

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533748

(P2005-533748A)

(43) 公表日 平成17年11月10日(2005. 11. 10)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/282	A 6 1 K 31/282	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	4 C O 8 5
A 6 1 K 31/416	A 6 1 K 31/416	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4196	A 6 1 K 31/4196	4 C 2 O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-574192 (P2003-574192)	(71) 出願人	504135550
(86) (22) 出願日	平成15年3月7日 (2003. 3. 7)		シグナル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月4日 (2004. 11. 4)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, タウン センターコート 4 5 5 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/006894	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開番号	W02003/075917		弁理士 平木 祐輔
(87) 国際公開日	平成15年9月18日 (2003. 9. 18)	(74) 代理人	100096183
(31) 優先権主張番号	60/362, 705		弁理士 石井 貞次
(32) 優先日	平成14年3月8日 (2002. 3. 8)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号	10/384, 440		
(32) 優先日	平成15年3月7日 (2003. 3. 7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 増殖性障害および癌を治療、予防、または管理するための併用療法

(57) 【要約】

本発明は、癌の予防、治療または管理のために設計された方法および組成物に関する。本発明の方法は、有効な量の1種以上のJNK阻害剤の投与を、癌治療に有用な1種以上のその他の薬剤の有効な量の投与と併用して行うことを含む。本発明はまた、1種以上のJNK阻害剤と、癌治療に有用な1種以上のその他の薬剤との組み合わせを含む医薬組成物も提供する。特に、本発明は、癌の治療または予防に標準的かつ経験的な化学療法、ホルモン療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、生物学的療法 / 免疫療法および / または放射線療法と併用して、1種以上のJNK阻害剤の有効量を投与することによって癌を治療および予防する方法に関する。また、手術単独と併用して、または手術とさらに癌の治療または予防に標準的かつ経験的な化学療法、ホルモン療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、生物学的療法 / 免疫療法および / または放射線療法と併用して、1種以上のJNK阻害剤の有効量を投与することによって癌を治療する方法も含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌の予防、治療または管理の必要のある患者において癌を予防、処理または管理する方法であって、該患者に、予防上または治療上有効な量の1種以上のJNK阻害剤と、予防上または治療上有効な量の他の化学療法剤とを投与することを含む、上記方法。

【請求項 2】

前記化学療法剤がアポトーシス誘発剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化学療法剤が抗血管新生剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化学療法剤が細胞傷害剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記化学療法剤が抗代謝剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記化学療法剤が抗有糸分裂剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記化学療法剤がTNF-アルファのモジュレーターである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記化学療法剤がチューブリン安定化剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記化学療法剤が微小管形成阻害剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記化学療法剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化学療法剤が抗転移剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化学療法剤がDNA相互作用剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記DNA相互作用剤がDNAアルキル化剤である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記DNA相互作用剤がDNAインターカレート剤である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記患者がヒトである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記化学療法剤が、パクリタキセル、イリノテカン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、シスプラチナム、カルボプラチン、メトトレキサート、ドキソルビシン、サリドマイド、セツキシマブ、CC-4047、およびCC-501である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

癌化学療法剤の効力を増大させる方法であって、その必要のある患者に治療上有効な量の1種以上のJNK阻害剤を投与することを含む、上記方法。

【請求項 18】

前記患者が癌治療後である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記患者が癌治療中である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記癌が癌治療に対して耐性である、請求項 1 または 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記JNK阻害剤が小有機分子である、請求項 1 または 17 に記載の方法。

【請求項 22】

前記JNK阻害剤が、

10

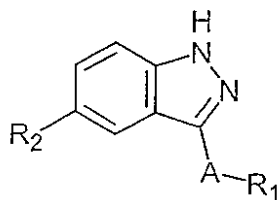
20

30

40

50

【化 1】



〔式中、

Aは、直接結合、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 、または $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ であり；R₁は、アリール、ヘテロアリール、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり、それぞれ、R₃から独立して選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；R₂は、 $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_2R_5$ 、または $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ であり；

aは、1、2、3、4、5、または6であり；

bおよびcは、同一であるかまたは異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、または4から選択され；

dは、それぞれが、0、1、または2であり；

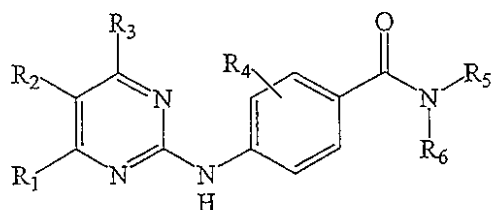
R₃は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロ環アルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)NR_8OR_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_8SO_2R_9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ 、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$ 、 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；R₄は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、もしくはヘテロシクロアルキルであり、それぞれ、R₃から独立して選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく、またはR₄は、ハロゲンもしくはヒドロキシであり；R₅、R₆、およびR₇は、同一であるかまたは異なっており、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、またはヘテロシクロアルキルであり、各R₅、R₆、およびR₇は、R₃から独立して選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；そしてR₈およびR₉は、同一であるかもしくは異なっており、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、もしくはヘテロシクロアルキルであり、またはR₈およびR₉は、それらが結合されている1個もしくは複数個の原子と一緒にあって、ヘテロ環を形成し、各R₈、R₉、ならびに一緒にあってヘテロ環を形成するR₈およびR₉は、R₃から独立して選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい；

または製薬上許容されるその塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記JNK阻害剤が、

【化 2】



〔式中、

10

20

30

40

50

R_1 は、 R_7 から独立して選択される1~4個の置換基で場合により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R_2 は、水素であり；

R_3 は、水素または低級アルキルであり；

R_4 は、場合により存在していてもよい1~4個の置換基を表し、各置換基は、同一であるかまたは異なっており、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、および低級アルコキシから選択され；

R_5 および R_6 は、同一であるかもしくは異なっており、独立して、 $-R_8$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 (CH_2)_b C(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_a NR_{11} C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a OR_9$ 、 $-(CH_2)_a SO_c R_9$ 、もしくは $-(CH_2)_a SO_2 NR_9 R_{10}$ であり；

10

または R_5 および R_6 は、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環もしくは置換ヘテロ環を形成し；

R_7 は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ環アルキル、置換ヘテロ環アルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8 R_9$ 、 $-C(=O)NR_8 OR_9$ 、 $-SO_c R_8$ 、 $-SO_c NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 SO_c R_9$ 、 $-NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b OR_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b R_9$ 、 $-O(CH_2)_b NR_8 R_9$ 、またはフェニルに縮合したヘテロ環であり；

20

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、同一であるかもしくは異なっており、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アリールアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ環アルキル、もしくは置換ヘテロ環アルキルであり；

または R_8 および R_9 は、それらが結合されている1個もしくは複数個の原子と一緒にあって、ヘテロ環もしくは置換ヘテロ環を形成し；

a および b は、同一であるかまたは異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、または4から選択され；そして

c は、それぞれ、0、1、または2である；

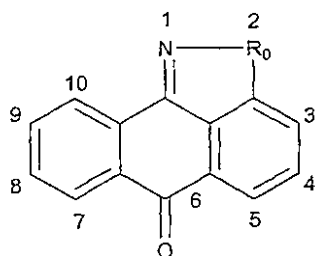
または製薬上許容されるその塩である、請求項1に記載の方法。

30

【請求項24】

前記JNK阻害剤が、

【化3】



40

〔式中、 R_0 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 NH 、または $-CH_2-$ であり；

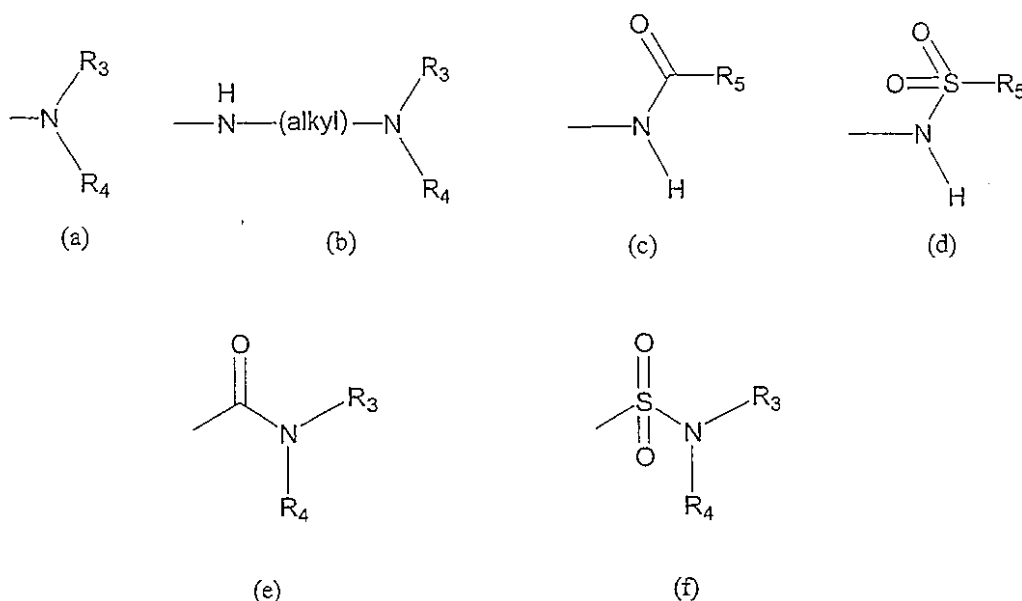
この化合物は、(i)無置換であるか、(ii)一置換で第1の置換基を有するか、または(iii)二置換で第1の置換基と第2の置換基とを有し；

該第1または第2の置換基は、存在する場合、3、4、5、7、8、9、または10位にあり、該第1および第2の置換基は、存在する場合、独立して、アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアル

50

コキシ、または式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、もしくは (f) :

【化 4】



10

により表される基であり、

20

ここで、 R_3 および R_4 は、一緒になって、アルキリデンもしくはヘテロ原子含有アルキリデンを表し、または R_3 および R_4 は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、もしくはジ-アルキルアミノアルキルであり；そして

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

30

または製薬上許容されるその塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

化学療法剤または放射線療法の適用に伴う 1 種以上の有害作用または毒性を低減または予防する方法であって、その必要のある患者に治療上有効な量の 1 種以上の JNK 阻害剤を投与することを含む、上記方法。

【請求項 2 6】

化学療法剤または放射線療法の適用の用量または頻度を低減させる方法であって、その必要のある患者に治療上有効な量の 1 種以上の JNK 阻害剤を投与することを含む、上記方法。

【請求項 2 7】

40

化学療法剤または放射線療法の抗腫瘍活性を増大させる方法であって、その必要のある患者に治療上有効な量の 1 種以上の JNK 阻害剤を投与することを含む、上記方法。

【請求項 2 8】

化学療法剤の選択的細胞傷害性を増大させる方法であって、その必要のある患者に治療上有効な量の 1 種以上の JNK 阻害剤を投与することを含む、上記方法。

【請求項 2 9】

前記化学療法剤がパクリタキセルである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記化学療法剤がシクロホスファミドである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

50

前記癌が、頭、首、眼、口、咽喉、食道、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、精巣、もしくは他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、または中枢神経系の癌である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記患者が、頭、首、眼、口、咽喉、食道、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、精巣、もしくは他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、または中枢神経系の癌を有する、請求項 1 7、2 4、2 5、2 6、または 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 3】

治療抵抗性患者の癌を治療する方法であって、該患者に治療上有効な量の 1 種以上の JNK 10 阻害剤を投与することを含む、上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2002年3月8日出願の米国仮出願第60/362,705号による特典を請求する。該仮出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0 0 0 2】

1. 発明の分野

本発明は、癌の患者または他の増殖性の疾患もしくは障害を有する患者における疾患もしくは障害の治療、予防、または管理のための併用療法に関する。 20

【背景技術】

【0 0 0 3】

2. 発明の背景

Jun N末端キナーゼ (JNK)

Jun N末端キナーゼ (JNK) 経路は、環境ストレスに細胞を暴露することにより、または炎症促進性サイトカインおよび増殖因子で細胞を処置することにより、活性化される。JNK 経路の標的には、転写因子 c-jun および ATF2 が包含される (Whitmarsh A.J., and Davis R. J. J. Mol. Med. 74:589-607, 1996)。これらの転写因子は、多くの遺伝子のプロモーター中の AP1 および AP-1 様部位にホモおよびヘテロダイマー複合体として結合する塩基性ロイシンジッパー (bZIP) グループのメンバーである (Karin M., Liu Z.G. and Zandi E. Cur 30 r Opin Cell Biol 9:240-246, 1997)。JNK は、c-jun および ATF-2 の N 末端領域に結合し、各転写因子の活性化ドメイン内の 2 つの部位をリン酸化する (Hibi M., Lin A., Smeal T., Minden A., Karin M. Genes Dev. 7:2135-2148, 1993; Mohit A.A., Martin M.H., and Miller C.A. Neuron 14:67-78, 1995)。3 種の JNK 酵素が、別個の遺伝子の産物として同定されている (Hibi et al, supra; Mohit et al., supra)。JNK の 10 種の異なるアイソフォームが同定されている。これらは、3 種の異なる遺伝子: JNK1、JNK2、および JNK3 の選択的にスプライシングされた形態を表す。JNK1 および 2 は、ヒト組織で普遍的に発現されるが、JNK3 は、脳、心臓、および精巣で選択的に発現される (Dong, C., Yang, D., Wysk, M., Whitmarsh, A., Davis, R., Flavell, R. Science 270:1-4, 1998)。遺伝子転写産物は、選択的にスプライシングされて、4 種の JNK1 アイソフォーム、4 種の JNK2 アイソフォーム 40、および 2 種の JNK3 アイソフォームを産生する。JNK1 および 2 は、哺乳動物組織で広く発現されるが、JNK3 は、ほとんど排他的に脳で発現される。JNK シグナリングの選択性は、JNK 経路成分の特異的相互作用を介して、およびシグナリングカスケードの複数の成分に選択的に結合するスカフォールドタンパク質を用いて、達成される。JIP-1 (JNK 相互作用タンパク質-1) は、MAPK 分子に選択的に結合する (MLK JNKK1 JNK)。それは、さまざまな他の MAPK カスケード酵素に対して結合親和性を有していない。基質特異性を保持すべく、他の MAPK シグナリングカスケードに対しては、異なるスカフォールドタンパク質が存在するのであろう。

【0 0 0 4】

JNK は、Thr-183 および Tyr-185 の二重リン酸化により活性化される。2 種の MAPKK レベル 50

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

10

【0005】

JNK経路の活性化については、いくつかの疾患状況で文書化されているので、薬剤探索のためにこの経路を標的にする論拠が得られる。このほか、分子遺伝学的手法により、いくつかの疾患におけるこの経路の病原的役割が実証されている。たとえば、自己免疫性および炎症性の疾患は、免疫系の過剰活性化が原因である。活性化された免疫細胞は、サイトカイン、増殖因子、細胞表面レセプター、細胞接着分子、および分解系酵素を含めて、炎症性分子をコードする多くの遺伝子を発現させる。これらの遺伝子の多くは、TNF-アルファ、IL-2、E-セレクトリン、およびマトリックスメタロプロテイナーゼ(たとえば、コラゲナーゼ-1)を含めて、転写因子AP-1およびATF-2の活性化を介して、JNK経路により調節される(Manning A.M. and Mercurio F., Exp Opin Invest Drugs, 6:555-567, 1997)。単球、組織マクロファージ、および組織マスト細胞は、TNF-アルファ産生の重要な源である。細菌リポ多糖により刺激されたマクロファージでは、およびFcεRIIレセプターを介して刺激されたマスト細胞では、JNK経路によりTNF-アルファ産生が調節される(Swantek J.L., Cobb M.H., Geppert T.D., Mol. Cell. Biol., 17:6274-6282, 1997; Ishizuka, T., Tereda N., Gerwins, P., Hamelmann E., Oshiba A., Fanger G.R., Johnson G.L., and Gelfand E.W., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 94:6358-6363, 1997)。JNKの活性化を抑制すると、これらの細胞からのTNF-アルファの分泌が効果的にモジュレートされる。したがって、JNK経路により、この重要な炎症促進性サイトカインの産生が調節される。JNKは、ストレスまたは炎症条件(たとえば、UV線への暴露)の下ではアポトーシス促進性であると30
考えられる。(Leppa and Bohman, Oncogene 18:6158-6162 (1999))。マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)は、慢性関節リウマチにおいて軟骨および硬骨の侵食を促進し、他の自己免疫疾患において全身性組織破壊を促進する。MMP-3およびMMP-9、II型およびIV型コラゲナーゼを含めて、MMPの誘導発現は、JNK経路およびAP-1の活性化を介して調節される(Gum, R., Wang, H., Lengyel, E., Juarez, J., and Boyd, D., Neogene, 14:1481-1493, 1997)。TNF-アルファ、IL-1、またはFasリガンドにより活性化されたヒトリウマチ滑膜細胞では、JNK経路が活性化される(Han Z., Boyle D.L., Aupperle K.R., Bennett B., Manning A.M., Firestein G.S., J. Pharm. Exp. Therap., 291:1-7, 1999; Okamoto K., Fujisawa K., Hasunuma T., Kobata T., Sumida T., and Nishioka K., Arth & Rheum, 40:919, 1997)。JNKの活性化を抑制すると、AP-1の活性化およびコラゲナーゼ-1の発現が減少する(Han et al., supra)。したがって、JNK経路により、慢性関節リウマチに冒された細胞内のMMP発現が調節される。

20

30

40

【0006】

癌および脳卒中におけるJNKの役割

癌は、細胞の無制限成長、増殖、および移動により特性づけられる。1996年において米国では、癌は、第2の死亡原因であり、死亡者は50万人、新患者は推定で130万人である。細胞トランスフォーメーションや癌の一因となるシグナルトランスダクション経路の役割は、一般に受け入れられている概念である。AP-1に至るJNK経路は、癌において重要な役割を果たしているように見える。c-junの発現は、早期肺癌において改変され、非小細胞肺癌において増殖因子シグナリングを媒介する可能性がある(Yin T., Sandhu G., Wolfga 50

ng C.D., Burrier A., Webb R.L., Rigel D.F. Hai T., and Whelan J., J. Biol. Chem. 272:19943-19950, 1997)。確かに、細胞内でc-junが過剰発現されるとトランスフォーメーションを生じ、c-jun活性をブロックするとMCF-7のコロニー形成が阻害される(Szabo E., Riffe M., Steinberg S.M., Birrer M.J., Linnnoila R.I., Cancer Res. 56:305-315, 1996)。DNA損傷剤、電離放射線、および腫瘍壊死因子は、JNK経路を活性化させる。JNKの活性化により、c-junの産生および活性が調節されるほかに、p53のリン酸化を調節することができるので、細胞周期の進行をモジュレートすることができる(Chen T.K., Smith L.M., Gebhardt D.K., Birrer M.J., Brown P.H., Mol. Carcinogenesis, 15:215-226, 1996)。慢性骨髄性白血病のt(9,22)フィラデルフィア染色体転座に関連づけられる癌遺伝子BCR-Ablは、JNKを活性化させて、造血細胞のトランスフォーメーションを引き起こす(Milne D.M., Campbell L.E., Campbell D.G., Meek D.W., J. Biol. Chem. 270:5511-5518, 1995)。JIP-1と呼ばれる天然に存在するJNK阻害タンパク質によりJNKの活性化が選択的に阻害され、BCR-Abl発現により引き起こされる細胞トランスフォーメーションがブロックされる(Raitano A.B., Halpern J.R., Hambuch T.M., Sawyers C.L., Proc. Nat. Acad. Sci USA, 92:11746-11750, 1995)。したがって、JNK阻害剤によりトランスフォーメーションおよび腫瘍細胞増殖をブロックしうる。

10

【0007】

JNKはまた、特定の化学療法剤に対する癌および/または腫瘍の耐性の原因の一部になっていると考えられる。伝統的な化学療法薬剤に対する癌の治療抵抗性の第1の原因は、mdr1遺伝子のアップレギュレーションである。mdr1/p-糖タンパク質遺伝子は、そのプロモーター中にAP-1結合部位を有しており、JNKにより刺激されることが考えられる。JNK活性のアップレギュレーションは、タモキシフェン耐性腫瘍でも見いだされている。DN-Junは、タモキシフェン耐性動物において腫瘍増殖を阻害し、タモキシフェン耐性表現型の出現を遅らせる(Daschner, et al. Breast Cancer Res. 53:229, 1999; Schiff, et al. J. Natl. Cancer Inst. 92:1926, 2000)。

20

【0008】

脳卒中は、米国では、第3の死亡原因であり、心身障害の主要原因である。脳卒中は、アルツハイマー病(AD)やパーキンソン病(PD)のような神経変性疾患と共に、罹患者の生活の質に影響を及ぼすことにより、医療産業に多大な負担を課す。脳卒中、AD、またはPDにおけるニューロン細胞集団の消失は、これらの患者集団における運動障害および/または認知障害の根底をなす。ニューロンが傷害を受けて死滅する機構は、十分に解明されていないが、JNK経路の活性化は、ニューロンアポトーシスに対する主要なシグナリング経路であるとみなされている(レビューに関しては、Mielke K. and Herdegen T. Prog. Neurobiol. 61:45-60, 2000を参照されたい)。アポトーシスの調節におけるJNK活性の役割に関して、いくつかの矛盾する報告がなされている。いくつかの研究では、JNK活性を活性化させると、C-Junタンパク質のリン酸化が誘発され、アポトーシスから細胞が保護されることが示唆される(Potapova, O., Basu, S., Mercola, D., Holbrook, N., J. Biol. Chem. 276:28546-28553, 2001)。しかしながら、活性化されたJNK活性の生存促進的役割とアポトーシス促進的役割の両方が記載されている(Kolbus, A., Herr, I., Schreiber, M., Piu, F., Beeche, M., Wagner, E.F., Karin, M., 103:897-907, 2000; Wisdom, R., Johnson, R.S., Moore, C., EMBO J., 18:1888-197, 1999)。さまざまな傷害がニューロンにおいてJNK経路を活性化させることが明らかにされている。たとえば、軸索切断術を受けたりまたは再灌流により虚血状態に陥ったりしてニューロン細胞の消失が観察されたラットの脳において、JNKの活性化およびc-junのリン酸化が明らかにされている(Herdegen T., Claret F.-X., Kallunki, T., Martin-Villalba A., Winter C., Hunter T. and Karin M. J. Neurosci. 18 :5124-5135, 1998)。さらに、JNK経路の上流キナーゼである混合系列キナーゼ(MLK)-3をCEP-1347で阻害することにより、in vitroで増殖因子の除去後に運動ニューロン細胞死が防止され(Maroney A.C., Glicksman M.A., Basma A.N., Walton K.M., Knight Jr. E., Murphy C.A., Bartlett B.A., Finn J.P., Angeles T., Matsuda Y., Neff N.T. and Dionne C.A., J. Neurosci. 18:104-111, 1998)、大型細胞基底核の興奮

30

40

50

毒性損傷後にコリン作動性ニューロンが保護され(Saporito M.S., Brown, E.R., Miller M.S., Murakata C., Neff N.H., Vaught J.L., and Carswell S. Neuroscience 86:461-472, 1998)、そして神経毒1-メチル-4-フェニルテトラヒドロピリジンで処置したマウスにおいて中脳ドーパミンニューロンの退化がブロックされた(Saporito M.S., Brown E.M., Miller M.S. and Carswell S. J. Pharm. Exp. Ther., 1999)。JNK1およびJNK2酵素は、広範にわたる組織内分布を有するが、JNK3は、脳ならびにそれほどではないにせよ心臓および精巣で、選択的に発現される(Dong C., Yang D., Wysk M., Whitmarsh A., Davis R., and Flavell R. Science 270:1-4, 1998)。この制限的な分布に起因して、JNK3は、ニューロンアポトーシスを媒介する主要なキナーゼである可能性がある。ニューロンアポトーシスへのJNK3の関与を裏づけるものとして、マウスにおいて、JNK3をコードする遺伝子を破壊すると、カイニン酸により誘発される発作およびそれに続く海馬ニューロン細胞死に対する耐性が付与される(Yang D.D., Kuan C.-Y., Whitmarsh A.J., Rincon M., Zheng T.S., Davis R.J., Rakic P. and Flavell R.A. Nature 389:865-870, 1997)。増大する証拠から、ニューロンアポトーシスにおけるJNK経路の役割が示唆される。したがって、選択的JNK阻害剤を用いれば、CNSの障害および疾患で観察されるニューロン細胞死が防止されるはずである。

10

【0009】

癌療法

現在のところ、癌療法は、患者の新生物細胞を根絶すべく、手術、化学療法、ホルモン療法、および/または放射線治療を必要とするであろう(たとえば、Stockdale, 1998, "Principles of Cancer Patient Management", in Scientific American: Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IVを参照されたい)。最近では、癌療法はまた、生物学的療法または免疫療法を必要とする可能性もある。これらの手法はすべて、患者にとって顕著な欠点を伴う。たとえば、手術は、患者の健康によっては禁忌になることもあるし、または患者に受け入れがたいこともある。さらに、手術では、新生物組織を完全に除去しえない可能性もある。放射線療法は、新生物組織が正常組織よりも放射線に対して高い感受性を呈する場合にのみ効果があり、しかも放射線療法は、多くの場合、重篤な副作用を引き起こす可能性がある。ホルモン療法は、有効でありうるが単一の作用因子として施されることはほとんどなく、多くの場合、他の治療により癌細胞の大部分を除去した後、癌の再発を予防または遅延すべく、用いられる。生物学的療法/免疫療法は、数が限られており、しかも皮疹もしくは腫脹、インフルエンザ様症候(たとえば、発熱、悪寒、および倦怠感)、消化管異常、またはアレルギー反応のような副作用を生じる可能性もある。

20

30

【0010】

化学療法に関しては、癌の治療に利用可能なさまざまな化学療法剤が存在する。癌化学療法剤のほとんど大部分は、デオキシリボヌクレオチド三リン酸前駆体の生合成を阻害してDNA複製および付随する細胞分裂を妨害することにより直接的または間接的のいずれかでDNA合成を阻害することによって作用する(たとえば、Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eighth Ed. (Pergamom Press, New York, 1990)を参照されたい)。アルキル化剤(たとえば、ニトロソウレア)、抗代謝剤(たとえば、メトトレキセートおよびヒドロキシウレア)、ならびに他の作用剤(たとえば、エトポシド、カンパテシン(camptothecin)、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノルビシンなど)をはじめとするこれらの作用剤は、必ずしも細胞周期特異的であるとはかぎらないが、DNA複製に及ぼすそれらの作用に起因してS期の細胞を死滅させる。他の作用剤、とくに、コルヒチンおよびビンカアルカロイド(たとえば、ビンブラスチンやビンクリスチン)は、微小管集合を妨害して有糸分裂停止を引き起こす。化学療法プロトコールは、一般的には、治療の効力を増大させるために化学療法剤の併用投与を必要とする。

40

【0011】

さまざまな化学療法剤が利用可能であるにもかかわらず、化学療法は、多くの欠点を有する(たとえば、Stockdale, 1998, "Principles Of Cancer Patient Management" in Sci

50

entific American Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10を参照されたい)。ほとんどすべての化学療法剤は有毒であり、化学療法は、重度の悪心、骨髄抑制、免疫抑制などを含めて、顕著でかつ多くの場合危険な副作用を引き起こす。さらに、化学療法剤の併用投与を行った場合でさえも、多くの腫瘍細胞は、化学療法剤に対して耐性であるかまたは耐性を獲得する。實際上、治療プロトコールに使用した特定の化学療法剤に対して耐性であるそれらの細胞は、他の薬剤に対しても、さらには特定の治療に使用した薬剤の作用機序と異なる機序により作用する作用剤に対しても、耐性であることが判明する場合が多く、この現象は、多面発現薬剤耐性または多剤耐性と呼ばれる。したがって、薬剤耐性に起因して、多くの癌は、標準的な化学療法処置プロトコールに対して治療抵抗性であることが判明している。

10

【0012】

とりわけ、手術、放射線療法、化学療法、およびホルモン療法のような標準的な癌治療に対して治療抵抗性であることが判明している癌を治療するために、代替的な癌治療の必要性はきわめて大きい。さらに、ただ1つの方法で癌が治療されることは珍しい。したがって、癌を治療するための新しい治療剤の開発および癌を治療するための新しいより効果のある療法の併用が必要とされている。

