

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5383513号
(P5383513)

(45) 発行日 平成26年1月8日 (2014.1.8)

(24) 登録日 平成25年10月11日 (2013.10.11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 243/24 (2006.01)

C O 7 D 243/24 C S P

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 23 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-552910 (P2009-552910)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月7日 (2008.3.7)
 (65) 公表番号 特表2010-520883 (P2010-520883A)
 (43) 公表日 平成22年6月17日 (2010.6.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/056231
 (87) 国際公開番号 W02008/112553
 (87) 国際公開日 平成20年9月18日 (2008.9.18)
 審査請求日 平成23年3月3日 (2011.3.3)
 (31) 優先権主張番号 60/906,016
 (32) 優先日 平成19年3月9日 (2007.3.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506277410
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ ミシガン
 アメリカ合衆国 48109 ミシガン州
 アナーバー ヒューロン パークウェイ
 1600 セカンド フロア オフィス
 オブ テクノロジー トランスファー
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

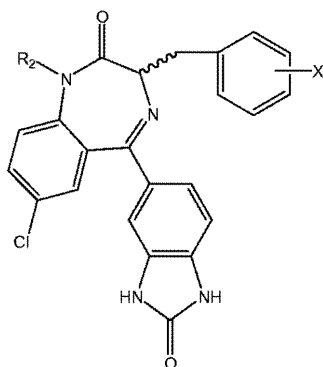
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物およびその標的に関連する組成物ならびに方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化学式：

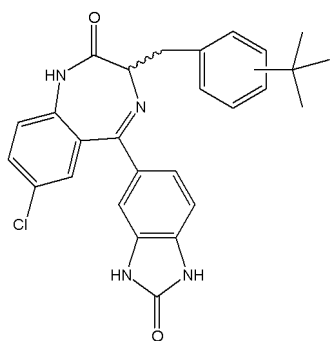


によって表される化合物であって、
 その塩を含み、

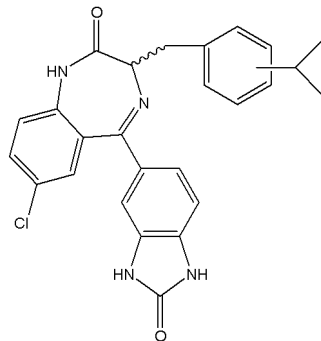
R および S 鏡像異性形態の両方、ならびにそのラセミ混合物を含み、
 式中、X は、ハロゲン、アルキル、および置換アルキルから成る群から選択され、
 式中、R₂ は、水素、および直鎖または分岐鎖アルキルから成る群から選択される、化合物。

【請求項 2】

前記化合物が、



または

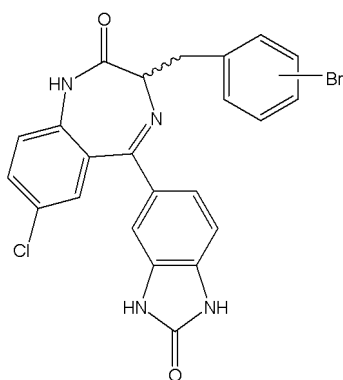


10

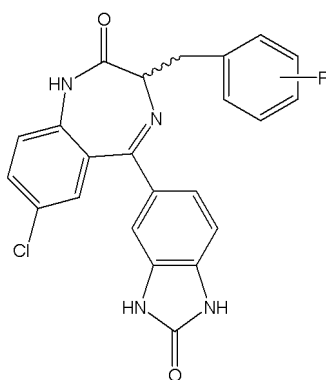
によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、



または

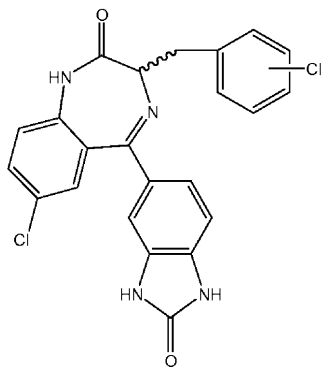


20

によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、



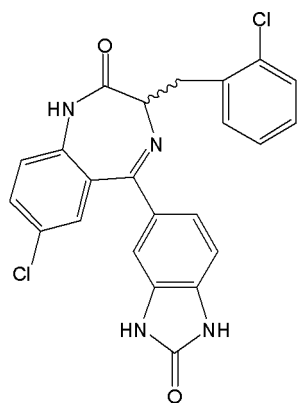
30

によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、

40

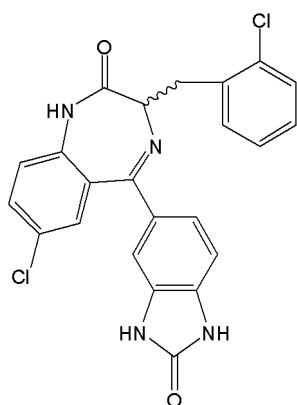


10

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、

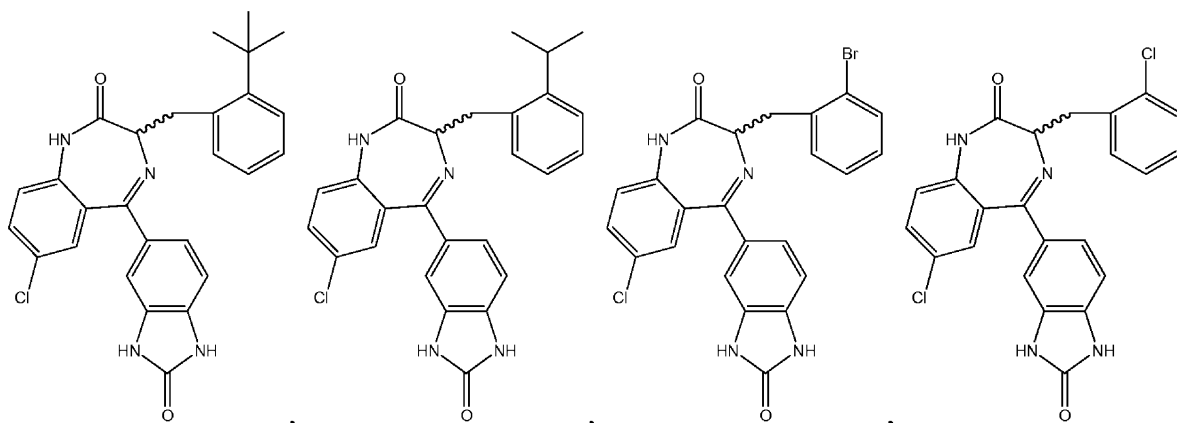


20

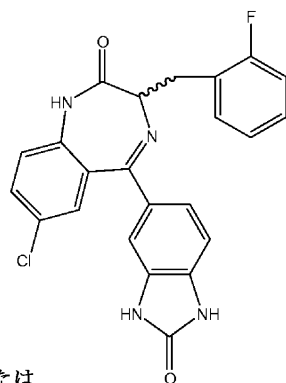
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、



30



40

または

50

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が以下の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物：

(Z) - 3 - (2 - ブロモベンジル) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン；

(Z) - 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン；

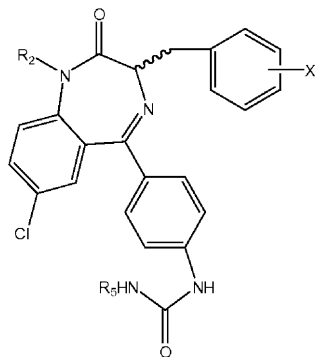
(Z) - 7 - クロロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン；

(Z) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン；

(Z) - 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン。

【請求項 9】

以下の化学式：



によって表される化合物であって、
その塩を含み、

R および S 鏡像異性形態の両方、ならびにそのラセミ混合物を含み、

式中、X は、ハロゲン、アルキル、および置換アルキルから成る群から選択され、

式中、R₂ は、水素、および直鎖または分岐鎖アルキルから成る群から選択され、

R₅ は、アルキルまたは置換アルキルである、化合物。

【請求項 10】

R₅ が、ハロゲン、アルコキシ、-NH₂、-N(H)(C₁-C₄アルキル)、または -N(C₁-C₄アルキル)₂ のうちの 1 つもしくは複数によって置換されたアルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

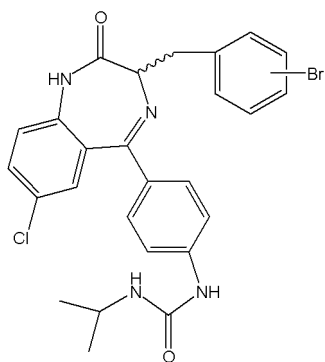
前記化合物が、

10

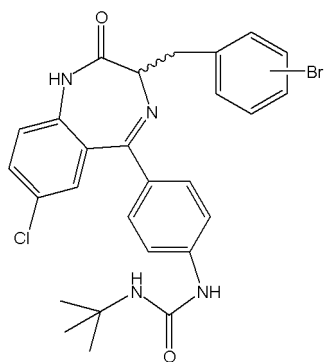
20

30

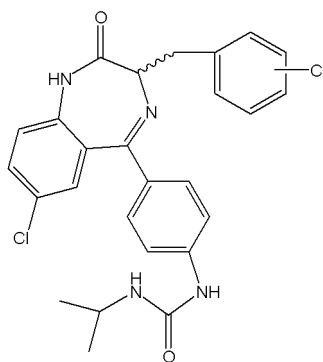
40



,

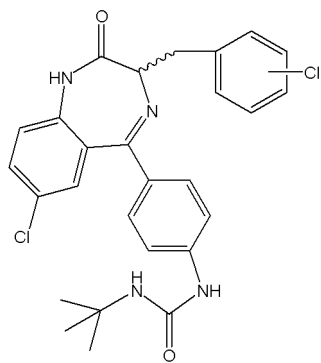


,

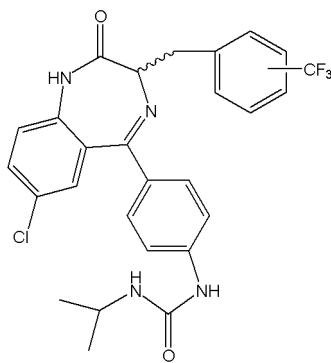


.

