

(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2007-536221

(P2007-536221A)

(43) 公表日 平成19年12月13日(2007. 12. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 7
A 6 1 P 7/00 (2006. 01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-511327 (P2007-511327)	(71) 出願人	591120033
(86) (22) 出願日	平成16年5月5日 (2004. 5. 5)		セルジーン・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成18年12月25日 (2006. 12. 25)		CE LGENE CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/014001		アメリカ合衆国 07901 ニュージャ
(87) 国際公開番号	W02005/112917		ージー州 スムイト モルリス アベニュー 86
(87) 国際公開日	平成17年12月1日 (2005. 12. 1)	(74) 代理人	100097456
			弁理士 石川 徹
		(72) 発明者	ジェロメ ビー. ゼルディス
			アメリカ合衆国 08540 ニュージャ
			ージー州 プリンセトン クリストプヘル
			ドライブ 157
		Fターム(参考)	4C084 AA17 AA20 MA02 NA05 NA06
			ZA511 ZA512 ZB261 ZB262 ZB271
			ZB272 ZC022 ZC751 ZC752
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨髄増殖性疾患を治療及び管理するための選択的サイトカイン阻害薬の使用方法及びそれを含む組成物

(57) 【要約】

【課題】 骨髄増殖性疾患を治療、予防、かつ／又は管理する方法を開示する。

【解決手段】 具体的な諸方法は、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを単独で又は第2の活性剤と組み合わせて投与し、かつ／又は血液又は細胞を移植することを包含する。特定の第2の活性剤は、造血幹細胞の過剰産生を抑制、或いはM P Dの症状の1つ又は複数を軽減することができる。本発明の方法で使用するのに適した薬剤組成物、単回用量形態、及びキットも開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨髓増殖性疾患を治療又は予防する方法であって、このような治療又は予防を必要とする患者に、治療又は予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

骨髓増殖性疾患を管理する方法であって、このような管理を必要とする患者に、予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法。

10

【請求項 3】

骨髓増殖性疾患を治療又は予防する方法であって、このような治療又は予防を必要とする患者に、治療又は予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び治療又は予防有効量の少なくとも 1 つの第 2 の活性剤を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4】

骨髓増殖性疾患を管理する方法であって、このような管理を必要とする患者に、予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び治療又は予防有効量の少なくとも 1 つの第 2 の活性剤を投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 5】

前記患者が、骨髓増殖性疾患の従来治療に不応性である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

前記患者が、サリドマイドを含む骨髓増殖性疾患治療に不応性である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記第 2 の活性剤が、造血幹細胞の過剰産生を抑制し、或いは骨髓増殖性疾患の症状の 1 つ以上を軽減することができる、請求項 3 又は 4 記載の方法。

【請求項 8】

前記前記第 2 の活性剤が、サイトカイン、コルチコステロイド、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、血小板阻害剤、抗凝血薬、血栓溶解剤、抗繊維化剤、オールトランスレチノイン酸、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、多剤耐性を無効にするのに使用する作用剤、ワクチン、骨髓抑制剤、又は抗癌剤である、請求項 3 又は 4 記載の方法。

30

【請求項 9】

前記第 2 の活性剤が、インターフェロン- α 、ヒドロキシウレア、アナグレリド、ブスルファン、三酸化ヒ素、ST1571、メシル酸イマチニブ、DX-8951f、R115777、ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン、又はそれらの薬理学的活性変異体若しくは誘導体、或いはそれらの組合せである、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記骨髓増殖性疾患が、真性一次性多血症、原発性血小板血症、慢性骨髓性白血病、又は原因不明骨髓化生である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

前記骨髓増殖性疾患が、原発性又は続発性である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、3- (3, 4-ジメトキシーフェニル) -3- (1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル) -プロピオンアミドである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の方法。

50

【請求項 1 3】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純度の高い、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、シクロプロパンカルボン酸 { 2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メタンスルホニル - エチル] - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル } - アミドである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の方法。

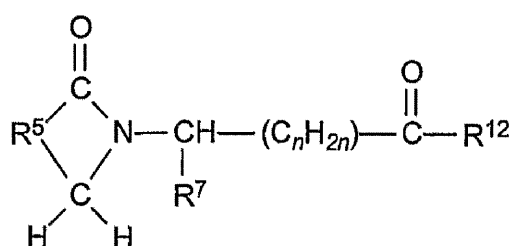
【請求項 1 5】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純度の高い、請求項 1 4 記載の方法。 10

【請求項 1 6】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、式 (I) を有する：

【化 1】



20

(I)

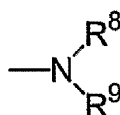
(式中、nは、1、2、又は3の値を有し、

R⁵は、非置換オ-フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1 ~ 10個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10個の炭素原子のアルキル、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される1 ~ 4個の置換基で置換されたオ-フェニレンであり； 30

R⁷は、(i)フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1 ~ 10個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から、それぞれその他とは独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、(ii)非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1 ~ 10個の炭素原子のアルキル、1 ~ 10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から選択される1 ~ 3個の置換基で置換されているベンジル、(iii)ナフチル、並びに(iv)ベンジルオキシであり； 40

R^{1 2}は、-OH、1 ~ 12個の炭素原子のアルコキシ、又は

【化 2】



50

であり；

R^8 は、水素又は 1～10 個の炭素原子のアルキルであり；かつ

R^9 は、水素、1～10 個の炭素原子のアルキル、 $-\text{COR}^{10}$ 、又は $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ であり、式中、 R^{10} は、水素、1～10 個の炭素原子のアルキル、又はフェニルである

請求項 1 から 4 のいずれか一項記載の方法。

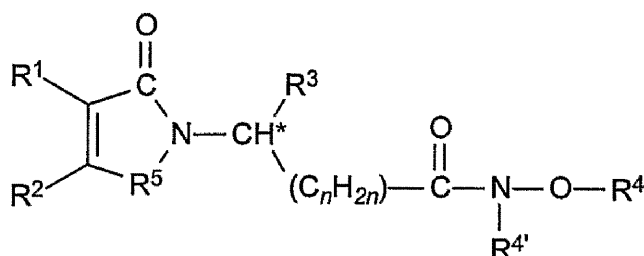
【請求項 17】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純度の高い、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

前記選択的サイトカイン阻害薬が式 (II) を有する：

【化 3】



(II)

(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ互いに独立である場合、水素、低級アルキルであり、或いは R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している図示された炭素原子と一緒にいる場合、非置換の α -フェニレン、 α -ナフチレン、又はシクロヘキセン-1, 2-ジイル、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択された 1～4 個の置換基で置換されている α -フェニレン、 α -ナフチレン、又はシクロヘキセン-1, 2-ジイルであり；

R^3 は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、1～10 個の炭素原子のアルキルチオ、ベンジルオキシ、3～6 個の炭素原子のシクロアルコキシ、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ -シクロアルキリデンメチル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ -アルキリデンメチル、インダニルオキシ、及びハロからなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されているフェニルであり；

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

$R^{4'}$ は、水素又は 1～6 個の炭素原子のアルキルであり；

R^5 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、又は $-\text{NHCO}-$ であり；かつ

n は、0、1、又は 2 の値を有する)

請求項 1 から 4 のいずれか一項記載の方法。

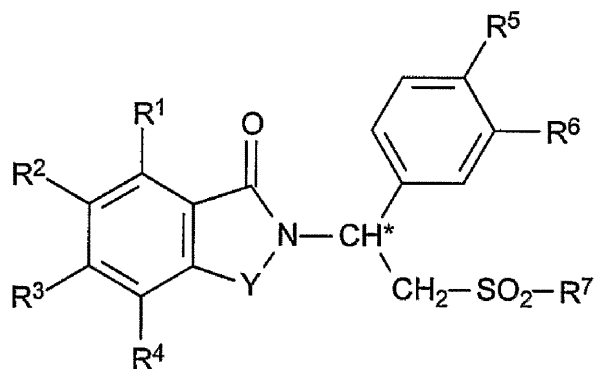
【請求項 19】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純度の高い、請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、式 (III) を有する：

【化 4】



10

(III)

(式中、*で指定した炭素原子は、キラル中心を構成し；

Yは、C=O、CH₂、SO₂、又はCH₂C=Oであり；

R¹、R²、R³、及びR⁴はそれぞれその他とは独立に、水素、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は-NR⁸R⁹であり、或いは隣接する炭素原子上のR¹、R²、R³、及びR⁴の任意の2つは、図示されたフェニレン環と一緒にあって、ナフチリデンとなり；

20

R⁵及びR⁶はそれぞれ互いに独立に、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、シアノ、又は最高18個の炭素原子のシクロアルコキシであり；

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

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-（式中、X¹は、-O-、-S-、又は-NH-である）であり；かつ

30

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X²CH₂CH₂-（式中、X²は、-O-、-S-、又は-NH-である）である）

請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純度の高い、請求項20記載の方法。

40

【請求項22】

骨髓増殖性疾患を治療、予防、又は管理する方法であって、このような治療、予防、又は管理を必要とする患者に、治療又は予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを、臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髓を患者に移植する前、その最中、又はその後、投与することを含む方法。

【請求項23】

骨髓増殖性疾患を患っている患者において第2の活性剤の投与に関連する副作用を低減又は回避する方法であって、そのような低減又は回避を必要とする患者に、治療又は予防

50

有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 2 4】

前記第 2 の活性剤が、造血幹細胞の過剰産生を抑制し、或いは骨髓増殖性疾患の症状の 1 つ以上を軽減することができる、請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

第 2 の活性剤が、サイトカイン、コルチコステロイド、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、血小板阻害剤、抗凝血薬、血栓溶解剤、抗繊維化剤、オールトランスレチノイン酸、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、多剤耐性を無効にするのに使用する作用剤、ワクチン、骨髓抑制剤、又は抗癌剤である、請求項 2 3 記載の方法。 10

【請求項 2 6】

前記第 2 の活性剤が、インターフェロン-α、ヒドロキシウレア、アナグレリド、ブスルファン、三酸化ヒ素、ST1571、メシル酸イマチニブ、DX-8951f、R115777、ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン、又はその薬理学的活性変異体若しくは誘導体である、請求項 2 5 記載の方法。

【請求項 2 7】

前記副作用が、急性白血病への転化；重度骨髓抑制；胃腸毒性；消化管出血；悪心；嘔吐；食欲不振；白血球減少；貧血；好中球減少；無力症；腹部痙痛；発熱；疼痛；体重減少；脱水；脱毛症；呼吸困難；不眠；眩暈；粘膜炎；口腔乾燥；粘膜皮膚病変；又は腎不全である、請求項 2 3 記載の方法。 20

【請求項 2 8】

骨髓増殖性疾患治療の治療有効性を高める方法であって、このような高められた治療有効性を必要とする患者に、治療上有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び治療又は予防有効量の第 2 の活性剤を投与することを含む方法。

【請求項 2 9】

前記第 2 の活性剤を患者に投与する前に、治療上有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与する、請求項 2 8 記載の方法。 30

【請求項 3 0】

前記第 2 の活性剤を患者に投与する最中に、治療上有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与する、請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 1】

第 2 の活性剤を患者に投与した後に、治療上有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与する、請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 2】

骨髓増殖性疾患を治療、予防、又は管理するのに有効な量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び担体を含む薬剤組成物。 40

【請求項 3 3】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び第 2 の活性剤を含む薬剤組成物。

【請求項 3 4】

前記第 2 の活性剤が、造血幹細胞の過剰産生を抑制、或いは骨髓増殖性疾患の症状の 1 つ又は複数を軽減することができる、請求項 3 3 記載の薬剤組成物。

【請求項 3 5】

前記第 2 の活性剤が、サイトカイン、コルチコステロイド、リボヌクレオチド還元酵素 50

阻害剤、血小板阻害剤、抗凝血薬、血栓溶解剤、抗繊維化剤、オールトランスレチノイン酸、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、多剤耐性を無効にするのに使用する作用剤、ワクチン、骨髄抑制剤、又は抗癌剤である、請求項 33 記載の薬剤組成物。

【請求項 36】

前記第 2 の活性剤が、インターフェロン- α 、ヒドロキシウレア、アナグレリド、ブスルファン、三酸化ヒ素、ST1571、メシル酸イマチニブ、DX-8951f、R115777、ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン、又はそれらの薬理学的活性変異体若しくは誘導体、或いはそれらの組合せである、請求項 35 記載の薬剤組成物。

【請求項 37】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む薬剤組成物；及び

造血幹細胞の過剰産生を逆転抑制することができる第 2 の活性剤を含む薬剤組成物を含むキット。

【請求項 38】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む薬剤組成物；及び

臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髄を含むキット。

【請求項 39】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む薬剤組成物；

サイトカイン、コルチコステロイド、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、血小板阻害剤、抗凝血薬、血栓溶解剤、抗繊維化剤、オールトランスレチノイン酸、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、多剤耐性を無効にするのに使用する作用剤、ワクチン、骨髄抑制剤、又は抗癌剤である第 2 の活性剤を含む薬剤組成物；及び

臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髄を含むキット。

【請求項 40】

前記薬剤組成物又は単回用量形態を投与するための装置をさらに含む、請求項 37～39 のいずれか一項記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、選択的サイトカイン阻害薬の単独投与又は他の療法と組み合わせた投与を含む、骨髄増殖性疾患及び関連症候群を治療、予防、かつ／又は管理する方法に関連する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

M P D の病理生物学

骨髄増殖性疾患 (M P D) は、造血幹細胞のクローン異常を特徴とする一群の障害を指す。例えば、Current Medical Diagnosis & Treatment, 499 頁 (37 版, Tierney ら編, Appleton & Lange, 1998) を参照のこと。幹細胞は、骨髄、赤血球、及び血小板細胞を生じるので、これらの細胞系すべてにおいて、定性的かつ定量的変化が見られる。同上の文献。

【0003】

M P D は、優勢に増殖する骨髄細胞型を基準としてさらに細分類される。赤血球過剰は、「真性一次性多血症 (P R V)」又は「真性多血症」に分類され、血小板過剰は、「原発性 (又は本態性) 血小板血症 (P T)」に分類され、顆粒球過剰は、「慢性骨髄性白血病 (C M L)」に分類される。M P D の 4 番目の下位分類は、骨髄線維症及び髓外造血を特徴とする「原因不明骨髄化生 (A M M)」である。Cecil Textbook of Medicine, 922

10

20

30

40

50

頁(20版, Bennett及びPlum編, W.B. Saunders Company, 1996)。これらの障害は、1つにまとめられる。疾患は1つの形から別の形に進化する可能性があり、かつハイブリッド障害がよく見られるからである。Tierneyら、上記文献、499頁。骨髓増殖性障害はすべて、自然に又は突然変異誘発処理の結果として、急性白血病に進行する恐れがある。同上の参考文献。

【0004】

大部分のPRV患者は、血液量増大及び血液粘度増大に関係付けられた症状を呈する。同上の参考文献、500頁。一般的な愁訴には、頭痛、眩暈、耳鳴、かすみ目、及び疲労が含まれる。同上の参考文献。脾臓は、75%の症例で明らかに拡大しているが、画像処理すると脾腫はほとんどいつでも存在している。同上の参考文献。血栓症は、PRVの最も一般的な合併症であり、この障害における罹病及び死亡の主な原因である。血栓症は、血液粘度増大及び血小板機能異常に関係付けられるように思われる。同上の参考文献。PRV患者の60パーセントは男性であり、来院時のその年齢中央値は60である。40歳未満の成人に生じることはまれにしかない。同上の参考文献。

【0005】

血栓症は、PTを患っている患者における一般的な合併症でもある。Cecil Textbook of Medicine, 922頁(20版, Bennett及びPlum編, W.B. Saunders Company, 1996)。血小板数 $\geq 6 \times 10^5$ / マイクロリットルが、PTであると診断するのに設定されている。Tefferiら、Mayo Clin Proc 69:651 (1994)。通常は末梢血小板数増大の偶然の発見によりPTであると診断されたとき、大部分の患者は無症候である。Bennett及びPlum、上記文献、922頁。しかし、約4分の1は、血栓性又は出血性の事象を有する。同上の参考文献。PTが、急性白血病又はAMMに転化することはまれにしかなく、大部分の患者の平均余命は正常である。同上の参考文献、923頁。しかし、PT患者の少なくとも3分の1は、最終的に主要な血栓出血性の合併症にかかる。同上の参考文献。

【0006】

CML患者においては、正常な骨髓機能は、通常は早期段階中保持される。Tierneyら、上記文献、503頁。疾患は、通常は何年間か安定した状態を維持し、次いでより明らかに悪性の疾患に転換する。同上の参考文献。CMLは、急性白血病とは識別不能な急性転化に最終的に進行する。同上の参考文献。CMLは、通常は中年の障害である(来院時の年齢中央値は42歳である)。同上の参考文献。疾患の促進は、感染のない発熱、骨痛、及び脾腫を伴う場合が多い。同上の参考文献。CMLの検査所見に関する顕著な特徴の1つは、白血球数増大である。診断時の白血球数中央値は、150,000 / μ Lである。同上の参考文献。CMLの生存期間中央値は3~4年である。同上の参考文献、505頁。疾患が加速期又は急性転化期に進行すると、生存期間を、通常は数か月の単位で測定する。同上の参考文献。

【0007】

AMMは、骨髓線維症、脾腫、及び涙滴状の変形赤血球を有する白赤芽球性末梢血像を特徴とする。Tierneyら、上記文献、502頁。AMMは、50歳を超える成人において発症し、通常は潜行性の発症である。同上の参考文献。疾患過程の後期に、骨髓機能不全は、髄が漸進的に線維的になるにつれて起こる。同上の参考文献。貧血は重度になる。同上の参考文献。脾梗塞の痛みを伴うエピソードが生じる恐れがある。重度の骨痛及び肝不全も、AMMの後期において起こる。同上の参考文献。診断時からの生存期間中央値は、約5年である。同上の参考文献、503頁。

【0008】

MPDの正確な原因は不明である。現在のデータから、いくつかの増殖因子が関与していることが示唆される。例えば、PRVとPTの両方において、正常な赤血球前駆細胞とは対照的に、真性多血症の血球前駆細胞は、インスリン様成長因子Iに対する過敏症のため、エリスロポエチンが存在しない場合にインビトロで成長する恐れがある。Harrison's Principles of Internal Medicine, 701頁(15版, Braunwaldら、編, McGraw-Hill, 2001)。AMMでは、III型コラーゲンの過剰産生は、血小板由来成長因子又は形質転換成

10

20

30

40

50

長因子 β (TGF- β) に起因している。同上の参考文献、703頁;Martyr, LeukLymphoma 6:1 (1991)も参照のこと。

【0009】

M P Dのいくつかの形では、特異的染色体変化が見られる。例えば、20q-、トリソミー8又はトリソミー9など非ランダムな染色体異常が、わずかな比率のP R V未治療患者において記述され、20q-、13q-、トリソミー1qが、A M M患者において一般的である。Harrison's Principles of Internal Medicine, 701-3頁 (15版, Braunwaldら、編, McGraw-Hill, 2001)。フィラデルフィア染色体は、90%を超える典型的なC M Lの患者及び一部のP R Y患者の骨髓細胞に存在している。例えば、Kurzrockら、N Engl J Med 319:990 (1988)を参照のこと。フィラデルフィア染色体は、9番と22番の染色体長腕間の物質の平衡転座に起因する。切断は、染色体9の長腕のバンドq34において起こり、切断点クラスター領域(bcr)と呼ばれる染色体22上のある位置への細胞由来癌遺伝子C-A B Lの転座が可能になる。これらの2つの遺伝子配列の付着により、分子量210,000kD(P210)の新規タンパク質をコードする新しい雑種遺伝子(B C R/A B L)が生じる。チロシンキナーゼであるP210タンパク質は、C M L細胞の無制限増殖の引き金を引く上で役割を果たすことがある。例えば、Daleyらの論文、Science 247:824 (1990)を参照のこと。

【0010】

C M L型のM P Dのリスクは、電離放射線への曝露時にも増大する。1945年の日本における原子爆弾爆発の生存者では、C M Lの発生率が増大し、ピークは、曝露して5〜12年後に生じ、線量に関連するようである。Cecil Textbook of Medicine, 925-926頁 (20版, Bennett 及びPlum編, W.B. Saunders Company, 1996)。強直性脊椎炎及び子宮頸癌の放射線治療は、C M Lの発生率を増大させる。同上の参考文献。

【0011】

M P Dの発生率は、疾患の形に応じて異なる。C M Lは、米国における白血病の全症例の5分の1をなす。同上の参考文献、920頁。毎年米国では、新たに約4300件の症例がC M Lと診断され、これはM P D症例の半分超を占める(e M e d i c i n e ウェブサイト、骨髓増殖性疾患)。5〜17人/1,000,000人/年で、P R Vと診断される。同上の参考文献。P T及びA M Mの真の発生率は知られていない。というのは、これらの障害に関する疫学的研究が不十分であるからである。同上の参考文献。国際的に、C M Lは、ほぼ等しい頻度ですべての人種に影響を及ぼすように思われる。日本では、P R Vはより低く、すなわち2人/1,000,000人/年であると報告されている。同上の参考文献。

【0012】

M P D治療

P R Vに対する一般的に好まれる治療は瀉血である。Current Medical Diagnosis & Treatment, 501頁(37版, Tierneyら、編, Appleton & Lange, 1998)。ヘマトクリットが45%未満になるまで、1単位の血液(約500mL)を毎週除去する。同上の参考文献。瀉血を繰り返すことにより、鉄欠乏が生じるので、瀉血に対する必要性は次第に減少されなければならない。同上の参考文献。医薬品としての鉄補充は、瀉血プログラムの目標を妨害する恐れがあるので回避することが重要である。同上の参考文献。

【0013】

P R Vのより重度症例では、骨髓抑制療法が用いられる。同上の参考文献。広く使用されている骨髓抑制剤の1つは、ヒドロキシウレアである。同上の参考文献。ヒドロキシウレアは、リボヌクレオチド還元酵素を阻害する経口剤である。Bennett及びPlum、上記文献、924頁。常用量は、経口で500〜1500mg/日であり、好中球数を<2000/ μ Lに低減することなく、血小板を<500,000/ μ Lに維持するように調整する。Tierneyら、上記文献、501頁。ヒドロキシウレアの副作用には、軽度消化器系愁訴、可逆的好中球減少、及び粘膜皮膚病変が含まれる。Bennett及びPlum、上記文献、924頁。ブスルファンを、4〜6mg/日の用量で4〜8週間使用することもできる。Tierneyら、

上記文献、501頁。αインターフェロンは、疾患を制御する能力があることを示している。常用量は、200～500万単位を皮下で毎週3回である。同上の参考文献。アナグレリドも、血小板増多の治療での使用が認可されている。同上の参考文献。アルキル化剤や放射性リン（³²P）などの骨髄抑制剤のいくつかは、PRVが急性白血病に転化するリスクを増大させることが明らかにされている。同上の参考文献。骨髄抑制剤を長期間使用すると、長期重度骨髄抑制を引き起こす恐れがある。

【0014】

大部分の権威者は、PTの治療は、血栓症の病歴がある患者及び心血管系リスク因子をもつ患者の血小板レベルの低減を目的とすべきであることに同意している。Bennett及びPlum、上記文献、923頁。しかし、具体的な療法の利点は確立しておらず、利用可能な治療剤の白血病誘発の可能性について懸念がある。同上の参考文献。治療を決定する場合、初期薬物はヒドロキシウレア又はアナグレリドである。同上の参考文献、pp.924。アナグレリドは、巨核球成熟の阻害を伴うことができる経口剤である。同上の参考文献。開始用量は、1日4回0.5mg投与である。同上の参考文献。高齢の心疾患患者には相対的に禁忌である。同上の参考文献。αインターフェロンをPTの治療に使用することもできる。同上の参考文献。

【0015】

現時点では、AMMに特有の治療はない。Tierneyら、上記文献、502頁。AMMの管理は、症状を対象にする。貧血患者を赤血球輸血で支援する。同上の参考文献。オキシメトロンなどのアンドロゲンの毎日200mg経口投与、又はテストステロンは、症例の3分の1において輸血の必要性を低減するのに役立つが、女性による忍容性が低い。同上の参考文献。反復的疼痛発症、重度の血小板減少、又は許容不可能な大量赤血球輸血の必要性を生じさせる脾臓肥大に対しては脾臓摘出が示唆される。同上の参考文献。αインターフェロン（200～500万単位、皮下、毎週3回）により、場合によっては改善が起こる。同上の参考文献。

【0016】

白血球（WBC）数が200,000／マイクロリットルを超えない、或いは白血球停滞（持続勃起、静脈血栓、昏蒙、又は呼吸困難）の証拠がない、或いは脾梗塞がない限り、CMLの緊急治療は必要でない。同上の参考文献、504頁。CMLの標準的療法は、ヒドロキシウレアの投与からなる。同上の参考文献。白血球数は、投薬を中断して数日以内に増大するので、ヒドロキシウレアは、中断なく投与しなければならない。同上の参考文献。組換えαインターフェロンは、一般的に好まれる初期治療として、ヒドロキシウレアに大きく取って代わり、慢性期の期間と全生存とを延長することがある。同上の参考文献。インターフェロンは、他の苦痛緩和剤と異なり、フィラデルフィア染色体を抑制することができ、細胞遺伝学的に正常な細胞の出現を可能にする。同上の参考文献。

【0017】

骨髄抑制療法に対する慢性期のCMLの応答は満足を与えるものであるが、治療は対症的でしかなく、疾患は、常に致死性である。同上の参考文献。利用可能な唯一の治癒的療法は、同種骨髄移植である。同上の参考文献。この治療は、HLA一致同胞を有する60歳未満の成人に利用可能である。同上の参考文献。約60%の成人は、骨髄移植に続いて長期の無病生存期間を有する。同上の参考文献。しかし、このような治療は、ドナー源及び患者の年齢によって制限される。移植後再発したCML患者の場合、骨髄ドナーからのTリンパ球の注入を伴う免疫療法は、持続性寛解をもたらすことができる。同上の参考文献、504-5頁。寛解は通常は短期であるが、CMLの急性転化をダウノルビシン、シンクリスチン（cincristine）、及びプレドニゾン（急性リンパ芽球性白血病の治療で使用される）で治療することができる。同上の参考文献、pp.505。