【0013】

また、従来の療法に伴う毒性および/または副作用を低減または回避しつつ癌患者を治療する癌化学療法剤または治療計画が明らかに必要とされている。

【0014】

本願の第2節でいかなる参考文献が引用また特定されていようとも、そのような参考文献は本願の先行技術であると解釈すべきものではない。

20

【発明の開示】

【0015】

3. 発明の概要

本発明は、JNKの阻害剤が、従来的および実験的な化学療法、ホルモン療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、生物学的療法/免疫療法、ならびに放射線療法をはじめとする他の癌療法に対して、その効力の強化およびそれとの相乗作用を示し、その有効性を増強し、その耐性を改善し、かつ/またはそれにより生じる副作用を低減させるという認識に部分的に依拠する。したがって、本発明は、現用の単一因子療法または現用の併用療法レジメンよりも良好な治療プロファイルを提供する治療レジメンまたはプロトコールを包含する。本発明に包含されるのは、相加的効力または相加的治療効果を有する併用療法である。本発明はまた、治療効力が相加的効力よりも大きい相乗的併用をも包含する。好ましくは、さらに、そのような併用により、望ましくないまたは有害な作用が低減または回避される。特定の実施形態では、本発明により包含される併用療法は、JNK阻害剤または任意の他の癌療法のいずれかを単独で適用したときよりも改良された全体的療法を提供する。本発明を用いれば、特定の実施形態では、既存のまたは実験的な癌療法の用量を減少させることができるかまたはより少ない頻度で適用することができるので、患者のコンプライアンスが向上し、療法が改善され、望ましくないまたは有害な作用が低減される。

30

【0016】

一実施形態では、JNKの阻害剤は、JNK活性を直接阻害することができる小有機分子である。他の実施形態では、JNKの阻害剤は、JNKまたはJNK経路の他の成分に免疫特異的に結合することによりJNK活性を阻害する抗体またはその断片である。

40

【0017】

したがって、本発明は、患者の癌を予防、治療、または管理するようにデザインされた医薬組成物ならびに予防的および治療的レジメンに関する。これらは、JNK阻害剤の投与以外の1つ以上の他の癌療法と併用してJNKの1種以上の阻害剤を投与することを含む。特定的には、本発明は、患者の癌を予防、治療、または管理する方法を提供する。この方法は、該患者に、治療上または予防上有効な1種以上のJNK阻害剤を、JNK阻害剤の投与以外の治療上または予防上有効な量の1つ以上の化学療法、ホルモン療法、骨髄移植、幹細胞

50

補充療法、生物学的療法/免疫療法、および/または放射線療法の適用と併用して、投与することを含む。また、そのような方法は、1種以上のJNK阻害剤を、手術と併用して、単独で、またはJNK阻害剤の投与以外の1つ以上の化学療法、ホルモン療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、生物学的療法/免疫療法、および/もしくは放射線療法の適用と併用して、投与することを含みうると考えられる。特定の実施形態では、JNKの阻害剤および他の癌療法の適用は、治療的もしくは予防的なレジメンまたはプロトコールである。そのような方法およびレジメンは、1つ以上の他の癌療法と共に、JNKの阻害剤の併行的、逐次的、同調的、または交互的/反復的な投与を包含しうる。

【0018】

本発明は、癌を治療または予防する方法を目的とする。この方法は、その必要のある患者(本明細書では「患者」と記す)に、典型的には温血動物(ヒトを含む)に、有効量のJNK阻害剤を、1種以上の抗癌剤もしくは放射線療法またはその両方と併用して、投与することにより行われる。投与前に、典型的には、有効投与量の1種以上のそのような化合物と、1種(またはそれ以上)の製薬上許容される担体とを含有する医薬組成物として、本発明の1種以上の化合物を製剤化する。本発明の化合物またはそれを含有する医薬組成物により治療しうる症状には、癌が含まれる。

10

【0019】

一実施形態では、JNK阻害剤は、2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オンである。他の実施形態では、JNK阻害剤は、3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(2H-(1,2,4)トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾールである。他の実施形態では、JNK阻害剤は、3-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-シクロヘキサ-1,5-ジエニル)-5-(2H-(1,2,4)トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾールである。

20

【0020】

本発明のこれらのおよび他の態様は、以下の詳細な説明を参照すれば明らかになる。その目的で、本発明の種々の態様をより具体的に示すべく、特定の特許および他の文献を本明細書に引用する。これらの各文献は、結果として、その全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0021】

3.1. 図面の簡単な説明

(下記の「図面の簡単な説明」の項を参照されたい)

30

3.2 定義

本明細書中で使用される用語は、以下の意味を有する。

【0022】

「アルキル」とは、1~10個の炭素原子を有する飽和直鎖状または分枝状非環状炭化水素を意味する。

【0023】

代表的な飽和直鎖状アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニル、および-n-デシルが挙げられ；一方、飽和分枝状アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、3,3-ジエチルヘキシルなどが挙げられる。

40

【0024】

50

「アルケニル基」とは、2～10個の炭素原子を有しかつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分枝状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖状および分枝状($C_2 \sim C_{10}$)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニル、-1-ノネニル、-2-ノネニル、-3-ノネニル、-1-デセニル、-2-デセニル、-3-デセニルなどが挙げられる。アルケニル基は、置換されていなくても置換されていてもよい。

【0025】

「アルキニル基」とは、2～10個の炭素原子を有しかつ少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖状または分枝状非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖状および分枝状($C_2 \sim C_{10}$)アルキニルとしては、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニル、-4-ペンチニル、-1-ヘキシニル、-2-ヘキシニル、-5-ヘキシニル、-1-ヘプチニル、-2-ヘプチニル、-6-ヘプチニル、-1-オクチニル、-2-オクチニル、-7-オクチニル、-1-ノニニル、-2-ノニニル、-8-ノニニル、-1-デシニル、-2-デシニル、-9-デシニルなどが挙げられる。アルキニル基は、置換されていなくても置換されていてもよい。

10

【0026】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【0027】

「ケト」とは、カルボニル基(すなわち、 $C=O$)を意味する。

20

【0028】

「アシルオキシ」とは、-OC(O)アルキル基(ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、-OC(O)CH₃、-OC(O)CH₂CH₃、-OC(O)(CH₂)₂CH₃、-OC(O)(CH₂)₃CH₃、-OC(O)(CH₂)₄CH₃、-OC(O)(CH₂)₅CH₃などが挙げられる。

【0029】

「アルコキシ」とは、-O-(アルキル)(ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃、-O(CH₂)₅CH₃などが挙げられる。

【0030】

「アルコキシアルコキシ」とは、-O-(アルキル)-O-(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したアルキル基である)を意味し、-OCH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₂CH₃などが挙げられる。

30

【0031】

「アルコキシカルボニル」とは、-C(=O)O-(アルキル)(ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、-C(=O)O-CH₃、-C(=O)O-CH₂CH₃、-C(=O)O-(CH₂)₂CH₃、-C(=O)O-(CH₂)₃CH₃、-C(=O)O-(CH₂)₄CH₃、-C(=O)O-(CH₂)₅CH₃などが挙げられる。

【0032】

「アルコキシカルボニルアルキル」とは、-(アルキル)-C(=O)O-(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したとおりである)を意味し、-CH₂-C(=O)O-CH₃、-CH₂-C(=O)O-CH₂CH₃、-CH₂-C(=O)O-(CH₂)₂CH₃、-CH₂-C(=O)O-(CH₂)₃CH₃、-CH₂-C(=O)O-(CH₂)₄CH₃、-CH₂-C(=O)O-(CH₂)₅CH₃などが挙げられる。

40

【0033】

「アルコキシアルキル」とは、-(アルキル)-O-(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したアルキル基である)を意味し、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃などが挙げられる。

【0034】

「アリール」とは、5～10個の環原子を含有する炭素環式芳香族基を意味する。代表例としては、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、ピリジニル、およびナフチル、さらには5,6,7,8-テトラヒドロナフチルをはじめとする

50

ベンゾ縮合炭素環部分が挙げられるが、これらに限定されるものではない。炭素環式芳香族基は、置換されていなくても置換されていてもよい。一実施形態では、炭素環式芳香族基は、フェニル基である。

【0035】

「アリールオキシ」とは、-O-アリール基(ここで、アリールは、先に定義したとおりである)を意味する。アリールオキシ基は、置換されていなくても置換されていてもよい。一実施形態では、アリールオキシ基のアリール環は、フェニル基である。

【0036】

「アリールアルキル」とは、-(アルキル)-(アリール)(ここで、アルキルおよびアリールは、先に定義したとおりである)を意味し、-(CH₂)フェニル、-(CH₂)₂フェニル、-(CH₂)₃フェニル、-CH(フェニル)₂、-CH(フェニル)₃、-(CH₂)トリル、-(CH₂)アントラセニル、-(CH₂)フルオレニル、-(CH₂)インデニル、-(CH₂)アズレニル、-(CH₂)ピリジニル、-(CH₂)ナフチルなどが挙げられる。

【0037】

「アリールアルキルオキシ」とは、-O-(アルキル)-(アリール)(ここで、アルキルおよびアリールは、先に定義したとおりである)を意味し、-O-(CH₂)₂フェニル、-O-(CH₂)₃フェニル、-OCH(フェニル)₂、-OCH(フェニル)₃、-O-(CH₂)トリル、-O-(CH₂)アントラセニル、-O-(CH₂)フルオレニル、-O-(CH₂)インデニル、-O-(CH₂)アズレニル、-O-(CH₂)ピリジニル、-O-(CH₂)ナフチルなどが挙げられる。

【0038】

「アリールオキシアルキル」とは、-(アルキル)-O-(アリール)(ここで、アルキルおよびアリールは、先に定義したとおりである)を意味し、-CH₂O-(フェニル)、-(CH₂)₂-O-フェニル、-(CH₂)₃-O-フェニル、-(CH₂)-O-トリル、-(CH₂)-O-アントラセニル、-(CH₂)-O-フルオレニル、-(CH₂)-O-インデニル、-(CH₂)-O-アズレニル、-(CH₂)-O-ピリジニル、-(CH₂)-O-ナフチルなどが挙げられる。

【0039】

「シクロアルキル」とは、炭素原子および水素原子を有しかつ炭素-炭素多重結合を有しない単環式または多環式飽和環を意味する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルをはじめとする(C₃~C₇)シクロアルキル基、ならびに飽和環式および二環式テルペンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。シクロアルキル基は、置換されていなくても置換されていてもよい。一実施形態では、シクロアルキル基は、単環式の環または二環式の環である。

【0040】

「シクロアルキルオキシ」とは、-O-(シクロアルキル)(ここで、シクロアルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、-O-シクロプロピル、-O-シクロブチル、-O-シクロペンチル、-O-シクロヘキシル、-O-シクロヘプチルなどが挙げられる。

【0041】

「シクロアルキルアルキルオキシ」とは、-O-(アルキル)-(シクロアルキル)(ここで、シクロアルキルおよびアルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、-O-CH₂-シクロプロピル、-O-(CH₂)₂-シクロプロピル、-O-(CH₂)₃-シクロプロピル、-O-(CH₂)₄-シクロプロピル、O-CH₂-シクロブチル、O-CH₂-シクロペンチル、O-CH₂-シクロヘキシル、O-CH₂-シクロヘプチルなどが挙げられる。

【0042】

「アミノアルコキシ」とは、-OCH₂-NH₂、-O-(CH₂)₂-NH₂、-O-(CH₂)₃-NH₂、-O-(CH₂)₄-NH₂、-O-(CH₂)₅-NH₂などのような-O-(アルキル)-NH₂(ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味する。

【0043】

「モノ-アルキルアミノ」とは、-NHC₃、-NHCH₂CH₃、-NH(CH₂)₂CH₃、-NH(CH₂)₃CH₃、-NH(CH₂)₄CH₃、-NH(CH₂)₅CH₃などのような-NH(アルキル)(ここで、アルキルは、先に定義し

たとおりである)を意味する。

【0044】

「ジ-アルキルアミノ」とは、-N(アルキル)(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したアルキル基である)を意味し、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)などが挙げられる。

【0045】

「モノ-アルキルアミノアルコキシ」とは、-O-(アルキル)-NH(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したアルキル基である)を意味し、-O-(CH₂)-NHCH₃、-O-(CH₂)-NHCH₂CH₃、-O-(CH₂)-NH(CH₂)₂CH₃、-O-(CH₂)-NH(CH₂)₃CH₃、-O-(CH₂)-NH(CH₂)₄CH₃、-O-(CH₂)-NH(CH₂)₅CH₃、-O-(CH₂)₂-NHCH₃などが挙げられる。

10

【0046】

「ジ-アルキルアミノアルコキシ」とは、-O-(アルキル)N(アルキル)(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したアルキル基である)を意味し、-O-(CH₂)-N(CH₃)₂、-O-(CH₂)-N(CH₂CH₃)₂、-O-(CH₂)-N((CH₂)₂CH₃)₂、-O-(CH₂)-N(CH₃)(CH₂CH₃)などが挙げられる。

【0047】

「アリールアミノ」とは、-NH(アリール)(ここで、アリールは、先に定義したとおりである)を意味し、-NH(フェニル)、-NH(トリル)、-NH(アントラセニル)、-NH(フルオレニル)、-NH(インデニル)、-NH(アズレニル)、-NH(ピリジニル)、-NH(ナフチル)などが挙げられる。

20

【0048】

「アリールアルキルアミノ」とは、-NH-(アルキル)-(アリール)(ここで、アルキルおよびアリールは、先に定義したとおりである)を意味し、-NH-CH₂-(フェニル)、-NH-CH₂-(トリル)、-NH-CH₂-(アントラセニル)、-NH-CH₂-(フルオレニル)、-NH-CH₂-(インデニル)、-NH-CH₂-(アズレニル)、-NH-CH₂-(ピリジニル)、-NH-CH₂-(ナフチル)、-NH-(CH₂)₂-(フェニル)などが挙げられる。

【0049】

「アルキルアミノ」とは、先に定義したモノ-アルキルアミノまたはジ-アルキルアミノを意味する。

【0050】

「シクロアルキルアミノ」とは、-NH-(シクロアルキル)(ここで、シクロアルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、-NH-シクロプロピル、-NH-シクロブチル、-NH-シクロペンチル、-NH-シクロヘキシル、-NH-シクロヘプチルなどが挙げられる。

30

【0051】

「カルボキシル」および「カルボキシ」とは、-COOHを意味する。

【0052】

「シクロアルキルアルキルアミノ」とは、-NH-(アルキル)-(シクロアルキル)(ここで、アルキルおよびシクロアルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、-NH-CH₂-シクロプロピル、-NH-CH₂-シクロブチル、-NH-CH₂-シクロペンチル、-NH-CH₂-シクロヘキシル、-NH-CH₂-シクロヘプチル、-NH-(CH₂)₂-シクロプロピルなどが挙げられる。

40

【0053】

「アミノアルキル」とは、-(アルキル)-NH₂(ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、CH₂-NH₂、-(CH₂)₂-NH₂、-(CH₂)₃-NH₂、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₅-NH₂などが挙げられる。

【0054】

「モノ-アルキルアミノアルキル」とは、-(アルキル)-NH(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したアルキル基である)を意味し、-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-NHCH₂CH₃、-CH₂-NH(CH₂)₂CH₃、-CH₂-NH(CH₂)₃CH₃、-CH₂-NH(CH₂)₄CH₃、-CH₂-NH(CH₂)₅CH₃、-(CH₂)₂-NH-CH₃などが挙げられる。

【0055】

50

「ジ-アルキルアミノアルキル」とは、-(アルキル)-N(アルキル)(アルキル)(ここで、各アルキルは、独立して、先に定義したアルキル基である)を意味し、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ などが挙げられる。

【0056】

「ヘテロアリール」とは、5～10員であり、かつ窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有し、かつ少なくとも1個の炭素原子を含有する芳香族ヘテロ環を意味し、単環式および二環式環系の両方が包含される。代表的なヘテロアリールは、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ピリミジニル、オキセタニル、アゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、チエタニル、およびオキサゾリルである。

【0057】

「ヘテロアリールアルキル」とは、-(アルキル)-(ヘテロアリール)(ここで、アルキルおよびヘテロアリールは、先に定義したとおりである)を意味し、 $-\text{CH}_2$ -トリアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -テトラゾリル、 $-\text{CH}_2$ -オキサジアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ピリジル、 $-\text{CH}_2$ -フリル、 $-\text{CH}_2$ -ベンゾフラニル、 $-\text{CH}_2$ -チオフェニル、 $-\text{CH}_2$ -ベンゾチオフェニル、 $-\text{CH}_2$ -キノリニル、 $-\text{CH}_2$ -ピロリル、 $-\text{CH}_2$ -インドリル、 $-\text{CH}_2$ -オキサゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ベンゾオキサゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イミダゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ベンゾイミダゾリル、 $-\text{CH}_2$ -チアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ベンゾチアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イソオキサゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ピラゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イソチアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ピリダジニル、 $-\text{CH}_2$ -ピリミジニル、 $-\text{CH}_2$ -ピラジニル、 $-\text{CH}_2$ -トリアジニル、 $-\text{CH}_2$ -シンノリニル、 $-\text{CH}_2$ -フタラジニル、 $-\text{CH}_2$ -キナゾリニル、 $-\text{CH}_2$ -ピリミジニル、 $-\text{CH}_2$ -オキセタニル、 $-\text{CH}_2$ -アゼピニル、 $-\text{CH}_2$ -ピペラジニル、 $-\text{CH}_2$ -モルホリニル、 $-\text{CH}_2$ -ジオキサニル、 $-\text{CH}_2$ -チエタニル、 $-\text{CH}_2$ -オキサゾリル、 $-(\text{CH}_2)_2$ -トリアゾリルなどが挙げられる。

【0058】

「ヘテロ環(heterocycle)」とは、飽和、不飽和のいずれかであり、かつ窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有し、かつ窒素および硫黄のヘテロ原子が、場合により酸化されていてもよく、かつ窒素ヘテロ原子が、場合により四級化されていてもよい、5～7員単環式または7～10員二環式ヘテロ環を意味し、以上のヘテロ環のいずれかがベンゼン環に縮合された二環式環が包含される。ヘテロ環は、任意のヘテロ原子または炭素原子を介して結合しうる。ヘテロ環としては、先に定義したヘテロアリールが挙げられる。代表的なヘテロ環としては、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【0059】

「フェニルに縮合したヘテロ環」とは、フェニル環の2個の隣接した炭素原子でフェニル環に結合されたヘテロ環(ここで、ヘテロ環は、先に定義したとおりである)を意味する。

【0060】

「ヘテロシクロアルキル」とは、-(アルキル)-(ヘテロ環)(ここで、アルキルおよびヘテロ環は、先に定義したとおりである)を意味し、 $-\text{CH}_2$ -モルホリニル、 $-\text{CH}_2$ -ピロリジノニル、 $-\text{CH}_2$ -ピロリジニル、 $-\text{CH}_2$ -ピペリジニル、 $-\text{CH}_2$ -ヒダントイニル、 $-\text{CH}_2$ -バレロラクタミル、 $-\text{CH}_2$ -オキシラニル、 $-\text{CH}_2$ -オキセタニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロフラニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロピラニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロピリジニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロピリミジニル(t

etrahydroprimidinyll)、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロチオフェニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロチオピラニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロピリミジニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロチオフェニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【0061】

本明細書中で使用される「置換(された)」という用語は、置換対象部分の少なくとも1個の水素原子が置換基で置き換えられている上記の基(すなわち、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、およびヘテロシクロアルキル)のいずれかを意味する。一実施形態では、置換対象の基の各炭素原子が、2個以下の置換基で置換される。他の実施形態では、置換対象の基の各炭素原子が、1個以下の置換基で置換される。ケト置換基の場合、2個の水素原子が、二重結合を介して炭素に結合される酸素で置き換えられる。置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、一置換もしくは二置換アミノアルキル、アルキルオキシアリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、または式 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}_a$ で示される基が挙げられる。ここで、Yは、アルカンジイルもしくは直接結合であり、Zは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_b)-$ 、もしくは直接結合であり、ここで、 R_a および R_b は、同一であるかもしくは異なっており、独立して、水素、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、もしくはヘテロ環アルキル(heterocyclealkyl)であり、または R_a および R_b は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、ヘテロ環を形成する。

【0062】

「ハロアルキル」とは、1個以上の水素原子がハロゲン(ハロゲンは、先に定義したとおりである)で置き換えられたアルキル(ここで、アルキルは、先のように定義される)を意味し、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CHI}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Cl}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$ などが挙げられる。

「ヒドロキシアリール」とは、1個以上の水素原子がヒドロキシで置き換えられたアルキル(ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ などが挙げられる。

【0063】

「ヒドロキシ」とは、 $-\text{OH}$ を意味する。

【0064】

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

【0065】

「スルホニルアルキル」とは、 $-\text{SO}_2-(\text{アルキル})$ (ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ などが挙げられる。

【0066】

「スルフィニルアルキル」とは、 $-\text{SO}-(\text{アルキル})$ (ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、 $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ などが挙げられる。

【0067】

「チオアルキル」とは、 $-\text{S}-(\text{アルキル})$ (ここで、アルキルは、先に定義したとおりである)を意味し、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ などが挙げられる。

【0068】

JNK阻害剤に関連して使用されるとき「有効量」とは、心臓血管または腎臓の疾患を治療または予防するのに有用なJNK阻害剤の量である。

【0069】

10

20

30

40

50

他の活性作用剤に関連して使用されるとき「有効量」とは、その治療的または予防的効果を提供するのに有用な当該他の活性作用剤の量である。

【0070】

本明細書中で使用する場合、「製薬上許容される塩(複数種も可)」という用語は、無機の酸および塩基ならびに有機の酸および塩基を含めて製薬上許容される無毒の酸または塩基から調製される塩を意味する。本発明の化合物に好適な製薬上許容される塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛から生成される金属塩、またはリシン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、およびプロカインから生成される有機塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好適な無毒の酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、およびp-トルエンスルホン酸のような無機および有機の酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。特定の無毒の酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、およびメタンスルホン酸が挙げられる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩およびメシル酸塩が挙げられる。その他のものについても当技術分野で周知であり、たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)またはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照されたい。

【0071】

本明細書中で使用する場合、別段の指示がないかぎり、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下(in vitroまたはin vivo)で加水分解、酸化、またはそれ以外の反応を起こしてJNK阻害剤を提供しうる化合物を意味する。プロドラッグの例としては、生加水分解性(biohydrolyzable)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が挙げられるが、これらに限定されるものではない。一実施形態では、プロドラッグは、JNK阻害剤のカルボン酸基の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、エステル化により都合よく生成される。プロドラッグは、典型的には、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)およびDesign and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf)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。

【0072】

種々のJNK阻害剤は、1つ以上のキラル中心を含有することができ、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することができる。本発明は、エナンチオマーの使用、さらにはそれらの形態の混合物の使用を包含する。たとえば、JNK阻害剤のエナンチオマーもしくはラセミ体またはそれらの混合物を本発明の方法で使用する

【0073】

「JNKのモジュレーション」または「JNKをモジュレートすることにより」という表現は、Jun N末端キナーゼ(JNK)として知られるタンパク質ならびにJNK 1、JNK 2、およびJNK 3遺伝子により発現されるそのすべてのアイソフォームの阻害または活性化、好ましくは阻害、を意味する(Hibi M., Lin A., Smeal T., Minden A., Karin M. Genes Dev. 7:2135-2148, 1993; Mohit A.A., Martin M.H., and Miller C.A. Neuron 14:67-78, 1995; Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770, 1996)。JNKのモジュレーションは、mRNAレベル、タンパク質レベル、およびキナーゼ活性レベルで達成することができる。

10

20

30

40

50

【0074】

「JNK」とは、JNK 1、JNK 2、およびJNK 3遺伝子により発現されるタンパク質およびそのすべてのアイソフォームを意味する(Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J 15:2760-2770, 1996)。

【0075】

「JNK阻害剤」または「JNKの阻害剤」とは、JNKによるc-Jun基質または他の基質のリン酸化をブロック、低減、もしくは遅延するか、または細胞中に存在するJNKの量を低減する任意の分子を意味する。阻害は、直接的または間接的のいずれであってもよいが、好ましくは、阻害は、直接的である。JNKの阻害剤としては、ペプチド、タンパク質、核酸、ポリペプチド、およびオリゴヌクレオチドのいずれでもない小有機分子(好ましくは、1000未満の分子量を有する)；またはJNKもしくはJNK経路の他の成分に免疫特異的に結合する抗体もしくはその断片が挙げられる。特定の実施形態では、JNKまたはJNK経路の他の成分の阻害剤は、上流または下流のいずれかを阻害することができる。一実施形態では、JNK阻害剤とは、JNKの活性をin vitroまたはin vivoで阻害することのできる化合物を意味する。JNK阻害剤は、製薬上許容される塩、遊離塩基、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接物、またはそれらのプロドラッグの形態をとりうる。そのような阻害活性は、当技術分野で周知のアッセイまたは動物モデルにより決定することができる。一実施形態では、JNK阻害剤は、構造(I)~(XX)で示される化合物である。

10

【0076】

「JNK経路」とは、JNKの活性に直接的または間接的影響を及ぼす任意の生体分子を意味する。

20

【0077】

「直接的阻害」とは、JNK阻害剤がJNKと直接的に相互作用することを意味する。

【0078】

「間接的阻害」とは、JNK以外のJNK経路の成分と相互作用することにより、JNK阻害剤がJNK活性をブロック、低減、または遅延することを意味する。

【0079】

本明細書中で使用する場合、「治療上有効な量」とは、原発性、局所性、または転移性の癌組織を、破壊、改変、抑制、または除去するのに十分な治療剤の量を意味する。治療上有効な量とは、癌の拡大を遅延または最小化するのに十分な治療剤の量を意味する。また、治療上有効な量とは、癌の治療または管理において治療上の利点を提供する治療剤の量をも意味する。さらに、本発明の治療剤に関して、治療上有効な量とは、治療対象の疾患に関連づけられる症候の改善を含めて癌の治療または管理において治療上の利点を提供する単独使用時または他の療法との併用時の治療剤の量を意味する。JNKの阻害剤の量に関連して用いられる場合、この用語は、全体的療法を改善するか、望ましくない作用を低減もしくは回避するか、または他の治療剤の治療効力もしくはそれとの相乗効果を増強する量を包含する。

30

【0080】

本明細書中で使用する場合、「予防上有効な量」とは、癌の再発または拡大を予防できるようにするのに十分な予防剤の量を意味する。予防上有効な量とは、癌に罹患しやすい患者または発癌物質に既に冒された患者(ただし、これらに限定されるものではない)をはじめとする患者において癌の再発もしくは拡大または癌の発生もしくは転移を予防するのに十分な予防剤の量を意味する。また、予防上有効な量とは、癌の予防において予防上の利点を提供する予防剤の量をも意味する。さらに、本発明の予防剤に関して、予防上有効な量とは、癌の予防において予防上の利点を提供する単独使用時または他の作用剤との併用時の予防剤の量を意味する。JNKの阻害剤の量に関連して用いられる場合、この用語は、全体的予防を改善するか、あるいは他の予防剤もしくは治療剤の予防的効力またはそれらとの相乗効果を増強する量を包含する。

40

【0081】

50

本明細書中で使用する場合、「複数の療法」および「療法」という用語は、癌の予防、治療、または管理で使用するのことができる任意のプロトコール(複数も可)、方法(複数も可)、または作用剤(複数種も可)を意味する。特定の実施形態では、「療法」および「複数の療法」という用語は、癌化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法、および/または当技術分野の熟練腫瘍医に知られる癌の治療に有用な他の療法を意味する。

【0082】

本明細書中で使用する場合、「治療的プロトコール」とは、1種以上の治療剤のタイミングおよび投与のレジメンを意味する。

【0083】

本明細書中で使用する場合、「予防的プロトコール」とは、1種以上の予防剤のタイミングおよび投与のレジメンを意味する。

10

【0084】

本明細書中で使用する場合、「プロトコール」には、投与スケジュールおよび投与レジメンが含まれる。

【0085】

本明細書におけるプロトコールは、使用方法である。

【0086】

本明細書中で使用する場合、「併用して」とは、疾患もしくは障害に対する1種以上の予防剤および/または治療剤の使用を意味する。

【0087】

20

本明細書中で使用する場合、「非応答性/治療抵抗性」という表現は、化学療法、放射線療法、手術、ホルモン療法、および/または生物学的療法/免疫療法のような現在利用可能な癌療法で治療される患者について、療法が、患者を治療するのに臨床的に適切でないため、これらの患者が追加の効果的な療法を必要とする場合に、たとえば、療法に感受性がない場合に、記述するために使用される。また、療法に应答するが、副作用、病気の再発、耐性の獲得などを抱えた患者を、この表現により記述することもできる。種々の実施形態では、「非応答性/治療抵抗性」とは、癌細胞の少なくともいくらかの有意部分が死滅しないかまたはそれらの細胞分裂が停止しないことを意味する。癌細胞が「非応答性/治療抵抗性」であるかの決定は、そのような状況において当技術分野で容認されている「治療抵抗性」の意味を用いて、癌細胞に対する治療の有効性をアッセイするための当技術分野で公知の任意の方法により、*in vivo*または*in vitro*で行うことができる。種々の実施形態では、癌細胞の数が有意に減少しないかまたは増大する癌は、「非応答性/治療抵抗性」である。

