有する。

【0109】

選択的サイトカイン阻害薬の例は、本明細書で開示されており(セクション4.1参照)、第2の活性薬剤の例も本明細書に開示されている(例えばセクション4.2参照)。

40

【0110】

選択的サイトカイン阻害薬および適宜の第2の活性薬剤の患者への投与は、同時にあるいは同一もしくは異なる投与経路によって順次行うことができる。特定の活性薬剤に用いられる特定の投与経路の好適性は、その活性薬剤自体(例えば、血流に進入する前に分解することなく、それを経口投与可能であるか否か)および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薬に好ましい投与経路は、経口投与または眼球投与である。本発明の第2の活性薬剤または有効成分に好ましい投与経路は、例えばPhysicians' Desk Reference (57版、2003)で、当業者には公知である。

【0111】

50

1 実施形態において第2の活性薬剤は、経口投与、静脈投与、筋肉投与、皮下投与、粘膜投与、局所投与または経皮投与され、約1～約2500mg、約1mg～約2000mg、約10mg～約1500mg、約50mg～約1000mg、約100mg～約750mgまたは約250mg～約500mgの量で1日1回または2回投与される。

【0112】

別の実施形態において第2の活性薬剤は、週1回、月1回、2ヶ月に1回または年1回投与される。第2の活性薬剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療もしくは予防対象のMDの種類、MDの重度および段階、ならびに選択的サイトカイン阻害薬および患者に対して同時に投与される適宜の他薬剤の量によって決まり得るものである。特定の実施形態において第2の活性薬剤は、ステロイド、光増感剤、インテグリン、酸化防止剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成調節剤、抗VEGF抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症化合物または血管新生阻害化合物、あるいはそれらの組合せである。

10

【0113】

4.3.2: 外科的介入との併用

本発明は、MDの治療、予防および/または管理方法において、外科的介入との併用で(例えば、その介入の前、同時または後に)、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有することを特徴とする方法を包含する。外科的介入の例には、光もしくはレーザー療法、放射線療法、網膜色素上皮移植および窩移動などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0114】

選択的サイトカイン阻害薬と外科的介入との併用は、ある種の患者において予想外の効果を有し得る特有の治療法を提供するものである。理論に束縛されるものではないが、選択的サイトカイン阻害薬は、外科的介入と同時に投与すると、相加的または相乗的效果を提供し得ると考えられている。

【0115】

ある具体的な実施形態では本発明は、MDの治療、予防および/または管理方法において、そのような処置を必要とする患者に対して、光またはレーザー療法と組み合わせて、有効量の選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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段階を有することを特徴とする方法を包含する。光またはレーザー療法の例には、レーザー光凝固療法または光力学的療法などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0116】

選択的サイトカイン阻害薬は、外科的介入と同時にまたは順次で投与することができる。1実施形態において選択的サイトカイン阻害薬は、光またはレーザー療法の前に投与される。別の実施形態において選択的サイトカイン阻害薬は、光またはレーザー療法後に投与される。1実施形態において選択的サイトカイン阻害薬は、光またはレーザー療法中に投与される。その化合物は、レーザー手術の少なくとも4週間前、2週間前、1週間前または直前に、あるいはその手術時または手術直後に、約12～16週間にわたって投与することができる。

40

【0117】

4.3.3: 周期療法

ある実施形態では、予防薬または治療薬を患者に対して周期的に投与する。周期療法では、ある期間にわたって第1の薬剤を投与し、次にその薬剤および/または第2の薬剤のある期間にわたって投与し、そしてその順次投与を繰り返すことができる。周期療法は、1以上の療法に対する耐性発生を低減し、それら療法のいずれかの副作用を回避もしくは低減し、ないしは治療の効力を改善することができる。

【0118】

具体的な実施形態では、予防薬または治療薬を、約6ヶ月、毎日約1回もしくは2回の

50

周期で投与する。1周期は、治療薬もしくは予防薬の投与と少なくとも1～3週間の休薬を有することができる。投与される周期の回数は、約1～約12周期、約2～約10周期、あるいは約2～約8周期とすることができる。

【0119】

4.4：医薬組成物および単一単位剤形

個々の単一単位剤形の製造では、医薬組成物を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薬あるいはその製薬上許容される塩、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。本発明の医薬組成物および剤形はさらに、1以上の賦形剤を含むことができる。