【0018】

CMLを治療する新しい方法を見い出す持続的な試みがなされた。例えば、BCR／ABLキナーゼ、ST1571の合成阻害剤は、t（9；22）を有する腫瘍細胞のインビトロでの増殖における選択的阻害、及び患者におけるいくつかの応答を誘導する。例えば

、Buchdungerらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:2558-2562 (1995);及びBuchdungerらの論文、Cancer Res, 56:100-104 (1996)を参照のこと。Harrison's Principles of Internal Medicine, 714頁(15版, Braunwaldら、編, McGraw-Hill, 2001)も参照のこと。膜へのその挿入を阻止するファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を用いたRASの阻害は、早期臨床試験に基づいて、CMLにおいて抗腫瘍活性を有する可能性がある。Braunwaldら、上記文献、714を参照のこと。BCR/ABLペプチドを腫瘍ワクチンとして使用する前臨床の試みは、有望であると思われる。同上の参考文献。再注入する前に自家造血前駆体から残存白血病細胞をパージするためのBCR/ABLアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用、及び微小残存病変（白血病細胞数を伝統的な技術で検出することができる値未満、通常は $\leq 10^{-10}$ 悪性細胞である寛解期）を設定する際に、GVHD（移植片対宿主病）を誘導することなくGVL（移植片対白血病）を誘導する手法が、進行中である。同上の参考文献。

10

【0019】

MPDの治療で用いられる大部分の療法は症状しか標的にしておらず、使用する大部分の作用剤は、重度の骨髄抑制を引き起こす危険又は障害を急性白血病に転化する危険を伴う重篤な副作用を有するので、障害の根底にある原因を標的にする、又は現在の治療の有効性及び安全性を改善するMPDの新しい治療を見い出すことが大いに必要とされている。

【0020】

選択的サイトカイン阻害薬

Se1CID（登録商標）（Celgene Corporation）又は選択的サイトカイン阻害薬と呼ばれる化合物は、合成され試験されてきた。これらの化合物は、TNF- α 産生を強力に阻害するが、LPS誘導IL1 β 及びIL12に軽度の阻害効果をもたらし、高い薬物濃度のときでさえIL6を阻害しない。さらに、Se1CID（登録商標）は、軽度のIL10刺激を生じる傾向がある。L.G. Corralらの論文、Ann. Rheum. Dis. 58:(Suppl I) 1107-1113 (1999)。

20

【0021】

選択的サイトカイン阻害薬の更なる特性決定（characterization）により、それが強力なPDE4阻害剤であることがわかる。PDE4は、ヒト骨髄系及びリンパ系細胞に見られる主要なホスホジエステラーゼイソ酵素の1つである。酵素は、偏在している2次メッセンジャーcAMPを分解し、それを低い細胞内レベルに維持することによって、細胞活性を調節する際に重大な役割を果たす。同上の文献。PDE4活性を阻害すると、cAMPレベルの増大が起こり、単球及びリンパ球中でのTNF- α 産生の阻害を含めてLPS誘導サイトカインの変調をもたらす。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

骨髄増殖性疾患を治療及び管理するための選択的サイトカイン阻害薬を用いた方法及びそれを含む組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0023】

（発明の要旨）

本発明は、骨髄増殖性疾患（「MPD」）を治療かつ予防する方法であって、その治療を必要とする患者に、治療又は予防有効量の本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。本発明は、MPDを管理（例えば、寛解期の延長）する方法であって、このような管理を必要とする患者に、治療又は予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法も包含する。

【0024】

40

50

本発明の一実施態様は、1以上の選択的サイトカイン阻害薬を、ヒドロキシウレア、アナグレリド、インターフェロン、キナーゼ阻害剤、癌化学療法剤、幹細胞移植及び他の移植などだがこれらに限定されないMPDを治療、予防、又は管理するのに現在使用されている従来療法と組み合わせて使用することを包含する。

【0025】

本発明の別の実施態様は、MPD治療に関連する副作用を低減又は予防する方法であって、このような治療又は予防を必要とする患者に、MPD治療に関連する副作用を低減するのに十分な量の本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。この実施態様は、MPD治療の使用に関連する副作用から保護し又はそれを治療するための、本発明の選択的サイトカイン阻害薬の使用を含む。この実施態様は、MPD治療に対する患者の忍容性を高めることを包含する。

10

【0026】

本発明の別の実施態様は、MPD治療の治療有効性を高める方法であって、このような高められた治療有効性を必要とする患者に、MPD治療の治療有効性を高めるのに十分な量の本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。

【0027】

本発明はさらに、本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む、MPDを治療、予防、かつ／又は管理する際に使用するのに適した薬剤組成物、単回用量形態、及びキットを包含する。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

(本発明の詳細な説明)

本発明の第1の実施態様は、MPDを治療又は予防する方法であって、このような治療又は予防を必要とする患者に、治療又は予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。実施態様は、真性一次性多血症（PRV）、原発性血小板血症（PT）、慢性骨髓性白血病（CML）、及び原因不明骨髓化生（AMM）などだがこれらに限定されない特異的なサブタイプのMPDの治療、予防、又は管理を包含する。

30

【0029】

本明細書では、用語「骨髓増殖性疾患」又は「MPD」は、下記の1つ又は複数の特徴とする造血幹細胞障害を意味する：血液の有形成分の1以上の過剰産生（例えば、赤血球数上昇、白血球数上昇、及び／又は血小板数上昇）による多能性造血前駆細胞のクローン増幅、フィラデルフィア染色体又はbcr-abl遺伝子の存在、末梢血塗抹標本上の涙滴状の変形赤血球症、白赤芽球性血像、巨大異常血小板、細網又はコラーゲンの線維化を伴う過形成骨髓、低百分率の前骨髓球及び芽球を有する顕著な左方推移骨髓系、脾腫、血栓症、急性白血病への進行のリスク、又は形態障害の細胞髄。用語「骨髓増殖性疾患」又は「MPD」は、別段の注記のない限り、真性一次性多血症（PRV）、原発性血小板血症（PT）、慢性骨髓性白血病（CML）、及び原因不明骨髓化生（AMM）が含まれる。特有の実施態様では、用語「骨髓増殖性疾患」又は「MPD」は、白血病を除外する。特定のタイプのMPDは、PRV、PT、CML、及びAMMである。

40

【0030】

本発明の別の実施態様は、MPDを管理する方法であって、このような管理を必要とする患者に、予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。

50

本発明の別の実施態様は、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む薬剤組成物を包含する。

また、本発明は、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む単回用量形態も包含する。

【0031】

本発明の別の実施態様は、MPDを治療、予防、かつ／又は管理する方法であって、このような治療、予防、及び／又は管理を必要とする患者に、治療又は予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び治療又は予防有効量の第2の活性剤を投与する方法を包含する。

10

第2の活性剤の例としては、サイトカイン、コルチコステロイド、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、血小板阻害剤、オールトランスレチノイン酸、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ワクチン、抗癌剤、抗真菌剤、抗炎症剤、免疫抑制剤又は骨髄抑制剤、及びMPDのための従来療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

特定の理論に拘泥するものではないが、ある種の選択的サイトカイン阻害薬は、MPDの治療又は管理において、従来及び他の療法と相補的又は相乗的な方法で働くことができると考えられる。ある種の選択的サイトカイン阻害薬は、MPDの治療又は管理において、従来及び他の療法とは異なる機序で働くことも考えられる。さらに、ある種の選択的サイトカイン阻害薬は、骨髄増殖性疾患の従来治療及びサリドマイドを使用する治療に不応性の患者に投与する場合有効であると考えられる。本明細書では、用語「に不応性」は、MPD治療に対する患者の応答が、臨床基準で十分ではなく、例えば症状又は検査所見の改善がないか、又はほとんどないことを意味する。

20

【0033】

ある種の療法は、本発明の選択的サイトカイン阻害薬に関連する特定の副作用を低減又はなくすことができ、それによってより多量の選択的サイトカイン阻害薬を患者に投与することが可能になり、かつ／又は服薬遵守を向上させることも考えられる。さらに、選択的サイトカイン阻害薬は、他のMPD治療に関連する特定の副作用を低減又はなくすことができ、それによってより多量のこのような治療薬を患者に与えることができ、かつ／又は服薬遵守を向上させることが考えられる。

30

【0034】

本発明の別の実施態様は、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び第2の活性剤を含む薬剤組成物、並びに／又は使用説明書を含むキットを包含する。本発明はさらに、単回用量形態を含むキットを包含する。

【0035】

本発明の別の実施態様は、MPDを患っている患者においてMPDを治療するのに使用する活性剤の投与に関連する副作用を逆転、低減、又は回避する方法であって、その治療を必要とする患者に、治療又は予防有効量の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。活性剤の例としては、本明細書に記載する第2の活性剤が挙げられるが、これらに限定されない（「第2の活性成分」の項を参照のこと）。

40

【0036】

MPDを治療するのに使用する活性剤に関連する副作用の例としては、急性白血病への転化、重度骨髄抑制、早期及び後期性の下痢や鼓腸などだが限定されない胃腸毒性、消化管出血、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、脱毛症、呼吸困難、不眠、眩暈、粘膜炎、口腔乾燥、粘膜皮

50

膚病変、及び腎不全が挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

白血病性形質転換はM P Dのある病期に起こるので、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髓の移植が必要になる可能性がある。特定の理論に拘泥するものではないが、M P Dを患っている患者において選択的サイトカイン阻害薬及び幹細胞の移植の併用により、特異で予想外の相乗作用がもたらされると考えられる。具体的には、選択的サイトカイン阻害薬が、移植療法と同時に投与された場合、付加的又は相乗的な効果を提供することができる免疫調節活性を示すと考えられる。本発明の選択的サイトカイン阻害薬は、移植療法と組み合わせて、移植の侵襲的手順に関連する合併症、及び関連する移植片対宿主病（G V H D）のリスクを低減するように働くことができる。したがって、本発明は、M P Dを治療、予防、かつ／又は管理する方法であって、移植療法の前、その最中、又はその後、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを患者（例えば、ヒト）に投与することを含む方法を包含する。

10

【0038】

本発明は、1つ以上の本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、第2の活性成分、及び／又は移植療法用の血液又は細胞を含む薬剤組成物、単回用量形態、及びキットも包含する。例えば、キットは、本発明の1つ以上の化合物、移植用の幹細胞、及び免疫抑制剤、並びに抗生物質又は他の薬物を含むことができる。

20

【0039】

選択的サイトカイン阻害薬

本発明で使用する化合物には、ラセミ体の、ステレオマーとして純度の高い、かつステレオマーに富んだ選択的サイトカイン阻害薬、選択的サイトカイン阻害活性を有するステレオマー及びエナンチオマーとして純度の高い化合物、並びに医薬として許容し得るそれらの塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、及びプロドラッグが含まれる。本発明で使用される好ましい化合物は、米国ニュージャージー州（N J）のCelgene Corporationの既知の選択的サイトカイン阻害薬（S e l C I D（登録商標））である。

【0040】

本明細書では、別に記載のない限り、用語「選択的サイトカイン阻害薬」及び「S e l C I D（登録商標）」は、小分子薬物、例えばペプチド、タンパク質、核酸、オリゴ糖、又は他の巨大分子でもない小有機分子を包含する。好ましい化合物は、T N F- α 産生を阻害する。化合物はまた、L P Sによって誘導されたI L 1 β 及びI L 1 2に対して軽度の阻害効果を有する可能性がある。より好ましくは、本発明の化合物は、強力なP D E 4阻害剤である。

30

【0041】

選択的サイトカイン阻害薬の具体例としては、米国特許第5, 605, 914号及び第5, 463, 063号に開示される環状イミド；米国特許第5, 728, 844号、第5, 728, 845号、第5, 968, 945号、第6, 180, 644号、及び第6, 518, 281号のシクロアルキルアミド及びシクロアルキルニトリル；米国特許第5, 801, 195号、第5, 736, 570号、第6, 046, 221号、及び第6, 284, 780号のアリアルアミド（例えば、実施態様は、N-ベンゾイル-3-アミノ-3-（3', 4'-ジメトキシフェニル）-プロパンアミドである）；米国特許第5, 703, 098号に開示されているイミド／アミドエーテル及びアルコール（例えば、3-フタルイミド-3-（3', 4'-ジメトキシフェニル）プロパン-1-オール）；米国特許第5, 658, 940号に開示されているスクシンイミド及びマレイイミド（例えば、3-（3', 4', 5' 6'-ベトラヒドロフタルイムド）-3-（3'', 4''-ジメトキシフェニル）プロピオン酸メチル）；米国特許第6, 214, 857号及び国際公開第99/06041号に開示されているイミド及びアミド置換アルカノヒドロキサム酸；米国特許第6, 011, 050号及び第6, 020, 358号に開示されている置換フェネチル

40

50

スルホン；2003年12月29日出願の米国特許出願第10/748,085号に開示されているフルオロアルコキシ置換1,3-ジヒドロイソインドリル化合物；米国特許第6,429,221号に開示されている置換イミド（例えば、2-フタルイミド-3-（3',4'-ジメトキシフェニル）プロパン）；米国特許第6,326,388号に開示されている置換1,3,4-オキサジアゾール（例えば、2-[1-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-2-（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）エチル]-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオン）；米国特許第5,929,117号、第6,130,226号、第6,262,101号、及び第6,479,554号に開示されている置換スチレンのシアノ及びカルボキシ誘導体（例えば、3,3-ビス-（3,4-ジメトキシフェニル）アクリロニトリル）；国際公開第01/34606号及び米国特許第6,667,316号に開示されている、2位において α -（3,4-二置換フェニル）アルキル基で置換され、かつ4位及び／又は5位において窒素含有基で置換されているイソインドリン-1-オン及びイソインドリン-1,3-ジオン；並びに国際公開第01/45702号及び米国特許第6,699,899号に開示されている、イミド及びアミド置換アシルヒドロキサム酸（例えば、（3-（1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル）-3-（3-エトキシ-4-メトキシフェニル）プロパノイルアミノ）プロパノアートが挙げられるが、これらに限定されない。他の選択的サイトカイン阻害薬には、参照によりその内容が本明細書にその全体で組み込まれる2003年3月5日出願の米国特許仮出願第60/452,460号に開示されているジフェニルエチレン化合物が含まれる。本明細書で特定された特許及び特許出願はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

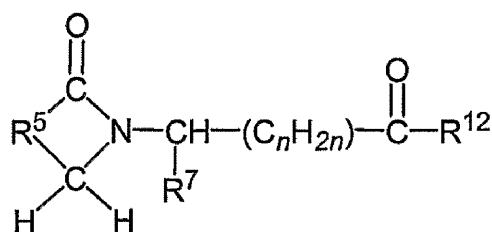
【0042】

追加の選択的サイトカイン阻害薬は、合成化合物の一ファミリーに属し、その典型的具体例としては、3-（1,3-ジオキソベンゾ- $[f]$ イソインドール-2-イル）-3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）プロピオンアミド及び3-（1,3-ジオキソ-4-アザイソインドール-2-イル）-3-（3,4-ジメトキシフェニル）-プロピオンアミドが挙げられる。

【0043】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬は、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,698,579号、第5,877,200号、第6,075,041号、及び第6,200,987号、並びに国際公開第95/01348号に開示されている非ポリペプチド環状アミドのクラスに属する。代表的な環状アミドには、次式の化合物が含まれる：

【化1】



（式中、 n は、1、2、又は3の値を有し；

R^5 は、非置換 o -フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルキル、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基で置換された o -フェニレンであり、

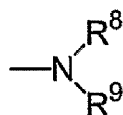
R^7 は、（i）フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキ

シ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から、それぞれその他とは独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、(ii)非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジル、(iii)ナフチル、並びに(iv)ベンジルオキシであり；

R^{12} は、 $-OH$ 、1～12個の炭素原子のアルコキシ、又は

【化2】

10



であり；

R^8 は、水素又は1～10個の炭素原子のアルキルであり；かつ

R^9 は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、 $-COR^{10}$ 、又は $-SO_2R^{10}$ であり、式中、 R^{10} は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、又はフェニルである）。

20

【0044】

このクラスの特有の化合物には、下記が含まれるが、これらに限定されない：

3-フェニル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオン酸；

3-フェニル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオンアミド；

3-フェニル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオン酸；

3-フェニル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)プロピオンアミド；

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

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

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

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

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

50

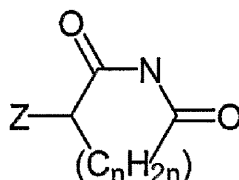
メチル 3-（1-オキソイソインドリン-2-イル）-3-（3-ブトキシ-4-メトキシフェニル）プロピオネート；及び

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

【0045】

他の代表的な環状アミドには、次式の化合物が含まれる：

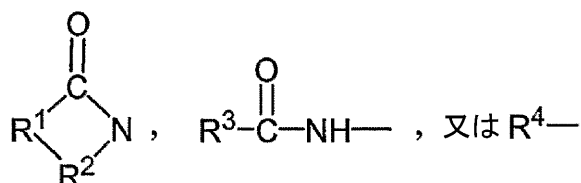
【化3】



10

（式中、Zは：

【化4】



20

（式中、 R^1 は、非置換である、或いはフェニルで置換された、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバミル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロで置換されているフェニルで置換された（i）3，4-ピリジン、（ii）ピロリジン、（iii）イミジゾール、（iv）ナフタレン、（v）チオフェン、又は（vi）2～6個の炭素原子の直鎖又は分枝のアルカンの2価の残基（ただし、前記残基の2価の結合は隣接する環炭素原子上にある）であり；

30

R^2 は、 $-CO-$ 又は $-SO_2-$ であり；

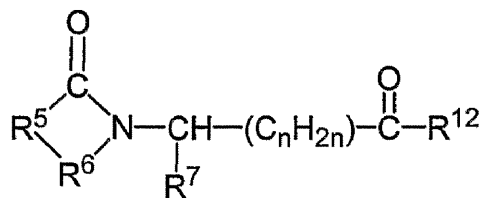
R^3 は、（i）ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、又はハロからそれぞれ独立に選択される1～3個の置換基で置換されているフェニル、（ii）ピリジル、（iii）ピロリル、（iv）イミダゾリル、（v）ナフチル、（vi）チエニル、（vii）キノリル、（viii）フリル、又は（ix）インドリルであり、

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

40

nは、1、2、又は3の値を有する）。他の代表的な環状アミドには、次式の化合物が含まれる：

【化 5】



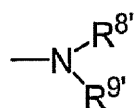
(式中、 R^5 は、(i) 非置換 o -フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～4個の置換基で置換されている o -フェニレン、或いは(ii) 2価の結合が隣接する環炭素原子上にある、ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタレン、又はチオフェンの2価の残基であり；

R^6 は、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

R^7 は、(i) R^6 が $-\text{SO}_2-$ である場合、水素、(ii) 1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状のアルキル、(iii) ピリジル、(iv) フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、それぞれその他とは独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、(v) 1～10個の炭素原子のアルキル、(vi) 非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジル、(vii) ナフチル、(viii) ベンジルオキシ、又は(ix) イミダゾール-4-イルメチルであり；

R^{12} は、 $-\text{OH}$ 、1～12個の炭素原子のアルコキシ、又は

【化 6】



であり；

n は、0、1、2、又は3の値を有し；

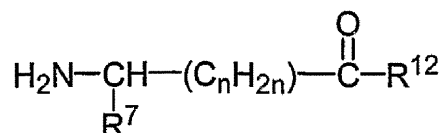
$\text{R}^{8'}$ は、水素、又は1～10個の炭素原子のアルキルであり；かつ

$\text{R}^{9'}$ は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、 $-\text{COR}^{10}$ 、又は $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ であり、式中、 R^{10} は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、又はフェニルである）。

【0046】

他の代表的なイミドには、次式の化合物が含まれる：

【化 7】

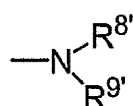


(式中、 R^7 は、(i) 1～12 個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状のアルキル、(ii) ピリジル、(iii) フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、それぞれその他とは独立に選択された 1 個以上の置換基で置換されているフェニル、(iv) 非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～4 個の炭素原子のアルキル、1～4 個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されているベンジル、(v) ナプチル、(vi) ベンジルオキシ、或いは (vii) イミダゾール-4-イルメチルであり；

10

R^{12} は、 $-OH$ 、1～12 個の炭素原子のアルコキシ、 $-O-CH_2-$ ピリジル、 $-O-$ ベンジル；又は

【化 8】



であり；

20

式中、 n は、0、1、2、又は 3 の値を有し；

$R^{8'}$ は、水素、又は 1～10 個の炭素原子のアルキルであり；かつ

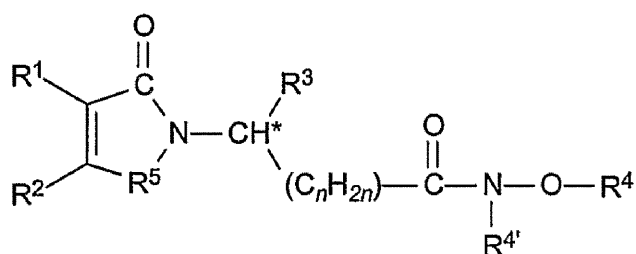
$R^{9'}$ は、水素、1～10 個の炭素原子のアルキル、 $-CH_2-$ ピリジル、ベンジル、 $-COR^{10}$ 、又は $-SO_2R^{10}$ であり、式中、 R^{10} は、水素、1～4 個の炭素原子のアルキル、又はフェニルである）。

【0047】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照によりそれぞれ本明細書に組み込まれる国際公開第 99/06041 号及び米国特許第 6,214,857 号に開示されているイミド及びアミド置換アルカノヒドロキサム酸が含まれる。このような化合物の例としては：

30

【化 9】



40

(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ互いに独立である場合、水素、低級アルキルであり、或いは R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している図示された炭素原子と一緒にになっている場合、非置換の o -フェニレン、 o -ナフチレン、又はシクロヘキセン-1,2-ジイル、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択された 1～4 個の置換基で置換されている o -フェニレン、 o -ナフチレン、又はシクロヘキセン-1,2-ジイルであり；

R^3 は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カ

50

ルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、1～10個の炭素原子のアルキルチオ、ベンジルオキシ、3～6個の炭素原子のシクロアルコキシ、 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルキリデンメチル、 $C_3 \sim C_{10}$ -アルキリデンメチル、インダニルオキシ、及びハロからなる群から選択される1～4個の置換基で置換されているフェニルであり；

R^4 は、水素、1～6個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

$R^{4'}$ は、水素又は1～6個の炭素原子のアルキルであり；

R^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、又は $-NHCO-$ であり；かつ

nは、は、0、1、又は2の値を有する）；及び

プロトン化することができる窒素原子を含む前記化合物の酸付加塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

本発明で使用する追加の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、下記が含まれるが、これらに限定されない。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-ヒドロキシ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソイソインド

10

20

30

40

50

リニル) プロピオンアミド ;

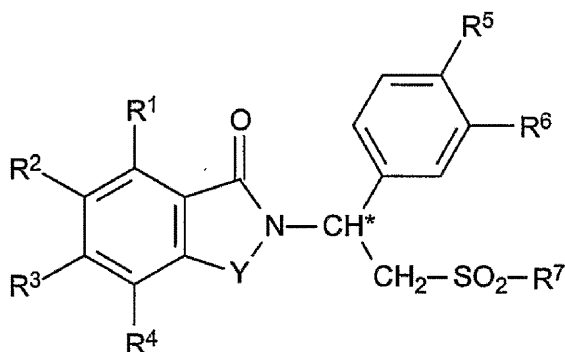
3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシ-3-(1-オキソイソインドリニル) プロピオンアミド ; 及び

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

【0049】

本発明で使用する追加の選択的サイトカイン阻害薬には、フェニル基においてオキソイソインディン基で置換されている置換フェネチルスルホンが含まれる。このような化合物の例としては、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,020,358号に開示されている、下記を含むものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化10】



(式中、*で指定した炭素原子は、キラル中心を構成し；

Yは、C=O、CH₂、SO₂、又はCH₂C=Oであり、R¹、R²、R³、及びR⁴はそれぞれその他とは独立に、水素、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は-NR⁸R⁹であり、或いは隣接する炭素原子上のR¹、R²、R³、及びR⁴の任意の2つは、図示されたフェニレン環と一緒に、ナフチリデンとなり；

R⁵及びR⁶はそれぞれ互いに独立に、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、シアノ、又は最高18個の炭素原子のシクロアルコキシであり；

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

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-(式中、X¹は、-O-、-S-、又は-NH-である)であり；かつ

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X²CH₂CH₂-(式中、X²は、-O-、-S-、又は-NH-である)である)。

【0050】

便宜上、上記の化合物はフェネチルスルホンと特定されるが、R⁷がNR⁸R⁹である場合スルホンアミドを含むことが理解されよう。

このような化合物に特有の基は、YがC=O又はCH₂のものである。

このような化合物に特有の別の基は、R¹、R²、R³、及びR⁴がそれぞれ、その他とは独立に、水素、ハロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は-NR⁸R⁹ (式中、R⁸及びR⁹はそれぞれ、その他とは独立して、水素

10

20

30

40

50

若しくはメチルであり、或いは R^8 及び R^9 の一方が水素であり、かつ他方が $-COCH_3$ である) であるものである。

【0051】

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1つが $-NH_2$ であり、かつ残りの R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素であるものである。

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1つが $-NHCOCH_3$ であり、かつ残りの R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素であるものである。