30

【0088】

本明細書中で使用する場合、「低耐性」という表現は、患者が治療による副作用を抱えているため、患者が療法の恩恵を受けられない状態および/または有害作用が原因で療法を継続しない状態を意味する。

【0089】

本明細書中で使用する場合、「患者」という用語は、動物(たとえば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、またはモルモット)を意味し、一実施形態では、非霊長類や霊長類などの哺乳動物(たとえば、サル、ヒヒ、チンパンジー、およびヒト)を意味し、他の実施形態では、ヒトを意味する。特定の実施形態では、患者は、乳児、子供、青年、または成人である。

40

【0090】

「補助的」という用語は、「併用」または「組合せ」と同義的に使用される。そのような用語はまた、2種以上の治療剤または予防剤が当該疾患の治療または予防に影響を及ぼす場合にも使用される。

【0091】

本明細書中で使用する場合、「効力を強化する(高める)」という用語は、その一般的なまたは承認された用量で治療剤の効力が改善されることを意味する。

50

【0092】

本明細書中で使用する場合、「副作用(side effects)」という表現には、予防剤または治療剤の望ましくない作用(unwanted effects)および有害作用(adverse effects)が包含される。有害作用は、常に、望ましいものではないが、望ましくない作用は、必ずしも、有害作用であるとは限らない。予防剤または治療剤の有害作用は、有害であるか、不快であるか、または危険を伴う可能性がある。化学療法の副作用としては、胃腸毒性(たとえば、限定されるものではないが、早発性および遅発性の下痢および鼓腸);悪心;嘔吐;食欲不振;白血球減少;貧血;好中球減少;無力症;腹部痙攣;発熱;疼痛;体重減少;脱水症;脱毛;呼吸困難;不眠症;眩暈、粘膜炎、口内乾燥、および腎機能不全または腎不全、さらには便秘、神経および筋肉への影響、腎臓および膀胱への一時的または永久的損傷、インフルエンザ様症候、体液鬱滞、ならびに一時的または永久的不妊症が挙げられるが、これらに限定されるものではない。放射線療法の副作用としては、倦怠感、口内乾燥、および食欲減退が挙げられるが、これらに限定されるものではない。他の副作用としては、胃腸毒性(たとえば、限定されるものではないが、早発性および遅発性の下痢および鼓腸);悪心;嘔吐;食欲不振;白血球減少;貧血;好中球減少;無力症;腹部痙攣;発熱;疼痛;体重減少;脱水症;脱毛;呼吸困難;不眠症;眩暈、粘膜炎、口内乾燥、および腎機能不全が挙げられる。生物学的療法/免疫療法の副作用としては、投与部位の皮疹または腫脹、インフルエンザ様症候(たとえば、発熱、悪寒、および倦怠感)、消化管異常、ならびにアレルギー反応が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ホルモン療法の副作用としては、悪心、妊性異常、抑鬱症、食欲減退、眼の異常、頭痛、および体重変動が挙げられるが、これらに限定されるものではない。患者が一般に経験するさらなる望ましからぬ作用は、多数あり、当技術分野で公知である。多くは、Physicians' Desk Reference (56th ed., 2002)に記載されている。

【0093】

本明細書中で使用する場合、「管理する」、「管理している」、および「管理」という用語は、病気の治癒に至らない予防剤または治療剤から患者が受ける有益な作用を意味する。特定の実施形態では、疾患の進行または悪化を予防するように疾患を「管理」すべく、1種以上の予防剤または治療剤を患者に投与する。

【0094】

本明細書中で使用する場合、「予防する」、「予防している」、および「予防」という用語は、予防剤または治療剤の投与の結果として、患者における原発性癌もしくは転移の再発、拡張、または発生が予防されることを意味する。

【0095】

本明細書中で使用する場合、「治療する」、「治療している」、および「治療」という用語は、1種以上の予防剤または治療剤の投与の結果として、原発性、局所性、または転移性の癌組織の根絶、除去、改変、または抑制が行われることを意味する。特定の実施形態では、そのような用語は、そのような疾患を有する患者への1種以上の予防剤または治療剤の投与の結果として、癌の拡張が最小化または遅延されることを意味する。

【0096】

4. 発明の詳細な説明

先に述べたように、本発明は、癌を治療、予防、または管理するのに有用な方法を目的とする。この方法は、その必要のある患者に、1種以上の抗癌剤および/または放射線療法と併用して1種以上のJNK阻害剤を投与することにより行われる。本発明の代表的なJNK阻害剤としては、インダゾール類、アニリノピリミジン類、イソチアゾロアントロン類、イソオキサゾロアントロン類、イソインドロアントロン類、ピラゾロアントロン類、およびそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0097】

特定の実施形態では、JNKの阻害剤は、JNKの活性を低下させる。他の実施形態では、JNKの阻害剤は、細胞中に存在するJNKの量を減少させる。他の実施形態では、JNKの阻害剤は、細胞において、JNK mRNAまたはJNK経路の他の成分のmRNAの量を減少させる。

【0098】

一実施形態では、JNKの阻害剤は、JNK活性またはJNK経路の他の成分を阻害することのできる小有機分子である。他の実施形態では、JNKの阻害剤は、JNKまたはJNK経路の他の成分に免疫特異的に結合する抗体またはそのフラグメントである。他の実施形態では、JNK阻害剤は、JNKまたはJNK経路の他の成分のDNA転写または複製を阻害する三本鎖DNAである。他の実施形態では、JNKまたはJNK経路の他の成分は、ウイルス療法を介して阻害される。他の実施形態では、JNKまたはJNK経路の他の成分の阻害剤は、ドミナントネガティブJNK(DN-JNK)である。特定の実施形態では、JNKの阻害剤は、JNKの上流または下流のいずれかを阻害することができる。

【0099】

10

好ましい実施形態では、本発明は、癌を治療、予防、または管理すべくアポトーシス誘発剤のような化学療法剤と併用されるJNK阻害剤の使用を包含する。さらなる実施形態では、化学療法剤としては、パクリタキセル、イリノテカン、カンプトテシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、シスプラチナム、カルボプラチン、メトトレキサート、トリメトレキサート、EribixTM、サリドマイド、任意のSelCidTMまたはIMiDTM化合物、とくに、ActimidTMまたはRevimidTMが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0100】

本発明は、JNKの阻害剤が、現用の標準的および実験的な化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、ならびに放射線療法をはじめとする他の癌療法に対して、その効力の強化およびそれとの相乗作用を示し、その有効性を増強し、その耐性を改善し、かつ/またはそれにより生じる副作用を低減させるという認識に部分的に依拠する。したがって、本発明は、現用の単一因子療法または現用の併用療法レジメンよりも良好な治療プロフィールを提供する治療レジメンまたはプロトコルを包含する。本発明に包含されるのは、相加的効力または相加的治療効果を有する併用療法である。本発明はまた、治療比が相加的比よりも大きい相乗的併用をも包含する。好ましくは、さらに、そのような併用により、望ましくないまたは有害な作用が低減または回避される。特定の実施形態では、本発明により包含される併用療法は、JNKの阻害剤または任意の他の癌療法のいずれかを単独で適用したときよりも改良された全体的療法を提供する。本発明を用いれば、特定の実施形態では、既存のまたは実験的な癌療法の用量を減少させることができるかまたはより少ない頻度で適用することができるので、患者のコンプライアンスが向上し、療法が改善され、望ましくないまたは有害な作用が低減される。一実施形態では、癌は、化学療法または放射線療法のような癌治療に対して耐性である。

【0101】

したがって、本発明は、患者の癌を予防、治療、または管理するようにデザインされた医薬組成物ならびに予防的および治療的レジメンに関する。これらは、JNK阻害剤の投与以外の1つ以上の他の癌療法と併用してJNKの1種以上の阻害剤を投与することを含む。特定的には、本発明は、患者の癌を予防、治療、または管理する方法を提供する。この方法は、該患者に、治療上または予防上有効な1種以上のJNK阻害剤を、JNK阻害剤の投与以外の治療上または予防上有効な量の1つ以上の化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および放射線療法の適用と併用して、投与することを含む。また、そのような方法は、1種以上のJNK阻害剤を、手術と併用して、単独で、またはJNK阻害剤の投与以外の1つ以上の化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および放射線療法の適用と併用して、投与することを含みうると考えられる。特定の実施形態では、JNKの阻害剤および他の癌療法の適用は、治療的もしくは予防的なレジメンまたはプロトコルである。そのような方法およびレジメンは、1つ以上の他の癌療法と共に、JNKの阻害剤の併行的、逐次的、または交互的/反復的な投与を包含する。

【0102】

一実施形態では、JNKの阻害剤は、JNKの阻害剤と同一の機序により機能する他の癌療法と組み合わせて、投与される。他の実施形態では、JNKの阻害剤は、JNKの阻害剤とは異なる

50

る機序により機能する他の癌療法と組み合わせ、投与される。たとえば、限定されるものではないが、癌療法は、アポトーシス誘発剤、細胞傷害剤、抗有糸分裂剤、抗血管形成剤、TNF-アルファのモジュレーター、チューブリン安定化剤、微小管形成阻害剤、トポイソメラーゼ活性剤、抗代謝剤、またはDNA相互作用剤でありうる。他の実施形態では、JNKの阻害剤と組み合わせ適用される癌療法は、遺伝子に基づくものである。他の実施形態では、療法は、ErbixTMのようにJNKの阻害剤でない他の抗体である。

【0103】

他の実施形態では、本発明は、抗癌性ワクチン；または内皮細胞および黒色腫細胞の両方の細胞の表面上に見いだされるRGD指向性接着レセプターEcrと免疫反応する抗体を、1種以上のJNK阻害剤と共に使用することを包含する。同様に、JNK阻害剤は、ビトロネクチン、フィブリノーゲン、またはフォンビルブランド(von Willebrand)因子から構成された内皮下マトリックスに接着する接着レセプターを含有する細胞の能力を阻害するのに有用な抗体と共に使用することができる。したがって、本発明は、血管形成の阻害または他の機能(たとえば、限定されるものではないが、細胞増殖、細胞付着、細胞移動、肉芽組織発生、および/もしくは炎症)の阻害に有用である作用剤と共にJNK阻害剤を使用することを包含する。

10

【0104】

本発明の方法および組成物は、未治療の患者に有用であるだけでなく、現用の標準的および実験的な癌療法(たとえば、限定されるものではないが、化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および放射線療法、ならびに/または手術)に対して部分的にまたは完全に治療抵抗性である患者の治療にも有用である。一実施形態では、本発明の方法および組成物は、現用の化学療法剤に対して治療抵抗性である癌(複数種も可)を有する患者の治療に有用である。他の実施形態では、本発明の方法および組成物は、現用の多剤療法に対して治療抵抗性である癌(複数種も可)を有する患者の治療に有用である。他の実施形態では、本発明の方法および組成物は、タモキシフェンに対して治療抵抗性である癌(複数種も可)を有する患者の治療に有用である。好ましい実施形態では、本発明は、JNK阻害剤の投与を含む療法以外の療法に対して治療抵抗性もしくは非応答性であることが判明したまたはその可能性のある癌を治療または予防するための治療的および予防的方法を提供する。他の好ましい実施形態では、本発明は、JNK阻害剤の投与を含む療法に対して治療抵抗性もしくは非応答性であることが判明したまたはその可能性のある癌を治療または予防するための治療的および予防的方法を提供する。

20

30

【0105】

さらに、本発明の方法によれば、化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および放射線療法の用量をより少量および/またはより少ない頻度で用いて、癌を治療することにより、治療の効力を保持または増強しつつ、現用/従来の作用剤の投与により引き起こされる望ましくないまたは有害な作用の発生率を低減させることが可能になる。本発明の他の実施形態では、JNK阻害剤の用量をより少量および/またはより少ない頻度で用いて、癌の治療および/または予防を行うことができる。

【0106】

特定の実施形態では、本発明は、JNK阻害剤の投与以外の1つ以上の化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および放射線療法と併用して、JNKの阻害剤を投与することを含む、予防的および治療的なレジメンまたはプロトコルを提供する。

40

【0107】

治療方法には、JNK阻害剤の投与以外の1つ以上の化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および放射線療法の適用と併用されるJNK阻害剤の投与と併用して、手術も含まれる場合が考えられる。

【0108】

他の実施形態では、本発明は、1つ以上のホルモン療法だけと併用して、または場合により、JNK阻害剤の投与以外の化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移

50

植、幹細胞補充療法、および放射線療法と併用して、JNKの阻害剤を投与することを含む、予防的および治療的プロトコールを提供する。

【0109】

他の実施形態では、本発明は、1つ以上の生物学的療法/免疫療法だけと併用して、または場合により、JNK阻害剤の投与以外の化学療法、ホルモン療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および放射線療法と併用して、JNKの阻害剤を投与することを含む、予防的および治療的プロトコールを提供する。

【0110】

さらに他の実施形態では、本発明は、1つ以上の放射線療法だけと併用して、または場合により、JNK阻害剤の投与以外の化学療法、ホルモン療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および/または生物学的療法/免疫療法と併用して、JNK阻害剤を投与することを含む、予防的および治療的プロトコールを提供する。

10

【0111】

また、本発明では、手術だけと併用してJNK阻害剤を投与することを含む治療方法も考えられる。

【0112】

特定の実施形態では、本発明は、1種以上の癌化学療法剤(たとえば、限定されるものではないが、ドキソルビシン、エピルビシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、ドセタキセルやパクリタキセルのようなタキサン、ロイコボリン、レバミゾール、イリノテカン、エストラムスチン、エトポシド、ビンブラスチン、ダカルバジン、カルムスチンやロムスチンのようなニトロソウレア、ピンカアルカロイド、白金化合物、シスプラチン、マイトマイシン、ピノレルビン、ゲムシタビン、カルボプラチン、ヘキサメチルメラミン、トポテカン、ErbixTM、サリドマイド、任意のSelCidTMまたはIMiDTM化合物、とくに、ActimidTMおよびRevimidTM)と併用してJNK阻害剤を投与することを含む、予防的および治療的プロトコールを提供する。そのような方法は、場合により、他の癌療法(たとえば、限定されるものではないが、JNK阻害剤の投与以外の放射線療法、生物学的療法、ホルモン療法、および/または手術)の適用をさらに含みうる。

20

【0113】

他の特定の実施形態では、本発明は、1種以上の抗転移剤(たとえば、限定されるものではないが、硫酸化多糖およびスルファミノヘパロサンサルフェート(sulphaminoheparosan ssulphates))と併用してJNK阻害剤を投与することを含む予防的および治療的プロトコールを提供する。

30

【0114】

他の特定の実施形態では、本発明は、1つ以上のタイプの放射線療法(たとえば、外部ビーム放射線療法、放射性同位体(1-125、パラジウム、イリジウム)、ストロンチウム-89のような放射性同位体の組織内移植、胸部放射線療法、腹腔内P-32放射線療法、ならびに/または全腹部および骨盤放射線療法)の適用と併用して、JNK阻害剤を投与することを含む予防的および治療的なレジメンまたはプロトコールを提供する。そのような方法は、場合により、他の癌療法(たとえば、限定されるものではないが、JNK阻害剤の投与以外の化学療法、生物学的療法/免疫療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、ホルモン療法、および/または手術)の適用をさらに含みうる。

40

【0115】

さらに他の特定の実施形態では、本発明は、JNK阻害剤の投与以外の1つ以上の生物学的療法/免疫療法またはホルモン療法(たとえば、ファスロデックス、タモキシフェン、ロイプロリドまたは他のLHRHアゴニスト、非ステロイド系抗アンドロゲン剤(フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド)、ステロイド系抗アンドロゲン剤(酢酸シプロテロン)、抗炎症性ステロイド(デキサメタゾン)、エストロゲン(DES、クロロトリアニセン、エチニルエストラジオール、抱合(conjugated)エストロゲンU.S.P.、DES-ジホスフェート)、アロマターゼ阻害剤(たとえば、Arimidex(登録商標)、アナストロゾール、レトロゾール、およびエキセメスタン)、アミノグルテチミド、ヒドロコルチゾン、フルタミド、プロゲステロ

50

ン、ケトコナゾール、プレドニゾン、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、腫瘍壊死因子-アルファ、および/またはメルファラン)と併用して、JNK阻害剤を投与することを含む予防的および治療的プロトコルを提供する。そのような方法は、場合により、他の癌療法(たとえば、限定されるものではないが、放射線療法、化学療法、骨髄移植、幹細胞補充療法、および/または手術)の適用をさらに含む。

【0116】

本発明は、癌(たとえば、限定されるものではないが、第4.1.1.1節で論述した癌)を予防、治療、または管理する方法を提供する。本発明の方法および組成物により治療する癌の具体例としては、頭、首、眼、口、咽喉、食道、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、精巣、もしくは他の生殖器官、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、および脳または中枢神経系の癌が挙げられるが、これらに限定されるものではない。特定の実施形態では、予防的および/または治療的プロトコルは、乳癌を予防、治療、または管理するようにデザインされる。特定の実施形態では、予防的および/または治療的プロトコルは、結腸癌を予防、治療、または管理するようにデザインされる。また、本発明の予防的および治療的なレジメンまたはプロトコルは、前立腺癌を予防、治療、または管理するようにデザインされる。他の実施形態では、予防的および/または治療的プロトコルは、黒色腫を予防、治療、または管理するようにデザインされる。他の実施形態では、予防的および/または治療的プロトコルは、多発性骨髄腫を予防、治療、または管理するようにデザインされる。他の実施形態では、予防的および/または治療的プロトコルは、肺癌を予防、治療、または管理するようにデザインされる。さらに他の実施形態では、予防的および/または治療的プロトコルは、卵巣癌を予防、治療、または管理するようにデザインされる。

10

20

【0117】

本発明により包含される好ましい実施形態は、既存のおよび実験的な癌療法と併用して補助的療法として1種以上のJNKの阻害剤を送達する方法；1種以上のJNKの阻害剤と1つ以上の既存の癌療法とを適用するための医薬組成物および処方；該医薬組成物を含むキット；ならびに本発明の予防的もしくは治療的プロトコルおよび医薬組成物を用いて癌を治療、予防、および/または管理する方法である。本発明にはまた、他の癌治療に対して治療抵抗性であるかまたは望ましくないもしくは有害な作用が原因で他のそのような治療に耐えられない患者に、1種以上のJNKの阻害剤だけを投与することが包含される。

30

【0118】

4.1 予防/治療方法

本発明は、1種以上のJNKの阻害剤を、癌の治療、予防又は管理に有用な1種以上の他の治療剤と組み合わせて投与することを含む、患者における癌を治療、予防、又は管理するための方法を包含する。特定の実施形態においては、JNKの阻害剤を、癌の治療に有用な1種以上の他の治療剤と同時に、哺乳動物、好ましくはヒトに投与する。用語「同時に」は正確に同時的な予防剤又は治療剤の投与に限定されるものではなく、むしろJNKの阻害剤と他の薬剤を連続的に、かつJNK阻害剤が他の薬剤と一緒にになって働いて、それらを別々に投与した場合よりも増強された利益を提供できるような時間間隔以内に哺乳動物に投与することを意味する。例えば、各予防剤又は治療剤(例えば、化学療法、放射線療法、ホルモン治療もしくは生物学的治療)を、同時に、又は一定時間内の異なる時点で任意の順番に連続的に投与することができるが、しかしながら、同時に投与しない場合、それらを、所望の治療効果もしくは予防効果を提供するように時間的に十分に近接させて投与すべきである。各治療剤を、任意の好適な形態で、任意の好適な経路により、別々に投与することができる。他の実施形態においては、JNK阻害剤を、手術の前、同時に、又は後に投与する。この手術は局在化した腫瘍を完全に除去するか、又は大きい腫瘍のサイズを減少させるのが好ましい。手術を、予防的な手段として、又は疼痛を軽減するために行うこともできる。様々な実施形態においては、予防剤又は治療剤を、1時間未満、約1時間、約1~2時間、約2~3時間、約3~4時間、約4~5時間、約5~6時間、約6~7時間、約7~8時間、約8~9時間、約9~10時間、約10~11時間、約11~12時間、24時間以下又は48時間以下

40

50

の間隔で投与する。好ましい実施形態においては、2種以上の成分を、同じ患者の診察内に投与する。

【0119】

他の実施形態においては、予防剤又は治療剤を、約2~4日、約4~6日、約1週間、約1~2週間、又は2週間以上の間隔で投与する。好ましい実施形態においては、予防剤又は治療剤を、両方の薬剤が依然として活性である時間枠内に投与する。当業者であれば、投与する薬剤の半減期を測定することにより、そのような時間枠を決定することができるであろう。

【0120】

特定の実施形態においては、本発明の予防剤又は治療剤を、周期的に患者に投与する。10
周期的治療は一定の時間間隔での第1の薬剤の投与、次いで一定の時間間隔での第2の薬剤及び/又は第3の薬剤の投与、並びにこの連続投与の反復を含む。周期的治療は1種以上の治療剤に対する耐性の発生を低下させ、治療剤の1つの副作用を回避もしくは軽減し、及び/又は治療の効能を改善することができる。

【0121】

特定の実施形態においては、予防剤又は治療剤を、約3週間未満、2週間毎に約1回、10日毎に約1回又は毎週約1回の周期で投与する。1周期(サイクル)は、周期毎に約90分、周期毎に約1時間、周期毎に約45分に渡る注入による治療剤又は予防剤の投与を含んでもよい。各周期は、少なくとも1週間の休止、少なくとも2週間の休止、少なくとも3週間の休止を含んでもよい。投与する周期数は、約1~12周期、より典型的には約2~10周期、及び20
より典型的には約2~8周期である。

【0122】

他の好ましい実施形態においては、JNK阻害剤を、週に1回又は2週間毎に投与し；化学療法剤を数日間に渡って毎日投与する。他の好ましい実施形態においては、化学療法剤を、数日から数週間に渡って継続的に投与する。さらに他の好ましい実施形態においては、化学療法剤を、数時間から数日の期間で投与する。そのような方法は、化学療法剤を投与しない場合、数週間の休止期間を含むことが意図される。

【0123】

他の好ましい実施形態においては、JNK阻害剤を、週に1回又は2週間毎に投与し；放射線療法を数日間に渡って毎日適用する。他の好ましい実施形態においては、放射線療法を30
、1月から最大8週間あたり3回適用する。さらに他の好ましい実施形態においては、放射線療法を、1週間から最大8週間あたり1日適用する。そのような方法は、放射線療法を適用しない場合、数日又は数週間の休止期間を含むことが意図される。

【0124】

他の好ましい実施形態においては、JNK阻害剤を週に1回又は2週間毎に投与し；ホルモン療法剤を毎日投与し；生物学的治療/免疫療法を週に1回又は2週間毎に適用する。

【0125】

さらに他の実施形態においては、本発明の治療剤及び予防剤を、連続注入又は休止期間の延長なしの頻繁な投与による、規則正しい投与計画で投与する。そのような規則正しい投与は休止期間なしの一定間隔での投与を含んでもよい。典型的には、治療剤、特に細胞傷害剤を低用量で用いる。そのような投与計画は、長期間比較的低用量を絶え間なく毎日投与することを包含する。好ましい実施形態においては、低用量の使用は毒性副作用を最小化し、休止期間を排除することができる。特定の実施形態においては、治療剤及び予防剤を、約24時間~約2日、~約1週間、~約2週間、~約3週間、~約1ヶ月、~約2ヶ月、~約3ヶ月、~約4ヶ月、~約5ヶ月、~約6ヶ月の範囲の不断の低用量注入又は連続注入により送達する。腫瘍学者であれば、そのような投与計画の作成を最適化することができるであろう。

【0126】

他の実施形態においては、治療クール(course)を哺乳動物に同時的に投与する、すなわち、個々の用量の治療剤を、JNK阻害剤が他の薬剤もしくは複数の薬剤と一緒に働40

くことができるような時間間隔内であるが別々に投与する。例えば、1つの成分を、2週間毎に1回又は3週間毎に1回投与することができる他の成分と組み合わせて、1週間あたり1回投与することができる。換言すれば、治療剤のための投与計画は、治療剤を同時に、又は同じ患者の回診内に投与しない場合でも、同時的に実行される。

【0127】

他の予防剤及び/又は治療剤と組み合わせて用いる場合、JNK阻害剤並びに予防剤及び/又は治療剤は付加的に、又はより好ましくは、相乗的に働くことができる。一実施形態においては、JNK阻害剤を同じ医薬組成物中で1種以上の治療剤と同時的に投与する。別の実施形態においては、JNK阻害剤を、別の医薬組成物中の1種以上の他の治療剤と同時的に投与する。さらに別の実施形態においては、JNK阻害剤を、別の予防剤もしくは治療剤の投与の前、又はその後に投与する。

10

【0128】

本発明は、同じか、又は異なる投与経路、例えば、経口及び非経口投与による、他の予防剤又は治療剤と組合せたJNK阻害剤の投与を包含する。特定の実施形態においては、JNK阻害剤を、限定されるものではないが、毒性などの有害な副作用をもたらし得る別の予防剤又は治療剤と同時に投与する場合、この予防剤又は治療剤を、有害な副作用を誘発する閾値以下にある用量で有利に投与することができる。

【0129】

本明細書で提供される投薬量及び投与頻度は、治療上有効及び予防上有効という用語により包含される。この用量及び頻度はさらに、典型的には投与する特定の治療剤もしくは予防剤に依存する各患者に特異的な因子、癌の重篤度及び型、投与経路、並びに患者の年齢、体重、応答、および過去の治療歴に応じて変化するであろう。当業者であれば、好適な計画を、そのような因子を考慮することにより、及び例えば、文献に報告され、Physician's Desk Reference (第56版、2002)で推奨された用量に従うことにより選択することができる。

20

【0130】

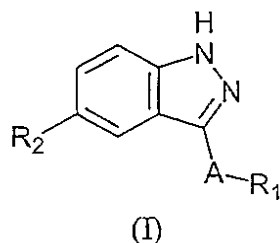
一実施形態において、本発明は、抗癌剤又は放射線療法と組み合わせて、JNK阻害剤を、癌の治療又は予防を必要とする患者に投与することによって癌を治療又は予防する方法を提供し、ここで例示的JNK阻害剤を有するJNK阻害剤を以下に説明する。

【0131】

30

一実施形態において、JNK阻害剤は下記構造(I)：

【化1】



40

【0132】

(式中、

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

R_1 はアリール、ヘテロアリール又はフェニルに縮合したヘテロ環であり、それぞれ R_3 から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；

R_2 は $-R_3$ 、 $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_2R_5$ 又は $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ であり；

aは1、2、3、4、5又は6であり；

b及びcは同じであっても異なってもよく、それぞれ0、1、2、3又は4から独立に選択

50

され；

dはそれぞれ0、1又は2であり；

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

R_4 はアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクロアルキルであり、それぞれは R_3 から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく、又は R_4 はハロゲンもしくはヒドロキシであり； 10

R_5 、 R_6 及び R_7 は同じであっても異なってもよく、それぞれ独立に水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクロアルキルであり、ここで R_5 、 R_6 及び R_7 の各々は R_3 から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；並びに R_8 及び R_9 は同じであっても異なってもよく、それぞれは独立に水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環、もしくはヘテロシクロアルキルであり、又は R_8 及び R_9 はそれらが結合された原子と一緒になってヘテロ環を形成し、ここで R_8 、 R_9 の各々、並びに一緒になってヘテロ環を形成する R_8 及び R_9 は R_3 から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい)

を有する。 20

【0133】

一実施形態においては、 $-A-R_1$ はハロゲン、アルコキシ、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、及び $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、bは2又は3であり、 R_8 及び R_9 は上記で定義された通りである。

【0134】

別の実施形態においては、 R_2 は $-R_4$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$ 、 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bOR_5$ 、 $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 又は $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ であり、bは0～4の整数である。

【0135】

別の実施形態においては、 R_2 は $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-トリアゾリル又は5-テトラゾリルであり、bは0であり、 R_8 及び R_9 は上記で定義された通りである。 30

【0136】

別の実施形態においては、 R_2 は3-トリアゾリル又は5-テトラゾリルである。

【0137】

別の実施形態においては、

(a) $-A-R_1$ はハロゲン、アルコキシ、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 及び $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、bは2又は3であり；並びに

(b) R_2 は $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 、 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 、3-トリアゾリル又は5-テトラゾリルであり、bは0であり、 R_8 及び R_9 は上記で定義された通りである。 40

【0138】

別の実施形態においては、

(a) $-A-R_1$ はハロゲン、アルコキシ、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 及び $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ から独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、bは2又は3であり；並びに

(b) R_2 は3-トリアゾリル又は5-テトラゾリルである。

【0139】

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

(a) ヒドロキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノもしくは1-ピロリジニル基で置換され 50