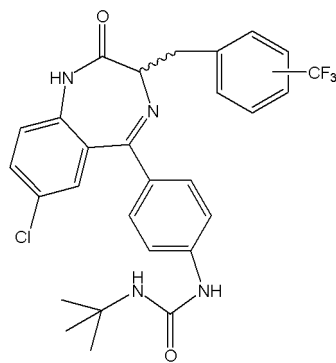
10



,

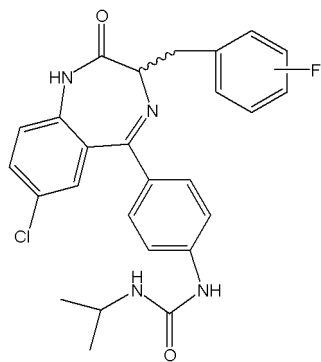


,

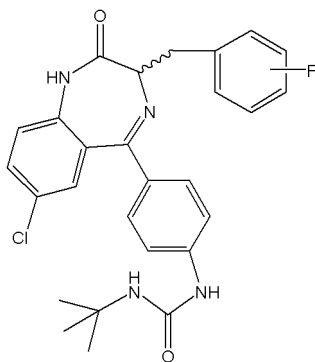


,

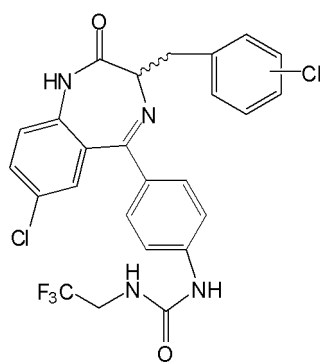
20



,



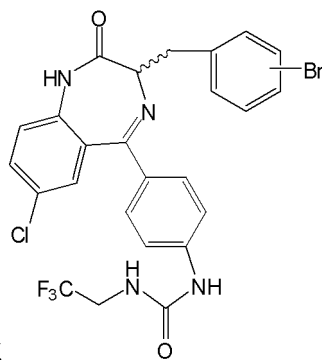
,



,

30

または

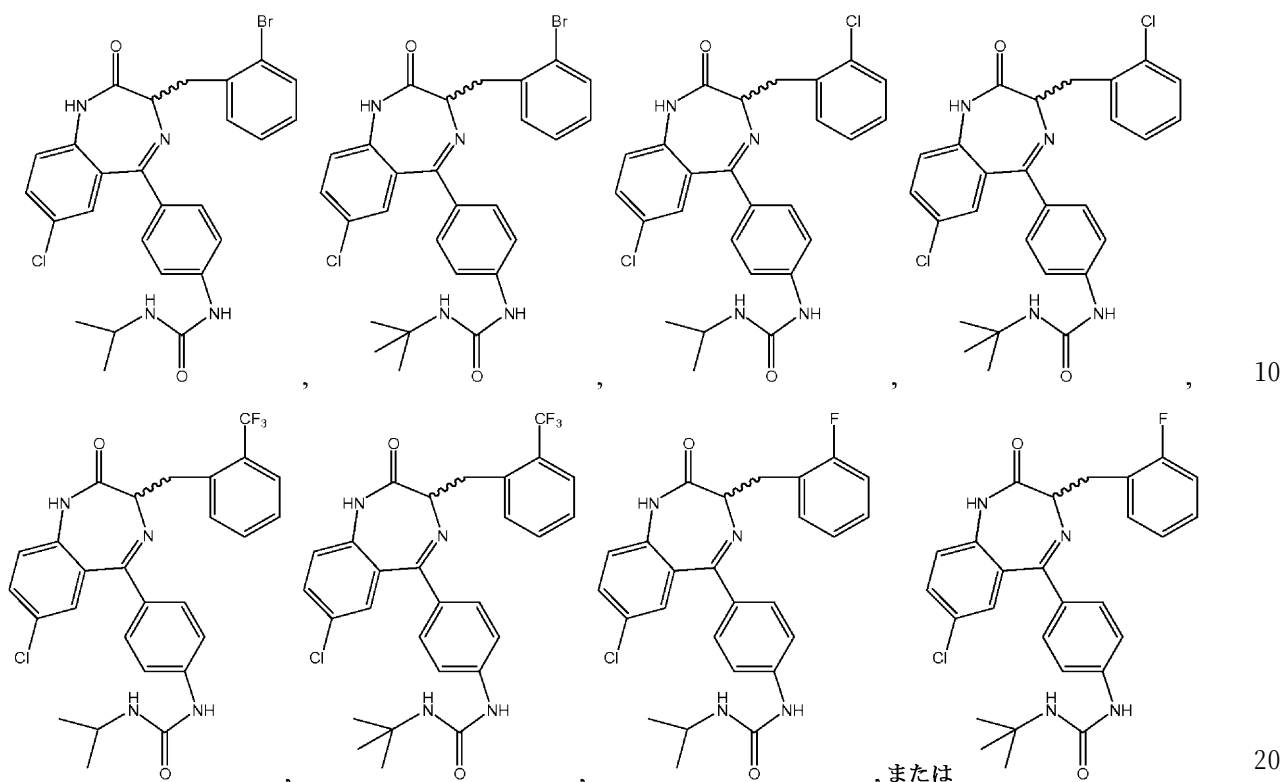


40

によって表される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物が、



である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が、以下から成る群から選択される化合物、およびその薬学的に許容される塩である、請求項 9 に記載の化合物：

(Z) - 1 - (4 - (3 - (2 - ブロモベンジル) - 7 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - イソプロピルウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 2 - オキソ - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - イソプロピルウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - イソプロピルウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - イソプロピルウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - メチルウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - (2, 2 - トリフルオロエチル) ウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - イル) フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア、

(Z) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 2, 3 -

30

40

50

ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-
-メトキシエチル)ウレア、

(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-
ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-
-エトキシエチル)ウレア、

(Z)-1-(4-(3-(2-ブromoベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-
ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-メチ
ルウレア、

(Z)-1-(4-(3-(2-ブromoベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-
ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-
-(ジメチルアミノ)エチル)ウレア、

(Z)-1-(4-(3-(2-ブromoベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-
ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-
,2,2-トリフルオロエチル)ウレア、

(Z)-1-(4-(3-(2-ブromoベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-
ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-シク
ロプロピルウレア、

(Z)-1-(4-(3-(2-ブromoベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-
ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-
-メトキシエチル)ウレア、および

(Z)-1-(4-(3-(2-ブromoベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-
ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-
-エトキシエチル)ウレア。。

【請求項14】

請求項1～13のうちのいずれか1項に記載の化合物、および薬学的に許容される担体
を含む、薬学的組成物。

【請求項15】

医学的疾患を治療するための請求項14に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

前記医学的疾患が、免疫疾患である、請求項15に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

前記免疫疾患が、移植片対宿主病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬
化症、クローン病、セリアック病、または特発性血栓性血小板減少性紫斑病である、請求
項16に記載の薬学的組成物。

【請求項18】

前記医学的疾患が、過剰増殖性疾患である、請求項15に記載の薬学的組成物。

【請求項19】

前記過剰増殖性疾患が、癌である、請求項18に記載の薬学的組成物。

【請求項20】

前記癌が、腫瘍、新生物、リンパ腫、または白血病である、請求項19に記載の薬学的
組成物。

【請求項21】

前記医学的疾患が、慢性炎症性疾患である、請求項15に記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記慢性炎症性疾患が、喘息または炎症性腸疾患である、請求項21に記載の薬学的組
成物。

【請求項23】

前記医学的疾患が、乾癬である、請求項15に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

関連する出願

本出願は、2007年3月9日に出願された米国特許仮出願第60/906,016号の優先権を主張するものであり、参照することによりその内容が本明細書に援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、新規化学化合物、それらの発見方法、およびそれらの治療用途に関する。特に、本発明は、ベンゾジアゼピン化合物、および構造的かつ機能的に関連した化合物、ならびにこのような化合物を、プログラム細胞死、自己免疫、炎症、過剰増殖、血管異常等の過程の制御不全に伴う多くの状態を治療するための治療薬として使用する方法を提供する。

10

【背景技術】

【0003】

発明の背景

多細胞生物は、細胞数の正確な管理を司っている。細胞増殖と細胞死との間のバランスが、このホメオスタシスを実現する。細胞死は、壊死を介して、またはアポトーシスとして知られる細胞の自殺という形態によって、ほぼあらゆる種類の脊椎動物細胞で起こる。アポトーシスは、共通の遺伝子的にプログラムされた細胞死の機構に参与する、様々な細胞外および細胞内のシグナルによって引き起こされる。

【0004】

20

多細胞生物は、損傷した細胞や不必要な細胞に、該生物の利益のためにそれらの細胞自体を破壊するよう指示するために、アポトーシスを使用する。したがって、アポトーシス過程を制御することは正常な発達に非常に重要である。例えば、胎児の手足の指の発達には、過剰に相互連結した組織がアポトーシスの管理下で除去される必要があり、脳内の神経シナプスの形成においてもそうである。同様に、管理されたアポトーシスは、月経開始時に子宮の内層（子宮内膜）を剥脱させることにも関与している。アポトーシスは、組織構造の変更および正常な細胞維持において重要な役割を果たす一方で、生物の健康を脅かす細胞および侵入者（例えば、ウイルス）に対する主要な防御でもある。

【0005】

30

多くの疾病が、細胞死の過程の制御異常に関連していることは驚くに当たらない。実験モデルにより、異常なアポトーシス制御と、様々な新生物、自己免疫およびウイルス性疾患の発病との間の因果関係が確立されてきた。例えば、細胞性免疫反応において、エフェクター細胞（例えば、細胞障害性Tリンパ球「CTL」）は、ウイルスに感染した細胞にアポトーシスを誘導することにより、感染細胞を破壊する。その後、生物は、それ以上エフェクター細胞の必要がなくなった時点で、アポトーシス過程にエフェクター細胞の破壊を委ねる。通常、CTLが互いの中で、またさらにはCTL自体の中でアポトーシスを誘導することにより、自己免疫が回避される。この過程における欠陥は、エリテマトーデスおよび関節リウマチのような様々な自己免疫疾患と関連している。

【0006】

40

多細胞生物はまた、損傷した核酸（例えばDNA）を有する細胞に、癌性になる前にその細胞自体を破壊するように指示するためにも、アポトーシスを使用する。発癌性ウイルスの中には、感染した（形質転換した）細胞を、正常なアポトーシス過程を中断するようにプログラムすることにより、この安全措置を打破するものもある。例えば、いくつかのヒトパピローマウイルス（HPV）は、アポトーシスプロモーターp53を不活性化させるタンパク質（E6）を産生して、アポトーシスによる形質転換細胞の除去を阻害することにより、子宮頸癌を引き起こすことに関与するとされている。同様に、単核球症およびバーキットリンパ腫の原因物質であるエプスタインバーウイルス（EBV）は、感染した細胞を、正常なアポトーシスによる異常細胞の除去を防げるタンパク質を産生するように再プログラミングすることで、癌性細胞を増殖させて生物中に広げる。

【0007】

50

さらに他のウイルスは、癌を直接的に発生させることなく、細胞のアポトーシス機構を破壊的に操作する。例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染した個体における免疫系の破壊は、感染したCD4⁺T細胞（約100,000分の1）が、未感染の姉妹細胞にアポトーシスを起こすように指示することにより進行すると考えられている。

【0008】

非ウイルス性的手段によって生じる癌の中には、アポトーシスによる破壊から逃れるための機構を発生したものもある。例えば、メラノーマ細胞は、Apaf-1をコードする遺伝子の発現を阻害することにより、アポトーシスを回避する。他の癌細胞、特に、肺癌および大腸癌細胞は、CTL媒介による異常細胞の排除の開始を阻害する、高レベルの可溶性デコイ分子を分泌する。アポトーシス機構の制御不全はまた、様々な変性状態および血管疾患に関与するとされている。

10

【0009】

アポトーシス過程およびその細胞機構の管理された制御が、多細胞生物の生存に不可欠であることは明白である。典型的には、アポトーシスを起こすように指示された細胞内で発生する生化学的変化は、規則的な順序で起こる。しかしながら、上記の通り、アポトーシスの欠陥制御により、生物に深刻な悪影響を及ぼす可能性がある。

【0010】

異常細胞（例えば癌細胞）におけるアポトーシス機構の制御を、管理および回復しようとする様々な試みが行われてきた。例えば、異常細胞が増殖する前に破壊するための細胞障害性薬剤について、多くの研究が行われてきた。したがって、細胞障害性薬剤は、ヒトおよび動物の両方の健康における広範な有用性を有し、ほぼすべての形態の癌およびエリテマトーデスや関節リウマチのような増殖性自己免疫疾患に対する、第1選択の治療法である。

20

【0011】

臨床用途において多くの細胞障害性薬剤は、DNAを損傷することにより、それらの効果を発揮する（例えば、シス-ジアミノジクロプラタニウム（cis-diaminodichloroplatinum）（II）はDNAに架橋結合し、ブレオマイシンは鎖切断を誘導する）。この核損傷の結果は、p53系のような細胞因子に認識された場合に、損傷した細胞の死滅を導くアポトーシスのカスケードを開始することである。

【0012】

しかしながら、現存する細胞障害性の化学療法剤には重大な欠点がある。例えば、既知の細胞障害性薬剤の多くは、健康な細胞と罹患細胞とをほとんど区別しない。この特異性の欠如は、有効性を制限し得る、および／または早期死亡をもたらす得る、重度の副作用を引き起こすことが多い。さらに、多くの現存する細胞障害性薬剤を長期に渡って投与することにより、さらなる投薬の有効性を低下させる、または無効にする、耐性遺伝子（例えば、bcl-2ファミリーまたは多剤耐性（MDR）タンパク質）の発現を引き起こす。細胞障害性薬剤の中には、p53および関連タンパク質への突然変異を誘発するものもある。これらの考察に基づいて、理想的な細胞障害性薬剤は、罹患細胞のみを死滅させるべきであり、化学療法耐性の影響を受けにくいものでなければならない。