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1つが $-N(CH_3)_2$ であり、かつ残りの R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素であるものである。

このような化合物のさらに好ましい基は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1つがメチルであり、かつ残りの R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素であるものである。 10

特定の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の1つがフルオロであり、かつ残りの R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素であるものである。

【0052】

特定の化合物は、 R^5 及び R^6 がそれぞれ互いに独立に、水素、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロペントキシ、又はシクロヘキソキシであるものである。

特定の化合物は、 R^5 がメトキシであり、かつ R^6 がモノシクロアルコキシ、ポリシクロアルコキシ、及びベンゾシクロアルコキシであるものである。

特定の化合物は、 R^5 がメトキシであり、かつ R^6 がエトキシであるものである。 20

【0053】

特定の化合物は、 R^7 が、ヒドロキシ、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、又は $NR^{8'}$ 、 $R^{9'}$ (式中、 $R^{8'}$ 及び $R^{9'}$ はそれぞれ互いに独立して、水素又はメチルである) であるものである。

特定の化合物は、 R^7 が、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、又は $NR^{8'}$ 、 $R^{9'}$ (式中、 $R^{8'}$ 及び $R^{9'}$ はそれぞれ互いに独立して、水素又はメチルである) であるものである。

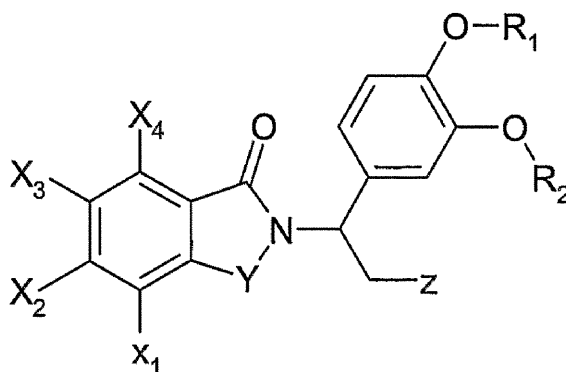
特定の化合物は、 R^7 がメチルであるものである。

特定の化合物は、 R^7 が $NR^{8'}$ 、 $R^{9'}$ (式中、 $R^{8'}$ 及び $R^{9'}$ はそれぞれ互いに独立して、水素又はメチルである) であるものである。 30

【0054】

追加の選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる2003年12月29日出願の米国特許出願第10/748,085号に開示されているフルオロアルコキシ置換1,3-ジヒドロイソインドリル化合物が含まれる。代表的な化合物は、次式を有するもの：

【化11】



(式中、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 50

又は SO_2 であり；

Z は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-(\text{C}_{0\sim 1}\text{-アルキル})-\text{SO}_2-(\text{C}_{1\sim 4}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{C}_{1\sim 8}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2(\text{O})(\text{C}_{1\sim 8}\text{-アルキル})$ 、又は $-\text{CN}$ であり；

R_1 及び R_2 はそれぞれ独立に、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}_{1\sim 8}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3\sim 18}\text{-シクロアルキル}$ 、又は $-(\text{C}_{1\sim 10}\text{-アルキル})(\text{C}_{3\sim 18}\text{-シクロアルキル})$ であり、かつ少なくとも R_1 及び R_2 の一方は $-\text{CHF}_2$ であり；

R^3 は、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O-アルキル}$ 、フェニル、ベンジル、置換フェニル、又は置換ベンジルであり；

R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 8}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ であり； 10

R^6 は、 $-\text{C}_{1\sim 8}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{アミノ}(\text{C}_{1\sim 8}\text{-アルキル})$ 、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{ベンジル}$ 、又は $-\text{アリール}$ であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 はそれぞれ独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ニトロ}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}\text{-アルキル}$ 、 $-(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{-シクロアルキル})$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(\text{R}^8)$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7\text{R}^8)$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^7\text{R}^8)$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{OR}^8$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{イミダゾリル}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{ピロリル}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{オキサジアゾリル}$ 、又は $(\text{C}_{0\sim 4}\text{-アルキル})-\text{トリアゾリル}$ であり、或いは X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 の2つが一緒になってシクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環を形成することがあり（例えば、 X_1 及び X_2 、 X_2 及び X_3 、 X_3 及び X_4 、 X_1 及び X_3 、 X_2 及び X_4 、又は X_1 及び X_4 が芳香族とすることができる3、4、5、6、又は7員環を形成し、それによってイソインドリル環と共に、二環系を形成することができる）；かつ 20

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、 H 、 $\text{C}_{1\sim 9}\text{-アルキル}$ 、 $\text{C}_{3\sim 6}\text{-シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_{1\sim 6}\text{-アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{-シクロアルキル})$ 、 $(\text{C}_{1\sim 6}\text{-アルキル})-\text{N}(\text{R}^7\text{R}^8)$ 、 $(\text{C}_{1\sim 6}\text{-アルキル})-\text{OR}^8$ 、フェニル、ベンジル、又はアリールである）、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグである。 30

【0055】

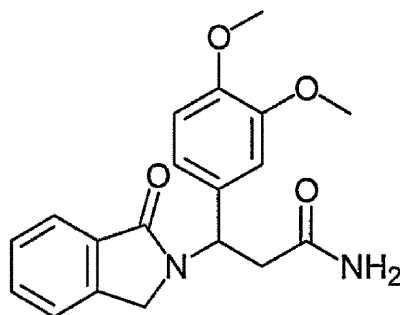
追加の選択的サイトカイン阻害薬には、すべて参照により本明細書に組み込まれる、2003年3月19日出願の米国特許出願第10/392,195号；2003年3月20日出願の国際特許出願第PCT/US03/08737号及び第PCT/US03/08738号；どちらも2003年1月7日出願のG. Mullerらの米国特許仮出願第60/438,450号と第60/438,448号；2003年3月5日出願のG. Mullerらの米国特許仮出願第60/452,460号；及び2003年11月17日出願の米国特許出願第10/715,184号に開示されているエナンチオマーとして純度の高い化合物が含まれる。好ましい化合物には、2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4-アセチルアミノイソインドリン-1,3-ジオンのエナンチオマー、及び3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオンアミドのエナンチオマーが含まれる。 40

【0056】

本発明で使用する好ましい選択的サイトカイン阻害薬は、米国ニュージャージー州WarrenのCelgene Corp. から入手可能な3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオンアミド、及びシクロプロパンカルボン酸{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メタンスルホニルエチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドである。3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ- 50

1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオンアミドは、下記の化学構造を有する：

【化12】



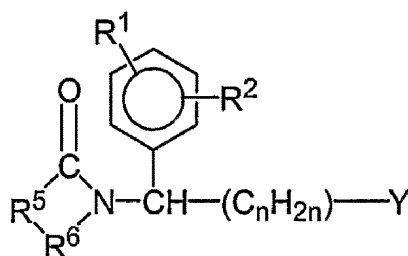
10

【0057】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,728,844号、第5,728,845号、第5,968,945号、第6,180,644号、及び第6,518,281号、並びに国際公開第97/08143号及び国際公開第97/23457号のシクロアルキルアミド及びシクロアルキルニトリルが含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するものである：

20

【化13】



30

(式中、 R^1 及び R^2 の一方は R^3-X であり、かつ他方は水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボ（低級）アルコキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、又は R^3-X であり；

R^3 は、モノシクロアルキル、ビシクロアルキル、又は最高18個の炭素原子のベンゾシクロアルキルであり；

X は、炭素-炭素結合、 $-CH_2-$ 、又は $-O-$ であり；

R^5 は、(i) 非置換 o -フェニレン、或いはニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボ（低級）アルコキシ、アセチル、又は非置換カルバモイル、若しくは低級アルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アシルアミノ、又は低級アルコキシからそれぞれ独立に選択された1~3個の置換基で置換されている o -フェニレン；(ii) ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、又はチオフェンの隣接する2個の残基（ただし、2個の結合は隣接する環炭素原子上にある）；(iii) 4~10個の炭素原子の隣接する2個の、非置換シクロアルキル又はシクロアルケニル、或いはニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボ（低級）アルコキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、若しくはフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択された1~3個の置換基で置換されているシクロアルキル又はシクロアルケニル；(iv) 低級アルキルで二置換されているビニレン；或いは(v) 非置換エチレン、又は低級アルキルで一置換若しくは二置換されてい

40

50

るエチレンであり；

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

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

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

R^8 は、水素又は低級アルキルであり；

R^9 は、低級アルキル又はベンジルであり；かつ

n は、0、1、2、又は3の値を有する）。

【0058】

別の実施態様では、 R^1 及び R^2 の一方は R^3-X- であり、かつ他方は、水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボ（低級）アルコキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、又は R^3-X- であり；

R^3 は、最高10個の炭素原子のモノシクロアルキル、最高10個の炭素原子のポリシクロアルキル、又は最高10個の炭素原子のベンゾサイクリックアルキルであり、

X は、 $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり；

R^5 は、(i) ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、又はチオフェンの隣接する2個の残基（ただし、2個の残基の2つの結合が隣接する環炭素原子上にある）；

(ii) 4～10個の炭素原子の隣接する2個の、非置換シクロアルキル、又はニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択された1～3個の置換基で置換されているシクロアルキル；

(iii) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、又はハロで置換されている二置換ビニレン；

(iv) 非置換エチレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～2個の置換基で置換されているエチレンであり；

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

Y は、 $-COX$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-OR^8$ 、1～5個の炭素原子のアルキル、又はアリールであり；

X は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、又は1～5個の炭素原子のアルキルであり；

R^8 は、水素又は低級アルキルであり；

R^9 は、アルキル又はベンジルであり；かつ

n は、0、1、2、又は3の値を有する。

【0059】

別の実施態様では、 R^1 及び R^2 の一方は R^3-X- であり、かつ他方は、水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボ（低級）アルコキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、 HF_2CO 、 F_3CO 、又は R^3-X- であり；

R^3 は、モノシクロアルキル、ビシクロアルキル、最高18個の炭素原子のベンゾシクロアルキル、テトラヒドロピラン、又はテトラヒドロフランであり；

Xは、炭素－炭素結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は $-\text{N}=-$ であり；

R^5 は、(i) 非置換 o -フェニレン、或いはニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボ（低級）アルコキシ、アセチル、又は非置換カルバモイル、若しくは低級アルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アシルアミノ、又は低級アルコキシからそれぞれ独立に選択された1～3個の置換基で置換されている o -フェニレン；(ii) ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、又はチオフェンの隣接する2価の残基（ただし、2価の結合は隣接する環炭素原子上にある）；(iii) 4～10個の炭素原子の隣接する2価の、非置換シクロアルキル又はシクロアルケニル、或いはニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボ（低級）アルコキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、若しくはフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキル又はシクロアルケニル；(iv) 低級アルキルで二置換されているビニレン；或いは(v) 非置換エチレン、又は低級アルキルで一置換若しくは二置換されているエチレンであり；

R^6 は、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CO}-$ であり；

Yは、 $-\text{COX}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、1～5個の炭素原子のアルキル、又はアリールであり；

Xは、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{R}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、又は1～5個の炭素原子のアルキルであり；

R^8 は、水素又は低級アルキルであり；

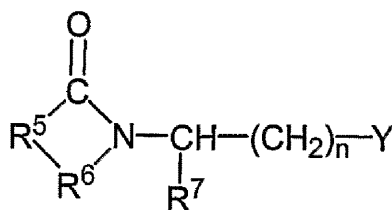
R^9 は、アルキル又はベンジルであり；かつ

nは、0、1、2、又は3の値を有する。

【0060】

他の代表的な化合物は、次式を有するものである：

【化14】



（式中、Yは、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 又は $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ であり；

mは、0、1、2、又は3であり；

R^5 は、(i) 非置換 o -フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～3個の置換基で置換されている o -フェニレン；(ii) ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタレン、又はチオフェンの2価の残基（ただし、2価の結合は隣接する環炭素原子上にある）；(iii) 4～10個の炭素原子の2価の、非置換シクロアルキル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、フェニル、若しくはハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキル；(iv) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモ

イル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、又はハロで置換されている二置換ビニレン；或いは(v)非置換エチレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～2個の置換基で置換されているエチレンであり；

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

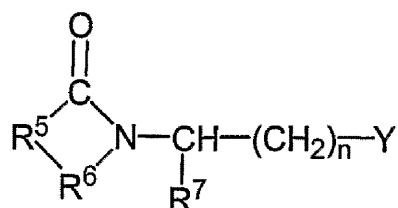
R^7 は、(i) 1～12個の炭素原子の直鎖又は分枝のアルキル；(ii) 1～12個の炭素原子の環状又は二環状のアルキル；(iii) ピリジル；(iv) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子の直鎖、分枝、環状、若しくは二環状のアルキル、1～10個の炭素原子の直鎖、分枝、環状、若しくは二環状のアルコキシ、 CH_2R （式中、Rは、1～10個の炭素原子の環状又は二環状のアルキルである）、又はハロから、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル；(v) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、又はハロからなる群からそれぞれ独立に選択された1～3個の置換基で置換されているベンジル；(vi) ナフチル；或いは(vii) ベンジルオキシであり；かつ

nは、0、1、2、又は3の値を有する）。

【0061】

別の実施態様では、具体的な選択的サイトカイン阻害薬は、次式を有するものである：

【化15】



（式中、 R^5 は、(i) ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタレン、又はチオフェンの2価の残基（ただし、2価の結合は隣接する環炭素原子上にある）；(ii) 4～10個の炭素原子の2価の、非置換シクロアルキル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、フェニル、若しくはハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキル；(iii) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、又はハロで置換されている二置換ビニレン；或いは(iv) 非置換エチレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～3個の炭

素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～2個の置換基で置換されているエチレンであり；

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

R^7 は、(i) 4～12個の炭素原子の環状又は二環状のアルキル；(ii) ピリジル；(iii) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、直鎖、分枝、環状、若しくは二環状の1～10個の炭素原子のアルキル、直鎖、分枝、環状、若しくは二環状の1～10個の炭素原子のアルコキシ、 CH_2R （式中、 R は、1～10個の炭素原子の環状又は二環状のアルキルである）、又はハロから、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル；(iv) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、又はハロからなる群からそれぞれ独立に選択された1～3個の置換基で置換されているベンジル；(v) ナフチル；或いは(vi) ベンジルオキシであり；かつ

Y は、 COX 、 $-C\equiv N$ 、 OR^8 、1～5個の炭素原子のアルキル、又はアリールであり；

X は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、又は1～5個の炭素原子のアルキルであり；

R^8 は、水素又は低級アルキルであり；

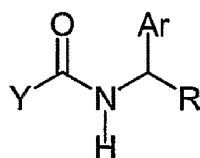
R^9 は、アルキル又はベンジルであり；かつ

n は、0、1、2、又は3の値を有する）。

【0062】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、それぞれが参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,801,195号、第5,736,570号、第6,046,221号、及び第6,284,780号のアリールアミド（例えば、実施態様は、 N -ベンゾイル-3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロパンアミドである）が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するものである：

【化16】



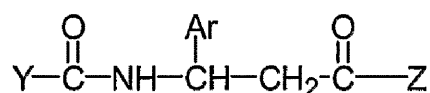
（式中、 Ar は、(i) 1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状の非置換アルキル；(ii) 1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状の置換アルキル；(iii) フェニル；(iv) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、又はハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル；(v) ヘテロ環；或いは(vi) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、又はハロから、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているヘテロ環であり；

R は、 $-H$ 、1～10個の炭素原子のアルキル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、又は CH_2COZ （式中、 Z は、1～10個の炭素原子のアルコキシ、ベンジルオキシ、又は

NHR¹である（式中、R¹は、H又は1～10個の炭素原子のアルキルである））であり；かつ

Yは、i) 非置換フェニル又はヘテロ環式環、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、それぞれ互いに独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル又はヘテロ環式環、或いはii) ナフチルである。化合物の具体例は、次式を有するものである：

【化17】



10

（式中、Arは、3, 4-二置換フェニル（ただし、置換基はそれぞれ互いに独立に、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から選択され；

Zは、1～10個の炭素原子のアルコキシ、ベンジルオキシ、アミノ、又は1～10個の炭素原子のアルキルアミノであり；かつ

20

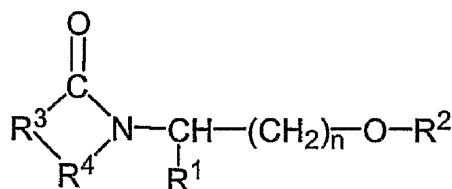
Yは、(i) 非置換フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から、それぞれ互いに独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、或いは(ii) ナフチルである。

【0063】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5, 703, 098号に開示されているイミド／アミドエーテル及びアルコール（例えば、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オール）が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有する：

30

【化18】



（式中、R¹は、(i) 1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、若しくは環状の非置換アルキル；(ii) 1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、若しくは環状の置換アルキル；(iii) フェニル；又は(iv) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、3～10個の炭素原子のシクロアルキル、5～12個の炭素原子のビシクロアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、3～10個の炭素原子のシクロアルコキシ、5～12個の炭素原子のビシクロアルコキシ、及びハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているフェニルであり；

40

R²は、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、ベンジル、ピリジルメチル、又はアル

50

コキシメチルであり；

R^3 は、(i) エチレン、(ii) ビニレン、(iii) 3～10個の炭素原子の分枝アルキレン、(iv) 3～10個の炭素原子の分枝アルケニレン、(v) 4～9個の炭素原子の、非置換シクロアルキレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～6個の炭素原子のアシルで置換されているアミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～12個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキレン、(vi) 4～9個の炭素原子の、非置換シクロアルケニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～6個の炭素原子のアシルで置換されているアミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～12個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルケニレン、(vii) 非置換オ－フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～6個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、1～6個の炭素原子のアシルで置換されているアミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～12個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているオ－フェニレン、(viii) ナフチル、或いは(ix) ピリジルであり；

R^4 は、 $-CX-$ 、 $-CH_2-$ 、又は $-CH_2CX-$ であり；

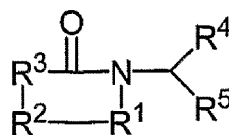
Xは、O又はSであり；かつ

nは、0、1、2、又は3である）。

【0064】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,658,940号に開示されているスクシンイミド及びマレイミド（例えば、メチル3-（3',4',5'6'-ペトラヒドロフタルイムド）-3-（3',4'-ジメトキシフェニル）プロピオナート）が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するものである；

【化19】



（式中、 R^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、又は $-CO-$ であり；

R^2 及び R^3 は一緒になって、(i) 非置換エチレン、又は1～10個の炭素原子のアルキル若しくはフェニルで置換されているエチレン、(ii) それぞれ互いに独立に、1～10個の炭素原子のアルキル及びフェニルからなる群から選択された2個の置換基で置換されているビニレン、或いは(iii) 5～10個の炭素原子の2価の、非置換シクロアルキル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、非置換カルバモイル、若しくは1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、ノルボルニル、フェニル、若しくはハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキルであり；

R^4 は、(i) 4～8個の炭素原子の直鎖又は分枝の非置換アルキル、(ii) 5～10個の炭素原子の、非置換シクロアルキル又はビスシクロアルキル、或いはニトロ、シアノ

、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子の分枝、直鎖、若しくは環状のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、フェニル、又はハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキル又はビスシクロアルキル、(iii)ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、3～10個の炭素原子のシクロアルキル若しくはビスシクロアルキル、3～10個の炭素原子のシクロアルコキシ若しくはビスシクロアルコキシ、フェニル、又はハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、(iv)非置換ピリジン又はピロリジン、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、フェニル、若しくはハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているピリジン又はピロリジンであり；かつ

R^5 は、 $-COX$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2COX$ 、1～5個の炭素原子のアルキル、アリール、 $-CH_2OR$ 、 $-CH_2$ アリール、又は $-CH_2OH$ である

(式中、Xは、 NH_2 、OH、 NHR 、又は OR^6 であり；

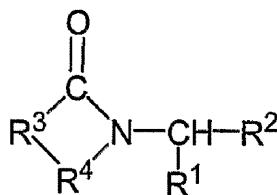
式中、Rは、低級アルキルであり；かつ

式中、 R^6 は、アルキル又はベンジルである))。

【0065】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,429,221号に開示されている置換イミド(例えば、2-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロパン)が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有する：

【化20】



(式中、 R^1 は、(i) 1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状のアルキル、(ii) フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子の直鎖又は分枝のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、(iii) ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているベンジル、或いは(iv) $-Y-Ph$ (式中、Yは、1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状のアルキルであり、かつPhは、フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、その他とは独立にそれぞれ選択された1個以上の置換基で置換されているフェニルである))であり；

R^2 は、 $-H$ 、1～10個の炭素原子の分枝又は非分枝のアルキル、フェニル、ピリジル、ヘテロ環、 $-CH_2-$ アリール、又は $-CH_2-$ ヘテロ環であり；

R^3 は、i) エチレン、ii) ビニレン、iii) 3～10個の炭素原子の分枝アルキレン、iv) 3～10個の炭素原子の分枝アルケニレン、v) 4～9個の炭素原子の、非置換シクロアルキレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～2個の置換基で置換されているシクロアルキレン、vi) 4～9個の炭素原子の、非置換シクロアルケニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～2個の置換基で置換されているシクロアルケニレン、或いはvii) 非置換オ－フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～2個の置換基で置換されているオ－フェニレンであり；かつ

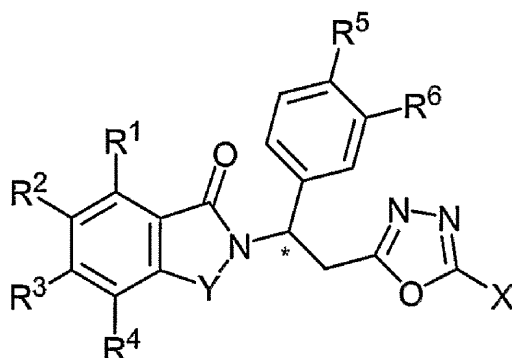
R^4 は、 $-CX$ 又は $-CH_2-$ であり；

Xは、O又はSである）。

【0066】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,326,388号に開示されている置換1,3,4-オキサジアゾール（例えば、2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオン）が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するもの：

【化21】



（式中、指定した炭素原子＊は、キラル中心を構成し；

Yは、 $C=O$ 、 CH_2 、 SO_2 、又は $CH_2C=O$ であり；

Xは、水素、又は1～4個の炭素原子のアルキルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれその他とは独立に、水素、ハロ、トリフルオロメチル、アセチル、1～8個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_2NR^8R^9$ 、又は $-NR^8R^9$ であり；或いは

隣接する炭素原子上の R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか2つは、図示されたベンゼン環と一緒に、ナフチリデン、キノリン、キノキサリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサソール、又は2-ヒドロキシベンゾイミダゾールになり；

R^5 及び R^6 はそれぞれ互いに独立に、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、1～6個の炭素原子のアルコキシ、シアノ、ベンゾシクロアルコキシ、最高18個の炭素原子の

シクロアルコキシ、最高 18 個の炭素原子のビスシクロアルコキシ、最高 18 個の炭素原子のトリシクロアルコキシ、又は最高 18 個の炭素原子のシクロアルキルアルコキシであり；

R^8 及び R^9 はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8 個の炭素原子の直鎖又は分枝のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル、ピリジルメチルであり、或いは R^8 及び R^9 の一方は水素であり、かつ他方は、 $-\text{COR}^{10}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ であり、或いは R^8 及び R^9 は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、 $-\text{CH}=\text{NCH}=\text{CH}-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^1\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 X^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、又は $-\text{NH}-$ である）となり；

R^{10} は、水素、1～8 個の炭素原子のアルキル、シクロアルキル、最高 6 個の炭素原子のシクロアルキルメチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、イミダゾリルメチル、ピリジルメチル、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{CH}_2\text{R}^{14}\text{R}^{15}$ 、又は $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 10

（式中、 R^{14} 及び R^{15} は互いに独立に、水素、メチル、エチル、又はプロピルであり；かつ

式中、 R^{11} 及び R^{12} は互いに独立に、水素、1～8 個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルである）である）；及び

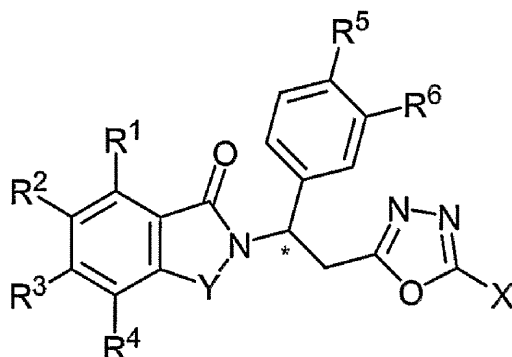
プロトン化を受けやすい窒素原子を含む前記化合物の酸付加塩である。

【0067】

化合物の具体例は、次式を有するものである：

【化 2 2】

20



30

（式中、指定した炭素原子*は、キラル中心を構成し；

Y は、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CH_2 、 SO_2 、又は $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ であり；

X は、水素、又は 1～4 個の炭素原子のアルキルであり；

（i） R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれその他とは独立に、水素、ハロ、トリフルオロメチル、アセチル、1～8 個の炭素原子のアルキル、1～4 個の炭素原子のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、又は $-\text{NR}^8\text{R}^9$ であり；或いは

（ii）隣接する炭素原子上の R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか 2 つは、それらが結合している図示されたベンゼン環と一緒に、ナフチリデン、キノリン、キノキサリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサソール、又は 2-ヒドロキシベンゾイミダゾールとなり； 40

R^5 及び R^6 はそれぞれ互いに独立に、水素、1～4 個の炭素原子のアルキル、1～6 個の炭素原子のアルコキシ、シアノ、ベンゾシクロアルコキシ、最高 18 個の炭素原子のシクロアルコキシ、最高 18 個の炭素原子のビスシクロアルコキシ、最高 18 個の炭素原子のトリシクロアルコキシ、又は最高 18 個の炭素原子のシクロアルキルアルコキシであり；