ていてもよい C_1 - C_4 直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；又は

(b) 2-ピロリジニル基、

で置換されていてもよい3-トリアゾリルである。

【0140】

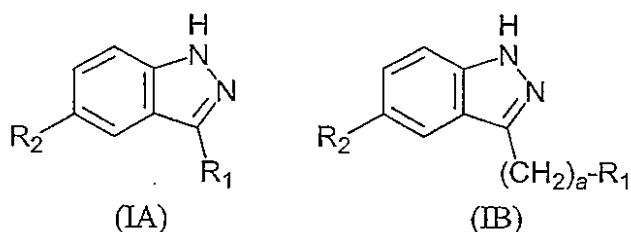
別の実施形態においては、 R_2 は R_4 であり、 R_4 はその5位でメチル、 n -プロピル、イソプロピル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、1-(ジメチルアミノ)エチル、1-ピロリジニルメチル又は2-ピロリジニルで置換されていてもよい3-トリアゾリルである。

【0141】

別の実施形態においては、構造式(I)の化合物はAが直接結合である構造式(IA)、又はAが $-(CH_2)_a-$ である構造式(IB)：

10

【化2】



【0142】

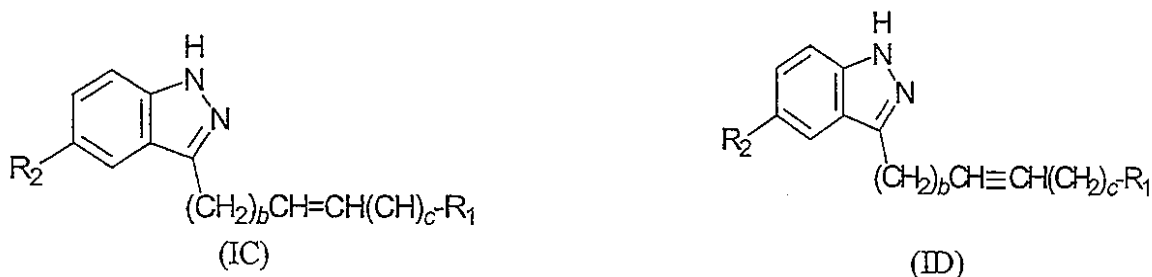
を有する。

20

【0143】

他の実施形態においては、構造式(I)の化合物はAが $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ である構造式(IC)、及びAが $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ である構造式(ID)：

【化3】



30

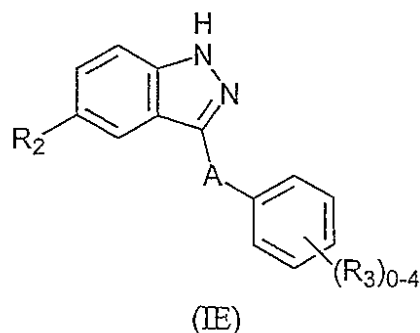
【0144】

を有する。

【0145】

本発明のさらなる実施形態においては、構造式(I)の R_1 は、下記構造(IE)：

【化4】



40

【0146】

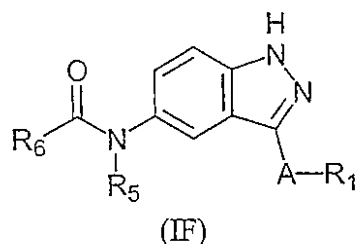
50

により表されるフェニル又は置換フェニルなどの、アリール又は置換アリールである。

【0147】

別の実施形態においては、構造式(I)の R_2 は $-(CH_2)_bNR_4(C=O)R_5$ である。この実施形態の一態様においては、 $b=0$ であり、この化合物は下記構造(IF)：

【化5】



10

【0148】

を有する。

【0149】

構造式(I)の化合物の代表的な R_2 基としては、アルキル(メチル及びエチルなど)、ハロ(クロロ及びフルオロなど)、ハロアルキル(トリフルオロメチルなど)、ヒドロキシ、アルコキシ(メトキシ及びエトキシなど)、アミノ、アリールアルキルオキシ(ベンジルオキシなど)、モノ-もしくはジ-アルキルアミン($-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 及び $-NHCH_2CH_3$ など)、 $-NHC(=O)R_4$ (式中、 R_4 は置換もしくは非置換フェニル又はヘテロアリール(ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルエステル、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロアルキル、ハロ、 $-CONH_2$ 及び $-CONH$ アルキルで置換されたフェニル又はヘテロアリールなど)である)、 $-NH$ (ヘテロアリールアルキル)($-NHCH_2$ (3-ピリジル)、 $-NHCH_2$ (4-ピリジル)など)、ヘテロアリール(ピラゾロ、トリアゾロ及びテトラゾロなど)、 $-C(=O)NHR_6$ (式中、 R_6 は水素、アルキル、又は上記で定義された通りのものである($-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ (H-カルボキシフェニル)、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ など))、アリールアルケニル(フェニルビニル、3-ニトロフェニルビニル、4-カルボキシフェニルビニルなど)、ヘテロアリールアルケニル(2-ピリジルビニル、4-ピリジルビニルなど)が挙げられる。

20

【0150】

構造式(I)の化合物の代表的な R_3 基としては、ハロゲン(クロロ及びフルオロなど)、アルキル(メチル、エチル及びイソプロピルなど)、ハロアルキル(トリフルオロメチルなど)、ヒドロキシ、アルコキシ(メトキシ、エトキシ、 n -プロピルオキシ及びイソブチルオキシなど)、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ(ジメチルアミンなど)、アリール(フェニルなど)、カルボキシ、ニトロ、シアノ、スルフィニルアルキル(メチルスルフィニルなど)、スルホニルアルキル(メチルスルホニルなど)、スルホンアミドアルキル($-NHSO_2CH_3$ など)、 $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$ ($NHC(=O)CH_2OCH_3$ など)、 $NHC(=O)R_9$ ($-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2C_6H_5$ 、 $-NHC(=O)(2\text{-フラニル})$ など)、並びに $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ ($-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ など)が挙げられる。

30

【0151】

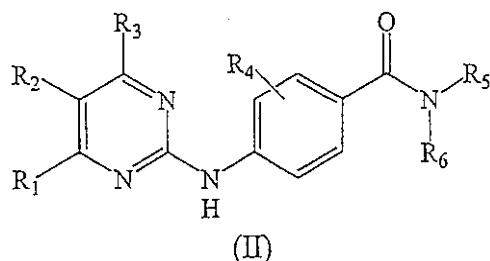
構造式(I)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2001年7月23日に出版された米国特許出願第09/910,950号及び2002年2月7日に公開された国際公開第W0 02/10137号(これらは参照によりその全体(特に、実施例1~430、35頁、第1行~396頁、第12行)が本明細書に組み入れられるものとする)に記載の方法により作製することができる。さらに、これらの化合物の特定例が上記出願及び刊行物に見出される。

40

【0152】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(II)：

【化 6】



【 0 1 5 3 】

10

(式中、

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

R_2 は水素であり；

R_3 は水素又は低級アルキルであり；

R_4 は 1~4 個の置換基であり、ここで各置換基は同じであっても異なってもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル及び低級アルコキシから独立に選択され；

R_5 及び R_6 は同じであっても異なってもよく、独立に $-R_8$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)R_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)OR_9$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a C(=O)NR_9 (CH_2)_b C(=O)R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 C(=O)R_{10}$ 、 $(CH_2)_a NR_{11} C(=O)NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a NR_9 R_{10}$ 、 $-(CH_2)_a OR_9$ 、 $-(CH_2)_a SO_c R_9$ もしくは $-(CH_2)_a SO_2 N R_9 R_{10}$ であり；

又は R_5 及び R_6 はそれらが結合する窒素原子と一緒になってヘテロ環もしくは置換ヘテロ環を形成し；

R_7 は各々独立にハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アシルオキシ、チオアルキル、スルフィニルアルキル、スルホニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ環アルキル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-C(=O)NR_8 R_9$ 、 $-C(=O)NR_8 OR_9$ 、 $-SO_c R_8$ 、 $-SO_c NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 SO_c R_9$ 、 $-NR_8 R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)R_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b OR_9$ 、 $-NR_8 C(=O)(CH_2)_b R_9$ 、 $-O(CH_2)_b NR_8 R_9$ 又はフェニルに縮合したヘテロ環であり；

R_8 、 R_9 、 R_{10} 及び R_{11} は同じであっても異なってもよく、それぞれ独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ環、ヘテロ環アルキルであり；

又は R_8 及び R_9 はそれらが結合された原子と一緒になってヘテロ環を形成し；

a 及び b は同じであっても異なってもよく、それぞれ独立に 0、1、2、3 又は 4 から選択され；並びに

c はそれぞれ 0、1、又は 2 である）

を有する。

【 0 1 5 4 】

一実施形態においては、 R_1 は置換もしくは非置換アリール又はヘテロアリールである。

R_1 が置換されている場合、それは以下に定義する 1 個以上の置換基で置換される。一実施形態においては、置換されている場合、 R_1 はハロゲン、スルホン又はスルホンアミドで置換される。

【 0 1 5 5 】

別の実施形態においては、 R_1 は置換もしくは非置換アリール、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シノリニル、フタラジニル又はキナゾリニルである。

【 0 1 5 6 】

別の実施形態においては、 R_1 は置換もしくは非置換アリール又はヘテロアリールである。 R_1 が置換されている場合、それは以下に定義する 1 個以上の置換基で置換される。一実

50

施形態においては、置換されている場合、 R_1 はハロゲン、スルホン又はスルホンアミドで置換される。

【0157】

別の実施形態においては、 R_1 は置換もしくは非置換アリール、好ましくはフェニルである。 R_1 が置換アリールである場合、置換基は以下に定義されるものである。一実施形態においては、置換されている場合、 R_1 はハロゲン、スルホン又はスルホンアミドで置換される。

【0158】

別の実施形態においては、 R_5 及び R_6 はそれらが結合された窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換窒素含有非芳香族ヘテロ環、好ましくはピペラジニル、ピペリジニル又はモルホリニルを形成する。

10

【0159】

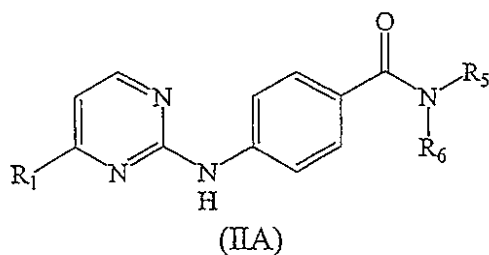
R_5 及び R_6 がそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、置換ピペラジニル、ピペラジニル又はモルホリニルを形成する場合、このピペラジニル、ピペラジニル又はモルホリニルは以下に定義する1個以上の置換基で置換される。一実施形態においては、置換される場合、置換基はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルエーテル、アシル、ピロリジニル又はピペリジニルである。

【0160】

一実施形態においては、 R_3 は水素であり、 R_4 は存在せず、並びに前記化合物は以下の構造(IIA)：

20

【化7】



【0161】

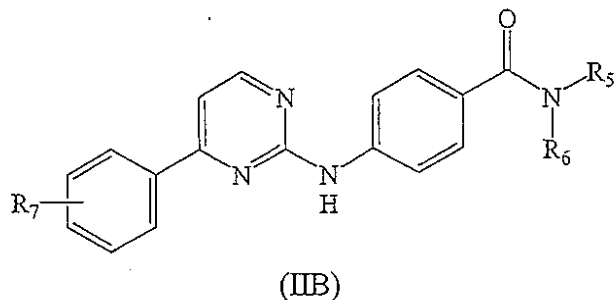
及び製薬上許容し得るその塩、を有する。

30

【0162】

より具体的な実施形態においては、 R_1 は R_7 で置換されていてもよいフェニルであり、下記構造(IIB)：

【化8】



40

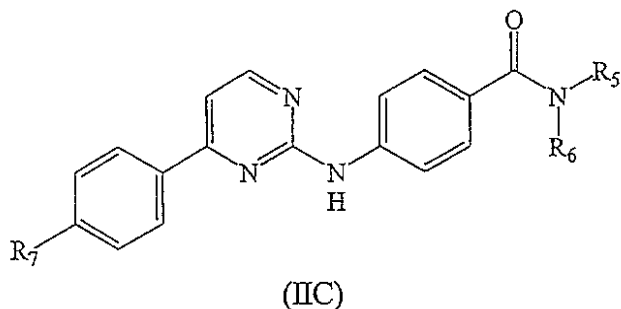
【0163】

及び製薬上許容し得るその塩、を有する。

【0164】

さらなる実施形態においては、 R_7 は下記構造(IIC)：

【化 9】



10

【 0 1 6 5 】

及び製薬上許容し得るその塩、により表されるように、ピリミジンに関してフェニル基のpara位にある。

【 0 1 6 6 】

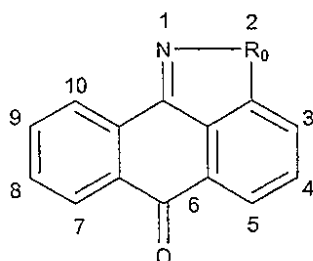
構造式(II)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2001年12月4日に出願された米国特許出願第10/004,645号、及び2002年6月13日に公開された国際特許公開第W0 02/46170号に記載の方法により作製することができ、これらは参照によりその全体(特に、23頁、第5行～183頁、第25行の実施例1～27を参照)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例が前記出願及び刊行物に見出される。

【 0 1 6 7 】

20

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(III)：

【化 1 0】



30

【 0 1 6 8 】

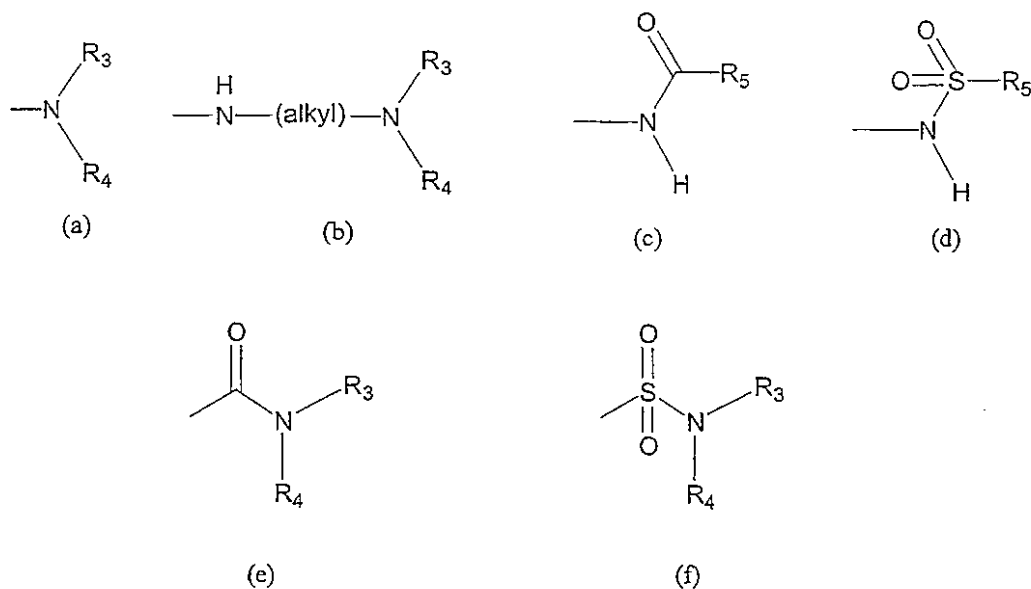
(式中、R₀は-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、NH又は-CH₂-であり；

この化合物は(i)非置換、(ii)モノ置換されており、第1の置換基を有し、又は(iii)二置換されており、第1の置換基と第2の置換基を有し；

第1又は第2の置換基が存在する場合、それは3、4、5、7、8、9又は10位にあり、第1及び第2の置換基が存在する場合、それらは独立にアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アミノアルコキシ、モノ-アルキルアミノアルコキシ、ジ-アルキルアミノアルコキシ、又は式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)もしくは(f)：

40

【化 1 1】



10

【0169】

により表される基であり；

R_3 及び R_4 は一緒になって、アルキリデンもしくはヘテロ原子含有アルキリデンであるか、又は R_3 及び R_4 は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、もしくはジ-アルキルアミノアルキルであり；並びに R_5 は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アミノアルキル、モノ-アルキルアミノアルキル、もしくはジ-アルキルアミノアルキルである）

20

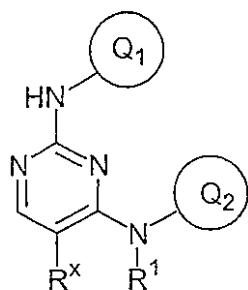
又は製薬上許容し得るその塩を有する。

【0170】

30

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(IV)：

【化 1 2】



(IV)

40

【0171】

(式中、

R_1 は水素、 C_{1-6} アルキル (ハロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 —NHCO C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、フェニルチオ、フェノキシ、ピリジル、モルホリノから独立に選択される1又は2個の置換基により置換されていてもよい)、ベンジル、2-フェニルエチル、 C_{3-5} アルケニル (最大3個のハロ置換基、又は1個の

50

トリフルオロメチル置換基、又は1個のフェニル置換基により置換されていてもよい)、N-フタルイミド- C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} アルキニル(1個のフェニル置換基により置換されていてもよい)及び C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルから選択され；ここで R_1 中の任意のフェニル又はベンジル基はハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキル(ハロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} アルキル)、アミノ、ヒドロキシ及びトリフルオロメチルから独立に選択される1又は2個の置換基により置換されていてもよい)、 C_{3-5} アルケニル(最大3個のハロ置換基、又は1個のトリフルオロメチル置換基により置換されていてもよい)、 C_{3-5} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、メルカプト、 C_{1-3} アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-3} アルコキシカルボニルから独立に選択される最大3個の置換基により置換されていてもよく；

10

R^X はハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、メルカプト、カルボキシ、スルファモイル、ホルムアミド、ウレイドもしくはカルバモイル又は構造(IVb)：

【化13】

A-B-C

(IVb)

【0172】

(式中、

20

Aは C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環もしくはヘテロアリールであり、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルキニルはハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、ホルムアミド、ウレイド、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環もしくはヘテロアリールから選択される1個以上の置換基により置換されていてもよく；ここで任意のフェニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロ環もしくはヘテロアリールは1個以上のハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、ホルムアミド、ウレイド、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル及び C_{1-4} アルコキシカルボニルにより置換されていてもよく；

30

Bは-O-、-S-、-C(O)-、-NH-、-N(C_{1-4} アルキル)-、-C(O)NH-、-C(O)N(C_{1-4} アルキル)-、NHC(O)-、-N(C_{1-4} アルキル)C(O)-であるか、又はBは直接結合であり；

Cは C_{1-4} アルキレン又は直接結合である)

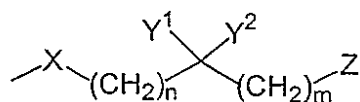
の基から選択され；

Q_1 及び Q_2 はアリール、5-もしくは6-員単環式部分(環の炭素原子を介して結合し、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む)；及び9-もしくは10-員二環式ヘテロ環式部分(環の炭素原子を介して結合し、1もしくは2個の窒素ヘテロ原子を含み、場合によっては窒素、酸素及び硫黄から選択される1もしくは2個のヘテロ原子をさらに含んでもよい)から独立に選択され；

40

並びに Q_1 及び Q_2 の一方又は双方は任意の利用可能な炭素原子上で、構造(IVa)の1個の置換基で置換されており、 Q_2 は任意の利用可能な炭素原子上で、構造(IVa)：

【化 1 4】



(IVa)

【 0 1 7 3 】

(ただし、Q₁中に存在する場合、式(IVa)の置換基は-NH-結合に隣接していない)

10

(式中、

Xは-CH₂-、-O-、-NH-、-NR^y-又は-S-(ここで、R^yはハロ、アミノ、シアノ、C₁₋₄アルコキシもしくはヒドロキシから選択される1個の置換基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキルである)であり；

Y¹はH、C₁₋₄アルキル又はZについて定義された通りであり；

Y²はH又はC₁₋₄アルキルであり；

ZはR^aO-、R^bR^cN-、R^dS-、R^eR^fNNR^g-、窒素結合ヘテロアリール又は窒素結合ヘテロ環式基(ここで該ヘテロ環は環の炭素もしくは環の窒素上でC₁₋₄アルキルもしくはC₂₋₄アルカノイルにより置換されていてもよい)であり、ここでR^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f及びR^gは水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₃₋₈シクロアルキルから独立に選択され、かつ該C₁₋₄アルキル及びC₂₋₄アルケニルは1個以上のフェニルにより置換されていてもよく；

20

nは1、2又は3であり；

mは1、2又は3である)

の置換基でさらに置換されていてもよく；

並びにQ₁は任意の利用可能な炭素原子上で、ハロ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル(最大3個のハロ置換基、又は1個のトリフルオロメチル置換基により置換されていてもよい)、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₅アルカノイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₅アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₃アルキル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ-C₁₋₃アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₃アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)-カルバモイル-C₁₋₄アルキルピロリジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペリジノ-C₁₋₃アルキル、ピペラジノ-1-イル-C₁₋₃アルキル、モルホリノ-C₁₋₃アルキル、チオモルホリノ-C₁₋₃アルキル、イミダゾ-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペラジノ-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、ヒドロキシC₂₋₄アルキルチオ、ヒドロキシC₂₋₄アルキルスルフィニル、ヒドロキシC₂₋₄アルキルスルホニル、ウレイド、N'-(C₁₋₄アルキル)ウレイド、N'-N'-ジ-(C₁₋₄アルキル)ウレイド、N'-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ、スルファモイル、N-(C₁₋₄アルキル)スルファモイル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)スルファモイルから独立に選択される最大4個の置換基で置換されていてもよく；

30

40

並びにまた独立に、又は好適な場合、上記の置換基に加えて、Q₁は任意の利用可能な炭素原子上で、C₃₋₈シクロアルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルコキシ、フェニルチオ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、ベンズイミダゾール-2-イル、フェノキシ及び5-もしくは6-員芳香族ヘテロ環(環の炭素原子を介して結合し、酸素、硫黄及び窒素から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む)から独立に選択される最大2個のさらなる置換基で置換されていてもよく；ここで該ナフチル、フェニル、ベンゾイル、フェノキシ、5-もしくは6-員芳香族ヘテロ環置換基並びに前記フェニル-C₁₋₄アルキル、フェニルチオ及びフェニル-C₁₋₄アルコキシ置換基中のフェニル基はハロ、C₁₋₄アルキル及びC

50

1-4 アルコキシから独立に選択される最大5個の置換基で置換されていてもよく；

並びにQ₂は任意の利用可能な炭素原子上で、ハロ、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル(最大3個のハロ置換基、又は1個のトリフルオロメチル置換基により置換されていてもよい)、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₅アルカノイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、フルオロ-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₃アルキル、ジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ-C₁₋₃アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₃アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)-カルバモイル-C₁₋₄アルキルピロリジン-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペリジノ-C₁₋₃アルキル、ピペラジン)-イル-C₁₋₃アルキル、モルホリノ-C₁₋₃アルキル、チオモルホリノ-C₁₋₃アルキル、イミダゾ-1-イル-C₁₋₃アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、C₁₋₄アルコキシ、シアノ-C₁₋₄アルコキシ、カルバモイル-C₁₋₄アルコキシN'-(C₁₋₄アルキルカルバモイル、C₁₋₄アルキル)アルコキシ、N,N-ジ(C₁₋₄アルキル)-カルバモイル-C₁₋₄アルキル、2-アミノエトキシ、2-C₁₋₄アルキルアミノエトキシ、2-ジ-(C₁₋₄アルキル)アミノエトキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルコキシ、2-ヒドロキシエトキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルコキシ、2-C₁₋₄アルコキシエトキシ、カルボキシ-C₁₋₄アルコキシ、2-ピロリジン-1-イル-エトキシ、2-ピペリジノ-エトキシ、2-ピペラジン-1-イル-エトキシ、2-モルホリノ-エトキシ、2-チオモルホリノ-エトキシ、2-イミダゾ-1-イル-エトキシ、C₃₋₅アルケニルオキシ、C₃₋₅アルキニルオキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、ヒドロキシC₂₋₄アルキルチオ、ヒドロキシC₂₋₄アルキルスルフィニル、ヒドロキシC₂₋₄アルキルスルホニル、ウレイド、N'-(C₁₋₄アルキル)ウレイド、N',N'-ジ-(C₁₋₄アルキル)ウレイド、N'-(C₁₋₄アルキル)-N-(C₁₋₄アルキル)ウレイド、N',N'-ジ(C₁₋₄アルキル)-N-(C₁₋₄アルキル)ウレイド、カルバモイル、N'-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ、スルファモイル、N-(C₁₋₄アルキル)スルファモイル、N,N-ジ-(C₁₋₄アルキル)スルファモイルから独立に選択される最大4個の置換基で置換されていてもよく、並びにまた独立に、又は好適な場合、上記の任意的置換基に加えて、Q₂は任意の利用可能な炭素原子上で、C₃₋₈シクロアルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄-アルコキシ、フェニルチオ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、ベンズイミダゾール-2-イル、及び5-もしくは6-員芳香族ヘテロ環(環の炭素原子を介して結合し、酸素、硫黄及び窒素から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む)から独立に選択される最大2個のさらなる置換基で置換されていてもよく；ここで該ナフチル、フェニル、ベンゾイル、フェノキシ、5-もしくは6-員芳香族ヘテロ環置換基並びに前記フェニル-C₁₋₄アルキル、フェニルチオ及びフェニル-C₁₋₄アルコキシ置換基中のフェニル基はハロ、C₁₋₄アルキル及びC₁₋₄アルコキシから独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよい)を有する。

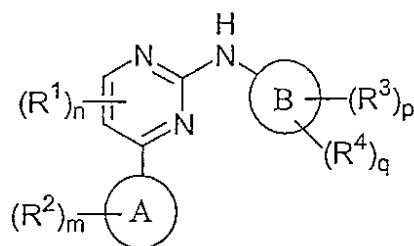
【0174】

構造式(IV)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第WO 00/39101号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に、2頁、第10行~6頁、第12行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0175】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(V)：

【化 1 5】



(V)

10

【 0 1 7 6】

(式中、

環Aはイミダゾ(1,2a)ピリド-3-イル又はピラゾロ(2,3a)ピリド-3-イルであり；

R^2 は環の炭素原子に結合され、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (式中、 a は0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイル、フェニル、ヘテロ環基、フェニルチオ又は(ヘテロ環基)チオから選択され；ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル又はヘテロ環基は炭素上で1個以上のGにより置換されていてもよく；前記ヘテロ環基が、窒素がQから選択される基により置換されていてもよい-NH-部分を含む場合；

 m は0~5であり；ここで R^2 の値は同じであっても異なってもよく；

R^1 はハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルカノイル、 $N-(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-2}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-3} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-3}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-2}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-3} アルキル $S(O)_a$ (式中、 a は0~2である)、 $N-(C_{1-3}$ アルキル)スルファモイル又は $N,N-(C_{1-3}$ アルキル)₂スルファモイルであり；ここで任意の C_{1-2} アルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル又は C_{2-3} アルキニルは炭素上で1個以上のJにより置換されていてもよく；

 n は0~2であり；ここで R^1 の値は同じであっても異なってもよく；環Bはフェニル又は C_{5-7} シクロアルキル環に縮合したフェニルであり；

R^3 はハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルであり；

 p は0~4であり；ここで R^3 の値は同じであっても異なってもよく； R^4 は基A-Eであり；ここで

Aは C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロ環基、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、(ヘテロ環基) C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} シクロアルキルから選択され；この C_{1-6} アルキル、フェニル、ヘテロ環基、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、(ヘテロ環基) C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} シクロアルキルは炭素上で1個以上のDにより置換されていてもよく；前記ヘテロ環基が、窒素がRから選択される基により置換されていてもよい-NH-部分を含む場合；

Eは直接結合又は $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_r-$ 、 $-SO_2N(R^a)-$ もしくは $N(R^a)SO_2-$ であり；ここで R^a は水素又は1個以上のDにより置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、 r は0~2であり；

Dはオキソ、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロ

50

メトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (式中、 a は0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル及び $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルから独立に選択され；ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル又はフェニルは炭素上で1個以上の K により置換されていてもよく；

q は0~2であり；ここで R^4 の値は同じであっても異なってもよく；かつ $p+q \leq 5$ であり；

10

G 、 J 及び K はハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N -メチル- N -エチルアミノ、アセチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N -ジメチルカルバモイル、 N,N -ジエチルカルバモイル、 N -メチル- N -エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 N -メチルスルファモイル、 N -エチルスルファモイル、 N,N -ジメチルスルファモイル、 N,N -ジエチルスルファモイル又は N -メチル- N -エチルスルファモイルから独立に選択され；並びに