【0120】

本発明の医薬組成物および剤形は、1以上の別の活性薬剤を含むこともできる。従って本発明の医薬組成物および剤形は、本明細書に開示の活性薬剤(例：選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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ならびに第2の活性薬剤)を含む。適宜の別の活性薬剤の例は、本明細書で開示されている(例えばセクション4.2参照)。

【0121】

本発明の単一単位剤形は、患者に対して経口投与、粘膜投与(例：経鼻投与、舌下投与、膈投与、口腔内投与または直腸投与)または非経口投与(例：皮下投与、静脈投与、ボラス注射、筋肉投与または動脈投与)、局所投与(例：点眼剤)、眼球投与、皮膚投与あるいは経皮投与するのに好適である。剤形の例には、錠剤；カプレット；軟弾性ゼラチンカプセルなどのカプセル；カシェ剤；トローチ；ロゼンジ剤；分散液；坐剤；粉剤；エアロゾル(例：経鼻噴霧剤または吸入剤)；点眼剤；ゲル；懸濁液(例：水系もしくは非水系懸濁液、水中油型乳濁液または油中水型乳濁液)、液剤およびエリキシル剤などの患者への経口もしくは粘膜投与に好適な液体剤形；患者への非経口投与に好適な液体剤形；および再生して、患者への非経口投与に好適な液体剤形を与えることができる無菌固体(例：結晶固体もしくは非晶質固体)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0122】

本発明の剤形の組成、形状および種類は代表的には、その用途に応じて変わるものである。例えば、疾患の急性治療で用いられる剤形は、同じ疾患の慢性治療で用いられる剤形と比べて、それが含む1以上の活性薬剤を多い量で含むことができる。同様に、非経口剤形は、同じ疾患を治療するのに用いられる経口剤形より、それが含む1以上の活性薬剤を少ない量で含むことができる。本発明によって包含される具体的な製剤が互いに変わる上記および他のやり方は、当業者には容易に明らかになる(例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)参照)。

【0123】

代表的な医薬組成物および剤形は、1以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、製薬の当業者には公知であり、好適な賦形剤の例は本明細書に提供されているが、これらに限定されるものではない。医薬組成物または剤形への組み込みに特定の賦形剤が好適であるか否かは、患者にその剤形を投与する方法など(それに限定されるものではない)の公知の多様な要素によって決まる。例えば錠剤などの経口剤形は、非経口剤形での使用には適さない賦形剤を含むことができる。特定の賦形剤の好適性は、剤形中の具体的な活性薬剤によっても決まり得るものである。例えば、乳糖などの一部の賦形剤によって、あるいは水に曝露された場合に、一部の活性薬剤の分解が促進される場合がある。1級または2級アミンを含む活性薬剤は、そのような分解促進を特に受けやすい。従って本発明は、乳糖その他の単糖類や二糖類を存在しているとしてもほとんど含まない医薬組成物および剤形を包含するものである。本明細書で使用される場合、「乳糖を含まない」という用語は、存在しているとしても、その存在する乳糖の量が、活性薬剤の分解速度を実質的に高めるだけのものではないことを意味している。

【0124】

本発明の乳糖を含まない組成物は、当業界で公知であり、例えば米国薬局方(USP)25-NF

10

20

30

40

50

20(2002)に挙げられている賦形剤を含むことができる。通常、乳糖を含まない組成物は、製薬上適合性で製薬上許容される量にて、活性薬剤、結合剤/充填剤および潤滑剤を含む。好ましい乳糖を含まない製剤は、活性薬剤、微結晶セルロース、アルファデンプンおよびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0125】

本発明はさらに、水が一部の化合物の分解を促進し得ることから、活性薬剤を含む無水の医薬組成物および剤形を包含する。例えば、水を加えること(例:5%)は、長期保存をシミュレーションして、貯蔵寿命または経時的な製剤の安定性などの特性を求める手段として製薬業界では広く受け入れられている(例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80参照)。実際に、水および加熱は、一部の化合物の分解を促進する。従って、製剤の製造、取り扱い、包装、貯蔵、輸送および使用時に水分および/または湿気に遭遇することは一般的であることから、製剤に対する水の効果は非常に大きい意味を持ち得る。

【0126】

本発明の無水の医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有成分および低水分もしくは低湿度条件を用いて製造することができる。製造、包装および/または貯蔵時に水分および/または湿気にかなり接触することが予想される場合、乳糖ならびに1級もしくは2級アミンを含む少なくとも1種類の活性薬剤を含む医薬組成物および剤形は、好ましくは無水のものである。