（i） R^8 及び R^9 はそれぞれ互いに独立に、水素、1～8 個の炭素原子のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジル、ピリジルメチルであり；或いは

（ii） R^8 及び R^9 の一方は水素であり、かつ他方は、 $-\text{COR}^{10}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}$ 50

¹⁰ (式中、R¹⁰ は、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、シクロアルキル、最高6個の炭素原子のシクロアルキルメチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、イミダゾリルメチル、ピリジルメチル、NR¹¹R¹²、又はCH₂NR¹⁴R¹⁵であり、式中、R¹¹及びR¹²は互いに独立に、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり；かつR¹⁴及びR¹⁵は互いに独立に、水素、メチル、エチル、又はプロピルである)であり；或いは

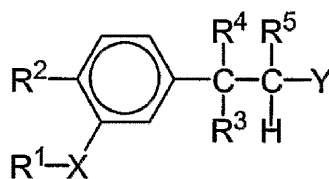
(iii) R⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、-CH=NC H=CH-、又は-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂- (式中、X¹は、-O-、-S-、又は-NH-である)となる)。

【0068】

10

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,929,117号、第6,130,226号、第6,262,101号、及び第6,479,554号に開示されている置換スチレン(例えば、3,3-ビス-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリロニトリル)のシアノ及びカルボキシ誘導体が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するものである：

【化23】



20

(式中、

(a) Xは、-O-又は-(C_nH_{2n})- (式中、nは、0、1、2、又は3の値を有する)であり、かつR¹は、1～10個の炭素原子のアルキル、最高10個の炭素原子のモノシクロアルキル、最高10個の炭素原子のポリシクロアルキル、又は最高10個の炭素原子のベンゾサイクリックアルキルであり；或いは

(b) Xは-CH=であり、かつR¹は、最高10個の炭素原子のアルキリデン、最高10個の炭素原子のモノシクロアルキリデン、又は最高10個の炭素原子のビシクロアルキリデンであり；

30

R²は、水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルキリデンメチル、低級アルコキシ、又はハロであり；

R³は、(i)非置換フェニル、又はニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～5個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、最高10個の炭素原子のアルキル、最高10個の炭素原子のシクロアルキル、最高10個の炭素原子のアルコキシ、最高10個の炭素原子のシクロアルコキシ、最高10個の炭素原子のアルキリデンメチル、最高10個の炭素原子のシクロアルキリデンメチル、フェニル、若しくはメチレンジオキシからそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル；(ii)ピリジン、置換ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタレン、又はチオフェン；(iii)4～10個の炭素原子の、非置換シクロアルキル、又はニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、フェニルからなる群からそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキルであり；

40

R⁴及びR⁵はそれぞれ独立に、水素であり、或いはR⁴及びR⁵は一緒になって、炭

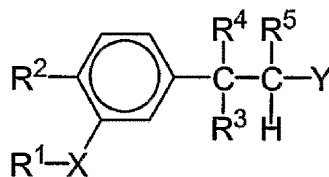
50

素－炭素結合となり；

Yは、 $-\text{COZ}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、又は1～5個の炭素原子の低級アルキルであり；

Zは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $-\text{R}^7$ 、又は $-\text{OR}^7$ であり、 R^6 は、水素又は低級アルキルであり、かつ、 R^7 は、アルキル又はベンジルである。化合物の具体例は、次式を有する：

【化24】



10

(式中、

(a) Xは、 $-\text{O}-$ 又は $-(\text{C}_n\text{H}_{2n})-$ (式中、nは、0、1、2、又は3の値を有する) であり、かつ R^1 は、1～10個の炭素原子のアルキル、最高10個の炭素原子のモノシクロアルキル、最高10個の炭素原子のポリシクロアルキル、又は最高10個の炭素原子のベンゾサイクリックアルキルであり；或いは

(b) Xは $-\text{CH}=-$ であり、かつ R^1 は、最高10個の炭素原子のアルキリデン、最高10個の炭素原子のモノシクロアルキリデン、又は最高10個の炭素原子のビスシクロアルキリデンであり；

20

R^2 は、水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルキリデンメチル、低級アルコキシ、又はハロであり、

R^3 は、非置換ピロリジン、イミダゾール、又はチオフェン、或いはニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているピロリジン、イミダゾール、又はチオフェンであり；

30

R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に、水素であり、或いは R^4 及び R^5 は一緒になって、炭素－炭素結合となり；

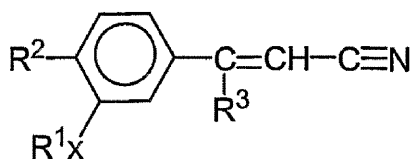
Yは、 $-\text{COZ}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、又は1～5個の炭素原子の低級アルキルであり；

Zは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $-\text{R}^7$ 、又は $-\text{OR}^7$ であり、 R^6 は、水素又は低級アルキルであり、かつ R^7 は、アルキル又はベンジルである。

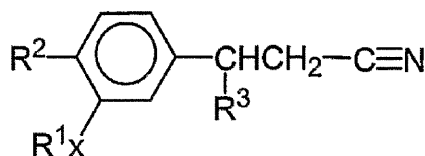
【0069】

特に好ましいニトリルは、次式の化合物である：

【化25】



40



50

(式中、

(a) Xは、 $-O-$ 又は $-(C_n H_{2n})-$ (式中、nは、0、1、2、又は3の値を有する)であり、かつ R^1 は、最高10個の炭素原子のアルキル、最高10個の炭素原子のモノシクロアルキル、最高10個の炭素原子のポリシクロアルキル、又は最高10個の炭素原子のベンゾサイクリックアルキルであり；或いは

(b) Xは $-CH=$ であり、かつ R^1 は、最高10個の炭素原子のアルキリデン、又は最高10個の炭素原子のモノシクロアルキリデンであり、

R^2 は、水素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロであり；かつ

R^3 は、(i) 非置換フェニル又はナフチル、或いはニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、又は1～3個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～5個の炭素原子のアルキルで置換されているアミノ、アルコキシ、若しくは1～10個の炭素原子のシクロアルコキシからそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル又はナフチル；或いは(ii) 4～10個の炭素原子の、非置換シクロアルキル、又はニトロ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択された1個以上の置換基で置換されているシクロアルキルである)。

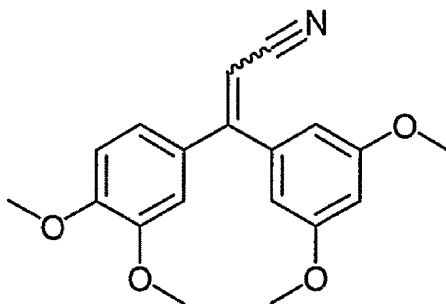
10

20

【0070】

特に好ましいニトリルは、次式を有するものである：

【化26】



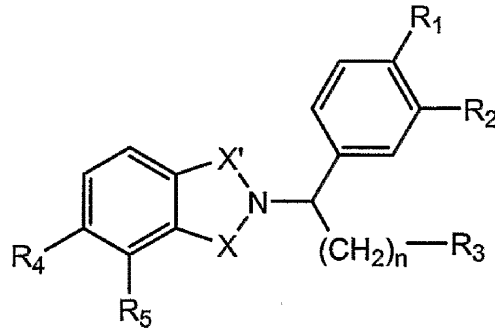
30

【0071】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第01/34606号及び米国特許第6,667,316号に開示されている、2位において α -(3,4-二置換フェニル)アルキル基で置換されており、かつ4位及び/又は5位において窒素含有基で置換されているイソインドリン-1-オン及びイソインドリン-1,3-ジオンが含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するものであり：

40

【化 2 7】



10

それには、医薬として許容し得るその塩及び立体異性体が含まれる：

（式中、X 及び X' の一方は、 $=C=O$ 又は $=SO_2$ であり、かつ X 及び X' の他方は、 $=C=O$ 、 $=CH_2$ 、 $=SO_2$ 、又は $=CH_2$ $C=O$ であり；

n は、1、2、又は 3 であり；

R_1 及び R_2 はそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、シアノ、 $(C_3 \sim C_{18})$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{18})$ シクロアルコキシ、又は $(C_3 \sim C_{18})$ シクロアルキル-メトキシであり；

R_3 は、 SO_2-Y 、 COZ 、 CN 、又は $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル（式中、Y は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジル、又はフェニルであり；

20

Z は、 $-NR_6R_7$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ベンジル、又はフェニルであり、

R_6 は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_{18})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$ アルカノイル、ベンジル、又はフェニルであり、これらはそれぞれハロ、アミノ、又は $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-アミノで場合によっては置換されている；

R_7 は、H 又は $(C_1 \sim C_4)$ アルキルである）であり；

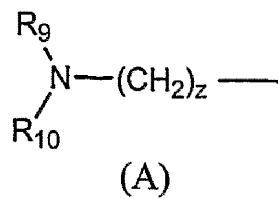
R_4 及び R_5 は一緒になって、 $-NH-CH_2-R_8-$ 、 $NH-CO-R_8-$ 、又は $N=CH-R_8-$

（式中、 R_8 は、 CH_2 、O、NH、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 、又は $N=CH$ である）をもたらし；或いは

R_4 及び R_5 の一方は H であり、かつ R_4 及び R_5 の他方は、イミダゾイル、ピロリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、又は式 (A) の構造であり、

30

【化 2 8】



（式中、z は 0 又は 1 であり；

40

R_9 は、H；ハロ、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-アミノ、又は $(C_1 \sim C_4)$ ジアルキル-アミノで場合によっては置換されている； $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_{18})$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_5)$ アルカノイル、又は $(C_4 \sim C_6)$ シクロアルカノイル；フェニル；ベンジル；ベンゾイル； $(C_2 \sim C_5)$ アルコキシカルボニル； $(C_3 \sim C_5)$ アルコキシアルキルカルボニル；N-モルホリノカルボニル；カルバモイル； $(C_1 \sim C_4)$ アルキルで置換されている N-置換カルバモイル；又はメチルスルホニルであり；かつ

R_{10} は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、メチルスルホニル、又は $(C_3 \sim C_5)$ アルコキシアルキルカルボニルであり；或いは

R_9 及び R_{10} は一緒になって、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル-アミノ、又は (C

50

$C_1 \sim C_4$) ジアルキルアミノで場合によっては置換されていてもよい $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、又は $(C_1 \sim C_2)$ アルキリデンをもたらす；
或いは

R_4 及び R_5 は共に、式 (A) の構造である。

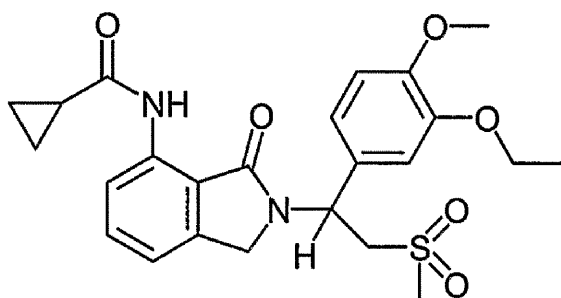
【0072】

一実施態様では、(i) R^3 が、 $-SO_2-Y$ 、 $-COZ$ 、又は $-CN$ であり、かつ (ii) R^4 又は R^5 の一方が水素である場合、 Z は O でない。別の実施態様では、 R^9 及び R^{10} は一緒になって、アミノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ、又は $(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノで置換されている $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、又は $(C_1 \sim C_2)$ アルキリデンとなる。別の実施態様では、 R_4 及び R_5 は共に、式 (A) の構造である。 10

【0073】

特有の化合物は、次式を有するもの：

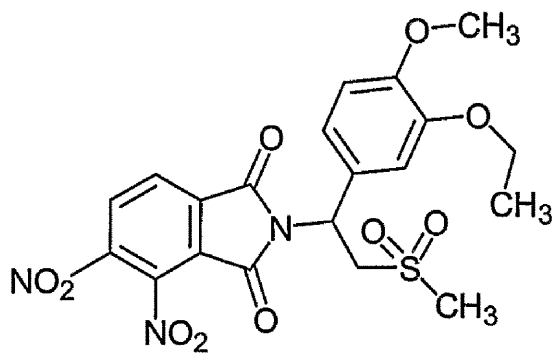
【化29】



20

及びそのエナンチオマーである。別の特有の化合物は、次式を有するもの：

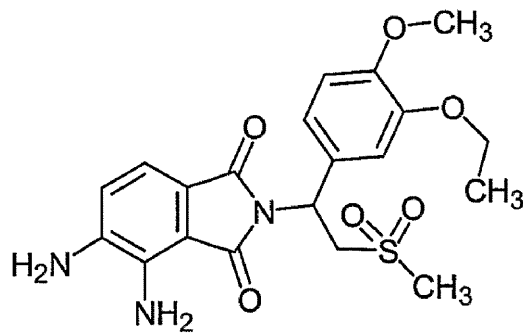
【化30】



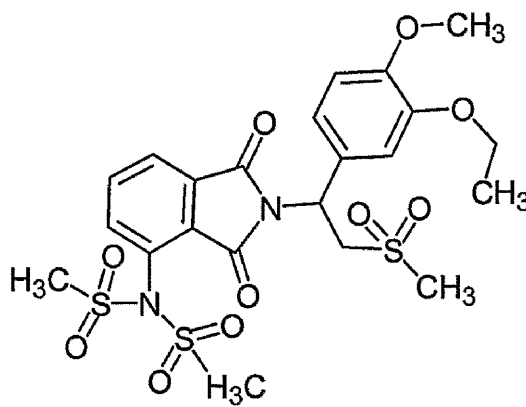
30

及び

【化 3 1】

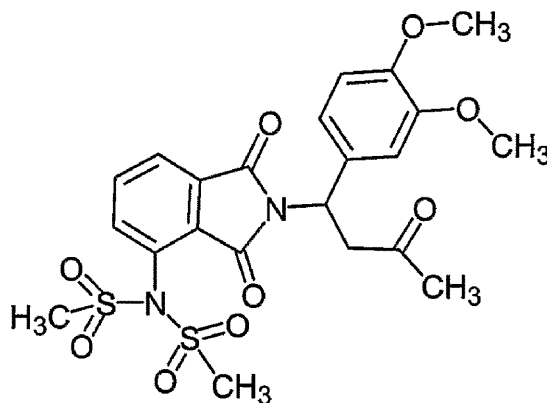


10



20

及び



30

【0074】

別の例としては、2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4,5-ジニトロイソインドリン-1,3-ジオン；2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4,5-ジアミノイソインドリン-1,3-ジオン；7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-6,8-ジオン；7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]ヒドロ-3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-2,6,8-トリオン；2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-3-ピロリノ[3,4-f]キノキサリン-1,3-ジオン；シクロプロピル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド；2-クロロ-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]

40

50

] - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; 2-アミノ-N- {2-
 [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルスルホニルエチル] - 1
 , 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; 2-N, N-ジメチルアミノ
 -N- {2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルスルホニルエチ
 ル] - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; N- {2- [1- (3-
 エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルスルホニルエチル] - 1, 3-ジオ
 キソイソインドリン-4-イル} - 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド; N- {2-
 [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルスルホニルエチル] - 1,
 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} メトキシカルボキサミド; 4- [1-アザ-2
 - (ジメチルアミノ) ビニル] - 2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-
 2-メチルスルホニルエチル] イソインドリン-1, 3-ジオン; 4- [1-アザ-2-
 (ジメチルアミノ) プロプ-1-エニル] - 2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフ
 ェニル) - 2-メチルスルホニルエチル] イソインドリン-1, 3-ジオン; 2- [1-
 (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルスルホニルエチル] - 4- (5-
 メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;
 2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルスルホニルエチル] -
 4-ピロリルイソインドリン-1, 3-ジオン; 4- (アミノメチル) - 2- [1- (3-
 エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルスルホニルエチル] - イソインドリン
 -1, 3-ジオン; 2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2-メチルス
 ルホニルエチル] - 4- (ピロリルメチル) イソインドリン-1, 3-ジオン; N- {2
 - [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-ヒドロキシブチル] - 1, 3-
 ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; N- {2- [1- (3-エトキシ-
 4-メトキシフェニル) - 3-オキソブチル] - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-
 イル} アセトアミド; N- {2- [1R- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-
 ヒドロキシブチル] - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; N
 - {2- [1R- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-オキソブチル] - 1,
 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; N- {2- [1S- (3-エト
 キシ-4-メトキシフェニル) - 3-ヒドロキシブチル] - 1, 3-ジオキソイソイン
 ドリン-4-イル} アセトアミド; N- {2- [1S- (3-エトキシ-4-メトキシフェ
 ニル) - 3-オキソブチル] - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミ
 ド; 4-アミノ-2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-ヒドロキシ
 ブチルイソインドリン-1, 3-ジオン; 4-アミノ-2- [1- (3-エトキシ-4-
 メトキシフェニル) - 3-オキソブチル] イソインドリン-1, 3-ジオン; 2- [1-
 (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-オキソブチル] - 4-ピロリルイソイン
 ドリン-1, 3-ジオン; 2-クロロ-N- {2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシ
 フェニル) - 3-オキソブチル] - 1, 3-ジオキソイソインドール-4-イル} アセト
 アミド; 2- (ジメチルアミノ) - N- {2- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェ
 ニル) - 3-オキソブチル] - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミ
 ド; 4-アミノ-2- [1R- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-ヒドロキ
 シブチル] イソインドリン-1, 3-ジオン; 4-アミノ-2- [1R- (3-エトキシ
 -4-メトキシフェニル) - 3-オキソブチル] イソインドリン-1, 3-ジオン; 2-
 [1R- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-オキソブチル] - 4-ピロリル
 イソインドリン-1, 3-ジオン; 2- (ジメチルアミノ) - N- {2- [1R- (3-
 エトキシ-4-メトキシフェニル) - 3-オキソブチル] - 1, 3-ジオキソイソイン
 ドリン-4-イル} アセトアミド; シクロペンチル-N- {2- [1- (3-エトキシ-4-
 メトキシフェニル) - 2- (メチルスルホニル) エチル] - 1, 3-ジオキソイソイン
 ドリン-4-イル} カルボキサミド; 3- (ジメチルアミノ) - N- {2- [1- (3-
 エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2- (メチルスルホニル) エチル] - 1, 3-ジオ
 キソイソインドリン-4-イル} プロパンアミド; 2- (ジメチルアミノ) - N- {2-
 [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2- (メチルスルホニル) エチル] -

10

20

30

40

50

1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} プロパンアミド; N- {2- [(1R)-
 1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1
 , 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} -2-(ジメチルアミノ)アセトアミド; N
 - {2- [(1S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスル
 ホニル)エチル]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} -2-(ジメチルアミ
 ノ)アセトアミド; 4- {3- [(ジメチルアミノ)メチル]ピロリル} -2- [1-(
 3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル] イソイン
 ドリン-1, 3-ジオン; シクロプロピル-N- {2- [(1S)-1-(3-エトキシ-
 4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1, 3-ジオキソイソ
 インドリン-4-イル} カルボキサミド; 2- [1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2
 - (メチルスルホニル)エチル]-4-ピロリルイソインドリン-1, 3-ジオン; N-
 {2- [1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1
 , 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} -2-(ジメチルアミノ)アセトアミド; シ
 クロプロピル-N- {2- [1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルホ
 ニル)エチル]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} カルボキサミド; シク
 ロプロピル-N- {2- [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルス
 ルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル} カルボキサミド; 2-(ジ
 メチルアミノ)-N- {2- [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メ
 チルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; シク
 ロプロピル-N- {2- [(1S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2
 - (メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル} カルボキサ
 ミド; シクロプロピル-N- {2- [(1R)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニ
 ル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-オキソイソインドリン-4-イル} カ
 ルボキサミド; (3R)-3-[7-(アセチルアミノ)-1-オキソイソインドリン-2
 -イル]-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N, N-ジメチルプロパンア
 ミド; (3R)-3-[7-(シクロプロピルカルボニルアミノ)-1-オキソイソイン
 ドリン-2-イル]-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N, N-ジメチル
 プロパンアミド; 3- {4- [2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1, 3-ジオ
 キソイソインドリン-2-イル} -3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,
 N-ジメチルプロパンアミド; (3R)-3-[7-(2-クロロアセチルアミノ)-1
 -オキソイソインドリン-2-イル]-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)
 -N, N-ジメチルプロパンアミド; (3R)-3- {4- [2-(ジメチルアミノ)ア
 セチルアミノ]-1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル} -3-(3-エトキシ-
 4-メトキシフェニル)-N, N-ジメチルプロパンアミド; 3-(1, 3-ジオキソ-
 4-ピロリルイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)
 -N, N-ジメチルプロパンアミド; 2- [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニ
 ル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4-(イミダゾリル-メチル)イソイン
 ドリン-1, 3-ジオン; N- ({2- [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2
 - (メチルスルホニル)エチル]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} メチ
 ル)アセトアミド; 2-クロロ-N- ({2- [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニ
 ル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル
 } メチル)アセトアミド; 2-(ジメチルアミノ)-N- ({2- [1-(3-エトキシ-
 4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1, 3-ジオキソイソ
 インドリン-4-イル} メチル)アセトアミド; 4-[ビス(メチルスルホニル)アミ
 ノ]-2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エ
 チル]イソインドリン-1, 3-ジオン; 2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェ
 ニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4-[(メチルスルホニル)アミノ]イソ
 インドリン-1, 3-ジオン; N- {2- [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)
 -3-ヒドロキシペンチル]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトア
 ミド; N- {2- [1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソペンチル

10

20

30

40

50

]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; 2-[(1R)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-4-(ピロリルメチル)イソインドリン-1, 3-ジオン; 2-[(1R)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-(ピロリルメチル)イソインドリン-1, 3-ジオン; N-{2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; N-{2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル} アセトアミド; 2-[1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-ピロリルイソインドリン-1, 3-ジオン; 2-[1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-[ビス(メチルスルホニル)アミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン; 並びに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、及び立体異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

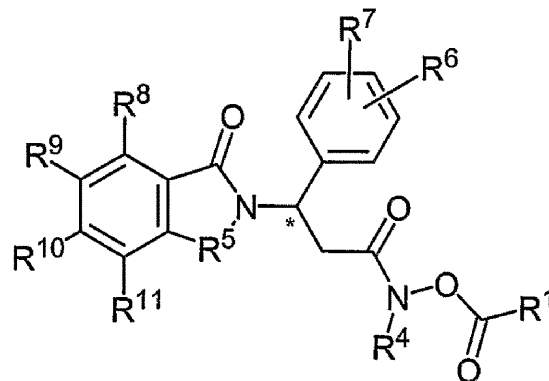
10

【0075】

さらに他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第01/45702号及び米国特許第6, 699, 899号に開示されているイミド及びアミド置換アシルヒドロキサム酸（例えば、(3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロパノイルアミノ)プロパノアートが含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するものである:

20

【化32】



30

(式中、指定した炭素原子*は、キラル中心を構成し;

R^4 は、水素又は $-(C=O)-R^{1,2}$ であり;

R^1 及び $R^{1,2}$ はそれぞれ互いに独立に、1~6個の炭素原子のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリジル、イミダゾイル、イミダゾリルメチル; 又は

$CH(R^*) (CH_2)_n NR^* R^0$

(式中、 R^* 及び R^0 は互いに独立に、水素、1~6個の炭素原子のアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジルメチル、ピリジル、イミダゾイル、又はイミダゾリルメチルであり、かつ $n=0, 1$ 、又は2である) であり;

40

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

R^6 及び R^7 はそれぞれ互いに独立に、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1~6個の炭素原子のアルキル、1~6個の炭素原子のアルコキシ、3~8個の炭素原子のシクロアルコキシ、ハロ、最高18個の炭素原子のビスシクロアルキル、最高18個の炭素原子のトリシクロアルコキシ、1-インダニルオキシ、2-インダニルオキシ、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキリデンメチル、又は $C_3 \sim C_{10}$ -アルキリデンメチルであり;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} はそれぞれ、その他とは独立に:

50

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

(ii) R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} の1つは、低級アルキルを含むアシルアミノであり、かつ残りの R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素であり；或いは

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

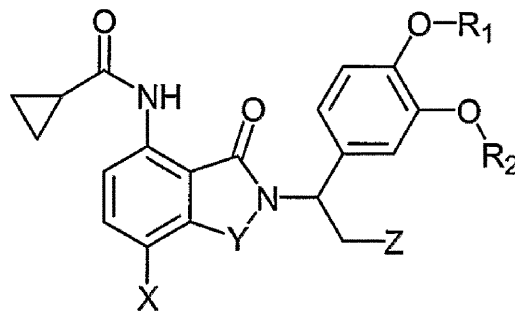
(iv) R^{10} 及び R^{11} が一緒になって、ベンゾ、キノリン、キノキサリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサール、2-ヒドロキシベンゾイミダゾール、メチレンジオキシ、ジアルコキシ、又はジアルキルである場合、水素であり；或いは

(v) R^9 及び R^{10} が一緒になって、ベンゾである場合、水素である。

【0076】

さらに特有の選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる2004年3月12日出願の米国特許出願第10/798,317号に開示されている7-アミド-イソインドリル化合物が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するもの：