20

Q 及び R は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルから独立に選択される)

又は製薬上許容し得るその *in vivo* で加水分解可能なエステル、類似体、加水分解産物、代謝物、塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、立体異性体、誘導体及び前駆体、を有する。

【0177】

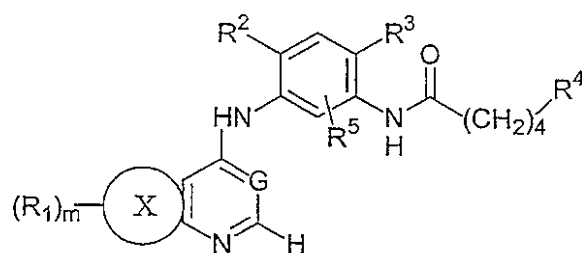
構造式(V)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第W001/14375号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に、2頁、第4行~4頁、第4行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物に見出すことができる。

30

【0178】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(VI)：

【化16】



(VI)

40

【0179】

(式中、

G は N 、 CH 又は $C(CN)$ であり；

環 X は酸素、硫黄及び窒素から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含む5-又は6-

50

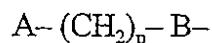
員縮合ヘテロアリーール環であり；

mは0、1又は2であり；

R¹はヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、メルカプト、ニトロ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、-O-(C₁₋₃アルキル)-O-、C₁₋₆アルキルS(O)_n-(式中、nは0~2である)、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-C₁₋₆-アルキルカルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₂₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-C₁₋₆アルキルスルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル-N-(C₁₋₆アルキル)アミノであるか、又はR¹は構造(IA)：

10

【化17】



(VIA)

【0180】

(式中、Aはハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルS(O)_n-(式中、nは0~2である)、シアノ、アミノ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-C₁₋₆アルキルカルバモイルもしくはN,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイルであり、pは1~6であり、及びBは結合、オキシ、イミノ、N-(C₁₋₆アルキル)イミノもしくは-C(O)NH-である)のものであるか、又はR¹は構造(VIB)：

20

【化18】



(VIB)

【0181】

(式中、Dはアリーール、ヘテロアリーールもしくはヘテロシクリルであり、Eは結合、C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキレンオキシ、オキシ、イミノ、N-(C₁₋₆アルキル)イミノ、C₁₋₆アルキレンイミノ、N-(C₁₋₆アルキル)-C₁₋₆アルキレンイミノ、C₁₋₆アルキレンオキシ-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキレンイミノ-C₁₋₆アルキレン、N-(C₁₋₆アルキル)-C₁₋₆アルキレンイミノ-C₁₋₆アルキレン、-C(O)NH-、-SO₂NH-、-NHSO₂-もしくはC₂₋₆アルカノイルイミノであり、R¹基中の任意のアリーール、ヘテロアリーールもしくはヘテロシクリル基はヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-C₁₋₆アルキルカルバモイル、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、C₂₋₆アルカノイル、アミノ、N-C₁₋₆アルキルアミノ及びN,N-(C₁₋₆アルキル)アミノから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、

30

R¹基中の任意のヘテロシクリル基は1もしくは2個のオキソ又はチオキソ置換基で置換されていてもよく、

2個の炭素原子に結合したCH₂基又は1個の炭素原子に結合したCH₃基を含む前記で定義された任意のR¹基は、それぞれ前記のCH₂又はCH₃基上で、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)アミノ及びヘテロシクリルから選択される置換基で置換されていてもよい)のものであり；

40

R²は水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル又はC₂₋₆アルキニルであり；

R³は水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル又はC₂₋₆アルキニルであり；

R⁴は水素、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、ヒドロキシ-C₂₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₂₋₆アルコキシ、アミノ-C₂₋₆アルコキシ、N-C₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシ、N,N-(C₁₋₆アルキル)、アミノ-C₂₋₆アルコキシもしくはC₃₋₇シクロアルキルであるか、又はR⁴は構造(VIC)：

【化 1 9】

-K-J

(VIC)

【0 1 8 2】

(式中、Jはアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであり、Kは結合、オキシ、イミノ、N-(C₁₋₆アルキル)イミノ、オキシ-C₁₋₆アルキレン、イミノ-C₁₋₆アルキレン、N-(C₁₋₆アルキル)イミノ-C₁₋₆アルキレン、-NHC(O)-、-SO₂NH-、-NHSO₂-もしくは-NHC(O)-C₁₋₆アルキレンであり、

R⁴基中の任意のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基はヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、メルカプト、ニトロ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、-O-(C₁₋₃アルキル)-O-、C₁₋₆アルキルス(O)_n-(式中、nは0~2である)、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-C₁₋₆アルキルカルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₂₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-C₁₋₆アルキルスルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ及びC₁₋₆アルキルスルホニル-N-(C₁₋₆アルキル)アミノから選択される1個以上の基により置換されていてもよく、又はR⁴基中の任意のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基は構造(VIA¹):

10

【化 2 0】

-B¹-(CH₂)_p-A¹(VIA¹)

20

【0 1 8 3】

(式中、A¹はハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、シアノ、アミノ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-C₁₋₆アルキルカルバモイルもしくはN,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイルであり、pは1~6であり、B¹は結合、オキシ、イミノ、N-(C₁₋₆アルキル)イミノもしくは-NHC(O)-であるが、但し、B¹が結合もしくは-NHC(O)-である限り、pは2以上である)の1個以上の基で置換されていてもよく、又はR⁴基中の任意のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基は構造(VIB¹):

30

【化 2 1】

-E¹-D¹(VIB¹)

【0 1 8 4】

(式中、D¹はアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであり、E¹は結合、C₁₋₆アルキレン、オキシ-C₁₋₆アルキレン、オキシ、イミノ、N-(C₁₋₆アルキル)イミノ、イミノ-C₁₋₆アルキレン、N-(C₁₋₆アルキル)-イミノC₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキレン-オキシ-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキレン-イミノ-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキレン-N-(C₁₋₆アルキル)-イミノ-C₁₋₆アルキレン、-NHC(O)-、-NHSO₂-、-SO₂NH-もしくは-NHC(O)-C₁₋₆アルキレン-である)の1個以上の基で置換されていてもよく、並びにR⁴上の置換基中の任意のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基は、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-C₁₋₆アルキルカルバモイル、N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₂₋₆アルカノイル、アミノ、N-C₁₋₆アルキルアミノ及びN,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、R⁴基中の任意のC₃₋₇シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基は1もしくは2個のオキソ又はチオキソ置換基で置換されていてもよく、2個の炭素原子に結合したCH₂基又は1個の炭素原子に結合したCH₃基を含む前記で定義された任意のR⁴基は、それぞ

40

50

れ前記CH₂又はCH₃基上で、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ及びヘテロシクリルから選択される置換基で置換されていてもよく；

R⁵は水素、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、N-C₁₋₆アルキルアミノもしくはN,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノであり；qは0、1、2、3又は4である）

を有する。

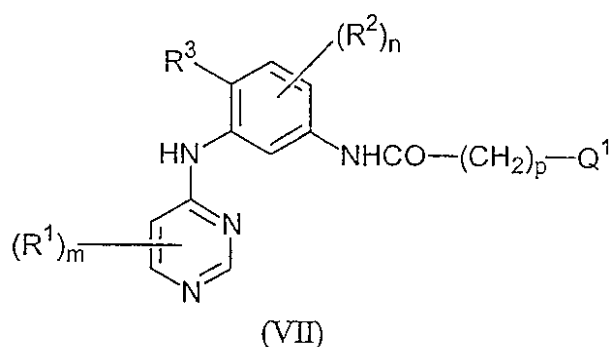
【0185】

構造式(VI)の化合物を、当業者に公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第W0 00/56738号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に、3 10
頁、第25行～6頁、第13行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0186】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(VII)：

【化22】

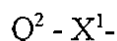


20

【0187】

(式中、mは0、1、2又は3であり、R¹基は、同じであっても異なってもよく、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、メルカプト、ニトロ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-C₁₋₆アルキルカルバモイル、N,N-ジ-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、C₂₋₆アルカノイル、C₂₋₆アルカノイルオキシ、C₂₋₆アルカノイルアミノ、N-C₁₋₆アルキル-C₂₋₆アルカノイルアミノ、N-C₁₋₆アルキルスルファモイル、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカンスルホニルアミノ及びN-C₁₋₆アルカンスルホニルアミノ、又は構造： 30

【化23】



【0188】

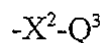
(式中、X¹は直接結合であるか、又はO、S、SO、SO₂、N(R⁴)、CO、CH(OR⁴)、CON(R⁴)、N(R⁴)CO、SO₂N(R⁴)、N(R⁴)SO₂、OC(R⁴)₂、SC(R⁴)₂、及びN(R⁴)C(R⁴)₂から選択され、ここでそれぞれのR⁴は水素もしくはC₁₋₆アルキルであり、Q²はアリール、C₁₋₆アルキル、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリル-C₁₋₆アルキルであり、又は(R¹)_mはC₁₋₃アルキレンジオキシである)の基から選択され、 40

R¹置換基内のC₂₋₆アルキレン鎖中の隣接する炭素原子の1個の対は、O、S、SO、SO₂、N(R⁵)、CO、CH(OR⁵)、CON(R⁵)、N(R⁵)CO、SO₂N(R⁵)及びN(R⁵)SO₂(式中、R⁵は水素もしくはC₁₋₆アルキルである)から選択される基の挿入により分離されていてもよく、

R¹上の置換基内の任意のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル 50

、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 N,N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 C_{2-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-6}$ アルキル- C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、 N,N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカンスルホニルアミノ及び $N-C_{1-6}$ アルキル- C_{1-6} アルカンスルホニルアミノ、又は構造：

【化 2 4】



【0 1 8 9】

(式中、 X^2 は直接結合であるか、又は0及び $N(R^7)$ から選択され、ここで R^7 は水素もしくは C_{1-6} アルキルであり、 Q^3 はアリール、アリール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルであり、任意の基はハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ及びジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノから選択される、同じであっても異なってもよい、1もしくは2個の置換基で置換されている、同じであっても異なってもよい1、2もしくは3個の置換基で置換されている、

R' 上の置換基内の任意のヘテロシクリル基は1もしくは2個のオキソ又はチオキソ置換基で置換されている、

R^1 置換基内の任意の CH_2 又は CH_3 基は、それぞれ CH_2 もしくは CH_3 基上で、1個以上のハロゲンもしくは C_{1-6} アルキル置換基もしくはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 N,N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 C_{2-6} アルカノイル、 C_{2-6} アルカノイルオキシ、 C_{2-6} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-6}$ アルキル- C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、 N,N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカンスルホニルアミノ及び $N-C_{1-6}$ アルキル- C_{1-6} アルカンスルホニルアミノから選択される置換基で置換されている、

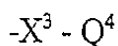
R^3 は水素、ハロゲン又は C_{1-6} アルキルであり；

n は0、1又は2であり、それぞれの R^2 基は、同じであっても異なってもよく、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、メルカプト、ニトロ、アミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ及びジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノから選択され；

p は0、1、2、3又は4であり；並びに

Q^1 はアリール又はヘテロアリールであり、 Q^1 はヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、メルカプト、ニトロ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 N,N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 C_{2-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-6}$ アルキル- C_{2-6} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、 N,N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカンスルホニルアミノ及び $N-C_{1-6}$ アルキル- C_{1-6} アルカンスルホニルアミノから選択される、同じであっても異なってもよい1、2もしくは3個の置換基、又は C_{1-3} アルキレンジオキシ基で置換されている、又は構造：

【化 2 5】



【0 1 9 0】

(式中、 X^3 は直接結合であるか、又は0及び $N(R^8)$ から選択され、ここで R^8 は水素もしくは C

10

20

30

40

50

$1-6$ アルキルであり、 Q^4 はアリール、アリール- C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリル- C_{1-6} アルキルであり、任意の基はハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ及びジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノから選択される、同じであっても異なってもよい1もしくは2個の置換基で置換されているもしくは1、2もしくは3個の置換基で置換されているもよく、

Q^1 上の置換基内の任意のヘテロシクリル基は1もしくは2個のオキソ又はチオキソ置換基で置換されているもよく、

Q^1 置換基内の C_{2-6} アルキレン鎖中の隣接する炭素原子の1個の対は、O、S、SO、 SO_2 、N(R^9)、CO、 $CH(OR^9)$ 、 $CON(R^9)$ 、 $N(R^9)CO$ 、 $SO_2N(R^9)$ 及び $N(R^9)SO_2$ (式中、 R^9 は水素もしくは C_{1-6} アルキルである) から選択される基の挿入により分離されているもよく、

基内の任意の CH_2 又は CH_3 基は、それぞれ前記の CR_2 又は CH_3 基上で、1個以上のハロゲンもしくは C_{1-6} アルキル置換基又はヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、N- C_{1-6} アルキルカルバモイル、N,N-ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、N- C_{1-6} アルキル- C_{1-6} アルカノイルアミノ N- C_{1-6} アルキルスルファモイル、N,N-ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカンスルホニルアミノ及び N- C_{1-6} アルキル- C_{1-6} アルカンスルホニルアミノから選択される置換基で置換されているもよい) を有する。

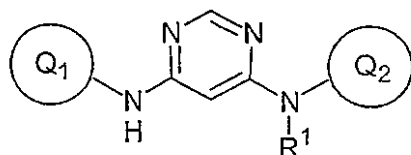
【0191】

構造式(VII)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第W 0 01/27089号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に3頁、第7行~5頁、第29行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの特定期をこの刊行物中に見出すことができる。

【0192】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(VIII)：

【化26】



(VIII)

【0193】

(式中、

R^1 は C_{1-6} アルキル (ハロ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-4}$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $-NHCO$ C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、フェニルチオ、フェノキシ、ピリジル、モルホリノから独立に選択される1又は2個の置換基により置換されているもよい)、ベンジル、2-フェニルエチル、 C_{3-5} アルケニル (最大3個のハロ置換基、又は1個のトリフルオロメチル置換基、又は1個のフェニル置換基により置換されているもよい)、N-フタルイミド- C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} アルキニル (1個のフェニル置換基により置換されているもよい) 及び C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルから選択され；

ここで、 R^1 の任意のフェニル又はベンジル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、 C_{1-3}

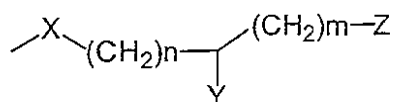
3 アルキル(ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ及びトリフルオロメチルから独立に選択される1又は2個の置換基により置換されていてよい)、 C_{1-3} アルケニル(最大3個のハロ置換基、又は1個のトリフルオロメチル置換基により置換されていてよい)、 C_{1-3} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、-SH、-S- C_{1-3} アルキル、カルボキシ、 C_{1-3} アルコキシカルボニルから独立に選択される最大3個の置換基により置換されていてよく；

Q_1 及び Q_2 はフェニル、ナフチル、インダニル及び1,2,3,4-テトラヒドロナフチルから独立に選択され；

Q_1 及び Q_2 の一方又は双方は、任意の利用可能な炭素原子上で、構造式(VIIIa)の1個の置換基で置換されていてよく、 Q_2 は任意の利用可能な炭素原子上で、構造式(VIIIa)：

10

【化 2 7】



(VIIIa)

【 0 1 9 4 】

(但し、 Q_1 中に存在する場合、構造式(VIIIa)の置換基は-NH-結合に隣接していない)

(式中、

20

Xは CH_2 、O、S、NH又は NR_x (式中、 R_x はハロ、アミノ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシもしくはヒドロキシから選択される1個の置換基により置換されていてよい C_{1-4} アルキルである)であり；

YはH又はZについて定義された通りであり；

ZはOH、SH、 NH_2 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、-NH C_{1-4} アルキル、-N(C_{1-4} アルキル) $_2$ 、-NH- C_{3-8} シクロアルキル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル(4位で C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルカノイルにより置換されていてよい)、モルホリノ又はチオモルホリノであり；

nは1、2又は3であり；

mは1、2又は3である)

30

のさらなる置換基で置換されていてよく；

Q_1 及び Q_2 は各々独立に、任意の利用可能な炭素原子上で、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル(最大3個のハロ置換基、もしくは1個のトリフルオロメチル置換基により置換されていてよい)、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-5} アルカノイル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、フルオロ- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-3} アルキル、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、カルボキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキル、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルキル、N、N-ジ-(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル- C_{1-4} アルキル、ピロリジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペリジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、ピペラジン-1-イル- C_{1-3} アルキル、モルホリノ- C_{1-3} アルキル、チオモルホリノ- C_{1-3} アルキル、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ- C_{1-4} アルコキシ、カルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、N、N-ジ-(C_{1-4} アルキル)-カルバモイル C_{1-4} アルコキシ 2-アミノエトキシ、2- C_{1-4} アルキルアミノエトキシ、2-ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノエトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン- C_{1-4} アルコキシ、2-ヒドロキシエトキシ、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{2-4} アルコキシ、2- C_{1-4} アルコキシエトキシ、カルボキシ- C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} アルケニルオキシ、 C_{3-5} アルキニルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルスルフィニル、ヒドロキシ C_{2-4} アルキルスルホニル、ウレイド($\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-$)、 C_{1-4} アルキルNH-CO-NH-、ジ-(C_{1-4} アルキル)-N-CO-NH-、C

40

50

C_{1-4} アルキルNH-CO-N(C_{1-4} アルキル)、ジ-(C_{1-4} アルキル)N-CO-N(C_{1-4} アルキル)-、カルバモイル、N-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノから独立に選択される最大4個の置換基で置換されていてもよく、

並びにまた独立に、又は好適な場合、上記の任意的置換基に加えて、 Q_1 及び/又は Q_2 は任意の利用可能な炭素原子上で、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルコキシ、フェニルチオ、フェニル、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、ベンズイミダゾール-2-イル及び5-もしくは6-員芳香族ヘテロ環(環の炭素原子を介して結合し、酸素、硫黄及び窒素から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む)から独立に選択される最大2個のさらなる置換基で置換されていてもよく；ここで前記ナフチル、フェニル、ベンゾイル、5-もしくは6-員芳香族ヘテロ環置換基並びに前記フェニル- C_{1-4} アルキル、フェニルチオ、フェノキシ及びフェニル- C_{1-4} アルコキシ置換基中のフェニル基はハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルコキシから独立に選択される最大5個の置換基で置換されていてもよい)

10

を有する。

【0195】

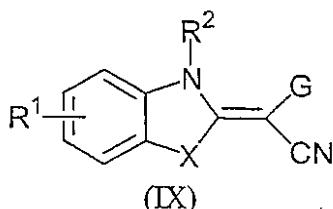
構造式(VIII)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第WO 00/12468号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に2頁、第10行~4頁、第14行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

20

【0196】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(IX)：

【化28】



30

【0197】

(式中、

XはO、S又は NR^0 であり、 R^0 はH又は非置換もしくは置換 C_1-C_6 アルキルであり；

Gは非置換又は置換ピリジニル基であり；

R^1 は水素、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -アルコキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -チオアルコキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -アルキル、非置換もしくは置換 C_2-C_6 -アルケニル、非置換もしくは置換 C_2-C_6 -アルキニル、一級、二級もしくは三級アミノ基、アミノアシル、アミノカルボニル、非置換もしくは置換 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルホキシ、スルホニル、スルホンアミド、非置換もしくは置換ヒドラジドを含むか、又はこれらからなる群より選択され；

40

R^2 は水素、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -アルキル、非置換もしくは置換 C_2-C_6 -アルケニル、非置換もしくは置換 C_2-C_6 -アルキニル、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -アルキル-アリール、非置換もしくは置換アリールもしくはヘテロアリール、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -アルキル-ヘテロアリール、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^3R^{3'}$ 、 $-(SO_2)R^3$ を含むか、又はこれらからなる群より選択され；ここで

R^3 及び $R^{3'}$ は水素、非置換もしくは置換 C_1-C_6 アルキル、非置換もしくは置換 C_2-C_6 アルケニル、非置換もしくは置換 C_2-C_6 アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -アルキルアリール、非置換もしくは置換 C_1-C_6 -アルキルヘテロアリールを含むか、又はこれらからなる群より独立に選択さ

50

れる)
を有する。

【0198】

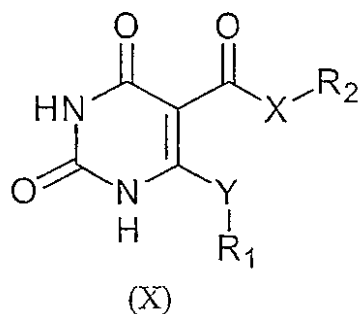
構造式(IX)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに1999年12月24日に出願された欧州特許出願公開第1 110 957号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に19頁、第52行～21頁、第9行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0199】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(X)：

10

【化29】



20

【0200】

(式中、

YはO、NH、N(R)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

XはO、NH、又はN(R)であり、

R₁及びR₂はH、C₁-C₆直鎖もしくは分枝鎖アルキル又はアルケニル基(NH₂、NHR、N(R)₂、NO₂、OH、OR、CF₃、ハロ、CN、CO₂H、CONH₂、CONHR、CON(R)₂、COR、SR、S(O)R、S(O)₂R、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHRもしくはRから各々独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい)；NH₂、NHR、N(R)₂、NO₂、OH、OR、CF₃、ハロ、CN、CO₂H、CONH₂、CONHR、CON(R)₂、COR、SR、S(O)R、S(O)₂R、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHRもしくはRから各々独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、5～7員芳香族もしくは非芳香族炭素環又はヘテロ環；又はNH₂、NHR、N(R)₂、NO₂、OH、OR、CF₃、ハロ、CN、CO₂H、CONH₂、CONHR、CON(R)₂、COR、SR、S(O)R、S(O)₂R、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHRもしくはRから各々独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい9～10員二環式芳香族もしくは非芳香族炭素環又はヘテロ環から各々独立に選択される)

30

を有する。

【0201】

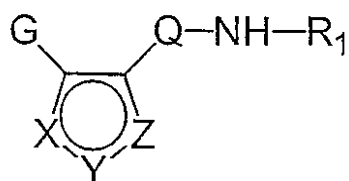
構造式(X)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第W0 00/75118号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に8頁、第10行～11頁、第26行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

40

【0202】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XI)：

【化 3 0】



(XI)

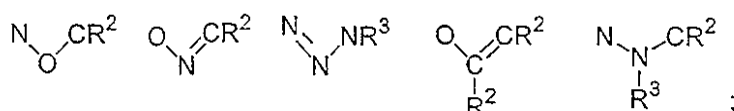
10

【 0 2 0 3】

(式中、

X-Y-Zは下記のもの：

【化 3 1】



【 0 2 0 4】

20

の1つから選択され；

 R^1 はH、 CONH_2 、 $\text{T}_{(n)}-\text{R}$ 、又は $\text{T}_{(n)}-\text{Ar}^2$ であり；

Rは脂肪族又は置換脂肪族基であり；

nは0又は1であり；

Tは $\text{C}(=\text{O})$ 、 CO_2 、 CONH 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 、 COCH_2 、又は CH_2 であり；

各 R^2 は水素、 $-\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHR}$ 、 $-\text{CH}=\text{NN}(\text{R})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHCOR}$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{置換アリール}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{アリール})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{置換アリール})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCONHR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRCOR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{置換ヘテロシクリル})$ 、 $-(\text{ヘテロシクリル})$ 、又は $-(\text{置換ヘテロシクリル})$ から独立に選択され；

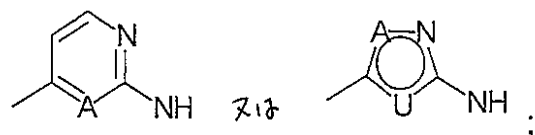
30

各 R^3 は水素、 R 、 COR 、 CO_2R 、又は $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ であり； G はR又は Ar^1 であり；

Ar^1 はアリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロシクリル、又は置換ヘテロシクリルであり、ここで Ar^1 は0～3個のヘテロ原子を含む部分的に不飽和、もしくは完全に不飽和の5～7員環に縮合されていてもよく；

Q-NHは

【化 3 2】



40

【 0 2 0 5】

であり；

式中、Q-NHのHは R^3 により置換されていてもよく；AはN又は CR^3 であり；Uは CR^3 、O、S又は NR^3 であり；

Ar^2 はアリール、置換アリール、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリルであり、ここで Ar^2 は0～3個のヘテロ原子を含む部分的に不飽和、もしくは完全に不飽和の5～7員環に

50

縮合されていてもよく；並びに

式中、 Ar^2 中の各置換可能な炭素原子は、縮合環が存在する場合、ハロ、R、OR、SR、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、NHR、 $N(R)_2$ 、NHCOR、NHCONHR、 $NHCON(R)_2$ 、NRCOR、 $NHCO_2R$ 、 CO_2R 、 CO_2H 、COR、CONHR、 $CON(R)_2$ 、 $S(O)_2R$ 、 $SONH_2$ 、 $S(O)R$ 、 SO_2NHR 、又は $NHS(O)_2R$ により独立に置換されていてもよく、ここで縮合環中の各飽和炭素はさらに $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR$ 、 $=NNR_2$ 、 $=N-O$ 、 $=NNHCOR$ 、 $=NNHCO_2R$ 、 $=NNHSO_2R$ 、 $=NNHSO_2R$ 又は $=NR$ により独立に置換されていてもよく；

Ar^2 中の各置換可能な窒素原子はR、COR、 $S(O)_2R$ 又は CO_2R により置換されていてもよい）を有する。

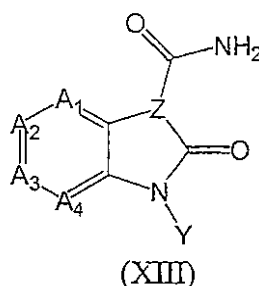
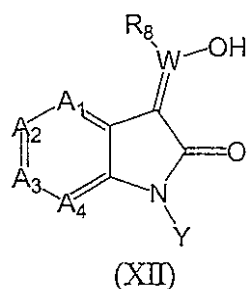
【0206】

構造式(XI)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第W01/12621号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に8頁、第10行～10頁、第7行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0207】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XII)又は(XIII)：

【化33】



【0208】

(式中、

Yは $-(CH_2)-Q_1$ ； $-(CO)-Q_1$ ； $-(CO)NH-Q_1$ ； $-(CO)-O-Q_1$ ； $-(SO_2)-Q_1$ 又は $-(SO_2)NH-Q_1$ であり；

Q_1 は C_1-C_6 直鎖もしくは分枝鎖アルキル又はアルケニル基；5～7員の芳香族もしくは非芳香族炭素環又はヘテロ環；又は9～14員の二環もしくは三環芳香族又は非芳香族炭素環もしくはヘテロ環系であり、ここで前記アルキル、アルケニル、環又は環系は NH_2 、NHR、 $N(R)_2$ 、 NO_2 、OH、OR、 CF_3 、ハロ、CN、 CO_2H 、 $C(O)-NH_2$ 、 $C(O)-NH-R$ 、 $C(O)-N(R)_2$ 、 $C(O)-R$ 、SR、 $S(O)-R$ 、 $S(O)_2-R$ 、 $S(O)_2-NH-R$ 又は-Rから各々独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく、ヘテロ環系及びヘテロ環はN、O、S、SO及び SO_2 から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含み；

WはN又はCであり、WがNである場合、 R^8 は非共有電子対であり、WがCである場合、 R^8 は R^7 であり；

A_1 はN又は CR^1 であり；

A_2 はN又は CR^2 であり；

A_3 はN又は CR^3 であり；

A_4 はN又は CR^4 であり；

但し、 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 の少なくとも1つはNではなく；

R^1 は $-NHR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、又は $-R^5$ であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は $-(CO)NH_2$ 、 $-(CO)NHR$ 、 $-(CO)N(R)_2$ 、 $-NHR^5$ 、 $-NHCH_2R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-R^5$ 、 $-NH(CO)-R^6$ 、 $-NH(CO)-NHR^6$ 、 $-NH(CO)-NH(CO)R^6$ 、 $-NH(CO)-OR^6$ 、 $-NH(SO_2)-R^6$ 、 $-NH(SO_2)-NHR^6$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-(CO)-Q_1$ 、 $-(CO)NH-Q_1$ 、 $-(CO)NR-Q_1$ 、 $-(CO)-O-Q_1$ 、 $-(SO_2)-Q_1$ 又は $-(SO_2)NH-Q_1$ から独立に選択され；