【0127】

無水の医薬組成物は、その無水性が維持されるように製造および貯蔵すべきである。従って無水組成物は好ましくは、好適な製剤キットに入れることができるように、水への曝露を防止することが知られている材料を用いて包装する。好適な包装の例には、気密密閉ホイル、プラスチック、単位用量容器(例:バイアル)、プリスタパックおよび帯片パックなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0128】

本発明はさらに、活性薬剤が分解する速度を低下させる1以上の化合物を含む医薬組成物および剤形を包含するものである。本明細書において「安定剤」と称されるそのような化合物には、アスコルビン酸などの酸化防止剤、pH緩衝剤または塩緩衝剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0129】

賦形剤の量および種類と同様に、剤形中の活性薬剤の量および具体的な種類は、それを患者に投与すべき経路など(それに限定されるものではない)の要素に応じて変わり得る。しかしながら代表的な剤形は、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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約1~約10000mgの量で含む。代表的な剤形は、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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約1、2、5、10、25、50、100、200、400、800、1200、2500、5000または10000mg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1200mgの量で含む。代表的な剤形は、第2の活性薬剤を約1~約2500mg、約1mg~約2000mg、約10mg~約1500mg、約50mg~約1000mg、約100mg~約750mgまたは約250mg~約500mgの量で含む。当然のことながら、第2の活性薬剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療または管理されるMDの種類、ならびに選択的サイトカイン阻害薬および患者に対して同時に投与される適宜の別の活性薬剤の量によって決まる。

【0130】

4.4.1: 経口剤形

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、錠剤(例:咀嚼錠)、カプレット、カプセルおよび液体(例:香味シロップ)など(これらに限定されるものではない)の個別の剤形として提供することができる。そのような剤形は、所定量の活性薬剤を含み、当業者には公知

の製薬方法によって製造することができる (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)を参照)。

【0131】

代表的な経口剤形は、従来の医薬配合法に従って少なくとも1種類の賦形剤と活性薬剤を十分な混合物で組み合わせることで製造される。賦形剤は、投与に望まれる製造形態に応じて非常に多様な形態を取ることができる。例えば、経口液体もしくはエアロゾル剤形に好適な賦形剤には、水、グリコール類、オイル類、アルコール類、香味剤、保存剤および着色剤などがあるが、これらに限定されるものではない。固体経口剤形(例：粉剤、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には、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤および崩壊剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0132】

投与が行いやすいことから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口単位剤形を代表するものであり、その場合には固体賦形剤を用いる。所望に応じて、錠剤は標準的な水系もしくは非水系法によってコーティングを施すことができる。そのような剤形は、いずれかの製薬方法によって製造することができる。概して、医薬組成物および剤形は、液体担体、微粉碎固体担体もしくはその両方と活性薬剤を均一かつ十分に混合し、次に取得物を必要に応じて所望の形態に成形することで製造される。

【0133】

例えば錠剤は、圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、粉剤もしくは粒剤などの自由流動形態での活性薬剤を、適宜に賦形剤と混合して、好適な機械で圧縮することで製造することができる。成形錠は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉碎化合物の混合物を好適な機械で成形することで製造することができる。

20

【0134】

経口剤形で用いることができる賦形剤の例には、結合剤、充填剤、崩壊剤および潤滑剤などがあるが、これらに限定されるものではない。医薬組成物および剤形での使用に好適な結合剤には、コーンスターチ、ジャガイモデンプンその他のデンプン類、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸化合物、粉碎トラガカント、グアーガムなどの天然および合成ガム類、セルロースおよびその誘導体(例：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、ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例：No.2208、2906、2910)、微結晶セルロースおよびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0135】

好適な形態の微結晶セルロースには、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PAから販売)およびそれらの混合物として販売されている材料などがあるが、これらに限定されるものではない。具体的な結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている微結晶セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物である。好適な無水もしくは低水分賦形剤または添加剤には、AVICEL-PH-103(商標名)およびデンプン1500L Mなどがある。

40

【0136】

本明細書に開示の医薬組成物および剤形での使用に好適な充填剤の例には、タルク、炭酸カルシウム(例：顆粒または粉末)、微結晶セルロース、粉碎セルロース、デキストレート類、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファデンプンおよびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の医薬組成物中の結合剤または充填剤は代表的には、その医薬組成物または剤形の約50~約99重量%存在する。