【化33】



(式中、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、又は SO_2 であり、XはHであり；

Zは、 $(C_0 \sim 4 \text{ -アルキル})-C(O)R^3$ 、 $C_1 \sim 4 \text{ -アルキル}$ 、 $(C_0 \sim 4 \text{ -アルキル})-OH$ 、 $(C_1 \sim 4 \text{ -アルキル})-O(C_1 \sim 4 \text{ -アルキル})$ 、 $(C_1 \sim 4 \text{ -アルキル})-SO_2(C_1 \sim 4 \text{ -アルキル})$ 、 $(C_0 \sim 4 \text{ -アルキル})-SO(C_1 \sim 4 \text{ -アルキル})$ 、 $(C_0 \sim 4 \text{ -アルキル})-NH_2$ 、 $(C_0 \sim 4 \text{ -アルキル})-N(C_1 \sim 8 \text{ アルキル})_2$ 、 $(C_0 \sim 4 \text{ -アルキル})-N(H)(OH)$ 、又は $CH_2NSO_2(C_1 \sim 4 \text{ -アルキル})$ であり；

R_1 及び R_2 は独立に、 $C_1 \sim 8 \text{ -アルキル}$ 、シクロアルキル、又は $(C_1 \sim 4 \text{ -アルキル})$ シクロアルキルであり；

R^3 は、 NR^4R^5 、 OH 、又は $O-(C_1 \sim 8 \text{ -アルキル})$ であり；

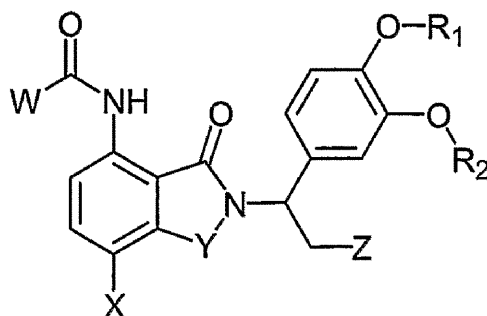
R^4 はHであり；

R^5 は、 $-OH$ 又は $-OC(O)R^6$ であり；

R^6 は、 $C_1 \sim 8 \text{ -アルキル}$ 、アミノ- $(C_1 \sim 8 \text{ -アルキル})$ 、 $(C_1 \sim 8 \text{ -アルキル})-(C_3 \sim 6 \text{ -シクロアルキル})$ 、 $C_3 \sim 6 \text{ -シクロアルキル}$ 、フェニル、ベンジル、又はアリールである）；

又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグであり、或いは次式：

【化 3 4】



10

(式中、Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、又は SO_2 であり；

Xは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{NO}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ であり；

Zは、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})-\text{SO}_2(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})\text{OH}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})\text{O}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})\text{SO}(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})\text{N}(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})_2$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})\text{N}(\text{H})(\text{OH})$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})$ -ジクロロピリジン、又は $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})\text{NSO}_2(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ であり；

20

Wは、 $-\text{C}_{3\sim 6}\text{シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_{0\sim 8}\text{アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{シクロアルキル})-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $(\text{C}_{0\sim 8}\text{アルキル})-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})-\text{CHR}_9-(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})-\text{NR}_7\text{R}_8$ であり；

R_1 及び R_2 は独立に、 $\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル}$ 、シクロアルキル、又は $(\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル})$ シクロアルキルであり；

R^3 は、 $\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル}$ 、 NR^4R^5 、 OH 、又は $\text{O}-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})$ であり；

R^4 及び R^5 は独立に、 H 、 $\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 8}\text{アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{シクロアルキル})$ 、 OH 、又は $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ であり；

30

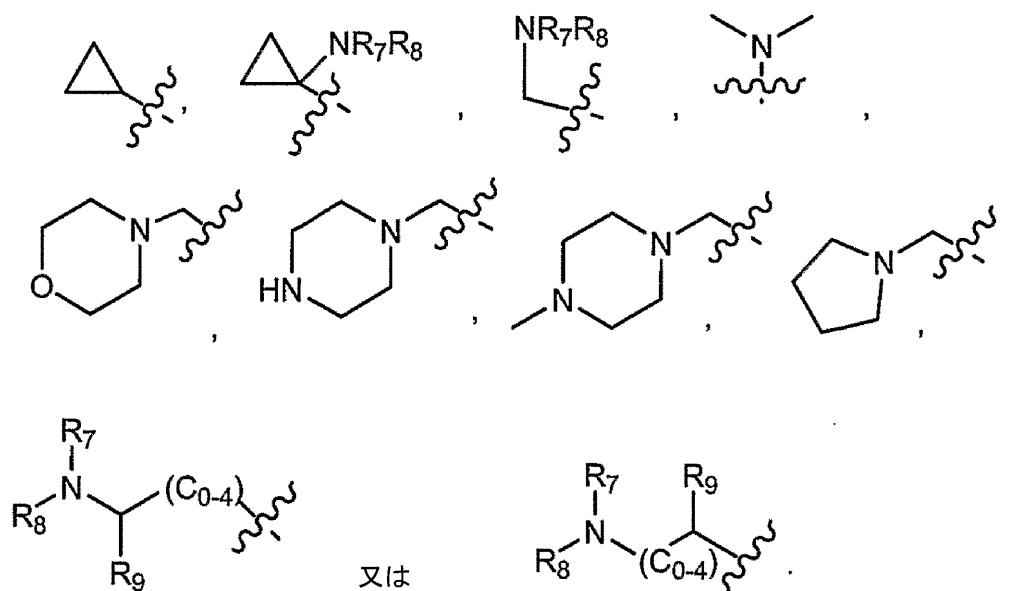
R^6 は、 $\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 8}\text{アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{シクロアルキル})$ 、アミノ $-(\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル})$ 、フェニル、ベンジル、又はアリールであり；

R_7 及び R_8 はそれぞれ独立に、 H 、 $\text{C}_{1\sim 8}\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 8}\text{アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{シクロアルキル})$ 、フェニル、ベンジル、アリールであり、或いはそれらと接続している原子と一緒に、3～7員のヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成することができ；

R_9 は、 $\text{C}_{1\sim 4}\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})$ アリール、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})-(\text{C}_{3\sim 6}\text{シクロアルキル})$ 、 $(\text{C}_{0\sim 4}\text{アルキル})$ -ヘテロ環である)、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグである。別の実施態様では、Wは

40

【化 3 5】

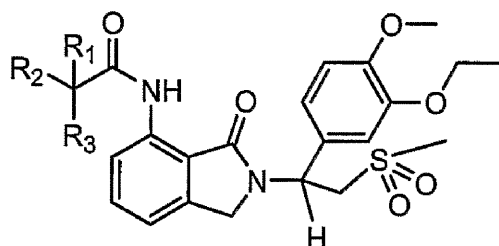


10

【0077】

別の実施態様では、代表的な化合物は、次式を有するもの：

【化 3 6】



30

（式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 の少なくとも1つは、Hでないことを条件にして、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は独立に、H又は $C_{1\sim 8}$ -アルキルである）；

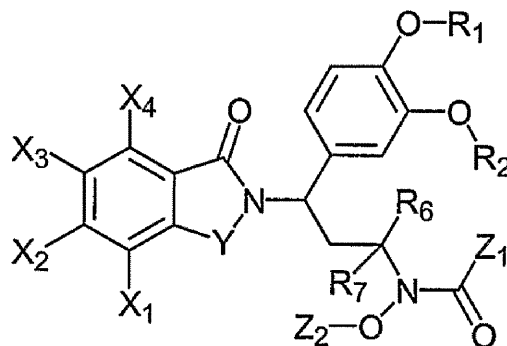
及び医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、又はプロドラッグである。

【0078】

さらに具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる2003年3月12日出願の米国特許仮出願第60/454,149号、及び2004年3月12日出願され、その米国特許出願番号が決定されるはずである、Manらの「N-アルキル-ヒドロキサム酸-イソインドリル化合物及びその薬学的使用」という名称のその米国非仮出願に開示されているN-アルキル-ヒドロキサム酸-イソインドリル化合物が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するもの：

40

【化 3 7】



10

(式中、Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、又は SO_2 であり；

R_1 及び R_2 は独立に、 $\text{C}_1 \sim 8$ -アルキル、 CF_2H 、 CF_3 、 CH_2CHF_2 、シクロアルキル、又は ($\text{C}_1 \sim 8$ -アルキル) シクロアルキルであり；

Z_1 は、 H 、 $\text{C}_1 \sim 6$ -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、又は OR_5 であり；

Z_2 は、 H 又は $\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 はそれぞれ独立に、 H 、ハロゲン、 NO_2 、 OR_3 、 CF_3 、 $\text{C}_1 \sim 6$ -アルキル、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - ($\text{C}_3 \sim 6$ -シクロアルキル)、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - $\text{N}-(\text{R}_8\text{R}_9)$ 、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - $\text{NHC}(\text{O})-(\text{R}_8)$ 、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8\text{R}_9)$ 、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{R}_8)$ 、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - $\text{O}-\text{R}_8$ 、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - イミダゾリル、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - ピロリル、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) オキサジアゾリル、($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - トリアゾリル、又は ($\text{C}_0 \sim 4$ -アルキル) - ヘテロ環であり；

20

R_3 、 R_4 、及び R_5 はそれぞれ独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim 6$ -アルキル、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ -アルキル、フェニル、ベンジル、又はアリールであり；

R^6 及び R^7 は独立に、 H 又は $\text{C}_1 \sim 6$ -アルキルであり；

R^8 及び R^9 はそれぞれ独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim 9$ -アルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ -シクロアルキル、($\text{C}_1 \sim 6$ -アルキル) - ($\text{C}_3 \sim 6$ -シクロアルキル)、($\text{C}_0 \sim 6$ -アルキル) - $\text{N}(\text{R}_4\text{R}_5)$ 、($\text{C}_1 \sim 6$ -アルキル) - OR_5 、フェニル、ベンジル、アリール、ピペリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリノ、又は $\text{C}_3 \sim 7$ -ヘテロシクロアルキルである)；及び

30

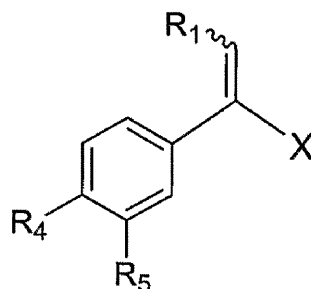
又は医薬として許容し得るそれらの塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、又はプロドラッグである。

【0079】

さらに具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる2004年3月5日出願の米国特許出願第10/794,931号に開示されているジフェニルエチレン化合物が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するもの：

40

【化 3 8】



50

及び医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、又は水和物

(式中、 R_1 は、 $-CN$ 、低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(O)-N(R_9)_2$ 、 $-C(O)-$ 低級アルキル、 $-C(O)-$ ベンジル、 $-C(O)O-$ 低級アルキル、 $-C(O)O-$ ベンジルであり；

R_4 は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(O)(R_{10})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OC(O)-N(R_{10})_2$ であり；

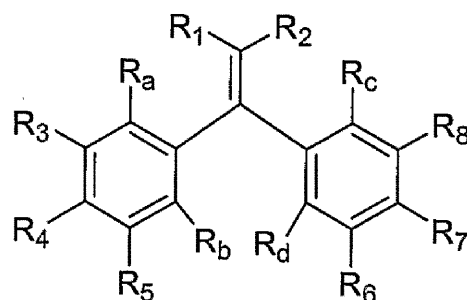
R^5 は、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアルコキシ、或いは置換又は非置換のアルケニル；

X は、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のピリジン、置換又は非置換のピロリジン、置換又は非置換のイミジゾール、置換又は非置換のナフタレン、置換又は非置換のチオフェン、或いは置換又は非置換のシクロアルキルであり；

R_9 はそれぞれ出現するたびに独立に、 $-H$ 、或いは置換又は非置換の低級アルキルであり；かつ

R_{10} はそれぞれ出現するたびに独立に、 $-H$ 、或いは置換又は非置換の低級アルキルである)である。別の実施態様では、代表的な化合物は、次式を有するもの：

【化39】



及び医薬として許容し得るそれらの塩、溶媒和物、又は水和物

(式中、 R^1 及び R^2 は独立に、 $-H$ 、 $-CN$ 、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(O)-$ 低級アルキル、 $-C(O)O-$ 低級アルキル、 $-C(O)-N(R_9)_2$ 、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロ環であり；

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d はそれぞれ出現するたびに独立に、 $-H$ 、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロ環、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OPO(OH)_2$ 、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OC(O)-R_{10}$ 、 $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-NHC(O)-R_{10}$ 、 $-NHS(O)_2-R_{10}$ 、 $-S(O)_2-R_{10}$ 、 $-NHC(O)NH-R_{10}$ 、 $-NHC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-NHC(O)NH-SO_2-R_{10}$ 、 $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$ 、 $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 、或いは $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$ であり；

R_3 は、 $-H$ 、置換若しくは非置換の低級アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロ環、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のアルコキシ、ハロゲン、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OPO(OH)_2$ 、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OC(O)-R_{10}$ 、 $-OC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-NHC(O)-R_{10}$ 、 $-NHS(O)_2-R_{10}$ 、 $-S(O)_2-R_{10}$ 、 $-NHC(O)NH-R_{10}$ 、 $-NHC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-NHC(O)NH-SO_2-R_{10}$ 、 $-NHC(O)-R_{10}-N(R_{10})_2$ 、 $-NHC(O)CH(R_{10})(N(R_9)_2)$ 、又は $-NHC(O)-R_{10}-NH_2$ 、或いは R_3 は R_a 又は R_4 と一緒になって、 $-O-C(R_{16}R_{17})-O-$ 又は $-O-(C(R_{16}R_{17})$

)₂ - O - を形成し；

R₄ は、-H、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロ環、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-NO₂、-OH、-OPO(OH)₂、-N(R₉)₂、-OC(O)-R₁₀、-OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)-R₁₀、-NHS(O)₂-R₁₀、-S(O)₂-R₁₀、-NHC(O)NH-R₁₀、-NHC(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)NHSO₂-R₁₀、-NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂)、或いは-NHC(O)-R₁₀-NH₂であり；

R₅ は、-H、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロ環、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-NO₂、-OH、-OPO(OH)₂、-N(R₉)₂、-OC(O)-R₁₀、-OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)-R₁₀、-NHS(O)₂-R₁₀、-S(O)₂-R₁₀、-NHC(O)NH-R₁₀、-NHC(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)NHSO₂-R₁₀、-NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂)、或いは-NHC(O)-R₁₀-NH₂であり；

R₆ は、-H、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロ環、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-NO₂、-OH、-OPO(OH)₂、-N(R₉)₂、-OC(O)-R₁₀、-OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)-R₁₀、-NHS(O)₂-R₁₀、-S(O)₂-R₁₀、-NHC(O)NH-R₁₀、-NHC(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)NHSO₂-R₁₀、-NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂)、或いは-NHC(O)-R₁₀-NH₂であり；

R₇ は、-H、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロ環、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-NO₂、-OH、-OPO(OH)₂、-N(R₉)₂、-OC(O)-R₁₀、-OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)-R₁₀、-NHS(O)₂-R₁₀、-S(O)₂-R₁₀、-NHC(O)NH-R₁₀、-NHC(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)NHSO₂-R₁₀、-NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂)、或いは-NHC(O)-R₁₀-NH₂であり；

R₈ は、-H、置換若しくは非置換の低級アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロ環、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のアルコキシ、ハロゲン、シアノ、-NO₂、-OH、-OPO(OH)₂、-N(R₉)₂、-OC(O)-R₁₀、-OC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)-R₁₀、-NHS(O)₂-R₁₀、-S(O)₂-R₁₀、-NHC(O)NH-R₁₀、-NHC(O)N(R₁₀)₂、-NHC(O)NHSO₂-R₁₀、-NHC(O)-R₁₀-N(R₁₀)₂、-NHC(O)CH(R₁₀)(N(R₉)₂)、又は-NHC(O)-R₁₀-NH₂であり、或いはR₈はR_c又はR₇と共に、-O-C(R₁₆R₁₇)-O-又は-O-(C(R₁₆R₁₇))₂-O-を形成し、

R₉ はそれぞれ出現するたびに独立に、-H、置換又は非置換の低級アルキル、或いは置換又は非置換のシクロアルキルであり；

R₁₀ はそれぞれ出現するたびに独立に、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換の低級ヒドロキシアルキルであり、或いはR₁₀と、それが結合している窒素は、置換又は非置換のヘテロ環を形成し、或いはR₁₀は、適切な場合には-Hであり；かつ

R₁₆ 及び R₁₇ はそれぞれ出現するたびに独立に、-H又はハロゲンである)である

。

【0080】

本発明の化合物は、商業的に購入することができ、又は本明細書に開示する特許又は特許公開に記載されている方法に従って調製することができる。さらに、光学純度の高い組成物は、知られている分割剤又はキラムカラム、及び他の標準的な有機合成化学技法を使用して、不斉合成又は分割することができる。

【0081】

本明細書では、別に記載のない限り、用語「医薬として許容し得る塩」は、用語が意味する化合物の非毒性酸及び塩基の付加塩を包含する。許容し得る非毒性酸付加塩には、当技術分野で知られている有機及び無機の酸又は塩基から誘導されるものが含まれ、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボリック酸、エナント酸などが含まれる。

【0082】

事実上酸性である化合物は、様々な医薬として許容し得る塩基と塩を形成することができる。このような酸性化合物の医薬として許容し得る塩基付加塩を調製するのに使用することができる塩基は、非毒性塩基付加塩、すなわちアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩、具体的にはカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、又はカリウムの塩などに限定されないが、薬理的に許容し得るカチオンを含有する塩を形成するものである。適切な有機塩基には、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルマイン（N-メチルグルカミン）、リジン、及びプロカインが含まれるが、これらに限定されない。

【0083】

本明細書では、別に記載のない限り、用語「プロドラッグ」は、生物学的条件（インビトロ又はインビボ）下で加水分解、酸化、又はその他の方法で反応して、化合物を提供することができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバマート、生加水分解性カーボナート、生加水分解性ウレイド、及び生加水分解性ホスファート類似体など、生加水分解性部分を含む選択的サイトカイン阻害薬の誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 、又は $-ONO_2$ の部分を含む選択的サイトカイン阻害薬の誘導体が挙げられる。プロドラッグは、通常は1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編, 5版, 1995)、及びDesign of Prodrugs (H. Bundgaard 編, Elsevier, New York 1985)に記載されているものなど、周知の方法を用いて調製することができる。

【0084】

本明細書では、別に記載のない限り、用語「生加水分解性アミド」、「生加水分解性エステル」、「生加水分解性カルバマート」、「生加水分解性カーボナート」、「生加水分解性ウレイド」、及び「生加水分解性ホスファート」はそれぞれ、1) 化合物の生物活性を妨害することなく、その化合物に、取り込み、作用の持続、又は作用の発現など有利なインビボ特性を付与することができるか；或いは2) 生物学的に不活性であるが、生物活性化化合物にインビボで転化する、化合物のアミド、エステル、カルバマート、カーボナート、ウレイド、又はホスファートを意味する。生加水分解性エステルの例としては、低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル（アセトキシルメチル、アセトキシエチル、アミノカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、及びピバロイルオキシエチルなどのエステル）、ラクトニルエステル（フタリジルやチオフタリジルなどのエステル）、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル（メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシエチル、及びイソプロポキシカルボニルオキシエチルなどのエステル）、アルコキシアルキルエステル、コリンエステル、及びアシルアミノアルキルエステル（アセトアミドメチルエステルなど）が挙げられるが、これらに限定されない。生加水分解性アミドの例としては、低級アルキルアミド、 α -アミノ酸アミド、ア

ルコキシアシルアミド、及びアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。生加水分解性カルバマートの例としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、ヘテロ環系及びヘテロ芳香族のアミン、並びにポリエーテルアミンが含まれるが、これらに限定されない。

【0085】

様々な選択的サイトカイン阻害薬は、1個以上のキラル中心を含み、エナンチオマーのラセミ混合物、又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、このような化合物のステレオマーとして純度の高い形の使用、及びそれらの形の混合物の使用を包含する。例えば、等量又は非等量の選択的サイトカイン阻害薬のエナンチオマーを含む混合物は、本発明の方法及び組成物で 사용할 10 ことができる。本明細書に開示する具体的な化合物が持つ精製された(R)又は(S)のエナンチオマーは、その他のエナンチオマーを実質的に含まず、使用することができる。

【0086】

本明細書では、別に記載のない限り、用語「ステレオマーとして純度の高い」は、化合物の1個の立体異性体を含むが、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1個のキラル中心を有する化合物のステレオマーとして純度の高い組成物は、化合物の相対するエナンチオマーを実質的に含まないことになる。2個のキラル中心を有する化合物のステレオマーとして純度の高い組成物は、化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないことになる。典型的なステレオマーとして純度の高い化合物は、約80重量%超の化合物の1個の立体異性体、及び約20重量%未満の化合物の他の 20 立体異性体、より好ましくは、約90重量%超の化合物の1個の立体異性体、及び約10重量%未満の化合物の他の立体異性体、さらにより好ましくは約95重量%超の化合物の1個の立体異性体、及び約5重量%未満の化合物の他の立体異性体、最も好ましくは約97重量%超の化合物の1個の立体異性体、及び約3重量%未満の化合物の他の立体異性体を含む。

【0087】

本明細書では、別に記載のない限り、用語「ステレオマーに富んだ」は、約60重量%超の化合物の1個の立体異性体、好ましくは約70重量%超、より好ましくは約80重量%超の化合物の1個の立体異性体を含む組成物を意味する。

本明細書では、別に記載のない限り、用語「エナンチオマーとして純度の高い」は、1 30 個のキラル中心を有する化合物のステレオマーとして純度の高い組成物を意味する。同様に、用語「エナンチオマーに富んだ」は、1個のキラル中心を有する化合物のステレオマーに富んだ組成物を意味する。

図示された構造とその構造に与えられた名称との間に矛盾がある場合、図示された構造の方に重きを置くべきであることに留意されたい。さらに、構造又は構造の一部分の立体化学が、例えば太線又は破線で表示されていない場合、構造又は構造の一部分は、その立体異性体をすべて包含すると解釈されるべきである。

【0088】

第2の活性成分

1以上の第2の活性成分を、本発明の選択的サイトカイン阻害薬と組み合わせて使用す 40 ることができる。好ましくは、第2の活性成分又は活性剤は、造血幹細胞の過剰産生を抑制し、或いはMPDの症状の1つ又は複数を軽減することができる。

【0089】

第2の活性剤は、小分子(例えば、合成無機、有機金属、又は有機分子)、大分子、合成薬物、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、核酸、抗体などとする 45 ことができるが、これらに限定されない。MPDの1以上の症状の予防、治療、又は軽減に有用であると知られている、或いは使用されてきた、又は現在使用されている任意の作用剤を、本発明と組み合わせて使用することができる。特定の作用剤には、抗癌剤(例えば、代謝拮抗物質、抗生物質、アルキル化剤、微小管阻害剤、ステロイドホルモン、DNA修復酵素阻害剤、キナーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレ 50

オチド、免疫調節物質、抗体、ワクチン、及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤）、オールトランスレチノイン酸（例えば、三酸化ヒ素）、血小板阻害剤（例えば、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、アナグレリド）、抗凝血薬（例えば、エノキサ普林、ヘパリン、ワルファリン）、血栓溶解剤（例えば、アルテプラザー（t P A）、アニストレプラザー、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ）、抗繊維化剤（例えば、ペニシラミン、スラミン、クロキシニン）、出血を治療する際に使用する作用剤（例えば、アミノカプロン酸、硫酸プロタミン、ビタミンK）、及び貧血を治療する際に使用する作用剤（例えば、ビタミンK、葉酸）が含まれるが、これらに限定されない。

【0090】

本発明はまた、未変性、天然、及び組換えのタンパク質の使用を包含する。本発明はさらに、ベースとするタンパク質の薬理活性の少なくとも一部をインビボで発現する天然タンパク質の変異体及び誘導体（例えば、変性型）を包含する。変異体の例としては、天然型のタンパク質の対応する残基とは異なる1個以上のアミノ酸残基を有するタンパク質が含まれるが、これらに限定されない。また、用語「変異体」は、その天然型で通常は存在する炭水化物部分が欠如しているタンパク質（例えば、非グリコシル化型）を包含する。誘導体の例としては、ペグ化誘導体、及びIgG1又はIgG3を目的のタンパク質又は目的のタンパク質の活性部分に融合させることによって形成されたタンパク質などの融合タンパク質が含まれるが、これらに限定されない。例えば、Penichet, M.L.及びMorrisonらの論文, S.L, J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)を参照のこと。

【0091】

本発明はさらに、免疫細胞の使用、又は血液及び骨髄幹細胞の移植を包含する。例えば、CML患者は、白血病細胞の増殖を抑制するドナー白血球の注入で治療することができる。Slavinらの論文、Transfus Apheresis Sci 27(2):159-66 (2002)。

【0092】

本発明の方法、投与計画、カクテル、薬剤組成物、及び剤形、及びキットを含めて、本発明の様々な実施態様で 사용할ことができる抗癌薬の例としては、アシビシン；アクリルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；本発明のアミノグルテタン免疫調節化合物；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ピサントレン塩酸塩；ジメシル酸ビスナフィド；ビセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；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；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ（COX-2阻害剤）；クロランブシル；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；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；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；ダカルバジン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；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；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；エピルビシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルビシン塩酸塩；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；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシウレア；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；インターロイキンII（組換えインターロイキンII又はrIL2を含む）、インターフェロン α -2a；インターフェロン α -2b；インターフェロン α -n1；インターフェロン α -n3；インターフェロン β -Ia；インターフェロン γ -Ib；イプロプラチン；イリノテカン；イリノテカン塩酸塩；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；リアロゾール塩酸塩；

ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；
 メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；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；
 マイトジリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスパー；ミトタン；ミトキサン
 トロン塩酸塩；マイコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オブリメルセン；
 オルマブラチン；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；ピポブロマン；ピポスルファ
 ン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム
 ；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン； 10
 ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；本発明のログレタン（r o g l e
 t a n）免疫調節化合物；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムト
 ラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；
 スピロムスチン；スピロブラチン；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；タキソテール；テガフル；テロキサント
 ロン塩酸塩；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；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；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデバ；バプレ
 オチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫 20
 酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンレウロシン；酒石酸ビ
 ノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノス
 タチン；ゾルビシン塩酸塩が含まれるが、これらに限定されない。他の抗癌薬には、20
 -エビー1，25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アビラテロン；ア
 クラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；A
 L L-T K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；アミホス
 チン；アミノレプリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾー
 ル；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アン
 タレリックス；抗背側化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン剤（前立腺癌）；抗エ
 ストロゲン剤；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸ア 30
 フィディコリン；アポトーシス遺伝子変調物質；アポトーシス調節物質；アプリン酸；ア
 ラーC D P-D L-P T B A；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；バックアチンI I I誘導体；バラノール；バチマ
 スタット；B C R/A B L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；βラクタム誘導体；β-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；b F G F阻害
 剤；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスベルミン；ビスナフィド；ビスト
 ラテンA；ビセレシン；ブレフラート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキ
 シミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリボックス
 I L-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 40
 リアゾール；C a R e s t M 3；C A R N 7 0 0；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；
 カゼインキナーゼ阻害剤（I C O S）；カスタノスベルミン；セクロピンB；セトロレリ
 ックス；クロリン；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；クラドリビン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；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
 ンベシジン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；シクロペンタアントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビン
 オクホスファート；細胞溶解因子；シトスタチン；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；デキシホスファミド；デクスラゾキサ
 ン；デクスベラパミル；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 50

ミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；9-ジヒドロタキソール；ジオキサマイシン；ジフ
 エ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；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムス
 チン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピル
 ビシン；エプリステリド；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；フルオロダウノルニシン塩酸
 塩；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテ
 キサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゲラチナーゼ阻害剤；ゲ
 ムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスア
 セトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビシン；イドキシフェン；イドラマン
 トン；イルモホシン；イロマスタット；本発明の免疫調節化合物（アゾアクリドン）；イ
 ミキモド；免疫賦活ペプチド；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；ヨーベングアン；ヨードドキソル
 ビシン；4-イボメアノール；イロプラクト；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；三酢酸ラメ
 ラリン-N；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；白血球抑制因子；白血球 α インターフェロン；ロイプロリド
 +エストロゲン+プロゲステロン；ロイプロレリン；レバミソール；リアロゾール；線状
 ポリアミン類似体；親油性二糖類ペプチド；親油性白金化合物；リッソクリナミド7；ロ
 バプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバス
 タチン；ロキシリビン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リソフィリン；細胞
 溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；
 マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；メノガリル
 ；メルバロン；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
 プリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチ二本鎖RNA；ミトグアゾン；ミ
 トラクトール；マイトマイシン類似体；メトナフィド；ミトトキシン線維芽細胞増殖因子
 -サボリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体
 （ヒト絨毛性ゴナドトロピン）；モノホスホリル脂質A+ミオバクテリウム細胞壁sk；
 モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多重腫瘍抑制剤1をベースとする療法；マステー
 ド抗癌剤；ミカペルオキシドB；ミ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；ネダプラチン；ネモルビシン
 ；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；一酸化窒素変調
 物質；ニトロキシド酸化防止剤；ニトルリン；O⁶-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物質；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
 誘導體；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；
 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；多硫酸ペ
 ントサンナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファ
 ミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセタート；ホスファターゼ
 阻害剤；ピシバニール；ピロカルピン塩酸塩；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチ
 ンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金
 -トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；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；タンパク質A
 系免疫変調物質；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（微細藻類
 ）；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害
 剤；ブルプリン；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

10

20

30

40

50

コンジュゲート；*raf* アンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；*ras* ファ
 ルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；*ras* 阻害剤；*ras* - *G A*
P 阻害剤；脱メチル化レテリプチン；エチドロン酸レニウム *Re186*；リゾキシ
 ン；リ
 ボザイム；*R I I* レチンアミド；本発明のログレタン免疫調節化合物；ロヒツキン；ロム
 ルチド；ロキニメックス；ルビギノン *B 1*；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン
 ；*S a r C N U*；サルコフィトール *A*；サルグラモスチム；*S d i 1* 擬態物；セムスチ
 ン；老化由来阻害剤 *1*；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達
 調節物質；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ボロカプタートナ
 トリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネ
 ルミン；スパルホス酸；スピカマイシン *D*；スピロムスチン；スプレノペンチン；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
 メライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト；ス
 ラジスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリコースアミノグリカン；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；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テニポシド；テト
 ラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポイエ
 チン；トロンボポイエチン擬態物；チマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；
 チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩
 化チタノセン；トブセンチン；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；チルホスチン；*U B C* 阻害剤；
 ウベニメクス；泌尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプ
 レオチド；バリオリン *B*；ベクター系、赤血球遺伝子療法；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；ビンキサルチン；ビタキシン；ボロゾール；
 ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラーが含まれるが
 、これらに限定されない。好ましい抗癌薬は、*M P D* 患者において治療の利益が示された
 もの、例えばインターフェロン- α 、ヒドロキシウレア、ブスルファン、アナグレリド、
 ダウノルビシン、シンクリスチン (*c i n c r i s t i n e*)、コルチコステロイドホル
 モン（例えば、プレドニゾン、ベクロメタゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、フルドロ
 コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン）、キナーゼ阻害剤、トポイソメ
 ラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ワクチン、及びアンチセンスヌ
 クレオチドである。

【0093】

キナーゼ阻害剤の例としては、化合物 *S T 1 5 7 1*、メシル酸イマチニブ (*Kantarjian*
ら、Clin Cancer Res. 8(7):2167-76 (2002))、及び参照によりすべて本明細書に組み込
 まれる米国特許第 6, 245, 759 号、第 6, 399, 633 号、第 6, 383, 79
 0 号、第 6, 335, 156 号、第 6, 271, 242 号、第 6, 242, 196 号、第
 6, 218, 410 号、第 6, 218, 372 号、第 6, 057, 300 号、第 6, 03
 4, 053 号、第 5, 985, 877 号、第 5, 958, 769 号、第 5, 925, 37
 6 号、第 5, 922, 844 号、第 5, 911, 995 号、第 5, 872, 223 号、第
 5, 863, 904 号、第 5, 840, 745 号、第 5, 728, 868 号、第 5, 64
 8, 239 号、第 5, 587, 459 号に開示されているそれらの化合物が挙げられるが
 、これらに限定されない。好ましいキナーゼ阻害剤には、*M P D* 状態生理に關与する *B C*
R / A B L キナーゼ又は他のキナーゼを直接標的とするもの、例えば *S T 1 5 7 1*、及び
 メシル酸イマチニブが含まれるが、これらに限定されない。

【0094】

トポイソメラーゼ阻害剤の例としては、カンプトテシン；イリノテカン；*S N - 3 8*；
 トポテカン；9-アミノカンプトテシン；*G G - 2 1 1 (G I 147211)*；*D X -*
8 9 5 1 f；*I S T - 6 2 2*；ルビテカン；ピラゾロアクリジン；*X R - 5 0 0 0*；サイ
 ントピン；*U C E 6*；*U C E 1 0 2 2*；*T A N - 1 5 1 8 A*；*T A N - 1 5 1 8 B*；*K T*

6006; KT6528; ED-110; NB-506; ED-110; NB-506; 及びレベッカマイシン; ブルガレイン (bulgarein); Hoechst 33342 色素や Hoechst 33258 色素などの DNA 副溝結合剤; ニチジン (nitidine); ファガロニン (fagarone); エピベルベリン; コラリン; β -ラパコーン; BC-4-1; 並びに医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、包摂物、及びプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Rothenberg, M.L, *Annals of Oncology* 8:837-855(1997); 及び Moreau, P.ら、*J. Med. Chem.* 41:1631-1640(1998) を参照のこと。本発明の方法及び組成物で使用することができるカンプトテシン誘導体の例は、例えば参照によりそれぞれ本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 043, 367 号; 第 6, 040, 313 号; 第 5, 932, 588 号; 第 5, 916, 896 号 10; 第 5, 889, 017 号; 第 5, 801, 167 号; 第 5, 674, 874 号; 第 5, 658, 920 号; 第 5, 646, 159 号; 第 5, 633, 260 号; 第 5, 604, 233 号; 第 5, 597, 829 号; 第 5, 552, 154 号; 第 5, 541, 327 号; 第 5, 525, 731 号; 第 5, 468, 754 号; 第 5, 447, 936 号; 第 5, 446, 047 号; 第 5, 401, 747 号; 第 5, 391, 745 号; 第 5, 364, 858 号; 第 5, 340, 817 号; 第 5, 244, 903 号; 第 5, 227, 380 号; 第 5, 225, 404 号; 第 5, 180, 722 号; 第 5, 122, 606 号; 第 5, 122, 526 号; 第 5, 106, 742 号; 第 5, 061, 800 号; 第 5, 053, 512 号; 第 5, 049, 668 号; 第 5, 004, 758 号; 第 4, 981, 968 号 20; 第 4, 943, 579 号; 第 4, 939, 255 号; 第 4, 894, 456 号; 及び第 4, 604, 463 号に開示されている。好ましいトポイソメラーゼ阻害剤には、DX-8951f、イリノテカン、SN-38、並びに医薬として許容し得るそれらの塩、溶媒和物、包摂物、及びプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。

【0095】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の例としては、R115777、BMS-214662 (概説については、Caponigro, *Anticancer Drugs* 13(8):891-897 (2002) を参照のこと)、及び例えば参照によりすべて本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 458, 935 号、第 6, 451, 812 号、第 6, 440, 974 号、第 6, 436, 960 号、第 6, 432, 959 号、第 6, 420, 387 号、第 6, 414, 145 号、第 6, 410, 541 号、第 6, 410, 539 号、第 6, 403, 581 号、第 6, 399, 615 号、第 6, 387, 905 号、第 6, 372, 747 号、第 6, 369, 034 号 30; 第 6, 362, 188 号、第 6, 342, 765 号、第 6, 342, 487 号、第 6, 300, 501 号、第 6, 268, 363 号、第 6, 265, 422 号、第 6, 248, 756 号、第 6, 239, 140 号、第 6, 232, 338 号、第 6, 228, 865 号、第 6, 228, 856 号、第 6, 225, 322 号、第 6, 218, 406 号、第 6, 211, 193 号、第 6, 187, 786 号、第 6, 169, 096 号、第 6, 159, 984 号、第 6, 143, 766 号、第 6, 133, 303 号、第 6, 127, 366 号、第 6, 124, 465 号、第 6, 124, 295 号、第 6, 103, 723 号、第 6, 093, 737 号、第 6, 090, 948 号、第 6, 080, 870 号、第 6, 077, 853 号、第 6, 071, 935 号、第 6, 066, 738 号、第 6, 063, 930 号 40; 第 6, 054, 466 号、第 6, 051, 582 号、第 6, 051, 574 号、第 6, 040, 305 号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

本発明の一実施態様では、第 2 の活性剤は、MPD の遺伝子療法において使用される作用剤である。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ガン遺伝子が、細胞を悪性細胞に転換させる対応する腫瘍性タンパク質の形成を指示することができないように、ガン遺伝子のコーディング指示を阻止することができる。アンチセンスオリゴヌクレオチドの例としては、参照によりすべて本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 277, 832 号、第 5, 998, 596 号、第 5, 885, 834 号、第 5, 734, 033 号、及び第 5, 618, 709 号に開示されているものが含まれるが、これらに限定されない。 50

【0097】

本発明の別の実施態様では、第2の活性剤は、タンパク質、その融合タンパク質、又はタンパク質を分泌するワクチンである。ただし、タンパク質は、IL-2、IL-10、IL-12、IL-18、G-CSF、GM-CSF、EPO、又はその薬理学的活性変異体若しくは誘導体である。当業者に明らかないくつかの状況では、G-CSF、GM-CSF、及びEPOは好ましくない。例えば、G-CSF、GM-CSF、及びEPOは、幹細胞移植を利用しない方法では使用しないことが好ましい。好ましい一実施態様では、タンパク質は、抗体、又はMPD患者において過剰産生された特定の細胞を標的としかつ死滅させる化学的毒素若しくは放射性同位体に連結している抗体である。このような抗体には、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、カリケアマイシン（Mylotarg（登録商標））、イブリツモマブチウキセタン（Zevalin（登録商標））、及びトシツモマブ（Bexxar（登録商標））が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0098】

本発明の特定の実施態様では、第2の活性剤は、MPD患者において抗原特異的抗悪性細胞免疫応答を誘導することができるワクチンである。このようなワクチンの非限定的例は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,432,925号に開示されている。

【0099】

本発明のさらに別の実施態様では、第2の活性剤は、MPD患者において多剤耐性を無効化することができるものである。MPD患者において過剰産生された細胞は、化学療法の損傷効果を逃れることを可能にする機序を有する。白血病の治療で使用する重要な化学療法薬に対する耐性を低減させる新しい作用剤が研究されている。このような作用剤の非限定的例は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,225,325号に開示されている。

20

【0100】

本発明と組み合わせて使用することができる他の作用剤には、参照によりすべて本明細書に組み込まれる米国特許第6,096,300号、第6,420,391号、第6,326,205号、第5,866,332号、第6,458,349号、第6,420,378号、第6,399,664号、第6,395,771号、第6,346,246号、第6,333,309号、第6,331,642号、第6,329,497号、第6,326,378号、第6,313,129号、第6,306,393号、第6,303,646号、第6,265,427号、第6,262,053号、第6,258,779号、第6,251,882号、第6,231,893号、第6,225,323号、第6,221,873号、第6,218,412号、第6,204,364号、第6,187,287号、第6,183,988号、第6,183,744号、第6,172,112号、第6,156,733号、第6,143,738号、第6,127,406号、第6,121,320号、第6,107,520号、第6,107,457号、第6,075,015号、及び第6,063,814号に開示されているものが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0101】

40

治療方法及び管理方法

本発明の方法は、様々なタイプのMPDを予防、治療、かつ／又は管理する方法を包含する。本明細書では、別段の指定のない限り、用語「治療する」及び「予防する」は、MPDを伴う1以上の症状又は検査所見の重症度又は大きさの阻害又は低減を包含する。MPDを伴う症状には、頭痛、眩暈、耳鳴、かすみ目、疲労、寝汗、微熱、全身性掻痒、鼻出血、かすみ目、脾腫、腹部膨満、血栓症、出血の増大、貧血、脾梗塞、重度骨痛、肝造血、腹水、食道静脈瘤、肝不全、呼吸窮迫、及び持続勃起が含まれるが、これらに限定されない。MPDを伴う検査所見には、1以上の血液の有形成分の過剰産生（例えば、赤血球数上昇、白血球数上昇、及び／又は血小板数上昇）による多能性造血前駆細胞のクローン増幅、フィラデルフィア染色体又はbcr-abl遺伝子の存在、末梢血塗抹標本上の

50

涙滴状の変形赤血球症、白赤芽球性血像、巨大異常血小板、細網又はコラーゲンの線維化を伴う過形成骨髓、並びに低百分率の前骨髓球及び芽球を有する顕著な左方推移骨髓系が含まれるが、これらに限定されない。本明細書では、別段の指定のない限り、用語「治療する」は、MPDの症状が発現した後、組成物を投与することを指し、「予防する」は、具体的には、MPDのリスクがある患者に、症状が発現する前に投与することを指す。本明細書では、別に記載のない限り、用語「管理する」は、MPDを患った患者においてMPDの再発を防止し、MPDを患った患者が寛解にある時間を長期化し、かつ／又はMPDを患うリスクがある患者において、MPDの発生を予防することを包含する。

【0102】

本発明は、原発性及び続発性のMPDの患者を治療又は予防する方法を包含する。さらに、MPDの治療を以前に受けてきた患者、及び以前にMPDの治療を受けていない患者を治療する方法を包含する。MPD患者は異質な臨床症状及び様々な臨床成績を有するので、予後に従って患者を段階付け、重症度及び病期に応じた療法に取り掛かる必要があり得ることが明らかになった。実際には、本発明の方法及び組成物は、真性一次性多血症（PRV）、原発性血小板血症（PT）、慢性骨髓性白血病（CML）、及び原因不明骨髓化生（AMM）が含まれるがこれらに限定されない1以上のタイプのMPDの患者のために様々な病期の治療で使用する事ができる。

【0103】

本発明に包含される方法は、本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを、MPDを患っている、又は患う可能性が高い患者（例えば、ヒト）に投与することを含む。特有の患者集団には、高齢者、すなわち60歳以上、及び35歳超の人々が含まれる。MPD又は白血病の家族歴がある患者も、予防的レジメンの好ましい候補者である。

【0104】

本発明の一実施態様では、本明細書に記載する状態に対する選択的サイトカイン阻害薬の1日投与量の推奨範囲は、1日1回の投与量として、又は好ましくは1日を通して分割投与で、1日当たり約1mg～約10,000mgの範囲内にある。さらに具体的には、1日投与量を、等分に分割した投与量で1日2回投与する。具体的には、1日投与量範囲は、1日当たり約1mg～約5,000mg、さらに具体的には、1日当たり約10mg～約2,500mg、1日当たり約100mg～約800mg、1日当たり約100mg～約1,200mg、又は1日当たり約25mg～約2,500mgであるべきである。患者を管理する際に、治療は、より少ない投与量、おそらく約1mg～約2,500mgで開始し、必要なら、患者の全体的応答に応じて、単回投与又は分割投与で1日当たり約200mg～約5,000mgまで増量すべきである。特定の実施態様では、3-（3,4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドを、好ましくは、2回分割投与で、1日当たり約400、800、1,200、2,500、5,000、又は10,000mgの量で投与することができる。

【0105】

第2の活性剤との併用療法

本発明の特定の方法は、1) 本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び2) 第2の活性剤又は活性成分を投与することを含む。本発明の選択的サイトカイン阻害薬の例を、本明細書に開示する（例えば、「選択的サイトカイン阻害薬」の項を参照のこと）。第2の活性剤の例も、本明細書に開示する（例えば、「第2の活性成分」の項を参照のこと）。

【0106】

特定の実施態様では、1以上の選択的サイトカイン阻害薬を、骨髓増殖性疾患を治療、管理、又は予防するのに使用する1以上の治療薬の投与と組み合わせて投与する。非限定的例は、シタラビン及びアントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン又はイダルビシン

）を含むレジメンなどに限定されないが、抗癌カクテル療法の投与と組み合わせた本発明の選択的サイトカイン阻害薬の使用である。

【0107】

患者への選択的サイトカイン阻害薬及び第2の活性剤の投与は、同じ又は異なる投与経路で同時又は逐次に行うことができる。特定の活性剤のために用いる特定の投与経路の適性は、活性剤自体（例えば、血流に入る前に分解することなく経口投与することができるかどうか）、及び治療対象の疾患に依存する。選択的サイトカイン阻害薬に好ましい投与経路は、経口である。本発明の第2の活性剤又は材料に好ましい投与経路は、当業者に知られている。例えば、Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56版, 2002)を参照のこと。

10

【0108】

一実施態様では、第2の活性剤を、1日1回又は2回、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で静脈内又は皮下投与する。第2の活性剤の特定の量は、使用する特定の作用剤、治療又は管理対象のMPDのタイプ、MPDの重症度及び病期、並びに患者に同時に投与する本発明の選択的サイトカイン阻害薬及びオプシオンの追加の活性剤の量に依存する。特定の実施態様では、第2の活性剤は、インターフェロナーα、ヒドロキシウレア、アナグレリド、三酸化ヒ素、ST1571、メシル酸イマチニブ、DX-8951f、R115777、ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン、又はその組合せである。200～500万単位量のインターフェロナーαを、毎週3回皮下投与する。約500～約1500mg/日の量のヒドロキシウレアを、経口投与し、好中球数を<2000/μLに低減することなく、血小板を500,000/μL未満に維持するように調整する。

20

【0109】

3.1 移植療法との使用

さらに別の実施態様では、本発明は、MPDを治療、予防、かつ/又は管理する方法であって、移植療法と共に、本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを投与する方法を包含する。本明細書中の他の部分で述べているように、MPDの治療は、疾患の病期及び機序に基づく。回避不能な白血病性形質転換はMPDのある病期に起こるので、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髓の移植が必要になる可能性がある。本発明の選択的サイトカイン阻害薬及び移植療法の併用により、予想外な唯一の相乗作用がもたらされる。具体的には、本発明の選択的サイトカイン阻害薬は、MPD患者において移植療法と同時に投与した場合、相加的又は相乗的な効果を提供することができる免疫調節活性を発現する。本発明の選択的サイトカイン阻害薬は、移植療法と組み合わせて、移植の侵襲的手順に関連する合併症、及び関連する移植片対宿主病（GVHD）のリスクを低減するように働くことができる。本発明は、MPDを治療、予防、かつ/又は管理する方法であって、臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髓の移植の前、その最中、又はその後、本発明の選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを患者（例えば、ヒト）に投与することを含む方法を包含する。本発明の方法で使用するのに適した幹細胞の例は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるR. Haririらの2002年4月12日出願の米国特許仮出願第60/372,348号に開示されている。

30

40

【0110】

サイクリング療法

いくつかの実施態様では、本発明の予防剤又は治療剤を、患者に周期的に投与する。サイクリング療法は、活性剤をある期間投与し、続いてある期間投与を休止し、この逐次的投与を繰り返すものである。サイクリング療法は、療法のうちの1つ又は複数に対する耐性の発生を低減し、療法のうちの1つの副作用を回避又は低減し、かつ/或いは治療の有効性を改善することができる。

【0111】

50

したがって、本発明のある特定の一実施態様では、約1週間又は2週間の投与休止期間を含む4～6週間のサイクルで、本発明の選択的サイトカイン阻害薬を毎日1回又は分割して投与する。本発明はさらに、投与サイクルの頻度、回数、及び長さを増大させることができる。したがって、本発明の別の特定の実施態様では、本発明の選択的サイトカイン阻害薬を、単独投与する場合の典型的なサイクル数より多いサイクル数で投与することが包含されている。本発明のさらに別の特定の実施態様では、本発明の選択的サイトカイン阻害薬を、第2の活性成分も投与されていない患者であれば通常は用量規定毒性を引き起こすはずである、より多いサイクル数で投与する。

【0112】

一実施態様では、本発明の選択的サイトカイン阻害薬を、約0.1～約150mg/dの投与量で3週間又は4週間毎日連続して投与し、続いて1週間又は2週間投与休止する。

【0113】

本発明の一実施態様では、4～6週間のサイクル中、第2の活性成分を投与する30～60分前に本発明の選択的サイトカイン阻害薬の投与を行って、本発明の選択的サイトカイン阻害薬及び第2の活性成分を経口投与する。本発明の別の実施態様では、本発明の選択的サイトカイン阻害薬及び第2の活性成分の組合せを、1サイクルごとに約90分かけて静脈内注入により投与する。通常は、併用治療を患者に施す期間のサイクル数は、約1～約24サイクル、より典型的には約2～約16サイクル、さらにより典型的には約4～約8サイクルである。

【0114】

薬剤組成物及び単回用量剤形

薬剤組成物を個別の単回用量形態の調製で 사용할 ことができる。本発明の薬剤組成物及び剤形は、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む。本発明の薬剤組成物及び剤形はさらに、1つ以上の賦形剤を含むことができる。

【0115】

本発明の薬剤組成物及び剤形は、1つ以上の追加の活性成分を含むこともできる。したがって、本発明の薬剤組成物及び剤形は、本明細書に開示する活性成分（例えば、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び第2の活性成分）を含む。オプションの追加の活性成分の例を、本明細書中に開示する（例えば、「第2の活性成分」の項を参照のこと）。

【0116】

本発明の単回用量形態は、患者への経口、粘膜（例えば、鼻腔内、舌下、腔内、口腔内、又は直腸）、非経口（例えば、皮下、静脈内、静脈内ボラス、筋肉内、又は動脈内）、経真皮、又は経皮投与に適している。剤形の例としては、錠剤；カプレット；軟弾性ゼラチンカプセルなどのカプセル；カシェ；トローチ；ロゼンジ；分散液；坐剤；散剤；エアゾール（例えば、鼻噴霧剤又は吸入剤）；ゲル；懸濁剤（例えば、水性又は非水性の液体懸濁剤、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤）、溶液剤、及びエリキシル剤を含めて、患者への経口又は粘膜投与に適した液体剤形；患者への非経口投与に適した液体剤形；及び再構成して患者への非経口投与に適した液体剤形を提供するように復元できる無菌の固体（例えば、結晶質又は非晶質の固体）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0117】

本発明の剤形の組成物、形状、及びタイプは、通常はその使用に応じて異なる。例えば、疾患の急性期治療で使用する剤形は、同じ疾患の慢性期治療で使用する剤形より多量の含有活性成分を1つ又は複数含有することができる。同様に、非経剤形は、同じ疾患を治療するのに使用する経口剤形より少量の含有活性成分を1つ又は複数含有することができる。本発明が包含する特定の剤形が互いに異なる上記その他の方式は、当業者に自明であろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing, Easton

PA (1990)を参照のこと。

【0118】

典型的な薬剤組成物及び剤形は、1つ以上の賦形剤を含む。適切な賦形剤は、製薬技術分野の当業者によく知られており、適切な賦形剤の非限定的例は本明細書に記載されている。特定の賦形剤が薬剤組成物又は剤形への組込みに適しているかどうかは、当技術分野でよく知られている様々な要因によって異なる。この要因には、剤形を患者に投与する方式が含まれるが、これに限定されない。例えば、錠剤などの経口剤形は、非経口剤形に使用するには適していない賦形剤を含むことができる。特定の賦形剤の適性は、剤形中の特有の活性成分によっても異なる。例えば、いくつかの活性成分の分解は、ラクトースなどのいくつかの賦形剤によって、又は水に曝露した場合に加速される可能性がある。第一級又は第二級のアミンを含む活性成分は特に、加速分解をしやすい。したがって、本発明は、ラクトース、他の単糖類又は二糖類が存在する場合でもほとんど含んでいない薬剤組成物及び剤形を包含する。本明細書では、用語「ラクトースを含まない」は、ラクトースが存在する場合その存在量が、活性成分の分解速度を実質的に上げるには不十分であることを意味する。 10