R^5 及び R^6 はH； $N(R_2)$ 、NHOH、 NO_2 、 $C(O)OR$ もしくはハロ； C_1-C_6 直鎖もしくは分枝鎖アル

10

20

30

40

50

R⁷はH；C₁-C₆直鎖もしくは分枝鎖アルキル又はアルケニル基；5～7員の芳香族又は非芳香族炭素環もしくはヘテロ環；又は9～14員の二環もしくは三環芳香族又は非芳香族炭素環もしくはヘテロ環であり；ここで前記アルキル、アルケニル、環又は環系はNH₂、NHR、N(R)₂、NO₂、OH、OR、CF₃、ハロ、CN、CO₂H、CONH₂、CONHR、CON(R)₂、COR、SR、S(O)R、S(O)₂R、S(O)₂NHR又はRから各々独立に選択される1～4個の置換基で置換されていてもよく；

ZはCH又はNである)

10

構造式(XII)及び構造式(XIII)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに国際公開第W0 00/64872号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に9頁、第1行～106頁、第2行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XIV)：

$$\text{Ar}^1 - \underset{\substack{\parallel \\ \text{X}}}{\text{N}} - \underset{\substack{| \\ \text{R}^1}}{\text{N}} - (\text{CH}_2)_n - \text{Ar}^2 - \text{SO}_2 - \text{Y}$$

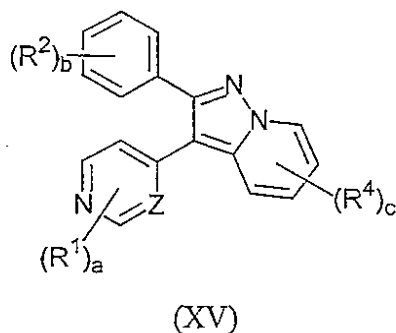
30

を有する。

構造式 (XIV) の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに 2001 年 4 月 5 日に公開された国際公開第 W0 01/23378 号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体 (特に 90 頁、第 1 行 ~ 91 頁、第 11 行) が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XV)：

【化 3 5】



10

【 0 2 1 4 】

(式中、

ZはCH又はNであり；

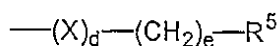
aは1又は2であり；

bは1、2又は3であり；

cは1、2又は3であり；

各R¹は式：

【化 3 6】



20

【 0 2 1 5 】

(式中、

dは0又は1であり；

eは0～6であり；

Xは0、NR⁶又はS(O)ₓ(式中、xは0、1又は2である)であり；

R⁵は水素、ハロゲン、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₃-₁₂シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、NR⁷R⁸、C₆H₄NR⁷R⁸、C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸、C(O)R⁷、C(O)NR⁷R⁸、OC(O)R⁷、

30

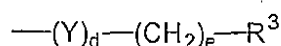
OC(O)NR⁷R⁸、CO₂R⁷、OCO₂R⁷、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、C(=NR⁷)NR⁷R⁸、NR⁷(C=NR⁷)NR⁷R⁸、NHC(O)R⁷又はN(C₁-₃アルキル)C(O)R⁷である)

の群から独立に選択され；

各R²は水素、シアノ、ハロゲン、トリハロメチル、OC₁-₆アルキル、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、S(O)ₓC₁-₆アルキル(式中、xは0、1又は2である)、NC₁-₆アルキル(C₁-₆アルキル)、ヒドロキシル又はニトロであり；

各R⁴は式：

【化 3 7】



40

【 0 2 1 6 】

(式中、

dは0又は1であり；

eは0～6であり；

Yは0又はS(O)ₓ(式中、xは0、1又は2である)であり；

R³は水素、ハロゲン、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルキル、C₂-₆アルキニル、C₃-₁₂シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、C₆H₄NR⁷R⁸、C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸、C(O)R⁷、C(O)NR⁷R⁸、OC(O)R⁷、OC(O)NR⁷R⁸、CO₂R⁷、OCO₂R⁷、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸又はC(=NR⁷)NR⁷R⁸である)

50

の群から独立に選択され；

R^6 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり；

R^7 及び R^8 は各々独立にH、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ ヘテロシクリル、 $(CH_2)_m$ ヘテロアリールであり、ここでmは0、1もしくは2であり、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成し；並びに

前記アルキル、アルケニル及びアルキニル基はいずれも、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 NR^7R^8 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル及び $SO_2NR^7R^8$ から選択される最大3個の員で置換されていてもよく；並びに

前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール基はいずれも、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフェニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノ、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、 NR^7R^8 、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルボキシ及びアミノスルホニルからなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)

を有する。

【0217】

構造式(XV)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2002年2月28日に公開された国際特許公開第W0 02/16359号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に163頁、第1行~164頁、第25行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0218】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は：

2-(4-シクロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

1-メチル-2-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

2-(4-シクロフェニル)-1-メチル-4-フェニル-5(4-ピリジル)-イミダゾール；

2-(4-アミノメチルフェニル)-1-メチル-4-フェニル-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

4-[1-メチル-4-フェニル-5(4-ピリジル)-イミダゾール-2-イル]安息香酸、ナトリウム塩；

2-(4-アセトアミドメチルフェニル)-1-メチル-4-フェニル-5(4-ピリジル)イミダゾール；

メチル-4-[-メチル-4-フェニル-5-(4-ピリジル)イミダゾール-2-イル]安息香酸；

4-(4-フルオロフェニル)-N-1-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]安息香酸；

2-(4-シクロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-N-ヒドロキシ-5-(4-ピリジル)イミダゾール；

2-(4-アミノメチルフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

2-(4-シクロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-N-1-ヒドロキシ-5-(4-キノリル)イミダゾール；

2-(4-シクロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-キノリル)-1H-イミダゾール；

2-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

エチル4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-安息香

10

20

30

40

50

酸；

2-[3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ(フェニル)]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール

；

メチル4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-安息香酸；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

N,N-ジメチル-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ベンズアミン；

2-[(4-N,N-ジメチル)アミノメチルフェニル]-4(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-4(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

N,N-ジメチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ベンゾイルオキシアセトアミド；

2-(4-アミノフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メタンスルホンアミドフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル-スルホンアミド；

N'-シアノ-N-4-[4-(フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]ベンジルグアニジン；

2-[4-(メタンスルホンアミド)メチルフェニル]-4(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

2-(4-アミノ-3-ヨードフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

N-ベンジル-N-メチル-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]ベンズアミド；

2-[4-(N-ベンジル-N-メチル)アミノメチルフェニル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-N-1-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-キノリル)-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5(4-キノリル)-1H-イミダゾール；

；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-キノリル)-1H-イミダゾール；

4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(3-クロロフェニル)-N-1-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

10

20

30

40

50

- 4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール ;
4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ホルムアミドメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミ
ダゾール ;
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ベンゾヒドロ
キサム酸 ;
0-ベンジル-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ペ
ンゾヒドロキサム酸 ;
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]ベンズアミドオ
キシム ;
N'-メチル-N'-シアノ-N-[4(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2- 10
イル]-ベンジルグアニジン ;
N-1-ヒドロキシ-4-(3-メトキシフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-
1H-イミダゾール ;
4-(3-エトキシフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾール ;
4-(3-メトキシフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミ
ダゾール ;
モルホリノ-4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]ペ
ンズアミド ;
4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-メチルピリジル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1H-イ
ミダゾール ; 20
4-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-メチルピリジル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル
)-1H-イミダゾール ;
4-(4-フルオロフェニル)-N-1-ヒドロキシ-5-(4-ピリミジル)-イミダゾール ;
4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリミジル)-1H-イミダゾー
ル ;
4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリミジル)-1H-イ
ミダゾール ;
4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(4-ピリミジル)-1H-イミ
ダゾール ;
4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-モルホリノメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダ 30
ゾール ;
4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシメチル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール ;
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ベンズアルデ
ヒド ;
4-(2-メトキシフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミ
ダゾール ;
N-1-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)
イミダゾール ;
4-(2-メトキシフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール 40
 ;
3-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル-5-メ
チル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール ;
3-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル-5-メ
チル-1,2,4-オキサジアゾール ;
4-(3-アミノフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール ;
N-1-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-5-(4-ピリジル)イ
ミダゾール ;
2-(4-メチルチオフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール ;
4-(3-メタンスルホンアミドフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-
イミダゾール ; 50

3-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン；

4-(3-アセトアミドフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-1-N-ヒドロキシ-5-[4-(2-メチルピリジル)]-2-(4-メチルチオフェニル)-イミダゾール；

3-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-フェニル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール；

N-ヒドロキシ-N-1-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]-エチル]ウレア；

N-ヒドロキシ-N-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-フェニル]-メチルウレア；

4-(3-メチルチオフェニル)-2-(4-モルホリノメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-(4-モルホリノメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(3-メタンスルホンアミドフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-(4-エチルチオフェニル)-4(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-(4-メチル-1-ピペリジニル)-スルホニル-フェニル]-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(N-メチルメタンスルホンアミド)-メチルフェニル]-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

ジエチル-[1-メチル-4-フェニル-5-(4-ピリジル)-イミダゾール-2-イル]-メトキシメチルホスホナート；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1-(N-モルホリノプロピル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1-(N-モルホリノプロピル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1-(N-モルホリノプロピル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルチオ-1-プロピル)-2-([4-N-モルホリノメチル]フェニル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

4-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルフィニル-1-プロピル)-2-([4N-モルホリノメチル]フェニル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾール；

及び4-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル-1-プロピル)-2-([4-N-モルホリノメチル]フェニル)-5-(4-ピリジル)-イミダゾール、
である。

【 0 2 1 9 】

これらの化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2001年9月11日に発行された米国特許第6,288,089号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの特許中に見出すことができる。

10

20

30

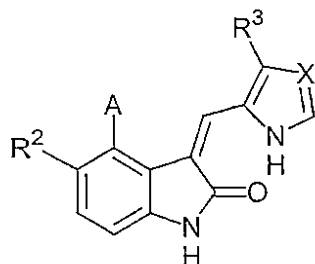
40

50

【 0 2 2 0 】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造 (XVI) :

【 化 3 8 】



(XVI)

10

【 0 2 2 1 】

(式中、

Aはアリール又はヘテロアリールであり、それぞれ1個以上の-OR⁴、-COR⁴、-COOR⁴、-CONR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-CN、-NO₂、-SO₂R⁴、-SO₂NR⁶R⁷、ハロゲン、ペルフルオロアルキル、低級アルキル、(a)、ハロゲン、シクロアルキル、及び/もしくはヘテロ環により置換された低級アルキル；シクロアルキル又は(a)、ハロゲン、低級アルキル、及び/もしくはヘテロ環により置換されたシクロアルキル；ヘテロ環又は(a)、ハロゲン、低級アルキル、及び/もしくはシクロアルキルにより置換されたヘテロ環により置換されていてもよく；

20

ここで(a)は-OR⁴、-NR⁶R⁷、-COR⁴、-COOR⁴、-OCOR⁴、-CONR⁵R⁷、-CN、-NO₂、-SO₂R⁴、又は-SO₂NR⁶R⁷であり；

R²は水素、-OR⁴、-COOR⁴、-CONR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、ハロゲン、-NO₂、-CN、-SO₂NR⁶R⁷、-SO₂R⁴、ペルフルオロアルキル、低級アルキル、又は-OR⁸、-NR⁶R⁷、-COR⁴、-COOR⁴、及び/もしくは-CONR⁶R⁷により置換された低級アルキルであり；

R³は水素、-OR⁴、-COR⁴、-COOR⁴、-CONR⁶R⁷、ハロゲン、-CN、-NR⁶R⁷、ペルフルオロアルキル、低級アルキル、又は-OR⁸及び/もしくは-NR⁶R⁷により置換された低級アルキルであり；

R⁴は水素、低級アルキル又は(b)、シクロアルキル及び/もしくはヘテロ環により置換された低級アルキル；シクロアルキル又は(b)、低級アルキル及び/もしくはヘテロ環により置換されたシクロアルキル；ヘテロ環又は(b)、低級アルキル及び/もしくはシクロアルキルにより置換されたヘテロ環であり；ここで(b)は-OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-NR⁶R⁷、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸、もしくは-SO₂NR⁸R⁹であり；

30

R⁵は水素、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、低級アルキル又は-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-N(OCR⁹)R¹⁰、-COR⁸、-CONR⁹R¹⁰、及び/もしくは-COOR⁸により置換された低級アルキルであり；

R⁶及びR⁷はそれぞれ独立に水素、-COR⁸、-COOR⁸、-CONR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁸R⁹、低級アルキル又はシクロアルキル(又は(c)、低級アルキル及び/もしくはヘテロ環により置換されたシクロアルキル)、ヘテロ環(又は(c)、低級アルキル及び/もしくはシクロアルキルにより置換されたヘテロ環)、アリール(又は(c)、低級アルキル、シクロアルキル及び/もしくはヘテロ環により置換されたアリール)、又はヘテロアリール(又は(c)、低級アルキル、シクロアルキル及び/もしくはヘテロ環により置換されたヘテロアリール)により置換された低級アルキルであり；又は

40

R⁶及びR⁷はそれぞれ独立にシクロアルキル又は(c)、低級アルキル及び/もしくはヘテロ環により置換されたシクロアルキル；ヘテロ環(又は(c)、低級アルキル及び/もしくはシクロアルキルにより置換されたヘテロ環)、アリール(又は(c)、低級アルキル及び/もしくはヘテロ環により置換されたアリール)、又はヘテロアリール(又は(c)、低級アルキル、シクロアルキル及び/もしくはヘテロ環により置換されたヘテロアリール)であり；ここで(c)は-OR⁵、-COOR⁸、-COR⁸、-CONR⁸R⁹、-CN、-NO₂、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁸R⁹、-NR⁸R⁹であり；又は、-NR⁶R⁷は3~7個の原子を有する環を形成し、該環は1個以上のさらなるヘテ

50

口原子を含んでもよく、1個以上の低級アルキル、 $-OR^5$ 、 $-COR^8$ 、 $-COOR^8$ 、 $CONR^8R^9$ 及び $-NR^5R^9$ により置換されていてもよく；

R^8 は水素、低級アルキル(又はシクロアルキル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 及び/もしくは $-N(COR^9)R^{10}$ により置換されたアリール)、アリール(又は(d)、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ハロゲン及び/もしくは $-SO_2F$ により置換されたアリール)、ヘテロアリール(又は(d)、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ハロゲン及び/もしくは $-SO_2F$ により置換されたヘテロアリール)、シクロアルキル(又は(d)、低級アルキル、シクロアルキル及び/もしくはアリールにより置換されたシクロアルキル)、又はヘテロ環(又は(d)、低級アルキル、シクロアルキル及び/もしくはアリールにより置換されたヘテロ環)であり；ここで(d)は $-OR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^{10}R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^9$ 又は $-SO_2NR^{10}R^9$ であり；

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立に水素、低級アルキル又はアリールであり；並びに

Xは=N-又は=CH-である)

の化合物又はその製薬上許容し得る *in vivo* で加水分解可能なエステル、類似体、加水分解産物、代謝物、塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多型体、立体異性体、誘導体及び前駆体、を有する。

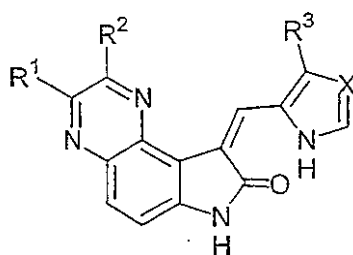
【0222】

構造式(XVI)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2001年10月23日に発行された米国特許第6,307,056号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に、カラム63、第29行～カラム66、第12行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの特許中に見出すことができる。

【0223】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XVII)：

【化39】



(XVII)

【0224】

(式中、

R^1 及び R^2 は、水素、 $-OR^4$ 、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ ； $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、ハロゲン、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-OCOR^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ からなる(a)群の員により、又はシクロアルキル、ヘテロ環、アリール及びヘテロアリールにより置換されていてもよい低級アルキルからなる群より独立に選択され；ここでシクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく；

シクロアルキルは上記で定義された(a)群の員、又は低級アルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく；

ヘテロ環は上記で定義された(a)群の員、又は低級アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル及びシクロアルキルはそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれ

ぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく；

アリールは $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、ペルフルオロアルキル、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-OCOR^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ からなる(b)群の員；又は低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル、シクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、

ヘテロアリールは上記で定義された(b)群の員、又は低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル、シクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、又は R^1 及び R^2 は5 ~ 7個の原子を有する環を形成することができ、該環は1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、 $-OR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-OCOR^4$ 、 $-CONR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ からなる群の員により、もしくは基 R^{11} により置換されていてもよい低級アルキルにより置換されていてもよく；

R^3 は水素、 $-OR^4$ 、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-OCOR^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ペルフルオロアルキル、 $-NR^5R^6$ 、又は $-OR^4$ 、 $-OCOR^4$ 、もしくは $-NR^5R^6$ により置換されていてもよい低級アルキルであり；

R^4 は水素、 $-OR^8$ 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ からなる(c)群の員により、又はシクロアルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよい低級アルキルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、

シクロアルキルは(c)群の員又は低級アルキル、ヘテロ環、アリール及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、

ヘテロ環は(c)群の員又はシクロアルキル、低級アルキル、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここでシクロアルキル及び低級アルキルはそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、

アリールは $-OR^8$ 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、ペルフルオロアルキル、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ からなる(d)群の員、又は低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル、シクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールは基 R^{12} により置換されていてもよく、並びに

ヘテロアリールは(d)群の員、又はシクロアルキル、低級アルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル、シクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく；

R^5 及び R^8 は各々独立に水素、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^9$ ； $-OR^8$ 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^5$ からなる(e)群の員により、又はシクロアルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよい低級アルキルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、

シクロアルキルは上記で定義された(e)群の員、又は低級アルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、

ヘテロ環は上記で定義された(e)群の員、又はシクロアルキル、低級アルキル、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここでシクロアルキル及び低級アルキルはそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはぞ

れぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、

アリールは $-OR^8$ 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、ペルフルオロアルキル、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ からなる(f)群の員、又は低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル、シクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールは基 R^{12} により置換されていてもよく、並びに

ヘテロアリールは上記で定義された(f)群の員、又は低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールにより置換されていてもよく、ここで低級アルキル、シクロアルキル及びヘテロ環はそれぞれ基 R^{11} により置換されていてもよく、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ基 R^{12} により置換されていてもよく、又は $-NR^5R^6$ は3~7個の原子を有する環を形成することができ、該環は1個以上のヘテロ原子を含んでもよく、低級アルキル、 $-OR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^9$ 、もしくは $-NR^8R^9$ からなる群の員により置換されていてもよく；

R^7 は水素又はシクロアルキル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^9$ 、もしくは $-NR^8R^9$ からなる群の員により置換されていてもよい低級アルキルであり；

R^8 は水素、 $-COR^9$ 、 $-CONR^{10}R^9$ 、又は R^{11} により置換されていてもよい低級アルキルであり；

R^9 及び R^{10} は各々独立に水素又は低級アルキルであり；

R^{11} は $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OCOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(COR^9)R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^{10}$ であり；

R^{12} は $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OCOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(COR^9)R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、又はペルフルオロアルキルであり；並びに

Xは-N-又は-C-である)

を有する。

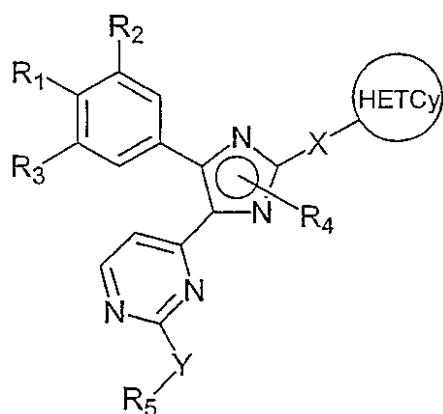
【0225】

構造式(XVII)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2000年6月22日に公開された国際公開第W0 00/35921号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に23頁、第5行~26頁、第14行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0226】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XVIII)：

【化40】



(XVIII)

【0227】

(式中、

R^1 は-F、-Cl、-Br、-OH、-SH、 $-NH_2$ 又は $-CH_3$ であり；

R^2 は -F、-Cl、-Br、-OH、-SH、-NH₂ 又は -CH₃ であり；

R^3 は -H、-F、-Cl、-Br、-OH、-SH、-NH₂、-CH₃、-OCH₃ 又は -CH₂CH₃ であり；

R^4 は -C₃₋₇シクロアルキルで置換されていてもよい -C₁₋₄アルキルであり；

R^5 は -C₁₋₄アルキル又は -C₃₋₇シクロアルキルであり、ここで -C₁₋₄アルキルはフェニルで置換されていてもよく；

Xは結合又は1～3個の炭素を有するアルキル架橋であり；

Yは -NH- 又は -NH₂⁺ - であり；及び

HETCyは少なくとも1個のN原子を含み、1～2個のさらなるN原子と0～10個のS原子とを含んでもよく、-C₁₋₄アルキル又は -C(O)-O-CH₂ フェニルで置換されていてもよい、4～10員の非芳香族ヘテロ環である)

10

を有する。

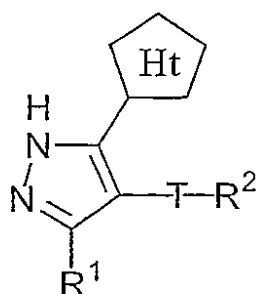
【0228】

構造式(XVIII)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2001年12月6日に公開された国際公開第W0 01/91749号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に29頁、第1～22行)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0229】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XIX)：

【化41】



(XIX)

20

【0230】

(式中、

Htはピラゾール-3-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-イル、[1,2,3]トリアゾール-4-イル、又はテトラゾール-5-イルから選択されるヘテロ環であり、ピラゾール-3-イルはR³及びQR⁴置換基を有し、[1,2,4]トリアゾール-3-イル又は[1,2,3]トリアゾール-4-イル置換基はR³又はQR⁴のいずれかにより置換されており；

R¹はR、ハロゲン、N(R⁸)₂、OR、NRCOR、NRCON(R⁸)₂、CON(R⁸)₂、SO₂R、NRSO₂R、又はSO₂N(R⁸)₂から選択され；

Tは原子価結合又はリンカー基から選択され；

各Rは水素又は1～6個の炭素を有する置換されていてもよい脂肪族基から独立に選択され；

40

R²は水素、CN、ハロゲン、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、1～6個の炭素を有する置換されていてもよい非環式脂肪鎖基、又は4～10個の炭素を有する置換されていてもよい環式脂肪族基から選択され；

R³はR、OH、OR、N(R⁸)₂、ハロゲン、又はCNから選択され；

Qは原子価結合、J、又はアルキリデン鎖の最大2個の非隣接炭素が各々独立にJにより置換されていてもよい置換C₁₋₆アルキリデン鎖であり；

Jは -C(=O)-、-CO₂-、-C(O)C(O)-、-NRCONR⁸-、-N(R)N(R⁸)-、-C(=O)NR⁸-、-NRC(=O)-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R)O-、-ON(R⁸)-、-OC(=O)N(R⁸)-、-N(R)COO-、-SO₂N(R⁸)-、-N(R)SO₂-、又は -NC(R⁸)から選択され；

R⁴は -R⁸、-R⁵、-NH₂、-NHR⁵、-N(R⁵)₂ 又は -NR⁵(CH₂)_yN(R⁵)₂ から選択され；

50

各 R^5 は R^6 、 R^7 、 $-(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$ 、 $-(CH_2)_yR^6$ 、 $-(CH_2)_yCH(R^6)_2$ 、 $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$ 、又は $-(CH_2)_yR^7$ から独立に選択され；

y は0～6であり；

各 R^6 は脂肪族、アリール、アラルキル、アラルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、又はヘテロシクリルアルコキシ基から独立に選択される置換されていてもよい基であり；

各 R^7 は置換されていてもよい脂肪族、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、又はアルコキシカルボニルから独立に選択され；

各 R^8 は独立に R から選択されるか、又は同じ窒素原子上の2個の R^8 はその窒素と一緒に、1～3個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環を形成しており；

並びに各置換可能な環の窒素は R 、 NR_2 、 COR 、 CO_2 (置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキル)、 SO_2 (置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキル)、 $CONR_2$ 、及び SO_2NR_2 により置換されていてもよいが、但し R^1 及び R^3 がそれぞれ水素であり、 TR^2 がピラゾール環の4位で結合された非置換フェニル環である場合、 QR^4 は $CON(CH_3)_2$ 以外のものである)を有する。

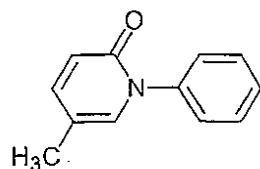
【0231】

構造式(XIX)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2001年8月9日に公開された国際公開第W0 01/56993号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に43頁～45頁)が本明細書に組み入れられるものとする。さらに、これらの化合物の特定例をこの刊行物中に見出すことができる。

【0232】

別の実施形態においては、JNK阻害剤は下記構造(XX)：

【化42】



(XX)

【0233】

を有する。

【0234】

構造式(XX)の化合物を、当業者には公知の有機合成技術を用いて、並びに2001年8月16日に公開された国際公開第W0 01/58448号に記載の方法により作製することができ、これは参照によりその全体(特に39頁)が本明細書に組み入れられるものとする。

【0235】

構造式又は構造式の一部の立体化学が、例えば、太字又は破線で示されていない場合、該構造式又は構造式の一部はその立体異性体の全部を包含するものと解釈される。

【0236】

4.1.1. 患者集団

本発明は、患者に、1種以上の他の治療剤と組合せた治療上もしくは予防上有効量のJNK阻害剤、又はJNK阻害剤を含む医薬組成物を投与することによる、癌を治療、予防、及び管理するための方法を提供する。この患者は好ましくは非霊長類(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラットなど)及び霊長類(例えば、cynomolgus monkeyなどのサル及びヒト)などの哺乳動物である。好ましい実施形態においては、この患者はヒトである。

【0237】

本発明は、癌の予防又は治療に有用な任意の他の治療に際して患者を治療する方法を包含する。本発明の方法を用いて、限定されるものではないが、原発性癌、新生物、固形及

10

20

30

40

50

び血液新生腫瘍、転移などの癌、又は未制御の細胞増殖を特徴とする任意の疾患もしくは障害の予防、治療もしくは管理のために患者を処理することができる。本発明の方法及び組成物を、癌を予防、管理もしくは治療するのに用いられる1種以上の従来もしくは実験的な治療法と共に用いることができる。

【0238】

本発明により包含される方法によって治療することができる癌の特定例としては、限定されるものではないが、頭部、頸部、眼、口、咽喉、食道、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、腎臓、肝臓、脾臓、及び脳の癌が挙げられる。好ましい実施形態においては、この癌は乳癌、結腸癌、前立腺癌、多発性ミエローマ、メラノーマ、肺癌又は卵巣癌である。さらなる癌を実施例により列挙するが、以下の4.1.1.1.節における限定によって限定されるものではない。

10

【0239】

本発明の方法及び組成物は、癌を罹患しているか、又は癌を罹患していると予想される患者に、JNK阻害剤以外の1種以上の他の治療剤と組み合わせて、JNK阻害剤を投与することを含む。本明細書で用いる、癌とは原発癌又は転移性癌を指す。そのような患者は以前に癌について治療されたことがあってもなくてもよい。本発明の方法及び組成物を、第1線又は第2線の癌治療として用いることができる。本発明はまた、癌を有し、以前に他の癌治療を受けたことがあるために免疫抑制された患者の治療をも含む。また、他の癌治療を受けている患者の治療も本発明に含まれ、本発明の方法及び組成物を副作用又は不耐性(intolerance)が起こる前に用いることができる。本発明はまた、治療抵抗性の患者(refractory patients)における症状を治療又は軽減するためにJNK阻害剤を投与する方法を包含する。特定の実施形態においては、その癌は、癌細胞の少なくともある程度有意な部分を殺傷するか、又はそれらの細胞分裂を阻止する治療手段に対して抵抗性である。別の実施形態においては、この癌は、現在使用されている化学療法剤に対して抵抗性である。別の実施形態においては、この癌は、多剤療法に対して抵抗性である。別の実施形態においては、この癌はタモキシフェンに対して抵抗性である。別の実施形態においては、この癌はアンドロゲン非依存的である。癌細胞が抵抗性であるかどうかの決定は、癌細胞に対する治療の有効性を、当業界で許容されている「抵抗性」の意味を用いてアッセイするための当業界で公知の任意の方法によりin vivo又はin vitroで行うことができる。種々の実施形態において、癌細胞数が有意に減少しないか、又は増加した場合、癌は抵抗性である。本発明はまた、癌を有する素因を有する患者における癌の発症又は再発を予防するためにJNK阻害剤を投与するための方法を包含する。