30

【0013】

罹患細胞を選択的に死滅させる、またはそれらの増殖を阻止するための1つの戦略は、罹患細胞中に発現した分子を選択的に認識する薬物を開発することである。したがって、有効な細胞障害性の化学療法剤は、疾病を示す分子を認識し、罹患細胞の死亡を（例えば、直接的あるいは間接的に）誘発するであろう。いくつかの種類の癌細胞におけるマーカーは、治療抗体および小分子によって同定および標的化されているが、診断および治療用の開発のための固有の特性は、ほとんどの癌で知られていない。さらに、狼瘡のような疾病に関しては、薬剤開発のための特異的分子標的は、同定されていない。

40

【0014】

これらの過程の制御不全（例えば、ウイルス感染、増殖性自己免疫疾患、慢性炎症状態、および癌）によって特徴付けられる疾患および状態に罹患する対象においてアポトーシ

50

ス過程を制御するための、改良された組成物および方法が必要である。

【発明の概要】

【0015】

概要

本発明は、ヒトおよび動物における多くの疾病および状態の治療に使用され、研究、化合物スクリーニング、および診断的適用において使用される、新規化合物を提供する。さらに、本発明はまた、これらの新規化合物、ならびに、特定の生物学的反応を導き出す既知の化合物（例えば、特定の標的分子に結合する、および／または特定の細胞事象をもたらす、化合物）の用途も提供する。このような化合物および用途は、本願を通して記載され、多種多様な組成物および適用を表す。

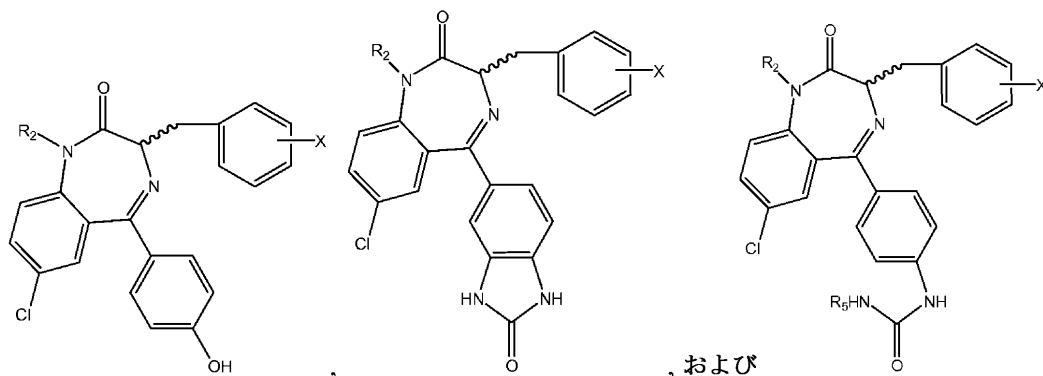
10

【0016】

ある好ましい組成物および用途を以下に記載する。本発明は、これらの特定の組成物および用途に限定されるものではない。本発明は、本願を通して記載される、多くの有用な組成物を提供する。

【0017】

ある実施形態において、本発明は、以下の化学式：



20

によって表される化合物を提供し、

その塩、エステル、およびプロドラッグを含み、

RおよびS鏡像異性形態、ならびにそのラセミ混合物の両方を含み、

式中、

30

Xは、ハロゲン（例えば、Br、Cl、F）、アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、ブチル（例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、ヘプチル、ヘキシル、オクチル、3-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、または置換アルキルであり、

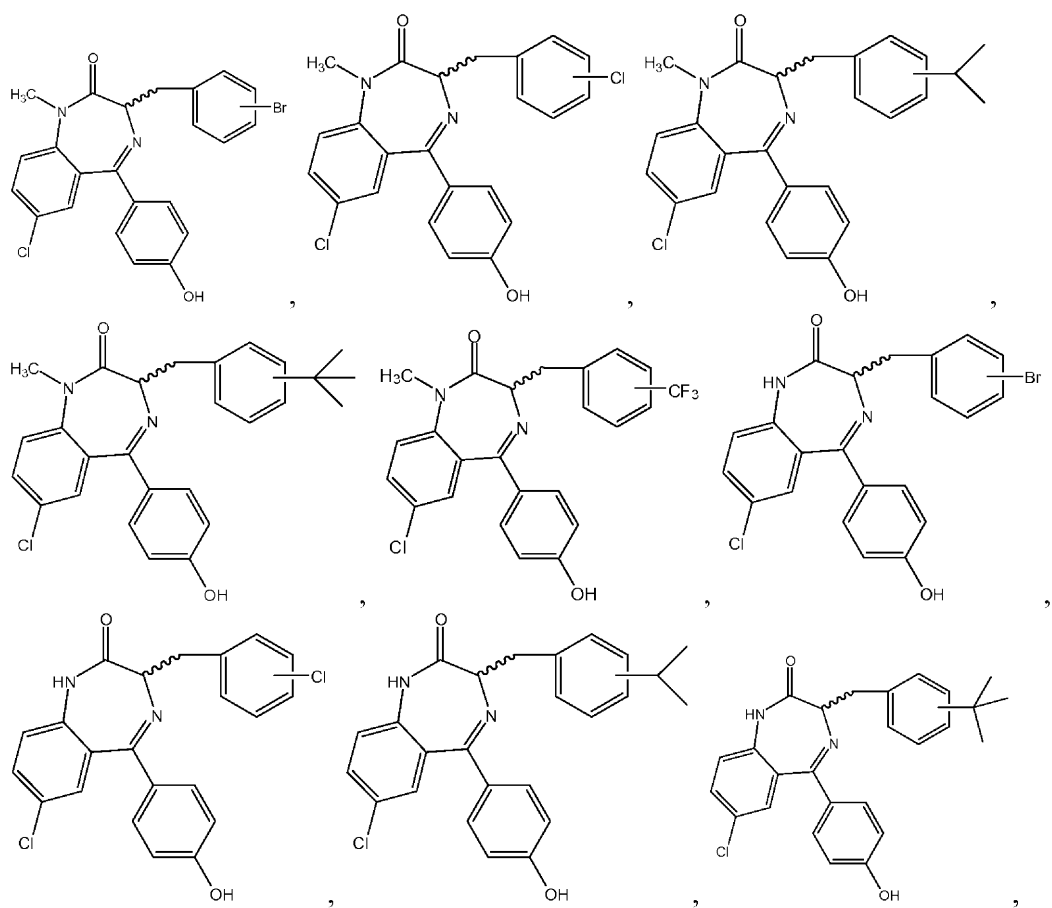
R₂は、水素または直鎖もしくは分岐鎖アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、ブチル（例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、ヘプチル、ヘキシル、オクチル、3-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）であり、