【0119】

本発明のラクトースを含まない組成物は、当技術分野でよく知られており、例えば米国薬局方(USP) 25-NF 20 (2002)に列挙されている賦形剤を含むことができる。一般には、ラクトースを含まない組成物は、医薬として適合できかつ医薬として許容し得る量の活性成分、結合剤／充填剤、及び潤滑剤を含む。好ましいラクトース不含剤形は、活性成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。 20

【0120】

水はいくつかの化合物の分解を促進する恐れがあるので、本発明はさらに、活性成分を含む無水の薬剤組成物及び剤形を包含する。例えば、貯蔵寿命や製剤の経時安定性などの特性を決定するために、長期貯蔵をシミュレートする手段として、水の添加(例えば、5%)は製薬技術分野で広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 379-80頁を参照のこと。実際には、水及び熱によって、いくつかの化合物の分解は加速される。したがって、製剤の製造、取扱い、包装、貯蔵、出荷、及び使用の最中は、水分及び／湿気によく遭遇するので、製剤に及ぼす水の影響は、大いに重要となることがある。 30

【0121】

本発明の無水の薬剤組成物及び剤形は、無水又は低含水の材料及び低水分又は低湿度条件を使用して調製することができる。ラクトース、及び第一級又は第二級のアミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む薬剤組成物及び剤形は、製造、包装、及び／又は貯蔵の最中に水分及び／又は湿気と実質的に接触することが予想される場合、無水であることが好ましい。

【0122】

無水の薬剤組成物は、その無水性が維持されるように調製し、かつ貯蔵すべきである。したがって、無水組成物は、適切な医薬品キットに含むことができるように水への曝露を防止することが知られている材料を使用して包装することが好ましい。適切な包装の例としては、密封フィルム、プラスチック、単位用量容器(例えば、バイアル)、プリスター包装、及びストリップ包装が挙げられるが、これらに限定されない。 40

本発明はさらに、活性成分が分解する速度を下げる1以上の化合物を含む薬剤組成物及び剤形を包含する。本明細書では「安定剤」と呼ばれるこのような化合物には、アスコルビン酸などの酸化防止剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0123】

賦形剤の量及びタイプと同様に、剤形中の活性成分の量及び具体的なタイプは、患者に投与する経路などだがこれに限定されない要因に応じて異なる可能性がある。しかし、本 50

発明の典型的な剤形は、約 1 ～ 約 1, 200 mg の量の選択的サイトカイン阻害薬又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む。典型的な剤形は、約 1、2、5、10、25、50、100、200、400、800、1, 200、2, 500、5, 000、又は 10, 000 mg の量の本発明の選択的サイトカイン阻害薬又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む。特定の実施態様では、好ましい剤形は、約 400、800、又は 1, 200 mg の量の 3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3- (1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル) -プロピオンアミドを含む。典型的な剤形は、1 ～ 約 1000 mg、約 5 ～ 約 500 mg、約 10 ～ 約 350 mg、又は約 50 ～ 約 200 mg の量の第 2 の活性成分を含む。もちろん、第 2 の活性成分の具体的な量は、使用する特定の作用剤、治療又は管理する対象の MPD のタイプ、並びに患者に同時に投与する選択的サイトカイン阻害薬及びオプションの追加の活性剤の量によって異なる。

10

【0124】

経口剤形

経口投与に適した本発明の薬剤組成物は、錠剤（例えば、咀嚼錠）、カプレット、カプセル、及び液剤（例えば、矯味シロップ）などだがこれらに限定されない別々の剤形として提供することができる。このような剤形は、所定量の活性成分を含み、当業者によく知られている製薬方法によって調製することができる。一般には、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing, Easton PA (1990)を参照のこと。

20

【0125】

本発明の典型的な経口剤形は、通常の薬剤配合技法に従って密な混合物中の活性成分と少なくとも 1 つの賦形剤を組み合わせることによって調製する。賦形剤は、投与に望ましい調製物の形態に応じて広範囲の形態を取ることができる。例えば、経口液剤又はエアゾール剤形で使用するのに適した賦形剤には、水、グリコール、油、アルコール、矯味剤、防腐剤、及び着色剤が含まれるが、これらに限定されない。固体経口剤形（例えば、散剤、錠剤、カプセル、及びカプレット）で使用するのに適した賦形剤の例としては、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0126】

錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるので、最も有利な経口投与単位形態であるが、この場合固体賦形剤を使用する。望むなら、錠剤を標準的な水系又は非水系技法によりコートすることができる。このような剤形は、製薬方法のいずれかにより調製することができる。一般には、薬剤組成物及び剤形は、活性成分を液体担体、微粉化固体担体、又はその両方と均一かつ密に混合し、次いで必要なら生成物を所望の形状に造形することによって調製する。

30

【0127】

例えば、錠剤は、圧縮又は成形によって調製することができる。圧縮錠は、場合によっては賦形剤と混合して、粉末や顆粒などの自由流動性形態の活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末状化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製することができる。

40

【0128】

本発明の経口剤形で使用するすることができる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤が挙げられるが、これらに限定されない。薬剤組成物及び剤形で使用するのに適した結合剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン；ゼラチン；アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギナート、トラガカント末、ガーゴムなどの天然及び合成のゴム；セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、No. 2208、2906、2

50

910)、微結晶セルロース、及びその混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0129】

微結晶セルロースの適切な形態には、A V I C E L - P H - 1 0 1、A V I C E L - P H - 1 0 3、A V I C E L - R C - 5 8 1、A V I C E L - P H - 1 0 5 (米国ペンシルベニア州Marcus HookのFMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Salesから入手可能)として販売されている材料、及びその混合物が含まれるが、これらに限定されない。特有の結合剤は、A V I C E L - R C - 5 8 1として販売されている微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。適切な無水又は低水分の賦形剤又は添加剤には、A V I C E L - P H - 1 0 3 (登録商標)及びS t a r c h 1 5 0 0 L Mが含まれる。

10

【0130】

本明細書に開示する薬剤組成物及び剤形で使用するのに適した充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム (例えば、顆粒又は粉末)、微結晶セルロース、粉末状セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬剤組成物中の結合剤又は充填剤は、通常は薬剤組成物又は剤形の約50～約99重量パーセントとして存在する。

【0131】

崩壊剤を本発明の組成物で使用して、水性環境に曝露した場合に崩壊する錠剤を提供する。多すぎる崩壊剤を含有する錠剤は、貯蔵時に崩壊する恐れがあり、少なすぎる崩壊剤を含有する錠剤は、所望の速度で又は所望の条件下で崩壊しない恐れがある。したがって、多すぎて又は少なすぎて活性成分の放出を不利益に変更するものではない十分量の崩壊剤を使用して、本発明の固体経口剤形を形成すべきである。使用する崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて異なり、当業者には容易に識別可能である。典型的な薬剤組成物は、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、好ましくは約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

20

【0132】

本発明の薬剤組成物及び剤形で 사용할 ことができる崩壊剤には、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモ又はタピオカのデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0133】

本発明の薬剤組成物及び剤形で 사용할 ことができる潤滑剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽質鉱物油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油 (例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリル酸エチル、寒天、及びその混合物が含まれるが、これらに限定されない。追加の潤滑剤には、例えばシロイドシリカゲル (A E R O S I L 2 0 0、米国メリーランド州BaltimoreのW.R. Grace Co.によって製造)、合成シリカの凝固エアゾール (米国テキサス州PlanoのDegussa Co.によって販売)、C A B - O - S I L (米国マサチューセッツ州BostonのCabot Co.によって販売されている焼成二酸化ケイ素生成物)、及びそれらの混合物が含まれる。潤滑剤は、仮に使用される場合、通常はそれらが組み込まれる薬剤組成物又は剤形の約1重量パーセント未満の量で使用される。

40

【0134】

本発明の好ましい固体経口剤形は、選択的サイトカイン阻害薬、無水ラクトース、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及び、ゼラチンを含む。

【0135】

50

遅延放出剤形

本発明の活性成分は、当業者に周知である放出制御手段又は送達装置によって投与することができる。例としては、参照によりそれぞれが本明細書に組み込まれる米国特許第3, 845, 770号；第3, 916, 899号；第3, 536, 809号；第3, 598, 123号；並びに第4, 008, 719号、第5, 674, 533号、第5, 059, 595号、第5, 591, 767号、第5, 120, 548号、第5, 073, 543号、第5, 639, 476号、第5, 354, 556号、及び第5, 733, 566号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。例えばヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透析膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リボソーム、マイクロスフェア、又はそれらの組合せを使用するこのような剤形を使用して、1以上の活性成分の徐放又は放出制御を提供して、様々な比率の所望の放出プロファイルで提供することができる。本明細書に記載するものを含めて、本発明の活性成分と共に使用するための当業者に知られている適切な放出制御製剤は、容易に選択することができる。したがって、本発明は、放出制御に適合させた錠剤、カプセル、ゲルキャップ、及びカプレットなどに限定されないが、経口投与に適した単回用量形態を包含する。

10

20

30

【0136】

放出制御医薬製品にはすべて、薬物治療を、それらの非制御対応物により達成されるものより改善するという共通の目標がある。理想的には、薬物治療における最適に設計された放出制御調製物の使用は、最小量の薬物物質を使用して、最短時間で状態を治癒又は制御することを特徴とする。放出制御製剤の利点には、薬物活性の延長、投与頻度の低減、及び服薬遵守の向上が含まれる。さらに、放出制御製剤を使用して、作用の発現時間、又は薬物の血中濃度など他の特性に影響を及ぼすことができ、したがって副作用（例えば、有害作用）の発現に影響を及ぼすことができる。

【0137】

大半の放出制御製剤は、所望の治療効果を迅速に生じる所定量の薬物（活性成分）を最初に放出し、徐々にかつ連続的に他の量の薬物を放出して、このレベルの治療又は予防の効果を長期間にわたって維持するように設計されている。この一定レベルの薬物を体内で維持するために、薬物は、代謝され体内から排出される薬物の量に代わる速度で、剤形から放出されなければならない。活性成分の放出制御は、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的状态、又は化合物が含まれるがこれらに限定されない様々な条件で刺激することができる。

【0138】

非経口剤形

非経口剤形を、皮下、静脈内（ボラス注入法を含む）、筋肉内、及び動脈内が含まれるがこれらに限定されない様々な経路で患者に投与することができる。それらの投与は、通常は汚染物質に対する患者の自然防御を回避するので、非経口剤形は無菌であること、又は患者に投与する前に滅菌できることが好ましい。非経口剤形の例としては、注射できる状態の溶液、医薬として許容し得る注射用ビヒクルに溶解又は懸濁できる状態の乾燥生成物、注射できる状態の懸濁剤、及び乳剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0139】

本発明の非経口剤形を提供するのに使用することができる適切なビヒクルは、当業者によく知られている。例としては、注射用水USP；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースと塩化ナトリウムの注射液、並びに乳酸加リンゲル注射液などだがそれらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどだがそれらに限定されない水混和性ビヒクル；及びトウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなどだがそれらに限定されない非水性ビヒクル；が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0140】

本明細書に開示する活性成分のうちの1以上の溶解性を向上させる化合物を、本発明の

50

非経口剤形に組み込むこともできる。例えば、シクロデキストリン及びその誘導体を使用して、選択的サイトカイン阻害薬及びその誘導体の溶解性を向上させることができる。例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5, 134, 127号を参照のこと。

【0141】

局所剤形及び経粘膜剤形

本発明の局所剤形及び経粘膜剤形には、スプレー、エアゾール、溶液、乳剤、懸濁剤、又は当業者に知られている他の形が含まれるが、これらに限定されない。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16版及び18版, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); 及びIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4版, Lea & Febiger, Philadelphia (1985)を参照のこと。口腔内の粘膜組織を治療するのに適した剤形は、洗口剤又は経口ゲルとして剤形化することができる。

【0142】

適切な賦形剤（例えば、担体及び希釈剤）及び本発明に包含される局所剤形及び経粘膜剤形を提供するのに使用することができる他の材料は、薬剤技術分野の技術者に周知であり、所与の薬剤組成物又は剤形を塗布する特定の組織に応じて異なる。その事実を考慮すると、非毒性でかつ医薬として許容し得る溶液、乳剤、又はゲルを形成するのに典型的な賦形剤には、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱物油、及びその混合物が含まれるが、これらに限定されない。望むなら、保湿剤又は湿潤剤を薬剤組成物及び剤形に添加することもできる。このような追加の材料の例は、当技術分野でよく知られている。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16版及び18版, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)を参照のこと。

【0143】

1つ以上の活性成分の送達を改善するように、薬剤組成物又は剤形のpHを調整することもできる。同様に、送達を改善するように、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張度を調整することができる。送達を改善するように、ステアレートなどの化合物を薬剤組成物又は剤形に添加して、1以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変更することもできる。これに関して、ステアレートは、製剤のための脂質ビヒクルとして、乳化剤又は界面活性剤として、及び送達促進剤又は浸透促進剤として働くことができる。活性成分の様々な塩、水和物、又は溶媒和物を使用して、得られる組成物の特性をさらに調整することができる。

【0144】

キット

通常は、本発明の活性成分は、同時に又は同じ投与経路によって患者に投与しないことが好ましい。したがって、本発明は、医療従事者によって使用される場合、適切な量の活性成分を患者に投与することを単純化できるキットを包含する。

【0145】

本発明の典型的なキットは、選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、プロドラッグ、若しくは包接体の剤形を含む。本発明に包含されるキットはさらに、インターフェロン- α 、ヒドロキシウレア、アナグレリド、三酸化ヒ素、ST1571、メシル酸イマチニブ、DX-8951f、R115777、ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン、又はそれらの薬理学的活性変異体若しくは誘導体、或いはそれらの組合せなどだがこれらに限定されない追加の活性成分を含むことができる。追加の活性成分の例としては、本明細書に開示するもの（例えば、「第2の活性成分」の項）が含まれるが、これらに限定されない。

【0146】

本発明のキットはさらに、活性成分を投与するために使用される装置を含むことができる。このような装置の例としては、注射器、点滴バッグ、貼付剤、及び吸入器が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0147】

本発明のキットはさらに、移植用の細胞又は血液、及び1以上の活性成分を投与するのに使用することができる医薬として許容し得るビヒクルを含むことができる。例えば、活性成分が非経口投与のために再構成しなければならない固体の形で提供される場合、キットは、活性成分を溶解して、非経口投与に適した、粒子を含まない滅菌溶液を形成することができる適切なビヒクルの密閉容器を含むことができる。医薬として許容し得るビヒクルの例としては、注射用水USP；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースと塩化ナトリウムの注射液、及び乳酸加リンゲル注射液などだがこれらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどだがこれらに限定されない水混和性ビヒクル；及びトウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなどだがこれらに限定されない非水性ビヒクルが挙げられるが、これらに限定されない。

【実施例】

【0148】

(実施例)

下記の試験は、本発明をさらに例示するためのものであって、その範囲を限定するものではない。

【0149】

薬理及び毒性試験

ヒト被験者における選択的サイトカイン阻害薬の臨床評価を裏づけるために、一連の非臨床の薬理及び毒性試験を行う。これらの試験は、別段の注記のない限り、国際的に公認された試験設計の指針に従って、かつ研究所業務実施基準（GLP）の要件を遵守して行われる。

【0150】

サリドマイドとの活性比較を含めた、3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドの薬理的諸特性を、インビトロ試験で決定する。試験では、様々なサイトカインの産生に及ぼす3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドの効果を調べる。さらに、3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドの安全性薬理試験を、イヌにおいて実施し、さらにECGパラメータに及ぼす化合物の効果を、霊長類における3回反復投与毒性試験の一部として調べる。

【0151】

サイトカイン産生のモジュレーション

3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドによるヒトPBMC及びヒト全血のLPS-刺激に続くTNF- α 産生の阻害を、インビトロで調査する（Mullerらの論文、Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:1625-1630, 1999）。PBMC及びヒト全血のLPS-刺激に続くTNF- α 産生を阻害するための3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドのIC₅₀を測定する。

【0152】

毒性試験

麻酔下のイヌにおいて、心臓血管及び呼吸の機能に及ぼす3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドの効果を調査する。2群のビーグルイヌ（2／性別／群）を使用する。一方の群には、ビヒクルのみを3回投与し、他方の群には、3-（3，4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオ

ンアミドを3回の漸増用量（400、800、及び1,200mg/kg/日）で投与する。いずれの場合においても、少なくとも30分間の間隔をおいて頸静脈注入により、3-（3,4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミド又はビヒクルの投与量を連続的に投与する。

【0153】

3-（3,4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドによって誘導される心臓血管及び呼吸の変化は、ビヒクル対照群に比べた場合、すべての投与量においてわずかである。

【0154】

本明細書に引用された特許はすべて、参照によりその全体が組み込まれる。本明細書に記載する本発明の実施態様は、本発明の範囲から見本として抜き取ったものにすぎない。本発明の完全な範囲は、添付の特許請求の範囲を参照してよりよく理解される。

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月30日(2007.3.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む、骨髓増殖性疾患を治療又は予防用医薬組成物。

【請求項2】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグ、及び少なくとも1つの第2の活性剤を含む、骨髓増殖性疾患を治療又は予防用医薬組成物。

【請求項3】

前記第2の活性剤が、造血幹細胞の過剰産生を抑制し、或いは骨髓増殖性疾患の症状の1つ以上を軽減することができる、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記前記第2の活性剤が、サイトカイン、コルチコステロイド、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、血小板阻害剤、抗凝血薬、血栓溶解剤、抗繊維化剤、オールトランスレチノイン酸、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、多剤耐性を無効にするのに使用する作用剤、ワクチン、骨髓抑制剤、又は抗癌剤である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記第2の活性剤が、インターフェロン-α、ヒドロキシウレア、アナグレリド、ブスルファン、三酸化ヒ素、ST1571、メシル酸イマチニブ、DX-8951f、R115777、ビンクリスチン、ダウノルビシン、プレドニゾン、又はそれらの薬理学的活性変異体若しくは誘導体、或いはそれらの組合せである、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記骨髓増殖性疾患が、真性一次性多血症、原発性血小板血症、慢性骨髓性白血病、又は原因不明骨髓化生である、請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記骨髓増殖性疾患が、原発性又は続発性である、請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、3-（3,4-ジメトキシフェニル）-3-（1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル）-プロピオンアミドである、

請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純粋である、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、シクロプロパンカルボン酸 {2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メタンスルホニル-エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}-アミドである、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

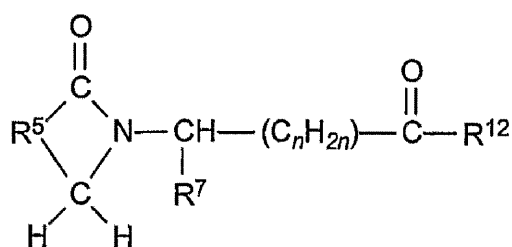
【請求項 11】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純粋である、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、式 (I) を有する：

【化 1】



(I)

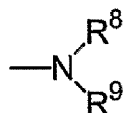
(式中、n は、1、2、又は 3 の値を有し、

R⁵ は、非置換 o-フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルキル、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される 1～4 個の置換基で置換された o-フェニレンであり；

R⁷ は、(i) フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から、それぞれその他とは独立に選択された 1 個以上の置換基で置換されているフェニル、(ii) 非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルベトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されているベンジル、(iii) ナフチル、並びに (iv) ベンジルオキシであり；

R¹² は、-OH、1～12 個の炭素原子のアルコキシ、又は

【化 2】



であり；

R^8 は、水素又は 1～10 個の炭素原子のアルキルであり；かつ

R^9 は、水素、1～10 個の炭素原子のアルキル、 —COR^{10} 、又は $\text{—SO}_2\text{R}^{10}$ であり、式中、 R^{10} は、水素、1～10 個の炭素原子のアルキル、又はフェニルである）

請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

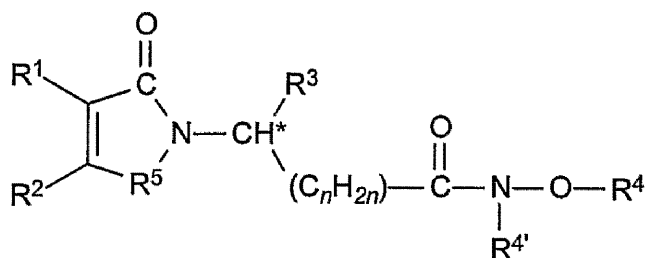
【請求項 13】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純粋である、請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記選択的サイトカイン阻害薬が式 (II) を有する：

【化 3】



(II)

(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ互いに独立である場合、水素、低級アルキルであり、或いは R^1 及び R^2 は、それぞれが結合している図示された炭素原子と一緒にになっている場合、非置換の o ーフェニレン、 o ーナフチレン、又はシクロヘキセン-1, 2-ジイル、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択された 1～4 個の置換基で置換されている o ーフェニレン、 o ーナフチレン、又はシクロヘキセン-1, 2-ジイルであり；

R^3 は、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、1～10 個の炭素原子のアルキルチオ、ベンジルオキシ、3～6 個の炭素原子のシクロアルコキシ、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ ーシクロアルキリデンメチル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ ーアルキリデンメチル、インダニルオキシ、及びハロからなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換されているフェニルであり；

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

$\text{R}^{4'}$ は、水素又は 1～6 個の炭素原子のアルキルであり；

R^5 は、 $\text{—CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—CO—}$ 、 $\text{—SO}_2\text{—}$ 、 —S— 、又は —NHCO— であり；かつ

n は、0、1、又は2の値を有する）、
請求項1又は2記載の医薬組成物。

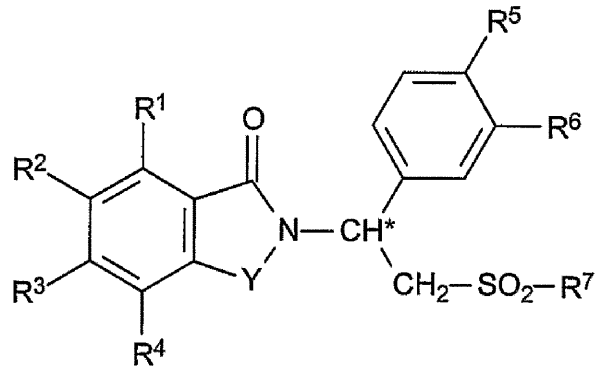
【請求項15】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純粋である、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記選択的サイトカイン阻害薬が、式(III)を有する：

【化4】



(III)

(式中、*で指定した炭素原子は、キラル中心を構成し；

Yは、C=O、CH₂、SO₂、又はCH₂C=Oであり；

R¹、R²、R³、及びR⁴はそれぞれその他とは独立に、水素、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は-NR⁸R⁹であり、或いは隣接する炭素原子上のR¹、R²、R³、及びR⁴の任意の2つは、図示されたフェニレン環と一緒に、ナフチリデンとなり；

R⁵及びR⁶はそれぞれ互いに独立に、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、シアノ、又は最高18個の炭素原子のシクロアルコキシであり；

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

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-（式中、X¹は、-O-、-S-、又は-NH-である）であり；かつ

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X²CH₂CH₂-（式中、X²は、-O-、-S-、又は-NH-である）である）

請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記選択的サイトカイン阻害薬がエナンチオマーとして純粋である、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立

体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む薬剤組成物；及び

造血幹細胞の過剰産生を逆転抑制することができる第2の活性剤を含む薬剤組成物を含むキット。

【請求項19】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む薬剤組成物；及び

臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髄を含むキット。

【請求項20】

選択的サイトカイン阻害薬、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接体、若しくはプロドラッグを含む薬剤組成物；

サイトカイン、コルチコステロイド、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、血小板阻害剤、抗凝血薬、血栓溶解剤、抗繊維化剤、オールトランスレチノイン酸、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、抗体、多剤耐性を無効にするのに使用する作用剤、ワクチン、骨髄抑制剤、又は抗癌剤である第2の活性剤を含む薬剤組成物；及び

臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髄を含むキット。

【請求項21】

前記薬剤組成物又は単回用量形態を投与するための装置をさらに含む、請求項18～20のいずれか一項記載のキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

骨髄抑制療法に対する慢性期のCMLの応答は満足を与えるものであるが、治療は対症的でしかなく、疾患は、常に致死性である。同上の参考文献。利用可能な唯一の治癒的療法は、同種骨髄移植である。同上の参考文献。この治療は、HLA一致同胞を有する60歳未満の成人に利用可能である。同上の参考文献。約60%の成人は、骨髄移植に続いて長期の無病生存期間を有する。同上の参考文献。しかし、このような治療は、ドナー源及び患者の年齢によって制限される。移植後再発したCML患者の場合、骨髄ドナーからのTリンパ球の注入を伴う免疫療法は、持続性寛解をもたらすことができる。同上の参考文献、504-5頁。寛解は通常は短期であるが、CMLの急性転化をダウノルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン（急性リンパ芽球性白血病の治療で使用される）で治療することができる。同上の参考文献、pp.505。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

選択的サイトカイン阻害薬の具体例としては、米国特許第5,605,914号及び第5,463,063号に開示される環状イミド；米国特許第5,728,844号、第5,728,845号、第5,968,945号、第6,180,644号、及び第6,518,281号のシクロアルキルアミド及びシクロアルキルニトリル；米国特許第5,801,195号、第5,736,570号、第6,046,221号、及び第6,284,780号のアリアルアミド（例えば、実施態様は、N-ベンゾイル-3-アミノ-3-（3',4'-ジメトキシフェニル）-プロパンアミドである）；米国特許第5,703,098号に開示されているイミド／アミドエーテル及びアルコール（例えば、3-フタルイミド-3-（3',4'-ジメトキシフェニル）-プロパン-1-オール）；米国特許第5