20

30

【0240】

代替的な実施形態において、本発明はJNK阻害剤を任意の他の治療と組み合わせて、他の治療に対して抵抗性であるが、これらの治療に対してはもはや抵抗性ではないと証明された患者に投与することによる、患者の癌を治療するための方法を提供する。特定の実施形態においては、本発明の方法により治療される患者は化学療法、放射線療法、ホルモン療法、又は生物学的療法/免疫療法を用いて既に治療された患者である。特に、これらの患者は抵抗性の患者であり、存在する癌治療による治療にも拘わらず癌を有する患者である。他の実施形態においては、治療されており、疾患の活動がない患者に、癌の再発を予防するためにJNK阻害剤を投与する。

40

【0241】

好ましい実施形態においては、存在する治療は化学療法である。特定の実施形態においては、存在する治療としては、限定されるものではないが、メトトレキサート、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、サイタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、デカルバジン、プロカルビジン、エトポシド、カンパテシン、プレオマイシン、ドキソルピシン、イダルビシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスパラギナーゼ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、セツキシマブ(Erbix(商標))、タリドミド、任意のSelCid(商標)又

50

はIMiD(商標)化合物、特にCC-4047(Actimid(商標))及びCC-5013(Revimid(商標))などの化学療法剤の投与が挙げられる。特に、これらの患者は放射線療法、ホルモン療法及び/又は生物学的療法/免疫療法を用いて治療された患者である。また、特にこれらの患者は癌の治療のための外科手術を受けた患者である。

【0242】

あるいは、本発明はまた放射線療法を有する患者を治療するための方法をも包含する。特に、これらの患者は化学療法、ホルモン療法及び/又は生物学的療法/免疫療法で治療された患者である。また、特にこれらの患者は癌の治療のために外科手術を受けた患者である。

【0243】

他の実施形態においては、本発明はホルモン療法及び/又は生物学的療法/免疫療法を有する患者を治療するための方法を包含する。特に、これらの患者は化学療法及び/又は放射線療法で治療した患者である。また、特にこれらの患者は癌の治療のために外科手術を受けた患者である。

【0244】

さらに、本発明はまた、治療しようとする患者にとって、毒性が強すぎると証明されているか、もしくはそれが証明されるかもしれない、すなわち、許容できないか、もしくは耐えられない副作用をもたらす、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、及び/又は生物学的療法/免疫療法に対する代替物としての癌の治療方法をも提供する。本発明の方法により治療しようとする患者を、必要に応じて、許容できない、もしくは耐えられないことが判明した治療に応じて、外科手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法又は生物学的療法などの他の癌治療法を用いて治療してもよい。

【0245】

他の実施形態においては、本発明は癌の治療のためのものであるが、そのような治療に対して抵抗性であることが証明された任意の他の癌治療法を用いない、JNK阻害剤の投与を提供する。特定の実施形態においては、他の癌治療法に対して抵抗性である患者に、癌治療法の非存在下でJNK阻害剤を投与する。

【0246】

4.1.1.1 癌

本発明の方法及び組成物により治療又は予防することができる癌及び関連障害としては、限定されるものではないが、以下のものが挙げられる：限定されるものではないが、急性白血病、急性リンパ球性白血病、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、赤白血球性白血病及び脊髄形成異常症候群などの急性骨髄性白血病、限定されるものではないが、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリーセル白血病などの慢性白血病；真性赤血球増加症；限定されるものではないが、ホジキン病、非ホジキン病などのリンパ腫；限定されるものではないが、鬱積性多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、形質細胞白血病、孤立性形質細胞腫及び髓外形質細胞腫などの多発性骨髄腫；ワルデンストレームマクログロブリン血症；有意性が未決定のモノクローナル性高ガンマグロブリン血症；良性モノクローナル性高ガンマグロブリン血症；H鎖病；限定されるものではないが、骨肉腫(bone sarcoma)、骨肉腫(osteosarcoma)、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨の線維肉腫、脊索腫、骨膜性骨肉腫、柔組織肉腫、血管肉腫、線維肉腫、カポシ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫などの骨及び結合組織の肉腫；限定されるものではないが、グリオーマ、星状細胞腫、脳幹グリオーマ、上衣腫、乏突起神経膠腫、非グリア細胞性腫瘍、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、髄膜腫、松果体腫、松果体芽腫、原始脳リンパ腫などの脳腫瘍；限定されるものではないが、腺癌、小葉癌(小細胞癌)、腺管内癌、骨髄性乳癌、粘液性乳癌、管性乳癌、乳頭性乳癌、原発癌、パジェット病、及び炎症性乳癌などの乳癌；限定されるものではないが、褐色細胞腫及び副腎皮質癌腫などの副腎癌；限定されるものではないが、乳頭性もしくは小胞性甲状腺癌、髄質性甲状腺癌及び脱分化性甲状腺癌などの甲状腺癌；限定されるものではないが、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴ

10

20

30

40

50

ノーマ、ピボーマ、ソマトスタチン産生細胞腫瘍、及びカルチノイドもしくは島細胞腫瘍などの膵臓癌；限定されるものではないが、クッシング病、プロラクチン産生細胞腫瘍、先端巨大症、及び尿崩症などの下垂体癌；限定されるものではないが、虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫、及び線毛体黒色腫などの眼黒色腫、並びに網膜芽腫などの眼の癌；扁平上皮細胞癌、腺癌、及び黒色腫などの腔の癌；扁平上皮細胞癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫、及びパジェット病などの外陰部の癌；限定されるものではないが、扁平上皮細胞癌、及び腺癌などの頸部癌；限定されるものではないが、子宮内膜癌及び子宮肉腫などの子宮癌；限定されるものではないが、卵巣上皮癌、境界型腫瘍、生殖細胞腫瘍、及び間質性腫瘍などの卵巣癌；限定されるものではないが、扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘液性類表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、いぼ状癌、及び燕麦細胞(小細胞)癌などの食道癌；限定されるものではないが、腺癌、肉芽腫性(ポリープ状)、潰瘍性、表在拡大型、広範拡大型の悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、及び癌肉腫などの胃癌；結腸癌；直腸癌；限定されるものではないが、肝細胞癌及び胚芽細胞腫、腺癌などの胆嚢癌などの肝臓癌；限定されるものではないが、乳頭状、小結節性、及び広範性などの胆管癌；非小細胞肺癌、扁平上皮癌(類表皮癌)、腺癌、大細胞癌及び小細胞肺癌などの肺癌；限定されるものではないが、胚腫瘍、精上皮腫、未分化癌、古典的(典型的)癌、精母細胞癌、非精上皮腫、胎生期癌、奇形腫、絨毛上皮腫(卵黄嚢腫瘍)、限定されるものではないが、腺癌、平滑筋肉腫、及び横紋筋肉腫などの前立腺癌などの精巣癌；陰茎(penal)癌；限定されるものではないが、扁平上皮細胞癌などの口癌；基底癌；限定されるものではないが、腺癌、粘液性類表皮癌、及び腺様嚢胞性癌などの唾液腺癌；限定されるものではないが、扁平上皮細胞癌、及びいぼ状癌などの咽頭癌；限定されるものではないが、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌及び黒色腫、表在拡大型黒色腫、小結節性黒色腫、悪性黒子黒色腫、末端部黒子黒色腫などの皮膚癌；限定されるものではないが、腎細胞癌、腺癌、副腎腫、線維肉腫、移行上皮癌(腎盂及びノもしくは子宮)などの腎臓癌；ウィルムス腫；限定されるものではないが、移行上皮癌、扁平上皮細胞癌、腺癌、癌肉腫などの膀胱癌。さらに、癌は、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、骨膜腫、血管芽腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支原生癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌及び乳頭腺癌を含む(そのような障害の総説については、Fishmanら、1985, Medicine, 第2版, J.B. Lippincott Co., Philadelphia及びMurphyら、1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of Americaを参照されたい)。

【0247】

従って、本発明の方法及び組成物はまた、以下のものなど(限定されるものではないが)の様々な癌もしくは他の異常な増殖性疾患の治療又は予防に有用である：膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺及び皮膚のものなどの癌；扁平上皮細胞癌；白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、Berkettsリンパ腫などのリンパ系列の造血腫瘍；急性及び慢性骨髄性白血病並びに前骨髄球性白血病などの骨髄系列の造血腫瘍；線維肉腫及び横紋筋肉腫などの間葉起源の腫瘍；黒色腫、精上皮腫、奇形癌、神経芽腫及びグリオーマなどの他の腫瘍；星状細胞腫、多型グリア芽腫、神経芽腫、グリオーマ、及び神経鞘腫などの中枢及び末梢神経系の腫瘍；固形及び血液骨腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫などの間葉起源の腫瘍；並びに黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺小胞癌及び奇形癌などの他の腫瘍。また、アポトーシスにおける異常により引き起こされる癌も本発明の方法及び組成物により治療することができることが想定される。そのような癌としては、限定されるものではないが、小胞性リンパ腫、p53突然変異を有する癌腫、乳房、前立腺及び卵巣のホルモン依存的腫瘍、並びに家族性腺腫様アポトーシスなどの前癌性病変、並びに脊髄形成異常症候群が挙げられる。特定の実施形態においては、卵巣、膀胱、乳房、結腸、肺、皮膚、膵臓、又は子宮における悪性もしくは異常増殖性変化(化生及び形成異常など)、又は過増殖性障害を治療又は予防する。他の特定の実施形態においては、肉腫、黒色腫、又は白血病を治療又は予防する。

【0248】

好ましい実施形態においては、本発明の方法及び組成物を、乳癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、及び前立腺癌並びに黒色腫の治療及び／又は予防に用いて、限定よりもむしろ例により以下に提供する。

【0249】

4.1.2. 他の予防／治療剤

本発明に従って、JNK阻害剤の投与による治療を、限定されるものではないが、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、骨髄移植、幹細胞補充療法及び／又は生物学的療法／免疫療法などの1種以上の療法の投与と組み合わせる。

【0250】

特定の実施形態においては、本発明の方法は、限定されるものではないが、アングリオスタチン(プラスミノゲン断片)；抗血管新生アンチトロンピンIII；アングリオザイム；ABT-627；Bay 12-9566；ベネフィン；ペパシズマブ；BMS-275291；軟骨由来阻害剤(CDI)；CAI；CD59補体断片；CEP-7055；Col 3；コンプレタスタチンA-4；エンドスタチン(コラーゲンXVIII断片)；フィブロネクチン断片；Gro- ；ハロフギノン；ヘパリナーゼ；ヘパリンヘキササッカリド断片；HMV833；ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)；IM-862；インターフェロン / / ；インターフェロン誘導性タンパク質(IP-10)；インターロイキン-12；クリングル5(プラスミノゲン断片)；マリマスタット；限定されるものではないが、デキサメタゾンなどの抗炎症性ステロイド；メタロプロテイナーゼ阻害剤(TIMF)；2-メトキシエストラジオール；MMI 270(CGS 27023A)；MoAb IMC-1C11；ネオバスタット；NM-3；パンゼム；PI-88；胎盤リボヌクレアーゼ阻害剤；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；血小板因子-4(PF-4)；プリノマスタット；プロラクチン16kD断片；プロリフェリン関連タンパク質(PRP)；PTK 787/ZK 222594；レチノイド；ソリマスタット；スクアラミン；SS 304；SU 5416；SU6668；SU11248；テトラヒドロコルチゾール-S；テトラチオモリブデート；サリドマイド；トロンボスポジン-1(TSP-1)；TNP-470；トランスフォーミング増殖因子- (TGF-)；バスクロスタチン；バソスタチン(カルレチクリン断片)；ZD6126；ZD6474；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(FTI)；及びビスホスホナートなどの1種以上の血管新生阻害剤の投与を包含する。

【0251】

本発明の医薬組成物及び投与剤形及びキットを含む、本発明の様々な実施形態において用いることができる抗癌剤のさらなる例としては、限定されるものではないが、アシピシン；アクラルピシン；塩酸アクダゾール；アクロニン；アドゼルシン；アルデロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；パチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ピサントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼルシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナールナトリウム；プロピリミン；プスルファン、カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン、塩酸カルピシン；カルゼルシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラピン；デカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルピシン；デシタピン；デキソルマプラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エビプロピジン；塩酸エピルブシン；エルプロゾール；Erbix(商標)；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルオロシタピン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタピン；塩酸ゲムシタピン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルピシン；イフォスファミド；イルモフォシン；Im

10

20

30

40

50

iDs(商標); インターロイキンII(組換えインターロイキンII、もしくはrIL2を含む)、インターフェロン-2a; インターフェロン -2b; インターフェロン -n1; インターフェロン -n3; インターフェロン -1a; インターフェロン -1b; イプロプラチン; 塩酸イリノテカン; 酢酸ランレオチド; レトロゾール; 酢酸ロイプロリド; 塩酸リアロゾール; ロメトレキソールナトリウム; ロムスチン; 塩酸ロソキサントロン; マソプロコール; メイタンシン; 塩酸メクロレタミン; 酢酸メゲストロール; 酢酸メレンゲストロール; メルファラン; メノガリル; メルカプトプリン; メトトレキサート; メトトレキサートナトリウム; メトプリン; メツレデバ; ミチンドミド; マイトカルシン; マイトクロミン; マイトギリン; マイトマルシン; マイトマイシン; マイトスベル; マイトタン; 塩酸マイトキサントロン; マイコフェノール酸; ノコダゾール; ノガラマイシン; オルマプラチン; オキシスラン; パクリタキセル; ペガスパルガーゼ; ペリオマイシン; ペンタムスチン; 硫酸ペプロマイシン; ペルホスファミド; ピボプロマン; 塩酸ピロキサントロン; プリカマイシン; プロメスタン; ポルフィメルナトリウム; ポルフィロマイシン; プレドニムスチン; 塩酸プロカルバジン; ピューロマイシン; 塩酸ピューロマイシン; ピラゾフリン; リボプリン; ログレチミド; サフィンゴール; 塩酸サフィンゴール; SelCid(商標); セムスチン; シムトラゼン; スパルフォサートナトリウム; スパルソマイシン; 塩酸スピロゲルマニウム; スピロムスチン; スピロプラチン; ストレプトニグリン; ストレプトゾシン; スロフェヌル; タリソマイシン; テコガラナトリウム; テガフル; 塩酸テロキサントロン; テモボルフィン; テニボシド; テロキシロン; テストラクトン; チアミプリン; チオグアニン; テモゾロミド; テモダール; チオテパ; チアゾフリン; チラパザミン; クエン酸トレミフェン; 酢酸トレストロン; リン酸トリシリピン; トリメトレキサート; グルクロン酸トリメトレキサート; トリプトレリン; 塩酸ツプロゾール; ウラシルマスタード; ウレデバ; バブレオチド; ベルテボルフィン; 硫酸ピンブラスチン; 硫酸ピンクリスチン; ピンデシン; 硫酸ピンデシン; 硫酸ピンピジン; 硫酸ピングリシネート; 硫酸ピンロイロシン; 酒石酸ピノレルピン; 硫酸ピンロシジン; 硫酸ピンゾリジン; ボロゾール; ゼニプラチン; ジノスタチン; 塩酸ゾルピシンが挙げられる。他の抗癌剤としては限定されるものではないが、20-エピ-1,25-ジヒドロキシビタミンD3; 5-エチニルウラシル; アピラテロン; アクラルピシン; アシルフルベン; アデシベロール; アドゼルシン; アルデスロイキン; ALL-TKアンタゴニスト; アルトレタミン; アンバムスチン; アミドックス; アミフォスチン; アイノレブリン酸; アンルピシン; アンサクリン; アナグレリド; アナストロゾール; アンドログラホリド; 血管新生阻害剤; アンタゴニストD; アンタゴニストG; アンタレリックス; 抗ドーサライジングモルフォジェネティックタンパク質-1; 抗アンドロゲン、前立腺癌; 抗エストロゲン; 抗ネオプラストン; グリシン酸アフィジコリン; アポトーシス遺伝子モジュレーター; アポトーシス調節因子; アプリニン酸; アラ-CDP-DL-PTBA; アルギニンデアミナーゼ; アスラクリン; アタメスタン; アトリムスチン; アキシナスタチン1; アキシナスタチン2; アキシナスタチン3; アザセトロン; アザトキシン; アザチロシン; バッカチンIII誘導体; バラノール; パチマスタット; BCR/ABLアンタゴニスト; ベンゾクロリン; ベンゾイルスタウロスポリン; ラクタム誘導体; -アレチン; クラマイシンB; ベツリニン酸; bFGF阻害剤; ビカルタミド; ビサントレン; ビサジリジニルスペルミン; ビスナフィド; ビストラテンA; ビゼレシン; プレフレート; プロピリミン; プドチタン; プチオニンスルホキシミン; カルシポトリオール; カルホスチンC; カンプトテシン誘導体; カナリボックスIL-2; カベシタピン; カルボキサミド-アミノトリアゾール; カルボキシアミドトリアゾール; CaRest M3; CARN 700; カートリッジ由来阻害剤; カルゼレシン; カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS); 細胞周期阻害剤(例えば、フラボピリドールA、トリプロスタチンB、p19ink4D); サイクリン依存的キナーゼ阻害剤(例えば、ロスコピチン、オロムシンおよびプリン類似体); MAPキナーゼ阻害剤(CNI-1493); カスタノスペルミン; セクロピンB; セトロレリクス; クロルリン; クロロキノキサリンスルホンアミド; シカプロスト; シス-ポルフィリン; クラドリピン; クロミフェン類似体; クロトリマゾール; コリスマイシンA; コリスマイシンB; コンブレタスタチンA4; コンブレタスタチン類似体; コナゲニン; クラムベシジン816; クリスナトール; クリプト

フィシン8; クリプトフィシンA誘導体; クラシンA; シクロペンタントラキノン; シクロ
 プラタム; シペマイシン; シタラビンオクホスフェート; 細胞溶解因子; サイトスタチン
 ; ダクリキシマブ; デシタピン; デヒドロジデムニンB; デスロレリン; デキサメタゾン
 ; デキシフォスファミド; デキシザゾキサン; デキシベラパミル; ジアジクオン; ジデム
 ニンB; ジドックス; ジエチルノルスベルミン; ジヒドロ-5-アザシチジン; ジヒドロタキ
 ソール,9-; ジオキサマイシン; ジフェニルスピロムスチン; ドセタキセル; ドコサノー
 ル; ドラセトロン; ドキシフルリジン; ドロロキシフェン; ドロナビノール; デュオカマ
 イシンSA; エブセレン; エコムスチン; エデルフォシン; エドレコロマブ; エフロルニチ
 ン; エレメン; エミテフル; エピルピシン; エプリステリド; エストラムスチン類似体;
 エストロゲンアゴニスト; エストロゲンアンタゴニスト; エタニダゾール; リン酸エトポ
 シド; エキセメスタン; ファドロゾール; ファザラビン; フェンレチニド; フィルグラス
 チム; フィナステリド; フラボピリドール; フレゼラスチン; フルアステロン; フルダラ
 ビン; 塩酸フルオロダウノルニシン; フォルフェニメックス; フォルメスタン; フォスト
 リエシン; フォテムスチン; ガドリニウムテキサフィリン; 硝酸ガリウム; ガロシタピン
 ; ガニレリックス; ゼラチナーゼ阻害剤; ゲムシタピン; グルタチオン阻害剤; ヘプスル
 ファム; ヘレグリン; ヘキサメチレンビスアセトアミド; ヒペリシン; イバンドロン酸;
 イダルピシン; イドキシフェン; イドラマントン; イルモフォシン; イロマスタット; イ
 ミダゾアクリドン; イミキモッド; 免疫刺激ペプチド; インスリン様成長因子-1受容体阻
 害剤; インターフェロンアゴニスト; インターフェロン; インターロイキン; イオベンゲ
 アン; ヨードドキソルピシン; イボメアノール,4-; イロブラクト; イルソグラジン; イ
 ソベンガゾール; イソホモハリコンドリンB; イタセトロン; ジャスプラキノリド; カハ
 ラリドF; ラメラリン-Nトリアセテート; ランレオチド; レイナマイシン; レノグラスチ
 ム; 硫酸レンチナン; レプトルスタチン; レトロゾール; 白血病阻害因子; 白血球 イン
 ターフェロン; ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン; ロイプロレリン; レバミ
 ソール; リアロゾール; 直鎖ポリアミン類似体; 親油性ジサッカリドペプチド; 親油性白
 金化合物; リソクリナミド7; ロバブラチン; ロムブリシン; ロメトレキソール; ロニダ
 ミン; ロソキサントロン; ロバスタチン; ロキソリピン; ルルトテカン; ルテチウムテキ
 サフィリン; リソフィリン; 溶解ペプチド; マイタンシン; マンノスタチンA; マリマス
 タット; マソプロコール; マスピン; マトリリシン阻害剤; マトリックスメタロプロテイ
 ナーゼ阻害剤; メノガリル; メルパロン; メテレリン; メチオニナーゼ; メトクロプラミ
 ド; MIF阻害剤; ミフェプリストロン; ミルテフォシン; ミリモスチム; 不一致二本鎖RNA
 ; マイトグアゾン; マイトラクトール; マイトマイシン類似体; マイトナフィド; マイト
 トキシシンフィブロブラスト増殖因子-サポリン; マイトキサントロン; モファロテン; モ
 ルグラモスチム; モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン; モノホスホリルリピ
 ドA+ミオバクテリウム細胞壁sk; モビダモール; 多剤耐性遺伝子阻害剤; 多発性腫瘍抑
 制因子1-に基づく治療; マスタード抗癌剤; ミカベルオキシドB; マイコバクテリア細胞
 壁抽出物; ミリアポロン; N-アセチルジナリン; N-置換ベンズアミド; ナファレリン; ナ
 グレスチップ; ナロキソン+ペンタゾシン; ナパビン; ナフテルピン; ナルトグラスチム
 ; デダブラチン; ネモルピシン; ネリドロロン酸; 中性エンドペプチダーゼ; ニルタミド;
 ニサマイシン; 一酸化窒素モジュレーター; 一酸化窒素抗酸化剤; ニトルリン; 06-ベン
 ジルグアニン; オクトレオチド; オキセノン; オリゴヌクレオチド; オナプリストン; オ
 ンダンセトロン; オンダンセトロン; オラシン; 経口サイトカイン誘導因子; オルマプラ
 チン; オサテロン; オキサリプラチン; オキサウノマイシン; パクリタキセル; パクリタ
 キセル類似体; パクリタキセル誘導体; パラウアミン; パルミトイルリゾキシシン; パミド
 ロン酸; パナキシトリール; パノミフェン; パラバクチン; パゼリプチン; ペガスパルガ
 ーゼ; ペルデシン; ペントサンポリサルフェートナトリウム; ペントスタチン; ペントロ
 ザール; ペルフルプロン; ペルフォスファミド; ペリリルアルコール; フェナジノマイシ
 ン; フェニル酢酸; ホスファターゼ阻害剤; ピシバニル; 塩酸ピロカルピン; ピラルピシ
 ン; ピリトレキシム; プラセチンA; プラセチンB; プラスミノーゲン活性化因子阻害剤;
 白金複合体; 白金化合物; 白金-トリアミン複合体; ポルフィメルナトリウム; ポルフィ

10

20

30

40

50

ロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAに基づく免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤、ミクロアルガル；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンスクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；レチノイン酸(例えば、9-シスRA)；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(例えば、ナトリウムブチラート、スベロイルアニリドヒドロキサム酸)；TRAIL；rasファルネシルプロテイントラ
 ンスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウム
 Re 186エチドロナート；リゾキシム；リボザイム；RIIレチナミド；ログレチミド；ロヒ
 ツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボキシム；サフィンゴール；サ
 イントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi 1ミメティックス；セ
 ムスチン；セネッセンズ誘導性阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害
 剤；シグナル伝達モジュレーター；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキ
 サン；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジ
 ン結合タンパク質；ソネルミン；スパルフォシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチン
 ；スプレノペンチン；スポンギスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻
 害剤；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；過活動バソアクティブ腸
 内ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノ
 グリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テ
 コガラナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフ
 ィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラ
 スチン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチンミメティック；チマル
 ファシン；チモポイエチン受容体アンタゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；チネ
 チルエチオブルプリン；チラパザミン；チタノセンニ塩化物；トプセンチン；トレミフェ
 ン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピ
 ン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキ
 ナーゼ阻害剤；チロホスチン；UBC阻害剤；ウベニメックス；尿生殖洞由来成長阻害因子
 ；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血
 球遺伝子治療；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルピン；
 ピンキサルチン；ピタキシム；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；
 及びジノスタチン刺激因子が挙げられる。好ましいさらなる抗癌剤は5-フルオロウラシル
 及びロイコボリンである。これらの2つの薬剤は、サリドマイド及びトポイソメラーゼ阻
 害剤を用いる方法において使用する場合に特に有用である。

10

20

30

【0252】

より具体的な実施形態において、本発明は、好ましくは、上記のような乳癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸癌及び肺癌の治療のための、限定されるものではないが、表Iに開示されるものなどの薬剤などの1種以上の治療剤の投与と組合せた1種以上のJNK阻害剤の投与をも含む。

【表 1 . 1】

治療剤	用量／投与／製剤		
塩酸ドキソルビン (アドリアマイシンR DF(登録商標)及び アドリアマイシンPF S(登録商標))	静脈内又は	1日目に60～75mg/m ²	21日間隔
塩酸エピルビン (エレンス(商標))	静脈内	各サイクルの1日目に 100～120mg/m ² 又は等量に分割し、サイク ルの1～8日目に投与	3～4週間のサイク ル
フルオロウラシル	静脈内	供給方法： 5mL及び10mLバイアル (それぞれ250及び500mgの フルオロウラシルを含む)	必要又は規定に応 じて
ドセタキセル (タキソテル(登録 商標))	静脈内	1時間に渡って 60～100mg/m ²	3週間毎に1回
パクリタキセル (タキソール(登録商 標))	静脈内	3時間に渡って175mg/m ²	4クールに渡って3 週間毎(ドキソルビ シンを含む組合せ 化学療法に連続投 与)
クエン酸タモキシフ ェン (ノルバデックス(登 録商標))	経口 (錠剤)	20～40mg 20mgを超える用量は分割さ れた用量で与えるべきであ る(朝及び夕方)	毎日
注入用ロイコバリン カルシウム	静脈内又は 筋肉内注入	供給方法： 350 mgバイアル	用量はテキストか ら不明。 PDR 3610
酢酸ルプロリド (ルプロン(登録商標)	1回の皮下 注入	1 mg(0.2 mL又は20ユニ ットマーク)	1日1回
フルタミド (エウレキシン(登録 商標))	経口 (カプセル)	250 mg (それぞれ125mgのフルタミ ドを含むカプセル)	8時間間隔で1日3回 (合計1日用量750mg)
ニルタミド (ニランドロン(登録 商標))	経口 (錠剤)	300mg又は150mg (それぞれ50又は150mgのニ ルタミドを含む錠剤)	30日間に渡って300 mgを1日1回の後、 150mgを1日1回
ビカルタミド (カソデックス(登録 商標))	経口 (錠剤)	50 mg (それぞれ50mgのビカルタ ミドを含む錠剤)	1日1回
プロゲステロン	注入	ゴマ油中のUSP 50 mg/mL	必要又は規定に応 じて

10

20

30

40

【表 1 . 2】

治療剤	用量／投与／製剤		
ケトコナゾール (ニゾール(登録商標))	クリーム	症状に応じて2%クリームを1日1回又は2回適用	必要又は規定に応じて
プレドニゾン	経口 (錠剤)	初期用量は治療する特定の疾患の実質に応じて1日当たり5mg～60 mgの間で変化してよい。	必要又は規定に応じて
エストラムスチン リン酸ナトリウム (エムシット(登録商標))	経口 (カプセル)	14 mg/kg体重(すなわち、それぞれ10 kg体重又は22 lb体重につき1個の140mgカプセル)	3又は4つに分割された用量で毎日与える
エトポシド又は VP-16	静脈内	5 mLの20 mg/mL溶液(100 mg)	必要又は規定に応じて
デカルバジン (DTIC-ドーム(登録商標))	静脈内	2～4.5mg/kg	10日間に渡って1日1回 4週間間隔で反復してもよい
カルムスチン埋込みを含むポリフェプロサン20(BCNU)(ニトロソウレア) (グリアデル(登録商標))	切除空洞中に置いたウェハース	切除空洞の大きさ及び形状が許容するなら、それぞれ7.7 mgのカルムスチンを含む8個のウェハース、合計61.6 mg	必要又は規定に応じて
シスプラチン	注入	[PDR 861中のn/a] 供給方法： 50 mL及び100 mLの複数回投与バイアル中の1mg/mLの溶液	必要又は規定に応じて
マイトマイシン	注入	5mg及び20mgバイアル中で供給 (5mg及び20mgのマイトマイシンを含む)	必要又は規定に応じて