【0137】

本発明の組成物では崩壊剤を用いて、水系環境に曝露されると崩壊する錠剤を提供する

50

。含まれている崩壊剤が多すぎる錠剤は貯蔵中に崩壊し得るが、含まれる量が少なすぎるものは、所望の速度や所望の条件下では崩壊しない場合がある。従って、多すぎたり少なすぎることによって活性薬剤の放出が悪い方向に変わることがない十分な量の崩壊剤を用いて、本発明の固体経口製剤を形成するべきである。使用される崩壊剤の量は製剤の種類に応じて変動するものであり、当業者には容易にわかるものである。代表的な医薬組成物は、約0.5～約15重量%の崩壊剤、好ましくは約1～約5重量%の崩壊剤を含む。

【0138】

医薬組成物および剤形で使用可能な崩壊剤には、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、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングルコール酸ナトリウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、他のデンプン類、アルファデンプン、他のデンプン、クレール類、他のアルギン類、他のセルロース類、ガム類ならびにそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0139】

医薬組成物および剤形で使用可能な潤滑剤には、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、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油(例：落花生油、綿実油、紅花油、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、ラウリン酸エチル、寒天およびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。別の潤滑剤には例えば、シロイド(syloid)シリカゲル(AEROSIL200; W. R. Grace Co., Baltimore, MDが製造)、合成シリカの凝固エアロゾル(Degussa Co., Plano, TXが販売)、CAB-O-SIL(Cabot Co., Boston, MAによって販売されている火成二酸化ケイ素製品)およびそれらの混合物などがある。仮に使用するとすれば潤滑剤は、それが組み込まれている医薬組成物または剤形の約1重量%未満の量で用いられるのが普通である。

20

【0140】

好ましい固体経口剤形は、選択的サイトカイン阻害薬、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、コロイド状無水シリカおよびゼラチンを含む。

【0141】**4.4.2: 遅延放出剤形**

本発明の活性薬剤は、当業者には公知である徐放手段または投薬機器によって投与することができる。例としては、米国特許第3845770号; 3916899号; 3536809号; 3598123号; および4008719号、5674533号、5059595号、5591767号、5120548号、5073543号、5639476号、5354556号および5733566号(それぞれ、参照によって本明細書に組み込まれる)に記載のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。そのような剤形を用いることで、例えばヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマー基材、ゲル類、浸透膜、浸透システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフィアまたはそれらの組合せを用いて1以上の活性薬剤の遅延放出または徐放を提供することで、多様な割合での所望の放出プロファイルを提供することができる。本明細書に記載のものなどの当業者には公知の好適な徐放製剤は、本発明の活性薬剤での使用について容易に選択することができる。従って本発明は、徐放用に作製された錠剤、カプセル、ジェルキャップおよびカプレットなど(これらに限定されるものではない)の経口投与に好適な単一単位剤形を包含する。

30

40

【0142】

徐放医薬品はいずれも、その非徐放型によって得られるものに勝る薬物療法改善という共通の目標を有する。理想的には、医学的治療において至適に設計された徐放製剤の使用は、最少量の薬物を用いて最短時間で状態の治癒または管理を行うことを特徴とする。徐放製剤の利点には、薬剤の活性延長、投与回数の低減および患者の服用遵守向上などがある。さらに、徐放製剤を用いることで、作用開始時期または血中薬剤レベルなどの他の特徴に影響を与えることができ、従って副作用(例: 有害効果)の発生に影響を与えることができる。

50

【0143】

ほとんどの徐放製剤は、所望の治療効果を迅速に生じる量の薬剤（活性薬剤）を最初に放出し、そして徐々におよび連続的に他の量の薬剤を放出して、長期間にわたってその治療もしくは予防効果レベルが維持されるように設計されている。身体でのその一定薬剤レベルを維持するためには、その薬剤は、身体から代謝および排泄される薬剤量に代わる速度で剤形から放出されなければならない。活性薬剤の徐放は、pH、温度、酵素、水その他の生理的条件もしくは化合物など（それらに限定されるものではない）の各種条件によって刺激され得る。