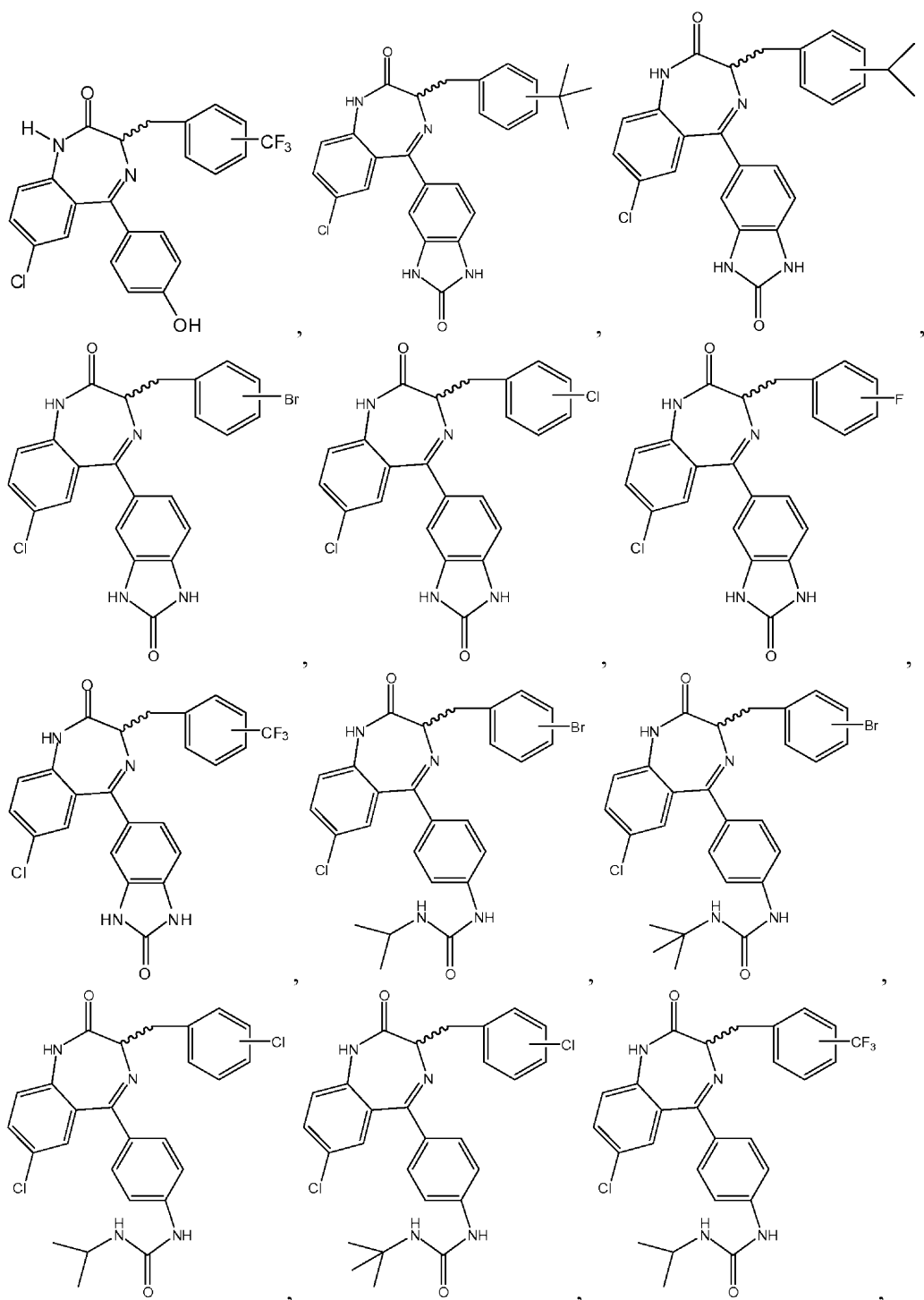
40

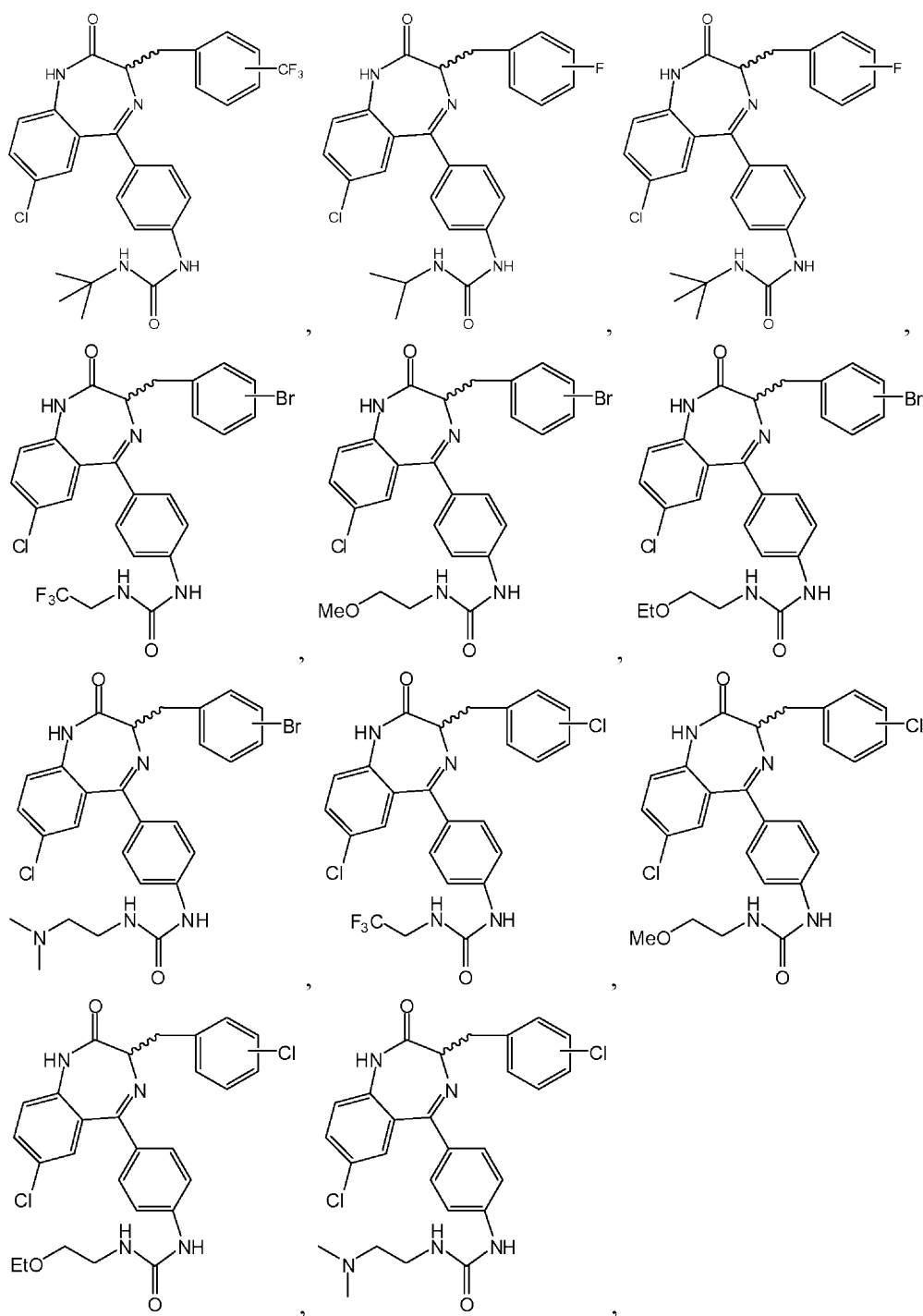
R₅は、アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、ブチル（例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、ヘプチル、ヘキシル、オクチル、3-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、または置換アルキルである。

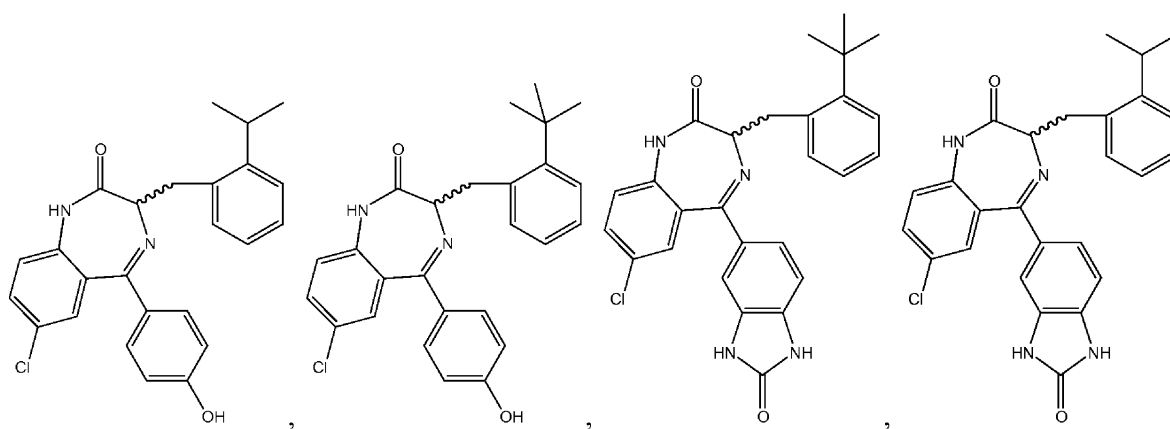
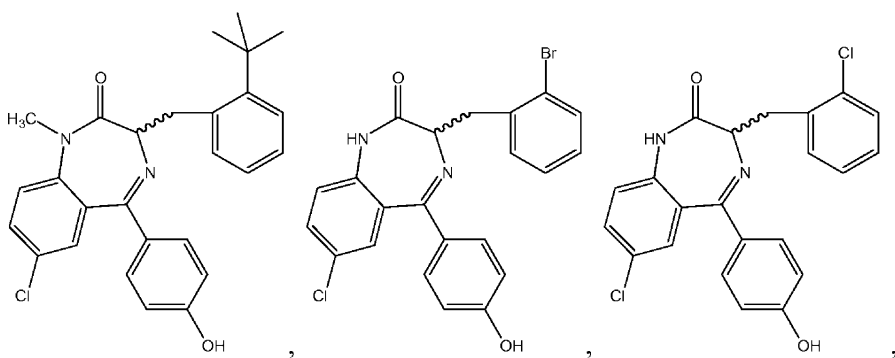
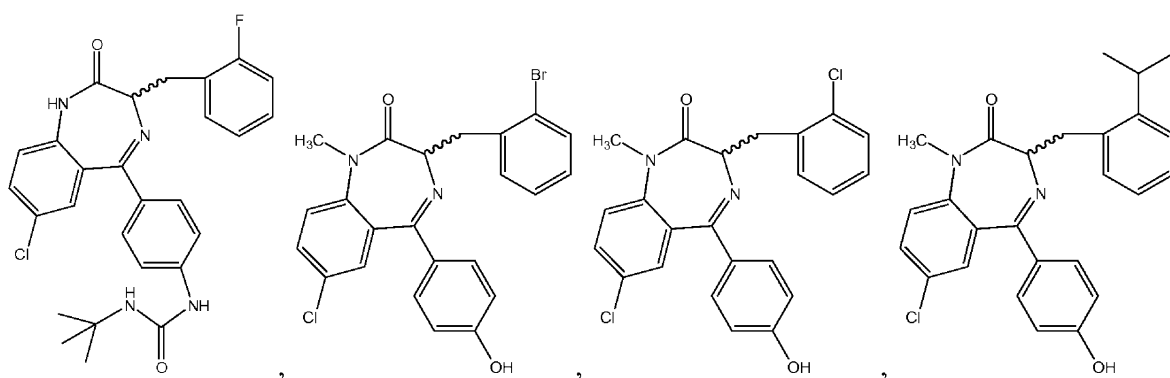
【0018】

ある実施形態において、本発明は、以下の化合物を提供する。











、および

40

50

[1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-1-メチル-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-3-(3-ブロモベンジル)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-3-(4-ブロモベンジル)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-7-クロロ-3-(3-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、および(Z)-7-クロロ-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イミダゾール5-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、(Z)-7-クロロ-1-メチル-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イミダゾール5-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、および(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-メチル-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H)-オン、ならびにその薬学的に許容される塩から選択される。

【0020】

ある実施形態において、本発明は、i) 標的細胞、およびii) 本発明の例示的な化合物（例えば、第III項-例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つを提供するステップを含む、細胞を処理するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、該処置は、標的細胞における細胞の増殖停止を誘発するステップと、標的細胞における細胞死を誘発するステップと、標的細胞における細胞アポトーシスを誘発するステップのうちの1つもしくは複数のステップを含む。いくつかの実施形態において、該標的細胞は、例えば、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）、過剰増殖性疾患、表皮過形成疾患、色素異常疾患、心臓血管の疾患、および／またはウイルス性疾患に罹患する対象におけるものである。いくつかの実施形態において、該標的細胞は、インビトロ細胞、インビボ細胞、またはエクスピボ細胞である。他の好ましい実施形態において、該標的細胞は、癌細胞である。さらに他の好ましい実施形態において、該標的細胞は、B細胞、T細胞、または顆粒球である。

【0021】

本発明は、本発明の例示的な化合物（例えば、第III項-例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つの有効量を対象に投与するステップを含む、免疫疾患を治療する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、該免疫疾患は、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、ベルジェ病またはIgA腎症、セリアック病、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、線維筋痛、移植片対宿主病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、関節リウマチ、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、白斑、および特発性血栓性血小板減少性紫斑病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0022】

本発明は、本発明の例示的な化合物（例えば、第ⅠⅠⅠ項一例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つの有効量を対象に投与するステップを含む、癌および／または癌に関連した疾患を治療する方法をさらに提供する。本発明は、特定の種類の癌（例えば、腫瘍、新生物、リンパ腫、または白血病）に限定されるものではない。いくつかの実施形態において、該組成物は、抗癌剤をさらに含む。

【0023】

いくつかの実施形態において、本発明は、オリゴマイシン感受性付与タンパク質およびミトコンドリア F_1F_0 -ATPase の F_1 サブユニットを有する標的細胞、本発明の例示的な化合物（例えば、第ⅠⅠⅠ項一例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つを含む組成物を提供するステップと、該組成物が、細胞中のスーパーオキシドレベルを増加する、または細胞ATPレベルを変更するように、オリゴマイシン感受性付与タンパク質に結合するような条件下で組成物に細胞を曝露するステップと、を含む、細胞死を制御するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、該標的細胞は、インビトロ細胞、インビボ細胞、および／またはエクスビボ細胞である。いくつかの実施形態において、該標的細胞は、癌細胞である。いくつかの実施形態において、該標的細胞は、B細胞、T細胞、および顆粒球を含む。いくつかの実施形態において、曝露するステップは、該標的細胞の細胞死の増加をもたらす。

【0024】

ある実施形態において、本発明は、薬剤溶出ステント媒質を含む組成物を提供し、該薬剤溶出ステント媒質は、本発明の例示的な化合物（例えば、第ⅠⅠⅠ項一例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つを含む薬学的組成物を含む。いくつかの実施形態において、本発明は、対象の血管を該組成物に曝露するステップを含む、血管を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、該血管は、閉塞した血管および／または心臓血管である。

【0025】

ある実施形態において、本発明は、過剰増殖上皮細胞を含む試料と、本発明の例示的な化合物（例えば、第ⅠⅠⅠ項一例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つを含む組成物を提供するステップと、該組成物を該試料に適用するステップと、を含む、過剰増殖上皮細胞を制御する方法を提供する。いくつかの実施形態において、該組成物を該試料に適用するステップは、試料内の $Erk1/2$ 活性化を減少させる。いくつかの実施形態において、該組成物を該試料に適用するステップは、試料内の角化細胞増殖を阻害する。いくつかの実施形態において、該組成物は、外用副腎皮質ホルモン剤（例えば、トリアムシノロンアセトニド0.1%クリームおよびジプロピオン酸ベタメタゾン0.05%クリーム）をさらに含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、コールタール2~10%をさらに含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、ビタミンD3類似体（例えば、カルシポトリエン）をさらに含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、角質溶解薬（例えば、アントラリン0.1~1%）をさらに含む。いくつかの実施形態において、該組成物は、局所レチノイド（例えば、トレチノインおよびタザロテン）をさらに含む。いくつかの実施形態において、該試料は、生体である。いくつかの実施形態において、該生体は、表皮過形成に罹患しているヒトである。いくつかの実施形態において、該生体は、乾癬に罹患する。

【0026】

ある実施形態において、本発明は、本発明の例示的な化合物（例えば、第ⅠⅠⅠ項一例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つ、および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、薬学的組成物を提供する。ある実施形態において、該薬学的組成物は、別の治療剤をさらに含む。

【0027】

ある実施形態において、本発明の例示的な化合物（例えば、第ⅠⅠⅠ項一例示的な化合物を参照されたい）は、 F_1F_0 -ATP加水分解酵素に関連する疾患の治療において有

10

20

30

40

50

用である。F₁F₀ATP加水分解酵素に関連する疾患の例としては、心筋梗塞症、心室肥大、冠動脈疾患、非Q波心筋梗塞、うっ血性心不全、心不整脈、不安定狭心症、慢性安定狭心症、プリンツメタル狭心症、高血圧症、間欠性跛行、末梢動脈閉塞性疾患、血栓塞栓性卒中の血栓性または血栓塞栓性症状、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、肺塞栓症、脳塞栓症、血栓形成傾向、播種性血管内凝固症候群、再狭窄、心房性細動、脳室拡張、アテローム硬化性の血管疾患、動脈硬化プラーク破裂、動脈硬化プラーク形成、移植による粥状動脈硬化、血管リモデリング粥状動脈硬化、癌、外科手術、炎症、組織感染、人工表面、心血管インターベンション、不動性、妊娠および胎児死亡、ならびに網膜症、腎障害および神経障害を含む糖尿病合併症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