， 6 5 8 ， 9 4 0 号に開示されているスクシンイミド及びマレイミド（例えば、3-（3'， 4'， 5'6'-テトラヒドロフタルイムド）-3-（3"， 4"-ジメトキシフェニル）プロピオン酸メチル）；米国特許第6， 2 1 4， 8 5 7 号及び国際公開第9 9 / 0 6 0 4 1 号に開示されているイミド及びアミド置換アルカノヒドロキサム酸；米国特許第6， 0 1 1， 0 5 0 号及び第6， 0 2 0， 3 5 8 号に開示されている置換フェネチルスルホン；2 0 0 3 年1 2 月2 9 日出願の米国特許出願第1 0 / 7 4 8， 0 8 5 号に開示されているフルオロアルコキシ置換1， 3-ジヒドロイソインドリル化合物；米国特許第6， 4 2 9， 2 2 1 号に開示されている置換イミド（例えば、2-フタルイミド-3-（3'， 4'-ジメトキシフェニル）プロパン）；米国特許第6， 3 2 6， 3 8 8 号に開示されている置換1， 3， 4-オキサジアゾール（例えば、2-[1-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-2-（1， 3， 4-オキサジアゾール-2-イル）エチル]-5-メチルイソインドリン-1， 3-ジオン）；米国特許第5， 9 2 9， 1 1 7 号、第6， 1 3 0， 2 2 6 号、第6， 2 6 2， 1 0 1 号、及び第6， 4 7 9， 5 5 4 号に開示されている置換スチレンのシアノ及びカルボキシ誘導体（例えば、3， 3-ビス-（3， 4-ジメトキシフェニル）アクリロニトリル）；国際公開第0 1 / 3 4 6 0 6 号及び米国特許第6， 6 6 7， 3 1 6 号に開示されている、2位において α -（3， 4-二置換フェニル）アルキル基で置換され、かつ4位及び／又は5位において窒素含有基で置換されているイソインドリン-1-オン及びイソインドリン-1， 3-ジオン；並びに国際公開第0 1 / 4 5 7 0 2 号及び米国特許第6， 6 9 9， 8 9 9 号に開示されている、イミド及びアミド置換アシルヒドロキサム酸（例えば、（3-（1， 3-ジオキソイソインドリン-2-イル）-3-（3-エトキシ-4-メトキシフェニル）プロパノイルアミノ）プロパノア-ートが挙げられるが、これらに限定されない。他の選択的サイトカイン阻害薬には、参照によりその内容が本明細書にその全体で組み込まれる2 0 0 3 年3 月5 日出願の米国特許仮出願第6 0 / 4 5 2， 4 6 0 号に開示されているジフェニルエチレン化合物が含まれる。本明細書で特定された特許及び特許出願はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 3

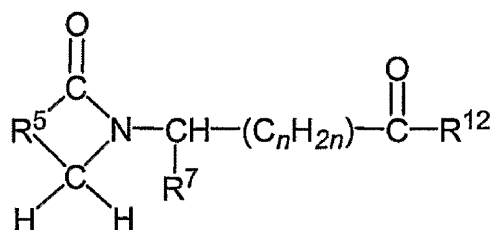
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 3】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬は、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5， 6 9 8， 5 7 9 号、第5， 8 7 7， 2 0 0 号、第6， 0 7 5， 0 4 1 号、及び第6， 2 0 0， 9 8 7 号、並びに国際公開第9 5 / 0 1 3 4 8 号に開示されている非ポリペプチド環状アミドのクラスに属する。代表的な環状アミドには、次式の化合物が含まれる：

【化1】



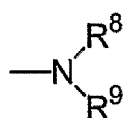
（式中、nは、1、2、又は3の値を有し；

R⁵は、非置換o-フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1

～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキル、及びハロからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基で置換されたオーフェニレンであり、

R^7 は、(i) フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から、それぞれその他とは独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、(ii) 非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルベトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、及びハロからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジル、(iii) ナフチル、並びに(iv) ベンジルオキシであり；

R^{12} は、 $-OH$ 、1～12個の炭素原子のアルコキシ、又は
【化2】



であり；

R^8 は、水素又は1～10個の炭素原子のアルキルであり；かつ

R^9 は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、 $-COR^{10}$ 、又は $-SO_2R^{10}$ であり、式中、 R^{10} は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、又はフェニルである）。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

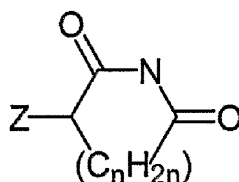
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

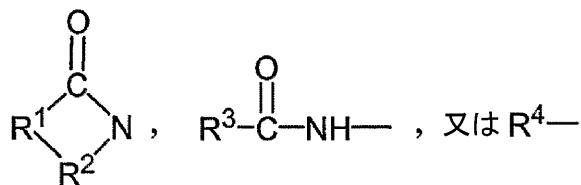
他の代表的な環状アミドには、次式の化合物が含まれる：

【化3】



(式中、Zは：

【化4】



(式中、 R^1 は、非置換である、或いはフェニルで置換された、或いはニトロ、シアノ

、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバミル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロで置換されているフェニルで置換された (i) 3, 4-ピリジン、(ii) ピロリジン、(iii) イミダゾール、(iv) ナフタレン、(v) チオフェン、又は (vi) 2～6個の炭素原子の直鎖又は分枝のアルカンの2価の残基（ただし、前記残基の2価の結合は隣接する環炭素原子上にある）であり；

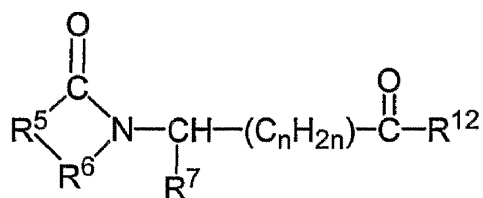
R^2 は、 $-CO-$ 又は $-SO_2-$ であり；

R^3 は、(i) ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、又はハロからそれぞれ独立に選択される1～3個の置換基で置換されているフェニル、(ii) ピリジル、(iii) ピロリル、(iv) イミダゾリル、(v) ナフチル、(vi) チエニル、(vii) キノリル、(viii) フリル、又は (ix) インドリルであり、

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

n は、1、2、又は3の値を有する）。他の代表的な環状アミドには、次式の化合物が含まれる：

【化5】



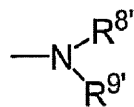
（式中、 R^5 は、(i) 非置換 o -フェニレン、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからそれぞれ独立に選択された1～4個の置換基で置換されている o -フェニレン、或いは (ii) 2価の結合が隣接する環炭素原子上にある、ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、又はチオフェンの2価の残基であり；

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

R^7 は、(i) R^6 が $-SO_2-$ である場合、水素、(ii) 1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状のアルキル、(iii) ピリジル、(iv) フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、それぞれその他とは独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、(v) 1～10個の炭素原子のアルキル、(vi) 非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジル、(vii) ナフチル、(viii) ベンジルオキシ、又は (ix) イミダゾール-4-イルメチルであり；

R^{12} は、 $-OH$ 、1～12個の炭素原子のアルコキシ、又は

【化 6】



であり；

n は、0、1、2、又は3の値を有し；

R^{8'} は、水素、又は1～10個の炭素原子のアルキルであり；かつ

R^{9'} は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、—COR¹⁰、又は—SO₂R¹⁰であり、式中、R¹⁰ は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、又はフェニルである）。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

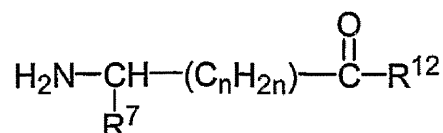
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

他の代表的なイミドには、次式の化合物が含まれる：

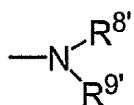
【化 7】



（式中、R⁷ は、（i）1～12個の炭素原子の直鎖、分枝、又は環状のアルキル、（ii）ピリジル、（iii）フェニル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～10個の炭素原子のアルキル、1～10個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロから、それぞれその他とは独立に選択された1個以上の置換基で置換されているフェニル、（iv）非置換ベンジル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、若しくはハロからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されているベンジル、（v）ナフチル、（vi）ベンジルオキシ、或いは（vii）イミダゾール-4-イルメチルであり；

R¹² は、—OH、1～12個の炭素原子のアルコキシ、—O—CH₂—ピリジル、—O—ベンジル；又は

【化 8】



であり；

式中、n は、0、1、2、又は3の値を有し；

R^{8'} は、水素、又は1～10個の炭素原子のアルキルであり；かつ

R^{9'} は、水素、1～10個の炭素原子のアルキル、—CH₂—ピリジル、ベンジル、—COR¹⁰、又は—SO₂R¹⁰であり、式中、R¹⁰ は、水素、1～4個の炭素原子

のアルキル、又はフェニルである)。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

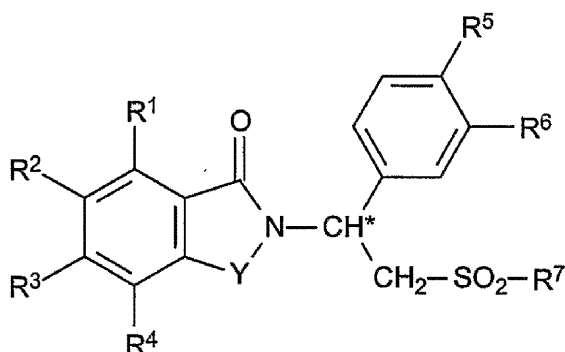
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

本発明で使用する追加の選択的サイトカイン阻害薬には、フェニル基においてオキシインドルン基で置換されている置換フェネチルスルホンが含まれる。このような化合物の例としては、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,020,358号に開示されている、下記を含むものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化10】



(式中、*で指定した炭素原子は、キラル中心を構成し；

Yは、C=O、CH₂、SO₂、又はCH₂C=Oであり、R¹、R²、R³、及びR⁴はそれぞれその他とは独立に、水素、ハロ、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、又は-NR⁸R⁹であり、或いは隣接する炭素原子上のR¹、R²、R³、及びR⁴の任意の2つは、図示されたフェニレン環と一緒に、ナフチリデンとなり；

R⁵及びR⁶はそれぞれ互いに独立に、水素、1～4個の炭素原子のアルキル、1～4個の炭素原子のアルコキシ、シアノ、又は最高18個の炭素原子のシクロアルコキシであり；

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

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-（式中、X¹は、-O-、-S-、又は-NH-である）であり；かつ

R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに独立して、水素、1～8個の炭素原子のアルキル、フェニル、又はベンジルであり、或いはR⁸及びR⁹の一方は水素であり、かつ他方は-COR¹⁰又は-SO₂R¹⁰であり、或いはR⁸及びR⁹は一緒になって、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又は-CH₂CH₂X²CH₂CH₂-（式中、X²は、-O-、-S-、又は-NH-である）である）。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

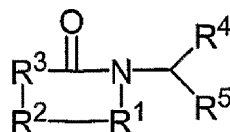
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

他の具体的な選択的サイトカイン阻害薬には、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5, 658, 940 号に開示されているスクシンイミド及びマレイミド（例えば、メチル 3-（3', 4', 5'6'-テトラヒドロフタルイムド）-3-（3', 4'-ジメトキシフェニル）プロピオナート）が含まれるが、これらに限定されない。代表的な化合物は、次式を有するものである：

【化 19】



（式中、 R^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、又は $-CO-$ であり；

R^2 及び R^3 は一緒になって、（i）非置換エチレン、又は 1～10 個の炭素原子のアルキル若しくはフェニルで置換されているエチレン、（ii）それぞれ互いに独立に、1～10 個の炭素原子のアルキル及びフェニルからなる群から選択された 2 個の置換基で置換されているビニレン、或いは（iii）5～10 個の炭素原子の 2 価の、非置換シクロアルキル、又はニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、非置換カルバモイル、若しくは 1～3 個の炭素原子のアルキルで置換されているカルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、ノルボルニル、フェニル、若しくはハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された 1 個以上の置換基で置換されているシクロアルキルであり；

R^4 は、（i）4～8 個の炭素原子の直鎖又は分枝の非置換アルキル、（ii）5～10 個の炭素原子の、非置換シクロアルキル又はビスシクロアルキル、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10 個の炭素原子の分枝、直鎖、若しくは環状のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、フェニル、又はハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された 1 個以上の置換基で置換されているシクロアルキル又はビスシクロアルキル、（iii）ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、3～10 個の炭素原子のシクロアルキル若しくはビスシクロアルキル、3～10 個の炭素原子のシクロアルコキシ若しくはビスシクロアルコキシ、フェニル、又はハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された 1 個以上の置換基で置換されているフェニル、（iv）非置換ピリジン又はピロリジン、或いはニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボエトキシ、カルボメトキシ、カルボプロポキシ、アセチル、カルバモイル、アセトキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、1～10 個の炭素原子のアルキル、1～10 個の炭素原子のアルコキシ、フェニル、若しくはハロからなる群から、その他とは独立にそれぞれ選択された 1 個以上の置換基で置換されているピリジン又はピロリジンであり；かつ

R^5 は、 $-COX$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2COX$ 、1～5 個の炭素原子のアルキル、アリール、 $-CH_2OR$ 、 $-CH_2$ アリール、又は $-CH_2OH$ である

（式中、 X は、 NH_2 、 OH 、 NHR 、又は OR^6 であり；

式中、 R は、低級アルキルであり；かつ

式中、 R^6 は、アルキル又はベンジルである））。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

本明細書では、別に記載のない限り、用語「医薬として許容し得る塩」は、用語が意味する化合物の非毒性酸及び塩基の付加塩を包含する。許容し得る非毒性酸付加塩には、当技術分野で知られている有機及び無機の酸又は塩基から誘導されるものが含まれ、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボニック酸、エナント酸などが含まれる。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

事実上酸性である化合物は、様々な医薬として許容し得る塩基と塩を形成することができる。このような酸性化合物の医薬として許容し得る塩基付加塩を調製するのに使用することができる塩基は、非毒性塩基付加塩、すなわちアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩、具体的にはカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、又はカリウムの塩などに限定されないが、薬理的に許容し得るカチオンを含有する塩を形成するものである。適切な有機塩基には、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、リジン、及びプロカインが含まれるが、これらに限定されない。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

本発明の方法、投与計画、カクテル、薬剤組成物、及び剤形、及びキットを含めて、本発明の様々な実施態様で 사용할ことができる抗癌薬の例としては、アシピシン；アクラルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；本発明のアミノグルテタン免疫調節化合物；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ピサントレン塩酸塩；ジメシル酸ビスナフィド；ピセレシン；硫酸ブレオマイシン；プレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；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；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ（COX-2阻害剤）；クロランブシル；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；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；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；ダカルバジン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；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；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマー；エピプロピジン；エピルビシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルビシン塩酸塩；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；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシウレア；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；インターロイキンII（組換

えインターロイキン I I 又は r I L 2 を含む)、インターフェロン α -2 a ; インターフェロン α -2 b ; インターフェロン α -n 1 ; インターフェロン α -n 3 ; インターフェロン β -I a ; インターフェロン γ -I b ; イプロプラチン; イリノテカン; イリノテカン塩酸塩; 酢酸ランレオチド; レトロゾール; 酢酸ロイプロリド; リアロゾール塩酸塩; ロメトレキソールナトリウム; ロムスチン; ロソキサントロン塩酸塩; マソプロコール; メイタンシン; メクロレタミン塩酸塩; 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; メツレデパ; ミチンドミド; マイトカルシン; マイトクロミン; マイトジリン; マイトマルシン; マイトマイシン; マイトスパー; ミトタン; ミトキサントロン塩酸塩; マイコフェノール酸; ノコダゾール; ノガラマイシン; オブリメルセン; 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; ピポブロマン; ピポスルファミン; ピロキサントロン塩酸塩; プリカマイシン; プロメスタン; ポルフィマーナトリウム; ポルフィロマイシン; プレドニムスチン; プロカルバジン塩酸塩; ピューロマイシン; ピューロマイシン塩酸塩; ピラゾフリン; リボプリン; 本発明のログレタン (r o g l e t t a n) 免疫調節化合物; サフィンゴール; サフィンゴール塩酸塩; セムスチン; シムトラゼン; スパルフォセートナトリウム; スパルソマイシン; スピロゲルマニウム塩酸塩; 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; スロフェスル; タリソマイシン; テコガランナトリウム; タキソテール; テガフル; テロキサントロン塩酸塩; テモポルフィン; テニポシド; 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; チオテバ; 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; ツプロゾール塩酸塩; ウラシルマスタード; ウレデパ; バプレオチド; ベルテポルフィン; 硫酸ビンブラスチン; 硫酸ビンクリスチン; ビンデシン; 硫酸ビンデシン; 硫酸ビネピジン; 硫酸ピングリシナート; 硫酸ビンレウロシン; 酒石酸ビノレルビン; 硫酸ビンロシジン; 硫酸ビンゾリジン; ボロゾール; ゼニプラチン; ジノスタチン; ゴルビシン塩酸塩が含まれるが、これらに限定されない。他の抗癌薬には、20-エピー1, 25ジヒドロキシビタミンD3; 5-エチニルウラシル; アビラテロン; アクラルビシン; アシルフルベン; アデシペノール; アドゼレシン; アルデスロイキン; A L L - T K 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; アミホスチン; アミノレブリン酸; アムルビシン; アムサクリン; アナグレリド; アナストロゾール; アン드로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; 抗背側化形態形成タンパク質-1; 抗アンドロゲン剤 (前立腺癌); 抗エストロゲン剤; アンチネオプラストン; アンチセンスオリゴヌクレオチド; グリシン酸アフイディコリン; アポトーシス遺伝子変調物質; アポトーシス調節物質; アプリン酸; アラー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 I I I 誘導体; バラノール; バチマスタット; B C R / A B L 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; β ラクタム誘導体; β -アレチン; ベタクラマイシンB; ベツリン酸; b F G F 阻害剤; ビカルタミド; ビサントレン; ビスアジリジニルスペルミン; ビスナフィド; ビストラテンA; ビセレシン; プレフラート; プロピリミン; ブドチタン; ブチオニンスルホキシミン; カルシポトリオール; カルホスチンC; カンプトテシン誘導体; カナリボックス I L - 2 ; カペシタビン; 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; C a R e s t M 3 ; C A R N 7 0 0 ; 軟骨由来阻害剤; カルゼレシン; カゼインキナーゼ阻害剤 (I C O S) ; カスタノスペルミン; セクロピンB; セトロレリックス; クロリン; 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; クラドリビン; クロミフェン類似体; クロトリマゾール; コリスマイシンA; 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; クランベシジン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 ; シクロペンタアントラキノン ; シクロプラタム ; シペマイシン ; シタラビン
オクホスファート ; 細胞溶解因子 ; シトスタチン ; ダクリキシマブ ; デシタビン ; デヒド
ロジデムニン B ; デスロレリン ; デキサメタゾン ; デキシホスファミド ; デクスラゾキサ
ン ; デクスベラパミル ; ジアジクオン ; ジデムニン B ; ジドックス ; ジエチルノルスペル
ミン ; ジヒドロ-5-アザシチジン ; 9-ジヒドロタキソール ; 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 ; デュオカルマイシン S A ; エブセレン ; エコムス
チン ; エデルホシン ; エドレコロマブ ; エフロルニチン ; エレメン ; エミテフル ; エピル
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 ; フルオロダウノルピシン塩酸
塩 ; ホルフェニメクス ; ホルメスタン ; ホストリエシン ; ホテムスチン ; ガドリニウムテ
キサフィリン ; 硝酸ガリウム ; ガロシタビン ; ガニレリックス ; ゲラチナーゼ阻害剤 ; ゲ
ムシタビン ; グルタチオン阻害剤 ; ヘプスルファム ; 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 ; イルモホシン ; イロマスタット ; 本発明の免疫調節化合物 (アゾアクリドン) ; イ
ミキモド ; 免疫賦活ペプチド ; 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 ; ヨーベングアン ; ヨードドキソル
ピシン ; 4-イボメアノール ; イロプラクト ; イルソグラジン ; イソベンガゾール ; イソ
ホモハリコンドリリン B ; イタセトロン ; ジャスプラキノリド ; カハラリド F ; 三酢酸ラメ
ラリン-N ; 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 ; 白血病抑制因子 ; 白血球 α インターフェロン ; ロイプロリド
+ エストロゲン + プロゲステロン ; ロイプロレリン ; レバミソール ; リアロゾール ; 線状
ポリアミン類似体 ; 親油性二糖類ペプチド ; 親油性白金化合物 ; リソクリナミド 7 ; ロ
バプラチン ; ロンブリシン ; ロメトレキソール ; ロニダミン ; ロソキサントロン ; ロバス
タチン ; ロキソリビン ; ルルトテカン ; ルテチウムテキサフィリン ; リソフィリン ; 細胞
溶解性ペプチド ; マイタンシン ; マンノスタチン A ; マリマスタット ; マソプロコール ;
マスピン ; マトリライシン阻害剤 ; マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤 ; メノガリル
 ; メルバロン ; メテレリン ; メチオニナーゼ ; メトクロプラミド ; M I F 阻害剤 ; ミフェ
プリストン ; ミルテホシン ; ミリモスチム ; ミスマッチ二本鎖 R N A ; ミトグアゾン ; ミ
トラクトール ; マイトマイシン類似体 ; メトナフィド ; ミトトキシン線維芽細胞増殖因子
-サボリン ; ミトキサントロン ; モファロテン ; モルグラモスチム ; モノクローナル抗体
(ヒト絨毛性ゴナドトロピン) ; モノホスホリル脂質 A + ミオバクテリウム細胞壁 s k ;
モピダモール ; 多剤耐性遺伝子阻害剤 ; 多重腫瘍抑制剤 1 をベースとする療法 ; マスター
ド抗癌剤 ; ミカペルオキシド B ; ミ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 ; ナバビン ; ナフテルピン ; ナルトグラスチム ; ネダプラチン ; ネモルピシン
 ; 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 ; 一酸化窒素変調
物質 ; ニトロキシド酸化防止剤 ; ニトルリン ; O⁶-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ندانセトロン ; オラシン ; 経
口サイトカイン誘導物質 ; 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體 ; パラウアミ
ン ; パルミトイルリゾキシシン ; パミドロロン酸 ; パナキシトリオール ; 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 ; 多硫酸ペントサンナトリウム
 ; ペントスタチン ; ペントロゾール ; ペルフルブロン ; ペルホスファミド ; ペリリルアル
コール ; フェナジノマイシン ; フェニルアセタート ; ホスファターゼ阻害剤 ; ピシバニー
ル ; ピロカルピン塩酸塩 ; 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
 ; プラスミノゲン活性化因子阻害剤 ; 白金錯体 ; 白金化合物 ; 白金-トリアミン錯体 ;
ポルフィマーナトリウム ; ポルフィロマイシン ; 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 J 2；プロテアソーム阻害剤；タンパク質 A 系免疫変調物質；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（微細藻類）；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；raf アンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ras ファルネシルタンパク質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；エチドロン酸レニウム Re 186；リゾキシニン；リボザイム；RII レチンアミド；本発明のログレタン免疫調節化合物；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノン B 1；ルボキシル；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 擬態物；セムスチン；老化由来阻害剤 1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達調節物質；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサニン；ボロカプタートナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシン D；スピロムスチン；スプレノペンチン；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；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スウェインソニン；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；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン擬態物；チマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；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；チルホスチン；UBC 阻害剤；ウベニメクス；泌尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリン B；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシニン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマーが含まれるが、これらに限定されない。好ましい抗癌薬は、MPD 患者において治療の利益が示されたもの、例えばインターフェロン-α、ヒドロキシウレア、ブスルファン、アナグレリド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、コルチコステロイドホルモン（例えば、プレドニゾン、ベクロメタゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン）、キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ワクチン、及びアンチセンスヌクレオチドである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/14001
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/40, 31/405; A01N 43/42 US CL : 514/411, 417, 300 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. : 514/411, 417, 300 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched none Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/0067953 A1 (STEIN et al.) 08 April 2004 (08.04.2004), see entire document.	1-40
X	US 2003/0176332 A1 (OLMARKER et al.) 18 September 2003 (18.09.2003), see [0118].	32
A	US 6,200,987 B1 (MULLER) 13 March 2001 (13.03.2001), see entire document.	1-40
A	US 6,214,857 B1 (MULLER et al.) 10 April 2001 (10.04.2001), see entire document.	1-40
A	WO 99/06041 A1 (CELGENE CORPORATION) 11 February 1999 (11.02.1999), see entire document.	1-40
A	US 6,020,358 A (MULLER et al.) 01 February 2000 (01.02.2000), see entire document.	1-40
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 01 November 2004 (01.11.2004)		Date of mailing of the international search report 17 NOV 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Cybille Delacroix-Muithfield Telephone No. 571-272-0951

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/14001

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

EAST: myeloproliferative disease; polycythemia rubra vera, primary thrombocythemia, myelogenous leukemia, agnogenic myeloid metaplasia, Se/CID, selective cytokine inhibitory drugs

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/14 (2006.01)		A 6 1 K 35/14		Z
A 6 1 K 35/12 (2006.01)		A 6 1 K 35/12		
A 6 1 K 35/28 (2006.01)		A 6 1 K 35/28		
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)		A 6 1 K 31/4035		

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

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC10 MA02 MA04 NA05 NA06 ZA51 ZB26 ZB27
ZC75
4C087 AA02 BB34 BB44 BB63 MA02 NA05 NA06 ZA51 ZB26 ZB27
ZC75