【0144】

4.4.3：非経口剤形

非経口剤形は、硝子体内投与、皮下投与、静脈投与（ボラス注射を含む）、筋肉投与および動脈投与など（それらに限定されるものではない）の各種経路によって患者に投与することができる。それらの投与は代表的には、汚染物に対する患者の自然防御を回避するものであることから、非経口剤形は好ましくは、無菌であるか患者への投与に先だって滅菌できるものである。非経口剤形の例には、注射用液剤、製薬上許容される注射用媒体中に溶解もしくは懸濁させて用いる乾燥品、注射用懸濁液および乳濁液などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0145】

本発明の非経口剤形を得るのに用いることができる好適な媒体は、当業者には公知である。例としては、注射用水USP；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖および塩化ナトリウム注射液および乳酸添加リンゲル注射液など（これらに限定されるものではない）の水系媒体；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ど（これらに限定されるものではない）の水混和性媒体；ならびにトウモロコシ油、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など（これらに限定されるものではない）の非水系媒体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0146】

本明細書に開示の1以上の活性薬剤の溶解度を高める化合物を、本発明の非経口剤形に組み込むこともできる。例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体を用いて、選択的サイトカイン阻害薬およびその誘導体の溶解度を高めることができる（例えば、米国特許第5134127号（参照によって本明細書に組み込まれる）参照）。

【0147】

4.4.4：局所および粘膜剤形

本発明の局所および粘膜剤形には、点眼剤、噴霧剤、エアロゾル、液剤、乳濁液、懸濁液その他の当業者には公知の形態のものなどがあるが、これらに限定されるものではない（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)；およびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)参照）。口腔内の粘膜組織を治療するのに好適な剤形は、含嗽薬または経口ゲルとして製剤することができる。

【0148】

本発明に包含される局所剤形および粘膜剤形を提供するのに用いることができる好適な賦形剤（例：担体および希釈剤）および他の材料は製薬業界の当業者には公知であり、所定の医薬組成物または剤形を塗布する特定の組織によって決まるものである。その点を念頭に置いて、代表的な賦形剤には、無毒性で製薬上許容される液剤、乳濁液またはゲルを形成するための水、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、鉱油およびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。所望に応じて、医薬組成物および剤形には保湿剤または湿潤剤を加えることもできる。そのような添加成分の例は当業界では公知である（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)参照）。

10

20

30

40

50

【0149】

医薬組成物の剤形のpHを調節して、1以上の活性薬剤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毒性を調節して、送達を調節することができる。ステアリン酸塩などの化合物を医薬組成物または剤形に加えて、1以上の活性薬剤の親水性または親油性を有利に変えて、送達を改善することもできる。その点に関してステアリン酸塩は、製剤用の脂質媒体として、乳化剤もしくは界面活性剤として、そして送達促進剤もしくは浸透促進剤として働くことができる。活性薬剤の各種の塩、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さらに調節することができる。

【0150】

4.4.5: キット

代表的には、本発明の活性薬剤は好ましくは、患者に対して、同時に投与したり、同じ投与経路で投与しない。従って本発明は、医師が使用する場合に、適切な量の活性薬剤の患者への投与を簡素化することができるキットを包含する。

【0151】

本発明の代表的なキットは、選択的サイトカイン阻害薬またはその製薬上許容される塩、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。本発明によって包含されるキットはさらに、1以上の別の活性薬剤またはそれらの組合せを有することができる。その別の活性薬剤の例は本明細書に開示されている(例えば、セクション4.2参照)。

【0152】

本発明のキットはさらに、活性薬剤を投与するのに用いられる機器を有することができる。そのような機器の例には、注射器、ドリップ袋、貼付剤および吸入器などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明のキットはさらに、MDを検出または診断する上で有用なアムスラー格子を有することができる。

【0153】

本発明のキットはさらに、1以上の活性薬剤を投与するのに用いることができる製薬上許容される媒体を含むことができる。例えば、活性薬剤が、非経口投与用に再生しなければならない固体で提供される場合、そのキットは、活性薬剤を溶解させて非経口投与に好適な粒子を含まない無菌溶液を形成できる好適な媒体の密閉容器を有することができる。製薬上許容される媒体の例には、注射用水USP; 塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖および塩化ナトリウム注射液および乳酸添加リンゲル注射液など(これらに限定されるものではない)の水系媒体; 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ど(これらに限定されるものではない)の水混和性媒体; ならびにトウモロコシ油、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など(これらに限定されるものではない)の非水系媒体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0154】