ある実施形態において、本発明は、本発明の例示的な化合物（例えば、第III項一例示的な化合物を参照されたい）のうちの少なくとも1つの有効量を、このような治療を必要とする患者に投与するステップを含む、患者におけるミトコンドリアF₁F₀-ATP加水分解酵素に関連する疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、ミトコンドリアF₁F₀ATP加水分解酵素疾患としては、心筋梗塞症、心室肥大、冠動脈疾患、非Q波心筋梗塞、うっ血性心不全、心不整脈、不安定狭心症、慢性安定狭心症、プリンツメタル狭心症、高血圧症、間欠性跛行、末梢動脈閉塞性疾患、血栓塞栓性卒中の血栓性または血栓塞栓性症状、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、肺塞栓症、脳塞栓症、血栓形成傾向、播種性血管内凝固症候群、再狭窄、心房性細動、脳室拡張、アテローム硬化性の血管疾患、動脈硬化プラーク破裂、動脈硬化プラーク形成、移植による粥状動脈硬化、血管リモデリング粥状動脈硬化、癌、外科手術、炎症、組織感染、人工表面、心血管インターベンション、不動性、妊娠および胎児死亡、ならびに網膜症、腎障害および神経障害を含む糖尿病合併症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

ある実施形態において、本発明は、ATP合成酵素複合体のオリゴマイシン感受性付与タンパク質を結合可能な組成物に、罹患細胞を曝露するステップを介して疾患に罹患した細胞中でATP合成酵素複合体の活性化を阻害するステップを含む、疾患を治療する方法を提供し、該疾患としては、細菌感染症、真菌感染症、寄生生物による感染症、プリオン疾患、異常血管新生を含む疾患、血圧制御を含む疾患、および異常HDL/LDL制御を含む疾患が挙げられる。いくつかの実施形態において、該ATP合成酵素複合体は、ミトコンドリアF₁F₀-ATPase複合体である。

【0030】

ある実施形態において、本発明は、a) ミトコンドリアF₁F₀-ATPaseを含む試料、および分子モデリングソフトウェアを提供するステップと、b) 分子モデリングソフトウェアを用いて候補F₁F₀-ATPase阻害剤を同定するステップと、c) 阻害剤を試料と接触させるステップと、d) ミトコンドリアF₁F₀-ATPaseのk_{cat}/K_mを測定するステップと、e) 治療組成物として、F₁F₀-ATPase基質複合体に主に結合し、ミトコンドリアF₁F₀-ATPaseに結合した後、ミトコンドリアF₁F₀-ATPaseのk_{cat}/K_m比を変更しない、組成物を選択するステップと、を含む、治療組成物を同定する方法を提供する。いくつかの実施形態において、該方法は、f) 低毒性および免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）を治療する能力を特定するために、動物における選択された組成物を試験するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、該試料は、ミトコンドリアをさらに含む。いくつかの実施形態において、F₁F₀-ATPaseは、純粋な酵素である。いくつかの実施形態において、F₁F₀-ATPaseは、サブミトコンドリア粒子内に位置する。いくつかの実施形態において、k_{cat}/K_m比は、ATP濃度および阻害剤濃度の関数として、ATP加水分解または合成の速度を決定することにより測定される。他の好ましい実施形態において、k_{cat}/K_m比は、K_m、V_{max}、および酵素濃度から算出される。

【0031】

ある実施形態において、本発明の化合物は、通常、本発明の化合物および薬学的に許容

10

20

30

40

50

される担体を含む薬学的製剤において、それを必要とする対象、例えば、ヒトに、有効量の化合物を投与することにより、疾患を治療するために使用することができる。該化合物は、該疾患の少なくとも1つの症状を改善するために投与されなければならない。本発明の1つもしくは複数の化合物により治療可能な例示的な疾患としては、免疫疾患、過剰増殖性疾患、および慢性炎症性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。免疫疾患に関しては、該化合物は、移植片対宿主病、間接リウマチ、および全身性エリテマトーデスを治療するために使用することができる。また、該化合物は、移植手技後の組織または器官拒絶反応を軽減または排除するために使用することができる。過剰増殖性疾患に関しては、本発明の化合物は、悪性または良性のいずれかであり得る、癌を治療するために使用することができる。治療することができる例示的な癌としては、例えば、腺腫、腺癌、上皮性悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、メラノーマ、骨髄腫、非上皮性悪性腫瘍、および奇形腫が挙げられる。さらに、本発明の化合物は、膀胱および腎臓系の癌、脳腫瘍、乳癌、頸癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、直腸癌を治療するために使用することができることが企図される。慢性炎症性疾患に関しては、本発明の化合物は、喘息、乾癬、および炎症性腸疾患を治療するために使用することができる。

10

【0032】

定義

本発明の理解を容易にするために、多くの用語および語句を以下に定義する。

【0033】

本明細書で使用する「置換脂肪族」という用語は、10個未満の炭素を有するアルカンを指し、脂肪族水素原子のうちの少なくとも1つが、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、チオ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、脂環式、または置換脂環式等）により置換されている。それらの例としては、1-クロロエチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0034】

本明細書で使用する「置換アリール」という用語は、3個以下の縮合環から構成される芳香環または縮合芳香環系を指し、それらのうちの少なくとも1つは芳香族であり、環炭素上の水素原子のうちの少なくとも1つは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、チオ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、脂環式、または置換脂環式）により置換されている。それらの例としては、ヒドロキシフェニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0035】

本明細書で使用する「脂環式」という用語は、8個未満の炭素を有するシクロアルカン、または3個以下の縮合脂環式環から構成される縮合環系を指す。それらの例としては、デカリン等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

本明細書で使用する「置換脂環式」という用語は、10個未満の炭素を有するシクロアルカン、または3個以下の縮合環から構成される縮合環系を指し、脂肪族水素原子のうちの少なくとも1つが、ハロゲン、ニトロ、チオ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、脂環式、または置換脂環式）により置換されている。それらの例としては、1-クロロデカリル、ビスクローヘプタン、オクタン、およびノナン（例えば、ノンボルニル（nonbornyl））等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0037】

本明細書で使用する「複素環」という用語は、8個未満の炭素を有するシクロアルカンおよび／またはアリール環系、または3個以下の縮合環から構成される縮合環系を指し、環炭素原子のうちの少なくとも1つが、酸素、窒素、または硫黄により置換されている。それらの例としては、モノホリノ等が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0038】

本明細書で使用する「置換複素環」という用語は、8個未満の炭素有するシクロアルカンおよび／またはアリール環系、または3個以下の縮合環から構成される縮合環系を指し、環炭素原子のうちの少なくとも1つが、酸素、窒素、または硫黄により置換され、脂肪族水素原子のうちの少なくとも1つが、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、アミノ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、脂環式、または置換脂環式）により置換されている。そのような例としては、2-クロロピラニルが挙げられるが、これに限定されない。

【0039】

「アルキル」という用語は、当該技術分野において承認されており、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を指す。ある実施形態において、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格中に約8個以下の炭素原子（例えば、直鎖は $C_1 - C_8$ 、分岐鎖は $C_3 - C_8$ ）、あるいは、約4個以下の炭素原子を有する。

【0040】

「置換アルキル」という用語は、当該技術分野において承認されており、炭化水素骨格のうちの1つもしくは複数の炭素原子において、水素原子を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。このような置換基としては、例えば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分を含むことができる。好ましい実施形態において、該置換アルキルは、例えば、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 等の炭化水素骨格のうちの1つもしくは複数の炭素原子において、水素原子を置換するフッ素原子を有するアルキル部分である。

【0041】

本明細書で使用する化合物の「誘導体」という用語は、化学修飾された化合物を指し、該化学修飾は、化合物の官能基で、または芳香環上で起こる。

【0042】

本明細書で使用する「表皮過形成」という用語は、表皮組織の正常な配列における正常細胞の数が異常に増殖または増加することを指す。表皮過形成は、乾癬が挙げられるが、これに限定されない、数多くの疾患の特徴である。

【0043】

本明細書で使用する「角化細胞」という用語は、表皮の角質化された層の皮膚細胞を指す。

【0044】

本明細書で使用する「線維芽細胞」という用語は、線維性プロコラーゲン、フィブロネクチン、およびコラゲナーゼを分泌する結合組織の中胚葉に由来する常在細胞を指す。

【0045】

本明細書で使用する「色素疾患」という用語は、皮膚色素（例えば、メラニン）に関する疾患を指す。色素疾患の例としては、白皮症、黒皮症、皮膚損傷後の色素損失、および白斑のすべての形態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

本明細書で使用する「ステント」または「薬剤溶出ステント」という用語は、治療される内腔壁の部位と接触して配置された場合、フィブリンを内腔壁にも配置して内腔壁にそれを保持すると考えられる任意のデバイスを指す。これには、特に、冠動脈閉塞を治療するため、そして脾臓、頸動脈、腸骨、および膝窩の血管の切開または動脈瘤を封鎖するために、経皮的に送達されるデバイスを含むことができる。ステントはまた、フィブリンが適用される面に基礎をなす重合体もしくは金属構造要素を有することができ、またはステントは、重合体と混在したフィブリンの複合体であり得る。例えば、米国特許第4,886,062号（参照することにより本明細書に組み込む）に開示されたもの等の変形可能な金属ワイヤは、上記のように1度以上のコートにおいてフィブリンでコーティングするか（すなわち、フィブリン溶液およびフィブリノゲン凝固タンパク質の溶液を適用による、金属骨格上でのフィブリンの重合）、または囲んでいるフィブリンの被膜等の付着されたフィブリンプリフォームを提供することができる。その後、ステントおよびフィブリンは、バルーンカテーテルの遠位端にあるバルーン上に設置され、従来の経皮的手段を用いて（例えば、血管形成手技において）、治療されるべき制限部位または閉鎖部位に送達され、バルーンを膨張させることによりこれを拡張させて体内管腔と接触することができる。その後、カテーテルを引き込み、本発明のフィブリンステントを治療部位にて適所に残すことができる。したがって、ステントは、治療部位の内腔のための支持構造と、内腔壁にてフィブリンの安全な配置を支える構造の両方を提供し得る。一般に、薬剤溶出ステントは、ステント実施部位にて特定の薬剤を能動的に放出することを可能にする。

10

【0047】

20

本明細書で使用する「カテーテル」という用語は、一般に体腔または血管に入るために使用されるチューブを指す。

【0048】

本明細書で使用する「弁」または「血管」という用語は、哺乳動物内の、いかなる内腔をも指す。例としては、動脈、静脈、毛細管、および生物学的内腔が挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書で使用する「再狭窄」という用語は、狭くなっているいかなる弁をも指す。例としては、動脈の狭窄した部分を開く努力により、例えば、動脈のバルーン拡張、切除、アテローム切除術、または動脈のレーザー治療等により生じるその動脈に対する外傷後の末梢または冠動脈の再閉鎖が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0050】

本明細書で使用する「血管形成術」または「バルーン療法」または「バルーン血管形成術」または「経皮的冠動脈形成術」とは、血管を大きくし、これにより血流を改善するためのバルーンカテーテルの使用を含む、血管疾患を治療する方法を指す。

【0051】

本明細書で使用する「心臓カテーテル法」または「冠状血管造影図」とは、カテーテル法を使用して、冠状動脈疾患を診断するために使用される試験を指す。このような手順は、例えば、カテーテルを経て冠動脈に造影剤を注入すること、狭窄した、または遮断された動脈の可視化を可能にすることを含み得る。

40

【0052】

本明細書で使用する「対象」という用語は、本発明の方法を用いて治療される生物を指す。このような生物は、好ましくは、哺乳類（例えば、マウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ等）が挙げられるが、これらに限定されず、最も好ましくは、ヒトが挙げられる。本発明の文脈において、「対象」という用語は、概して、アポトーシス過程の制御異常によって特徴付けられる状態に対して治療を受ける予定の、または治療を受けた（例えば、本発明の化合物および任意選択的に他の1つもしくは複数の薬剤を投与）個体を指す。