10

20

30

【表 1 . 3】

治療剤	用量／投与／製剤		
ゲムシタピンHCl (ゲムザール(登録商標))	静脈内	NSCLC-2については、スケジュールを調査し、最適なスケジュールを決定しなかった。 4週間スケジュール 30分間に渡って1000mg/m ² で静脈内投与 3週間スケジュール 30分間に渡って1250mg/m ² でゲムザールを静脈内投与	4週間スケジュール 各28日周期の1、8及び15日目。ゲムザールの注入後1日目に100mg/m ² でシスプラチンを静脈内投与 3週間スケジュール 各21日周期の1及び8日目。1日目のゲムザールの投与後、100mg/m ² の用量のシスプラチンを静脈内投与
カルボプラチン (パラプラチン(登録商標))	静脈内	単一薬剤療法： 1日目に360mg/m ² I.V. (15分以上続く輸液) 他の用量計算： シクロホスファミドを用いた組合せ療法、用量調整推奨、製剤投与、など	4週間毎
イフォサミド (イフェックス(登録商標))	静脈内	毎日1.2 g/m ²	5日連続 3週間毎に反復又は血液毒性からの回復後
塩酸トポテカン (ヒカムチン(登録商標))	静脈内	1日30分間に渡って静脈内輸液により1.5 mg/m ²	5日連続、21日クール の1日目に開始
シクロホスファミド	非経口又は経口	1.5mg/kg/日	必要又は規定に応じて
イリノテカン	静脈内又は輸液	20～500mg/m ²	必要又は規定に応じて

本発明はまた、癌細胞を破壊するためのx線、 γ 線及び他の放射線源の使用を含む放射線療法と組合せたJNK阻害剤の投与も包含する。好ましい実施形態においては、放射線治療を、放射線が遠隔の照射源から向けられる外部ビーム照射又は遠隔放射線療法として投与する。他の好ましい実施形態においては、放射線治療を、放射線を癌細胞もしくは腫瘍質量の近くの体内に置く内部療法又は近接照射療法として投与する。

【0253】

4.3 医薬組成物

本発明の組成物は、医薬組成物の製造において有用なバルク薬剤組成物(例えば、純粋でない、又は滅菌されていない組成物)及び単位投与剤形の調製に用いることができる医薬組成物(すなわち、患者への投与に好適である組成物)を含む。そのような組成物は、予防上もしくは治療上有効量の本明細書に開示された予防剤及び/もしくは治療剤又はこれらの薬剤と製薬上許容し得る担体との組合せを含む。好ましくは、本発明の組成物は、予

防上もしくは治療上有効量のJNK阻害剤及び／又は抗癌剤、並びに製薬上許容し得る担体を含む。

【0254】

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

10

20

【0255】

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

【0256】

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

30

40

【0257】

経口送達のための組成物は、例えば、錠剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁液、顆粒剤、粉末剤、乳濁剤、カプセル剤、シロップ剤、又はエリキシル剤の形態であってもよい。経口投与される組成物は、製薬上風味がよい調製物を提供するための、例えば、フルクトース、アスパルテームもしくはサッカリンなどの甘味料；ペパーミント、冬緑油、もしくはサクランボなどの香料；着色料；及び保存料などの1種以上の任意薬剤を含んでもよい。さらに、錠剤又は丸剤の形態である場合、前記組成物を、胃腸管での分解及び吸収を遅延させることにより、長時間に渡って保持された活性を提供するためにコーティングしてもよい。浸透的に活性な運搬化合物を取り囲む選択的に浸透可能な膜も、本発明の経口投与される化合物にとって好適である。これらの後者のプラットフォームにおいては、

50

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

【0258】

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

10

【0259】

4.2.1 製剤

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

20

【0260】

かくして、JNK阻害剤又は他の抗癌剤並びに生理学的に許容し得るその塩及び溶媒和物を、吸入もしくは通気(口又は鼻を介する)又は経口、非経口もしくは経粘膜(頬、膈、直腸、舌下など)投与による投与のために製剤化することができる。好ましい実施形態においては、局所又は全身非経口投与を用いる。

【0261】

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

30

40

【0262】

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

【0263】

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

【0264】

吸入による投与のためには、本発明に従う使用のための予防剤又は治療剤を、好適な推

50

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

【0265】

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

10

【0266】

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

【0267】

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

20

【0268】

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

30

【0269】

本発明の好ましい実施形態においては、種々の化学療法剤、生物/免疫療法剤及びホルモン療法剤の製剤及び投与が当業界で公知であり、Physician's Desk Reference, 第56版(2002)にしばしば記載されている。例えば、本発明の特定の実施形態においては、本発明の治療剤を製剤化し、表1に提供されるように供給することができる。

【0270】

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

40

【0271】

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

【0272】

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

50

超えない投与製剤を含む1種以上の単位投与剤形を含む。

【0273】

4.4 投与経路

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

【0274】

特定の実施形態においては、本発明の1種以上の化合物を、治療を必要とする領域に局所的に投与するのが望ましい。これを、例えば、限定されるものではないが、外科手術中の局所輸液、例えば、手術後の傷の手当てと一緒に局所適用により、注入により、カテーテルを用いることにより、坐剤を用いることにより、又は可塑性(sialastic)膜、もしくはファイバーなどの膜を含む、多孔性、非多孔性、又はゼラチン性材料のものである埋め込みを用いることにより、達成することができる。一実施形態においては、投与はアテローム性動脈硬化組織の部位(又は前の部位)での直接注入によるものであってもよい。

【0275】

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

【0276】

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

【0277】

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

【0278】

4.5 用量

癌の治療、予防又は管理に有効である本発明の化合物の量を、標準的な研究技術により決定することができる。例えば、癌の治療、予防又は管理に有効である前記組成物の用量

を、例えば、本明細書に開示された動物モデルもしくは当業者には公知の動物モデルなどの動物モデルに、該組成物を投与することにより決定することができる。さらに、必要に応じて、*in vitro*アッセイを用いて、最適な用量範囲を同定するのを助けることができる。

【0279】

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

【0280】

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

【0281】

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

【0282】

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

【0283】

患者に投与する他の癌治療剤については、当業界で公知の種々の癌治療剤の典型的な用量を表1に提供する。本発明については、特定の好ましい実施形態は、単一の薬剤の投与について推奨される用量よりも、組合せ治療計画において低い用量の投与を包含するであろう。

【0284】

癌治療剤及びその用量、投与経路および推奨される使用は当業界で公知であり、Physician's Desk Reference(第56版、2002)などの文献に記載されている。

【0285】

本発明は、癌の予防、治療、管理又は軽減に有効であると以前に考えられていたものよりも、低い用量の公知の予防剤又は治療剤を投与する任意の方法を提供する。好ましくは、より低い用量の公知の抗癌治療剤を、より低い用量のJNK阻害剤と組み合わせて投与する。

【0286】

4.6 キット

本発明は、JNK阻害剤及び癌の治療に有用な1種以上の他の予防剤又は治療剤を充填した1個以上の容器を含む、医薬品パック又はキットを提供する。本発明はまた、本発明の医薬組成物の1種以上の成分を充填した1個以上の容器を含む、医薬品パック又はキットを提供する。必要に応じて、そのような容器には、医薬もしくは生物学的製品の製造、使用又は販売を管理する政府当局により定められた形式の通達が含まれていてもよく、その

10

20

30

40

50

通達はヒトへの投与に関する製造、使用又は販売の監督当局による認可を反映する。

【0287】

本発明は、上記方法において用いることができるキットを提供する。一実施形態においては、キットは、1個以上の容器中にJNK阻害剤を含み、1個以上の容器中に、癌の治療に有用な1種以上の他の予防剤又は治療剤を含む。特定の好ましい実施形態においては、他の予防剤又は治療剤は化学療法剤である。特定の好ましい実施形態においては、前記予防剤又は治療剤は生物学的療法剤又はホルモン療法剤である。代替的な実施形態においては、キットは1個以上の容器中に、JNK阻害剤及び癌の治療に有用な1種以上の他の予防剤又は治療剤を含む。

【実施例】

10

【0288】

5. 実施例

実例として以下の実施例を提示するが、これらに限定されるものではない。

【0289】

5.1 ルイス肺癌(LLC)に対処する併用療法におけるJNK阻害剤AおよびJNK阻害剤B

この実験は、ルイス肺癌(LLC)増殖に及ぼすJNK阻害剤AおよびJNK阻害剤B(JNK阻害剤A=(2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オン));JNK阻害剤B=(3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(2H-(1,2,4)トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール))と抗癌剤との併用処置の影響を調べるためにin vitroで行った。図1Aおよび1Bに結果を示す。

【0290】

20

10% FBSを含むDMEM中でLLC細胞を増殖させた。続いて、2日目に、DMSO、JNK阻害剤A(3 μ M、10 μ M、もしくは30 μ M)、JNK阻害剤B(1 μ M、3 μ M、もしくは10 μ M)、または化学療法薬剤(すなわち、ドキソルビシン(doxorubicin)、5-フルオロウリジン(5-FU)、シスプラチン、もしくはパクリタキセル)(0.001 μ M ~ 10 μ Mの範囲の濃度)、あるいはJNK阻害剤AもしくはJNK阻害剤Bと化学療法薬剤との併用のいずれかで、細胞を処置した。細胞増殖は、Alamar Blue蛍光による処理の48時間後に測定した。

【0291】

JNK阻害剤AもしくはJNK阻害剤Bと化学療法薬剤との併用により細胞を処置した場合、JNK阻害剤AもしくはJNK阻害剤Bまたは化学療法薬剤で単独処置した場合と比較して、細胞の死滅は増大した。

30

【0292】

5.2 JNK阻害剤Bとシクロホスファミドとを併用するとルイス肺癌(LLC)腫瘍増殖がブロックされる

この実験は、JNK阻害剤が併用処置でシクロホスファミド(CTX)の抗腫瘍作用を増強するかを調べるために行った。結果を図2に示す。

【0293】

ルイス肺癌(LLC)腫瘍を0.1ml Matrigel中 1×10^6 細胞でC57BL/6マウス(50匹のマウス、10匹/グループ)に注射した。接種の翌日に、ビヒクル単独(0.5%CMC/0.25% Tween 80)、シクロホスファミド(CTX、50mg/kg、ip、q3d)、SPC2(75mg/kg、ip、b.i.d.)、またはJNK阻害剤Bと併用されたCTXを投与することにより、腫瘍を処置した。17日間にわたり腫瘍容積を記録した。腫瘍体積は、式： $\text{mm}^3 = (L \times W^2) / 2$ により計算した。CTX/JNK阻害剤B併用グループでは、10匹中7匹の動物が、研究の終了時に測定可能な腫瘍を有していなかった。

40

【0294】

これらの結果から、JNK阻害剤と抗癌剤とを用いる併用処置により、腫瘍減少に対して相乗効果ではないとしても相加的効果が得られることが実証される。

【0295】

5.3 JNK阻害剤Aはアポトーシスの化学療法誘発の効力を強化する

以下の実験は、アポトーシスに対するJNK阻害剤Aと化学療法薬剤との併用処置の有効性を調べるために行った。結果を図3に示す。

【0296】

50

MiaPaCa細胞(100,000/ウェル)を6ウェルプレートにプレATINGした。一晚インキュベートした後、最初の7時間でビヒクルまたはタキソールを単独で添加し、洗浄除去し、次に、実験の残りの部分でJNK阻害剤Aまたはビヒクルを添加した。48時間後、各サンプルをトリプシン処理し、DiOC6で染色し、FlowJoソフトウェアを用いてCoulter Epicsフローサイトメーターでフローサイトメトリーにより分析した。

【0297】

その結果から、タキソール単独での処置と比較したときのJNK阻害剤Aとタキソールとの併用処置によるMiaPaCa細胞アポトーシスに対する効果が実証される。

【0298】

5.4 JNK阻害剤Aとシクロホスファミドとを併用するとルイス肺癌(LLC)腫瘍増殖がブロックされる

10

以下の実験は、JNK阻害剤Aとシクロホスファミドとの併用処置の有効性を調べるために行った。結果を図4に示す。

【0299】

腫瘍細胞を通常の条件下で培養し、トリプシンで処理して取り出し、PBSで洗浄し、次に、Matrigel(Collaborative)中に 1×10^7 細胞/mlで再懸濁させた。C57BL/6マウス(雌、18~20g、Charles River)をIsofluoraneで軽く麻酔し、次に、 1×10^6 腫瘍細胞を含有する0.1ml Matrigelを右側腹部の皮下に接種した。細胞接種の直後、マウスを無作為化して処置グループに割り当てた。3日後、腫瘍増殖処置を開始した。ビヒクル単独(DMSO)、シクロホスファミド(CTX)、JNK阻害剤A、またはJNK阻害剤Aと併用されたCTXを、マウスに投与した。カリパス測定により腫瘍体積を決定した。腫瘍体積は、式： $\text{mm}^3 = (L \times W^2) / 2$ により計算した。値は、平均 \pm 標準誤差、 $N=10$ である。この試験から、ルイス肺癌を有するC57BL/6マウスにおけるシクロホスファミドと併用されたJNK阻害剤Aの抗腫瘍作用が実証される。シクロホスファミドと併用されたJNK阻害剤Aによる処置の結果として生じる腫瘍阻害は、シクロホスファミド単独で見られたよりも有意に少なかった($p=0.05$)。この結果から、JNK阻害剤をシクロホスファミドおよび他の化学療法薬剤と併用してそれらの効力を増強できることが示唆される。

20

【0300】

5.5 JNK阻害剤Cとカンプトサルとを併用するとルイス肺癌(LLC)腫瘍増殖がブロックされる

30

以下の実験は、JNK阻害剤C(JNK阻害剤C=(3-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-シクロヘキサ-1,5-ジエニル)-5-(2H-(1,2,4)トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール))とカンプトサルとの併用処置の有効性を調べるために行った。結果を図5に示す。

【0301】

CB17 SCIDマウスにHCT-116ヒト結腸直腸癌細胞を皮下接種した。8日目、 100mm^3 の腫瘍を有するマウスを分離してグループに割り当て、ビヒクル(クエン酸緩衝液)、JNK阻害剤C(15mg/kg)、JNK阻害剤C(30mg/kg)、JNK阻害剤C(15mg/kg)+カンプトサル(1.5mg/kg)、カンプトサル(1.5mg/kg)、またはカンプトサル(10mg/kg)を、腹腔内投与した。腫瘍を週2回測定し、体積を計算した。投与レジメンは、化合物JNK阻害剤Cに対しては1日に2回であり、カンプトサルに対しては4日に1回であった。矢印は、JNK阻害剤Cおよびカンプトサルの投与日を示す。カンプトサルと併用されたJNK阻害剤Cで処置されたグループにおける腫瘍増殖は、単独処置のときよりも有意に遅かった。このことから、JNK阻害剤Cとカンプトサルとの併用療法の相乗効果が実証される。

40

【図面の簡単な説明】

【0302】

【図1A】ルイス肺癌(LLC)増殖に及ぼす種々の化学療法剤と併用されたJNK阻害剤A(2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オン)の影響を示す図である。

【図1B】腫瘍細胞増殖に及ぼす種々の化学療法剤と併用されたJNK阻害剤B(3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(2H-(1,2,4)トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール)の影響を示す図である。

50

【図 2】腫瘍増殖に及ぼすシクロホスファミド(化学療法剤)と併用されたJNK阻害剤B(3-(4-フルオロ-フェニル)-5-(2H-(1,2,4)トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール)の影響を示す図である。

【図 3 A】腫瘍細胞のアポトーシスに及ぼす化学療法剤と併用されたJNK阻害剤A(2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オン)の影響を示す図である。

【図 3 B】腫瘍細胞のアポトーシスに及ぼす化学療法剤と併用されたJNK阻害剤A(2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オン)の影響を示す図である。

【図 3 C】腫瘍細胞のアポトーシスに及ぼす化学療法剤と併用されたJNK阻害剤A(2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オン)の影響を示す図である。

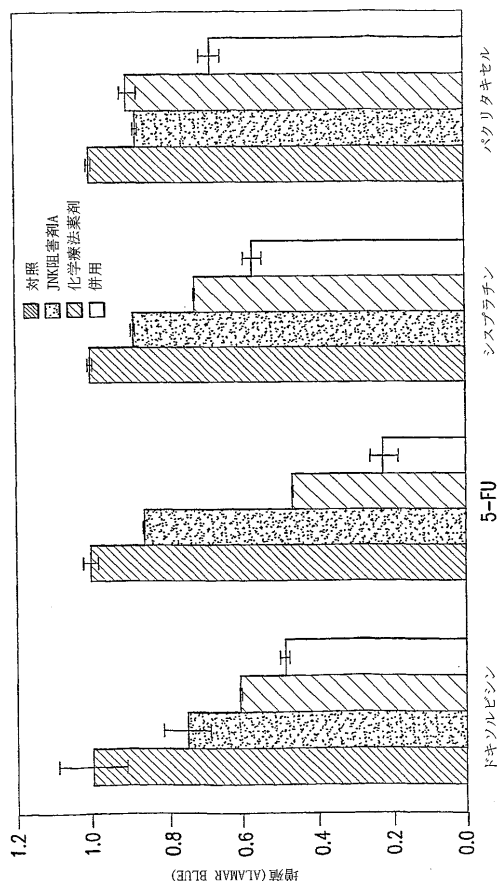
【図 3 D】腫瘍細胞のアポトーシスに及ぼす化学療法剤と併用されたJNK阻害剤A(2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オン)の影響を示す図である。 10

【図 4】ルイス肺癌増殖に及ぼす化学療法剤(CTX)と併用されたJNK阻害剤A(2H-ジベンゾ(cd,g)インダゾール-6-オン)の影響を示す図である。

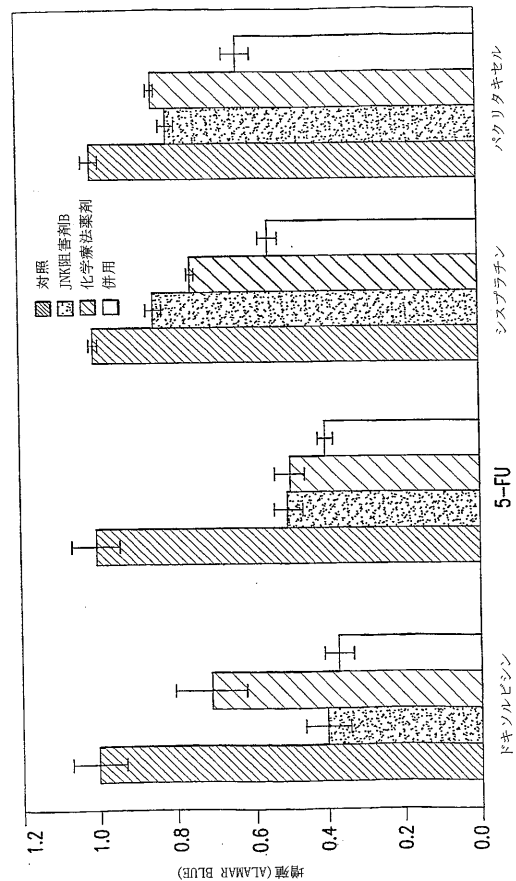
【図 5】ヒト結腸直腸癌細胞(HCT-116)増殖に及ぼす化学療法剤(カンプトサル)と併用されたJNK阻害剤C(3-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-シクロヘキサ-1,5-ジエニル)-5-(2H-(1,2,4)トリアゾール-3-イル)-1H-インダゾール)の影響を示す図である。

【図 6】JNK阻害剤A、B、およびCの構造を示す図である。

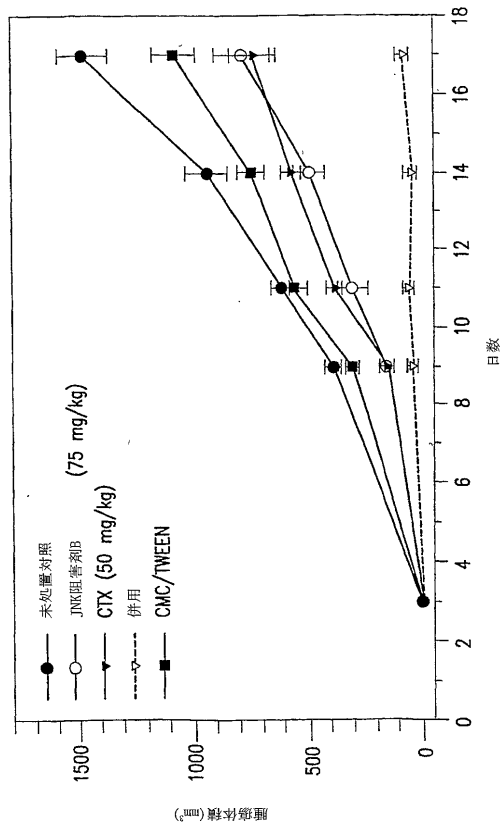
【図 1 A】



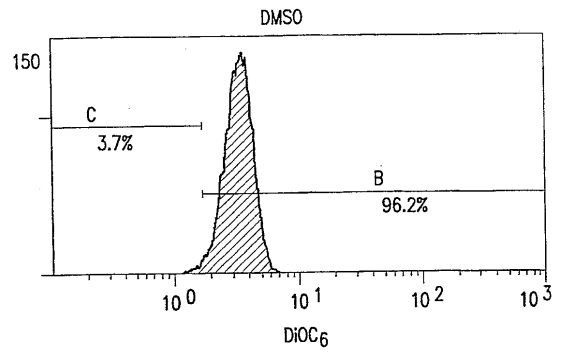
【図 1 B】



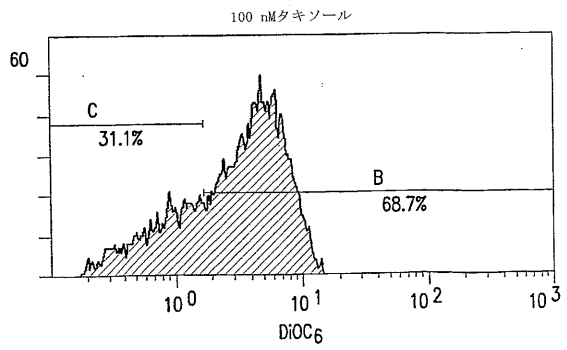
【図 2】



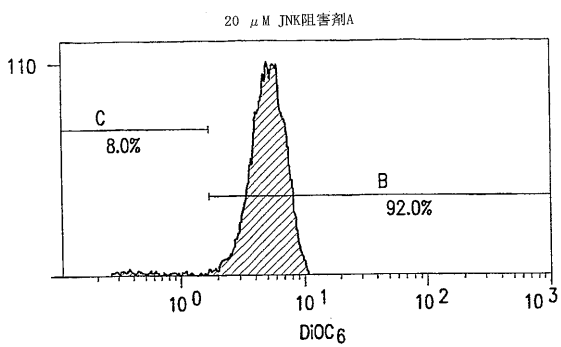
【図 3 A】



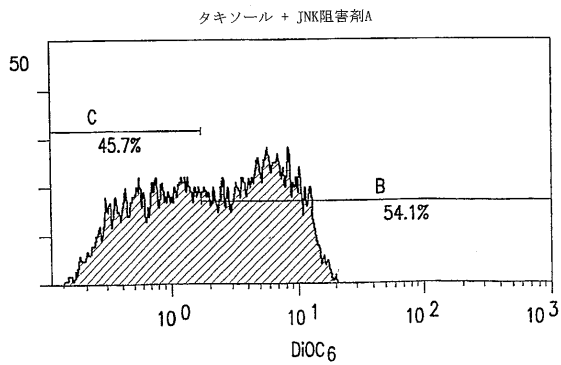
【図 3 B】



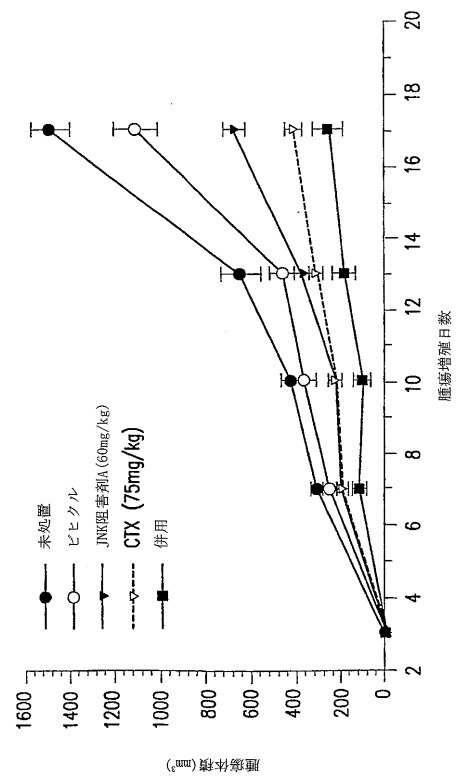
【図 3 C】



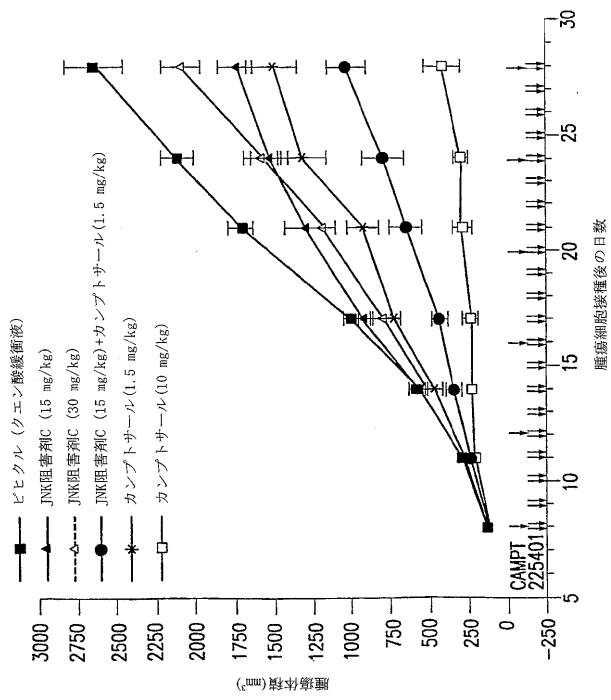
【図 3 D】



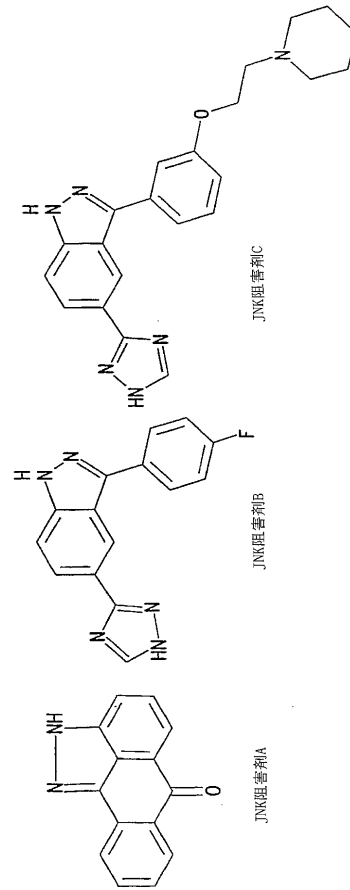
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/06894
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/40, 31/42, 31/415, 31/425, 31/505, 31/519 US CL : 514/256, 275, 373, 379, 406, 410 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. : 514/256, 275, 373, 379, 406, 410 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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P ---- Y,P	WO 02/046170 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.) 13 June 2002 (13.06.02), see the entire document, especially page 23, lines 10-33.	1-21, 23, 25-33 ---- 22, 24
<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 "E" earlier document 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 JULY 2003		Date of mailing of the international search report 13 AUG 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-8230		Authorized officer FREDERICK KRASS Telephone No. (703) 308-1235

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4745	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/513	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/675	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
// C 0 7 D 231/54	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 231/54	
	C 0 7 D 403/04	

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

(72)発明者 ステイン,バーンド,エム.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州,サン ディエゴ,セダークレスト ウェイ 1
1 0 2 4

(72)発明者 ウェストウィック,ジョン,ケイ.

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州,エンシニタス,アヴェニダ ミモサ 1 8 3 0

(72)発明者 エンニス,ブルース,ダブリュ.

アメリカ合衆国 9 2 0 0 4 カリフォルニア州,カールスバッド,パセオ テソロ 6 1 0 5

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC41 DD22 EE01

4C084 AA20 MA13 MA17 MA23 MA31 MA35 MA52 MA55 MA56 MA57
MA59 MA60 MA63 MA66 MA67 NA05 NA06 ZA362 ZB212 ZB261
ZB262 ZC202

4C085 AA14 BB01 CC23 EE03 GG01 GG08 GG10

4C086 AA01 AA02 BA02 BC22 BC37 BC43 BC60 CB09 CB22 DA38
EA10 GA07 GA12 HA12 MA02 MA05 NA05 NA06 ZA36 ZB21
ZB26 ZC20

4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA02 MA04 MA14 NA05 NA06 ZB26
ZC20