5: 実施例

以下の実施例は、本発明をさらに説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0155】

5.1: in vitro薬理試験

選択的サイトカイン阻害薬によって通常発揮される生理効果の一つは、TNF- α 合成の低下である。具体的な選択的サイトカイン阻害薬は、TNF- α mRNAの分解を促進する。TNF- α は、黄斑変性において病理的役割を果たし得る。

【0156】

具体的な実施形態では、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)-プロピオンアミドの薬理的特性を、in vitro試験で決定する。試験によって、各種サイトカイン類の産生に対する化合物の効果を調べる。化合物によるヒトPBMCおよびヒト全血のLPS-刺激後のTNF- α 産生の阻害をin vitroで調べる。in vitro試

10

20

30

40

50

験では、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)-プロピオンアミドの薬理活性プロファイルが、サリドマイドの50倍強力なものであることが示唆される。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効果は、炎症サイトカインの発生の阻害薬としてのその作用に由来するものである可能性がある。

【0157】

5.2: MD患者での臨床試験

本発明の選択的サイトカイン阻害薬を、黄斑変性患者に対して約20~約1200mg/日の量で投与する。具体的な実施形態では、2群に分けた黄斑変性患者40名で臨床試験を行う。第1の群には、ベルテポルフィンを用いる光学的療法による漏れている脈絡膜血管（この疾患に特徴的）を閉じるための従来の治療を行う（Ophthalmol 1999 (117): 1329-1345）。第2の群には、ベルテポルフィンおよび(+)-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-ジオンを約20mg/日の量で補助剤として用いて20週間にわたって同じ従来の治療を行う。

10

【0158】

新血管カスケードは、(+)-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-ジオン投与を受けた群で十分に妨害されて、光学的療法の効果が無限に延長される。しかしながら、(+)-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-ジオンを投与しない第1の群では、治療数週間後に切れた血管の再灌流が徐々に進む。光学的療法を繰り返す必要がある漸進的な視力喪失がそれに続いて起こる。

20

【0159】

別の好ましい実施形態では、(+)-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-ジオンを、2日に1回、約1~約200mg/日、好ましくは約10~約50mg/日の量で、あるいはそれより大きい用量、通常は1日用量の約1.5~2.5倍で投与する。その補助剤療法は、レーザー光凝固のような外科的介入など（それに限定されるものではない）のMDを治療または予防するのに用いられる他の従来の療法に適用可能である。

【0160】

本明細書に記載の本発明の実施形態は、本発明の範囲を説明することのみを目的としたものである。本明細書においては多くの参考文献を引用したが、それらの全内容は参照によって本明細書に組み込まれている。

30

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US03/34535 |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| IPC(7) : A61K 31/40, 31/00 US CL : 514/419, 415, 416, 417, 709 | | |
| 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. : 514/419, 415, 416, 417, 709 | | |
| 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) REGISTRY, CAPLUS, PCTFULL, USPATFULL | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | OHNO-MATSUI et al. Novel mechanism for age-related macular degeneration: an equilibrium shift between the angiogenesis factors VEGF and PEDF, Journal of Cellular Physiology (2001), 189(3), 323-333. | 1-22 |
| Y | BRESSLER, Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1, Archives of Ophthalmology (Chicago) (1999), 117(10), 1329-1345. | 1-22 |
| Y | HUNT Rostaporfin (Miravant Medical Technologies), IDrugs (2002), 5(2), 180-186. | 1-22 |
| Y | US 5,770,589 A (BILLSON et al.) 23 June 1998 (23.06.1998), abstract, column 1-3, claims 1-15. | 1-22 |
| Y | US 5,605,914 A (MULLER) 25 February 1997 (25.02.1997), abstract, claims 1-32. | 1-22 |
| <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 | "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 |
| "E" | earlier application or patent published on or after the international filing date | "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 |
| "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) | "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 |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |
| Date of the actual completion of the international search 11 December 2004 (11.12.2004) | | Date of mailing of the international search report 29 DEC 2004 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230 | | Authorized officer: <i>Manjiv J. Wadhwa</i> Sreeni Padmanabhan Telephone No. 571.272.1600 |

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 | 9/00 | (2006.01) | A 6 1 P 9/00 |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P 27/02 |

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

(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) 4C084 AA17 AA20 MA02 MA16 MA66 NA14 ZA33 ZA36 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC10 BC21 CB04 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA33
ZA36 ZC75