【0053】

本明細書で使用する「抗癌剤」または「通常の抗癌剤」という用語は、癌の治療におい

50

て使用される、任意の化学療法用化合物、放射線療法、または外科的介入を指す。

【0054】

本明細書で使用する「宿主細胞」という用語は、インビトロまたはインビボに配置された、任意の真核細胞または原核細胞（例えば、哺乳類細胞、鳥類細胞、両生類細胞、植物細胞、魚類細胞、および昆虫細胞）を指す。

【0055】

本明細書で使用する「細胞培養物」という用語は、任意のインビトロ細胞培養物を指す。この用語に含まれるものは、連続する細胞株（例えば、不死化表現型を持つ）、初代細胞培養物、有限増殖細胞株（例えば、形質転換されない細胞）、ならびに卵母細胞および胚を含む体外において維持された他の細胞集団である。

10

【0056】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物および方法の「標的細胞」は、リンパ系細胞または癌細胞を指すものが挙げられるが、これらに限定されない。リンパ系細胞としては、B細胞、T細胞、および顆粒球が挙げられる。顆粒球としては、好酸球およびマクロファージが挙げられる。いくつかの実施形態において、標的細胞は、患者の生検標本から得られた連続的に培養された細胞、または連続的に培養されていない細胞である。

【0057】

癌細胞としては、腫瘍細胞、新生細胞、悪性細胞、転移細胞、および過形成細胞が挙げられる。新生細胞は、良性または悪性であり得る。新生細胞が浸潤または転移しない場合は、これらは良性である。悪性細胞は、浸潤および／または転移することができるものである。過形成は、構造または機能の著しい変化を伴わない、組織または器官内の細胞の病的蓄積である。

20

【0058】

特定の一実施形態において、標的細胞は、病的成長または増殖を示す。本明細書で使用する「病的に増殖するまたは成長する細胞」という用語は、正常な増殖の通常制限により支配されない、動物において増殖する細胞の局在化された集団を指す。

【0059】

本明細書で使用する「活性化されていない標的細胞」という用語は、G₀相である細胞または刺激が適用されない細胞のいずれかを指す。

【0060】

本明細書で使用する「活性化された標的リンパ系細胞」という用語は、シグナル伝達カスケードを引き起こすように、適切な刺激によりプライミングされたリンパ系細胞、あるいはG₀相でないリンパ系細胞を指す。活性化されたリンパ系細胞は、増殖し、活性化が誘導した細胞死を受けるか、もしくは1つもしくは複数の細胞毒、サイトカイン、ならびに細胞型を特徴付ける他の関連した膜会合タンパク質（例えば、CD8⁺またはCD4⁺）を産生し得る。これらは、特定の抗原をその表面に提示している任意の標的細胞を認識および結合し、引き続きそのエフェクター分子を放出することも可能である。

30

【0061】

本明細書で使用する「活性化された癌細胞」という用語は、シグナル伝達を引き起こすように、適当な刺激によりプライミングされた癌細胞を指す。活性化された癌細胞は、G₀相であってもなくてもよい。

40

【0062】

活性化剤は、標的細胞との相互作用時に、シグナル伝達カスケードをもたらす刺激である。活性化刺激の例としては、小分子、放射エネルギー、および細胞活性化する細胞表面受容体に結合する分子が挙げられるが、これらに限定されない。活性化刺激により誘導された反応は、とりわけ、細胞内Ca²⁺、スーパーオキシド、もしくはヒドロキシルラジカルレベル、キナーゼもしくはホスファターゼのような酵素の活性、または細胞のエネルギー状態により、特徴付けることができる。癌細胞に関しては、活性化剤はまた、形質転換癌遺伝子も含む。

【0063】

50

ある態様において、活性化剤は、細胞表面活性化受容体に結合する任意の薬剤である。これらは、T細胞受容体リガンド、B細胞活性化因子（「BAFF」）、TNF、Fasリガンド（FasL）、CD40リガンド、増殖誘導リガンド（「APRIL」）、サイトカイン、ケモカイン、ホルモン、アミノ酸（例えば、グルタミン酸）、ステロイド、B細胞受容体リガンド、ガンマ線照射、UV照射、細胞ストレスを増強する薬剤もしくは状態、または細胞表面活性化受容体を特異的に認識および結合する抗体（例えば、抗CD4、抗CD8、抗CD20、抗TACI、抗BCMA、抗TNF受容体、抗CD40、抗CD3、抗CD28、抗B220、抗CD38、抗CD19、および抗CD21）から成る群から選択することができる。BCMAは、B細胞成熟抗原受容体であり、TACIは、膜貫通アクチベーターおよびCAML相互作用子である（Gross, A. et al. (2000)、Laabi, Y. et al. (1992)、およびMadry, C. et al. (1998)）。抗体は、モノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体、またはその混合物を含む。

10

【0064】

T細胞リガンドの例としては、MHC分子に結合するペプチド、ペプチドMHC複合体、またはT細胞受容体の成分を認識する抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

B細胞リガンドの例としては、B細胞受容体の成分に結合する、または認識する分子または抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0066】

細胞表面活性化受容体に結合する試薬の例としては、これらの受容体またはそれらに対して生じた抗体（例えば、抗CD20）の天然リガンドが挙げられるが、これらに限定されない。RITUXIN（Genentech, Inc., San Francisco, CA）は、市販の抗CD20キメラ化モノクローナル抗体である。

【0067】

細胞ストレスを増強する薬剤または条件の例としては、熱、照射、酸化ストレス、または増殖因子離脱（withdrawal）等が挙げられる。増殖因子の例としては、血清、IL-2、血小板由来増殖因子（「PDGF」）等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

本明細書で使用する「有効量」という用語は、有益な、または所望の結果をもたらすために十分な化合物（例えば、本発明の化合物）の量を指す。有効量は、1回以上の投与、塗布、または用量で投与されてもよく、特定の製剤または投与経路に限定されること、および限定されることを意図していない。

30

【0069】

本明細書で使用する「細胞死の過程の制御異常」という用語は、細胞が壊死またはアポトーシスのいずれかを経て細胞死する能力（例えば、素因）における、いかなる逸脱をも指す。細胞死の制御異常は、例えば、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）（例えば、全身性エリテマトーデス、間接リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、シェーングレン症候群等）、慢性炎症状態（例えば、乾癬、喘息、およびクローン病）、過剰増殖性疾患（例えば、腫瘍、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫等）、ウイルス感染症（例えば、ヘルペス、パピローマ、HIV）、ならびに変型性関節症およびアテローム動脈硬化症等の他の状態のような、様々な状態に関連するか、または状態により誘導される。

40

【0070】

制御異常がウイルス感染により誘発される、またはウイルス感染を伴う場合、制御異常が発生する、または認められる時点では、ウイルス感染が検出可能な場合もあり、検出不可能である場合もあることに注目するべきである。つまり、ウイルスにより誘導された制御異常は、ウイルス感染の症状が消失した後でも発生する可能性があるということである。

【0071】

50

本明細書で使用する「過剰増殖性疾患」という用語は、動物において増殖細胞の局在化された集団が、正常な増殖の通常の制限により支配されない、いかなる状態をも指す。過剰増殖性疾患の例としては、腫瘍、新生物、リンパ腫等が挙げられる。新生物は、浸潤または転移しない場合は良性であり、これらのうちいずれかが起こる場合には悪性であると言われる。転移細胞または転移組織とは、細胞が周辺の身体構造を浸潤および破壊できることを意味する。過形成は、構造または機能が著しく変化することなく、組織または器官における細胞数の増加を伴う細胞増殖の一形態である。化生は、ある種類の完全に分化した細胞が、別の種類の分化した細胞を置換する、管理された細胞成長の一形態である。化生は、上皮細胞または結合組織細胞において発生し得る。典型的な化生は、若干無秩序に化生した上皮が関与する。過剰増殖性疾患は、骨髄腫、膀胱癌、および腎癌等の癌を含む。

10

【0072】

活性化されたリンパ系細胞の病的増殖により、免疫疾患（例えば、自己免疫疾患）または慢性炎症性状態を生じることが多い。本明細書で使用する「自己免疫疾患」という用語は、生物体が生物体の自身の分子、細胞、もしくは組織を認識する抗体または免疫細胞を産生する任意の状態を指す。自己免疫疾患の非限定の例としては、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、ベルジェ病またはIgA腎症、セリアック病、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、線維筋痛、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、関節リウマチ、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、白斑等が挙げられる。移植片対宿主病は、移植された組織や器官等（例えば、骨髄、固形臓器、皮膚等）に対する免疫反応によって生じ得る。

20

【0073】

本明細書で用いられる「慢性炎症状態」という用語は、生物の免疫細胞が活性化された状態を指す。このような状態は、病的続発症を伴う難治性の炎症性の反応を特徴とする。この状態は、単核細胞の浸潤、線維芽細胞および微小血管の増殖、増大した結合組織、ならびに組織の破壊を特徴とする。慢性炎症疾患の例としては、クローン病、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、多発性硬化症、および喘息が挙げられるが、これらに限定されない。関節リウマチおよび全身性エリテマトーデス等の免疫疾患も、慢性炎症状態をもたらす可能性がある。

30

【0074】

本明細書で使用する「併用投与」という用語は、少なくとも2つの薬剤（例えば、本発明の化合物）または療法を対象に投与することを指す。いくつかの実施形態において、2つ以上の薬剤／療法の併用投与は同時である。他の実施形態において、第1の薬剤／療法は、第2の薬剤／療法よりも前に投与される。当業者は、使用される様々な薬剤／療法の投与の製剤および／または経路は異なり得ることを理解する。併用投与に適切な用量は、当業者により容易に決定することができる。いくつかの実施形態において、薬剤／療法が併用投与される場合、それぞれの薬剤／療法は、それらの単独投与に適したものよりも低い用量で投与される。したがって、併用投与は、薬剤／療法の併用投与が、潜在的に有害であることが推測される（例えば、毒性）薬剤の必要用量を低下させる実施形態において、特に望ましい。

40

【0075】

本明細書で使用する「毒性」という用語は、毒物投与前の同じ細胞または組織と比較して、細胞または組織にとって任意の不利な、または有害な作用を指す。

【0076】

本明細書で使用する「薬学的組成物」という用語は、インビボ、インビボまたはエクスキボにおける診断的または治療的用途に特に適した組成物を作成する、活性薬剤の、不活性または活性の担体との組み合わせを指す。

【0077】

本明細書で使用する「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝食塩水、水

50

、エマルション（例えば、油／水または水／油エマルション等）、および様々な種類の湿潤剤のような、任意の標準的薬学的担体を指す。組成物はまた、安定剤および保存剤を含むこともできる。担体の例としては、安定剤およびアジュバントである（例えば、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]を参照されたい）。

【0078】

本明細書で使用する「薬学的に許容される塩」という用語は、対象への投与時に、本発明の化合物、またはそれらの活性代謝物もしくは残基を提供することが可能である、本発明の化合物の任意の薬学的に許容される塩（例えば、酸または塩基）を指す。当業者に公知であるように、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基から得られ得る。酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられるが、これらに限定されない。それら自身は薬学的に許容されないシュウ酸のような他の酸は、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際に、中間体として有用な塩の調製に利用してもよい。

【0079】

塩基の例としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、水酸化物、アンモニア、およびWがC₁-4アルキル等である化学式NW₄⁺の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0080】

塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、プロピオン酸シクロペンタン(cyclopentanepropionate)、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロフォスフェート、ヘミ硫酸塩、ヘプタノアート、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホナート、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、プロピオン酸フェニル、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアナート、トシラート、ウンデカン塩等が挙げられるが、これらに限定されない。塩の他の例としては、Na⁺、NH₄⁺、およびNW₄⁺（WはC₁-4アルキル基である）等の適した陽イオンを有する本発明の化合物の陰イオンが挙げられる。

【0081】

治療用途では、本発明の化合物の塩は薬学的に許容されるものであると企図される。しかしながら、薬学的に許容できない酸および塩基の塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製において、使用することができる。

【0082】

本明細書に記載のある化合物は、特定の幾何学的または立体異性体で存在し得る。本発明は、シスおよびトランス異性体、R-およびS-光学異性体、ジアステレオマー、(d)-異性体、(l)-異性体およびそれらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、これらすべての化合物が本発明の範囲内に収まることを企図している。さらなる不斉炭素原子は、アルキル基等の置換基に存在し得る。これらすべての異性体、ならびにその混合物が、本発明に包含されることを意図している。特に、本明細書に示される包括的化学構造は、不斉炭素原子および／または不斉炭素原子を包含し得る包括的化学構造上の置換基を包含し得る。包括的化学構造は、光学異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を含む、すべての立体異性体の化合物を含む。

【0083】

例えば、本発明の化合物の特定の光学異性体が望ましい場合、不斉合成により、またはキラル補助基を用いて派生により調製され得、得られるジアステレオマー混合物は、分離され、補助基は分割されて、純粋な所望の光学異性体を供給する。あるいは、分子が、アミノ等の塩基官能基、またはカルボキシル等の酸官能基を含む場合には、ジアステレオマー塩は、適切な光学活性された酸または塩基で形成され得、その後、ジアステレオマーの分解、ひいては、当技術分野において公知の分別結晶またはクロマトグラフ法、次いで純粋な光学異性体の回復により形成され得る。

【0084】

本明細書で使用する「固相支持体」または「固形支持体」という用語は、当業者が入手できおよび公知の多くの支持体を指す最も広範な意味において使用される。固相支持体としては、シリカゲル、樹脂、誘導化されたプラスチックフィルム、ガラスビーズ、綿、プラスチックビーズ、アルミナゲル等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する「固形支持体」はまた、合成抗原を提示するマトリックス、細胞、リポソーム等も含む。適した固相支持体は、所望の最終用途および様々なプロトコルに対する適性に基づいて選択され得る。例えば、ペプチド合成に関しては、固相支持体は、ポリスチレン（例えば、Bachem社、Peninsula Laboratories社等から入手できるPAM樹脂）、POLYHIPE樹脂（Aminotech社、Canadaから入手）、ポリアミド樹脂（Peninsula Laboratories社から入手）、ポリエチレングリコールとグラフト重合したポリスチレン樹脂（TENTAGEL、Rapp Polymere社、Tubingen, Germany）、またはポリジメチルアクリルアミド樹脂（Milligen/Biosearch社、Californiaから入手）等の樹脂を指し得る。

【0085】

本明細書で使用する「病原体」という用語は、宿主に病態（例えば、感染症、癌等）を引き起こす生物学的因子を指す。「病原体」としては、ウイルス、細菌、古細菌、真菌、原生動物、マイコプラズマ、プリオン、および寄生生物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0086】

「細菌」という用語は、原核動物界のすべての門を含む、すべての原核生物を指す。この用語は、マイコプラズマ、クラミジア、アクチノミセス、ストレプトマイセス、およびリケッチアを含む細菌であると見なされるすべての微生物を包含することが意図されている。球菌、桿菌、スピロヘータ、スフェロプラスト、プロトプラスト等を含む細菌のすべての形が、この定義の中に含まれる。グラム陰性またはグラム陽性である原核生物も、この用語内に含まれる。「グラム陰性」および「グラム陽性」とは、当技術分野において公知のグラム染色法による染色パターンを指す（例えば、Finegold and Martin, Diagnostic Microbiology, 6th Ed., CV Mosby St. Louis, pp. 13-15 [1982]を参照されたい）。「グラム陽性細菌」とは、グラム染色で使用する一次色素（primary dye）を保持する細菌であり、顕微鏡下で暗青色から紫色に染色した細胞を生じる。「グラム陰性細菌」とは、グラム染色で使用する一次色素を保持しないが、対比染色される細菌である。したがって、グラム陰性細菌は赤色に見える。

【0087】

本明細書で使用する「微生物」という用語は、細菌、古細菌、真菌、原生動物、マイコプラズマ、および寄生生物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明は、これに含まれる多くの微生物が対象に対して病原性であり得ることを意図している。

【0088】

本明細書で使用する「真菌」という用語は、二相性真菌を含む、かびおよび酵母のような真核生物に関して使用される。

【0089】

本明細書で使用する「ウイルス」という用語は、ある種の例外はあるが、光学顕微鏡で

は認められず、独立した代謝を欠いており、生存宿主細胞においてのみ複製することができるような、微小な感染性因子を指す。個々の粒子（すなわち、ビリオン）は、典型的には、核酸およびタンパク質の殻または外皮から成り、一部のビリオンは、脂質含有膜も有する。「ウイルス」という用語は、動物、植物、ファージ、および他のウイルスを含む、すべてのウイルス型を包含する。

【0090】

本明細書で使用する「試料」という用語は、その最も広範な意味で使用される。アポトーシス機能の制御異常を特徴とする状態を示すと思われる試料は、細胞、組織、または体液、細胞から単離された染色体（例えば、中期染色体の塗沫（spread））、（溶液中の、またはサザンブロット解析用のような固体支持体へ結合した）ゲノムDNA、（溶液中の、またはノーザンブロット解析用のような固体支持体へ結合した）RNA、（溶液中の、または固体支持体へ結合した）cDNA等を含み得る。タンパク質を含有すると思われる試料は、細胞、組織の一部、1つもしくは複数のタンパク質を含有する抽出物等を含み得る。

【0091】

本明細書で使用する「精製された」または「精製する」という用語は、試料から望ましくない成分を除去することを指す。本明細書で使用する「実質的に精製された」という用語は、それらが通常伴う他の成分を、少なくとも60%含まない、好ましくは75%含まない、そして最も好ましくは90%含まない分子を指す。

【0092】

本明細書で使用する「抗原結合タンパク質」という用語は、特異抗原に結合するタンパク質を指す。「抗原結合タンパク質」としては、ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、単鎖およびヒト化された抗体を含む免疫グロブリン、Fab断片、F(ab')₂断片、およびFab発現ライブラリーが挙げられるが、これらに限定されない。ポリクローナル抗体の産生に関して、当技術分野において周知の様々な手技を使用する。抗体の産生に関しては、ウサギ、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギ等が挙げられるが、これらに限定されない、様々な宿主動物を、所望のエピトープに対応するペプチドの注射により免疫処理することができる。好ましい実施形態において、該ペプチドは、免疫原性担体（例えば、ジフテリア毒、ウシ血清アルブミン（BSA）、またはキーホールリンペットヘモシアニン [KLH]）に複合される。フロイント（完全および不完全）、水酸化アルミニウムのような鉱物ゲル、リゾレシチンのような界面活性剤表面、プルロニックポリオール（pluronic polyol）、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノール、およびBCG（カルメットゲラン桿菌）、およびコリネバクテリウムパルブム（Corynebacterium parvum）のような可能性のある有用なヒトアジュバントが挙げられるが、これらに限定されない、様々なアジュバントを使用し、宿主種に応じて免疫反応を増強する。

【0093】

モノクローナル抗体の調製に関しては、培養物中の連続細胞株により抗体分子産生を提供する任意の技術を使用し得る（例えば、HarlowおよびLane、Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NYを参照されたい）。これらは、当初KohlerおよびMilsteinにより開発されたハイブリドーマ技術（Kohler and Milstein, Nature, 256: 495-497 [1975]）に加え、トリオーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術（例えば、Kozbor et al., Immunol. Today, 4: 72 [1983]）を参照されたい）、ならびにヒトモノクローナル抗体を産生するためのEBVハイブリドーマ技術（Cole et al., in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96 [1985]）を参照されたい）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

本発明に従い、単鎖抗体の産生について説明された技術（米国特許第4,946,778号、参照することにより、本明細書に組み込む）を、所望の特異的単鎖抗体を産生するために適合させることができる。本発明の追加の実施形態は、所望の特異性を伴うモノクローナルFab断片の迅速かつ容易な同定を可能にするために、Fab発現ライブラリーの構築に関する当技術分野において周知の技術を利用する（Huse et al., Science, 246:1275-1281 [1989]）。

【0095】

本明細書で使用する「非特異的結合」および「バックグラウンド結合」とは、抗体およびタンパク質またはペプチドの相互作用に関して使用する場合、特定の構造の存在により左右されない相互作用（すなわち、抗体は、エピトープ等の特定の構造ではなく、一般的タンパク質に結合する）を指す。

10

【0096】

本明細書で使用する「調節する」という用語は、化合物（例えば、本発明の化合物）の活性が、細胞成長、増殖、アポトーシス等が挙げられるが、これらに限定されない、細胞機能の態様に影響を与える（例えば、促進または抑制する）ことを指す。

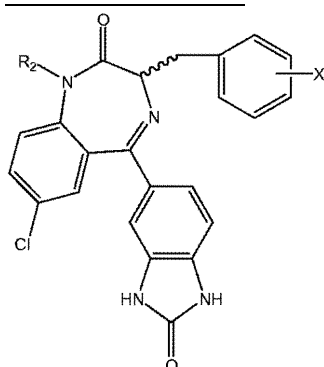
【0097】

本明細書で使用する「試験化合物」という用語は、疾病、疾患、不調、もしくは身体機能の障害を治療または予防するために使用することができる、またあるいは、試料の生理学的状態または細胞状態（例えば、細胞または組織におけるアポトーシスの制御異常のレベル）を変更するために使用することができる、任意の化学物質、医薬品、薬剤等を指す。試験化合物は、既知の治療化合物と、潜在的な治療化合物との両方を含む。本発明のスクリーニング法を使用して、試験化合物が治療薬となるべきかを決定することができる。「既知の治療化合物」とは、このような治療または予防において効果的であると示された（例えば、動物治験を通して、またはヒトに対する以前の投与経験から）治療化合物を指す。いくつかの実施形態において、「試験化合物」は、細胞内のアポトーシスを調節する薬剤である。

20

[請求項1001]

以下の化学式：



30

によって表される化合物であって、

40

その塩、エステル、およびプロドラッグを含み、

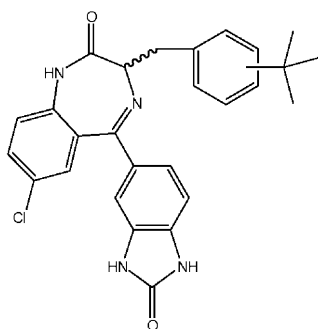
RおよびS鏡像異性形態の両方、ならびにそのラセミ混合物を含み、

式中、Xは、ハロゲン、アルキル、および置換アルキルから成る群から選択され、

式中、R₂は、水素、および直鎖または分岐鎖アルキルから成る群から選択される、化合物。

[請求項1002]

前記化合物が、

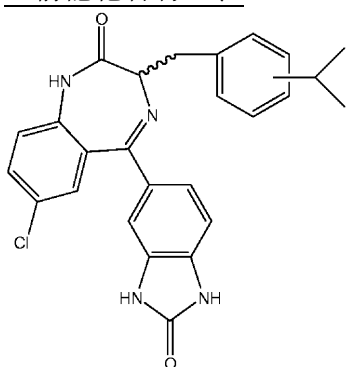


によって表される、請求項1001に記載の化合物。

10

[請求項1003]

前記化合物が、

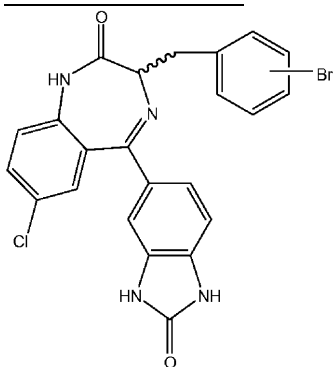


20

によって表される、請求項1001に記載の化合物。

[請求項1004]

前記化合物が、

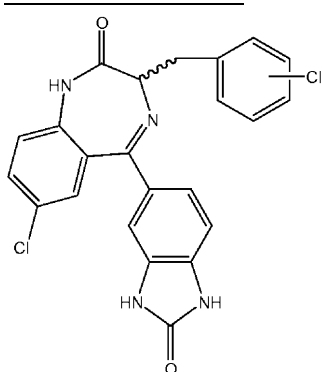


30

によって表される、請求項1001に記載の化合物。

[請求項1005]

前記化合物が、



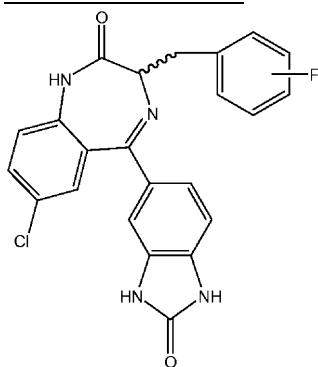
40

によって表される、請求項1001に記載の化合物。

[請求項1006]

50

前記化合物が、

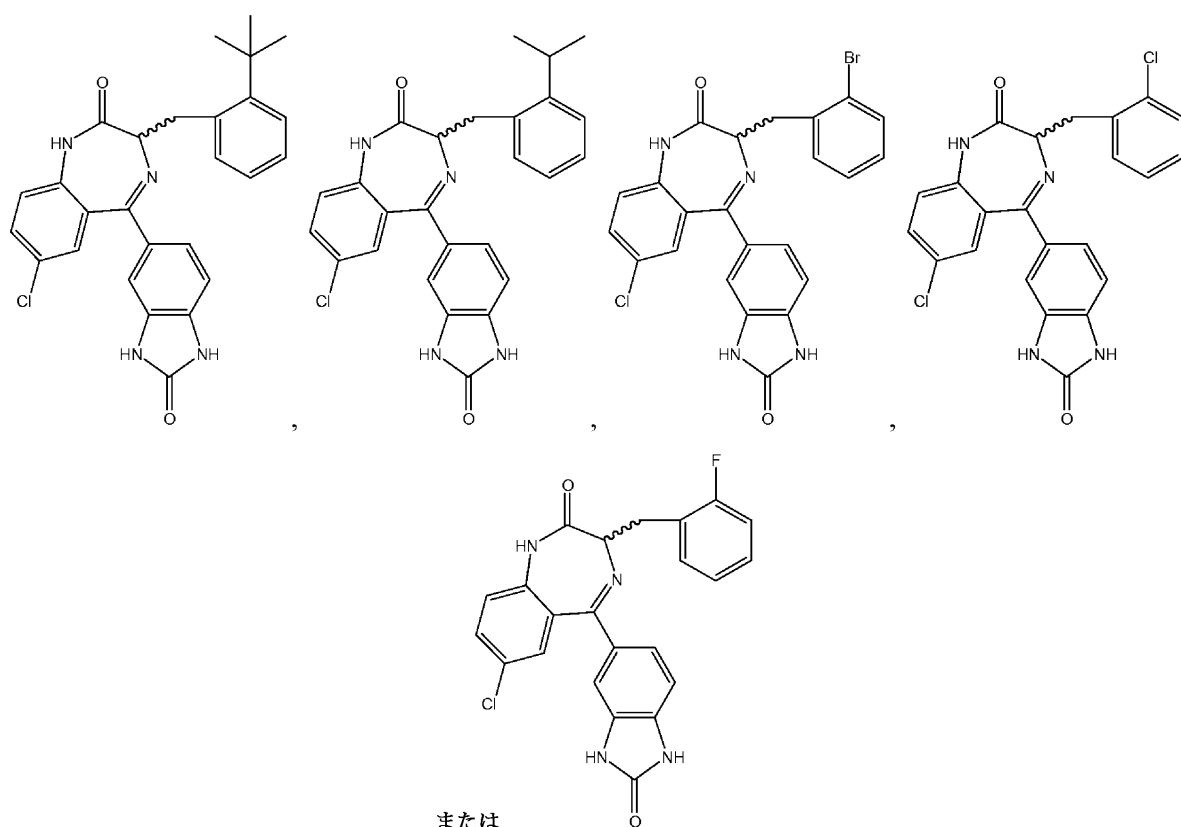


10

によって表される、請求項1001に記載の化合物。

[請求項1007]

前記化合物が、



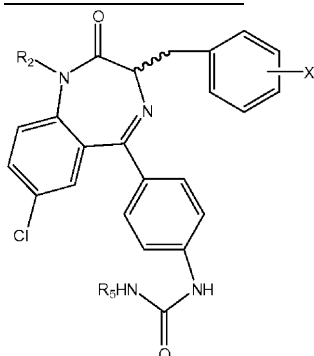
20

30

である、請求項1001に記載の化合物。

[請求項1008]

以下の化学式：



40

によって表される化合物であって、

50

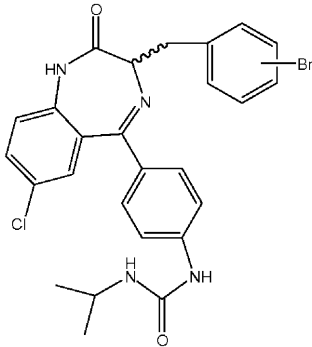
その塩、エステル、およびプロドラッグを含み、
 RおよびS鏡像異性形態の両方、ならびにそのラセミ混合物を含み、
 式中、Xは、ハロゲン、アルキル、および置換アルキルから成る群から選択され、
 式中、R₂は、水素、および直鎖または分岐鎖アルキルから成る群から選択され、
 R₅は、アルキルまたは置換アルキルである、化合物。

[請求項1009]

R₅が、ハロゲン、アルコキシ、-NH₂、-N(H)(C₁-C₄アルキル)、または-N(C₁-C₄アルキル)₂のうちの1つもしくは複数によって置換されたアルキルである、
 請求項1008に記載の化合物。

[請求項1010]

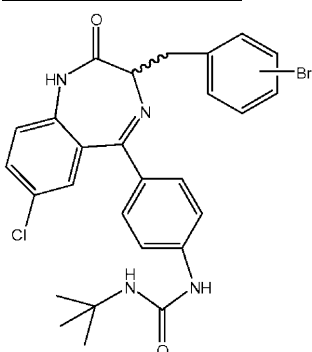
前記化合物が、



によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1011]

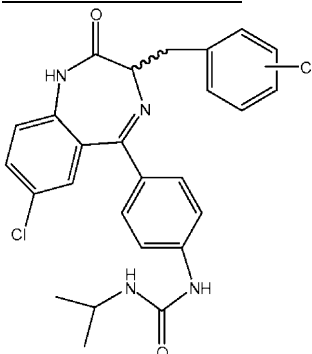
前記化合物が、



によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1012]

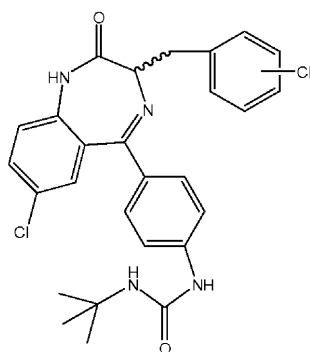
前記化合物が、



によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1013]

前記化合物が、

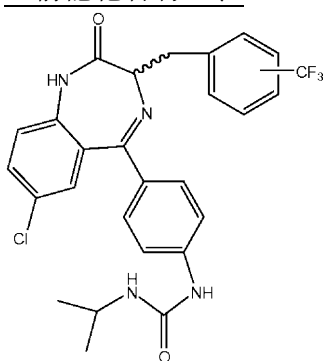


によって表される、請求項1008に記載の化合物。

10

[請求項1014]

前記化合物が、

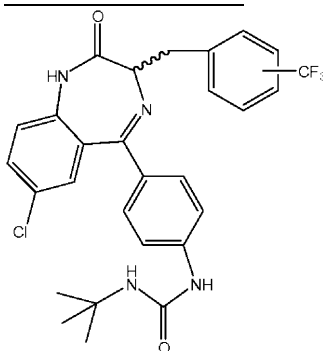


20

によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1015]

前記化合物が、

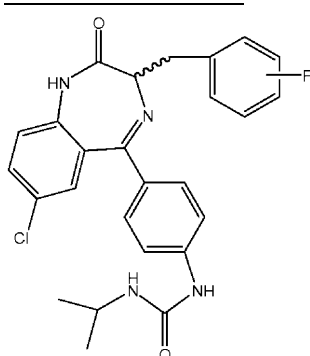


30

によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1016]

前記化合物が、

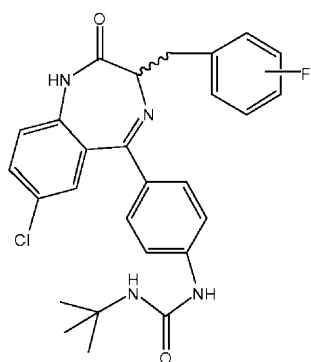


40

によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1017]

前記化合物が、

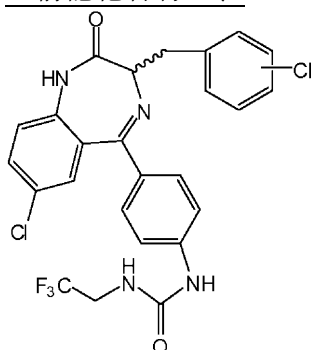


10

によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1018]

前記化合物が、

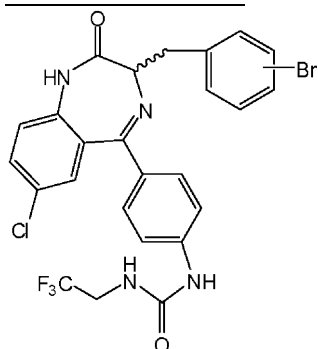


20

によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1019]

前記化合物が、

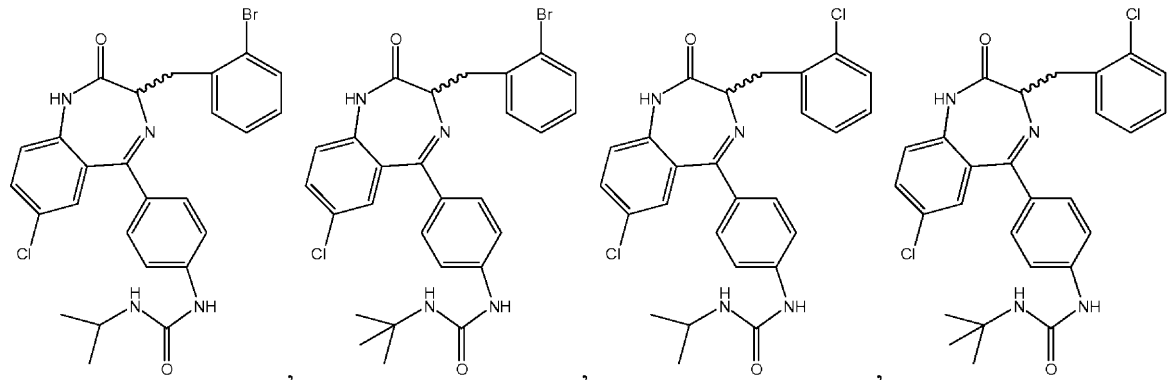


30

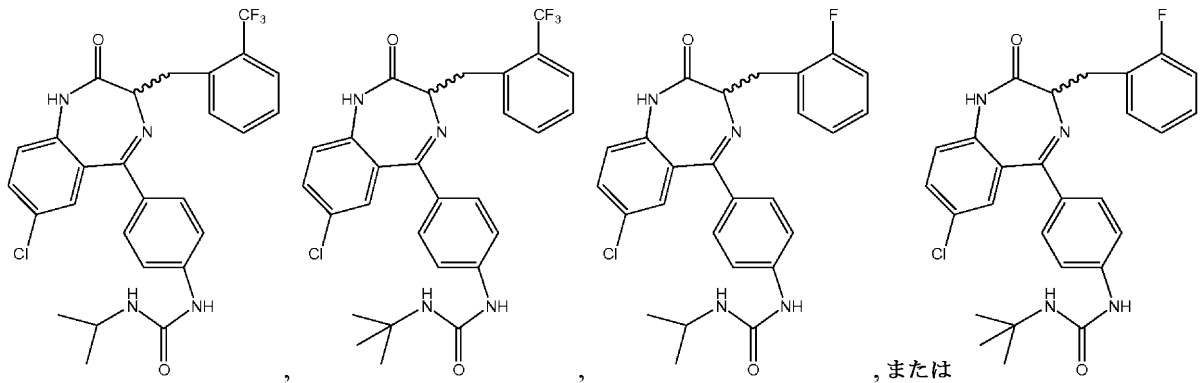
によって表される、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1020]

前記化合物が、



10

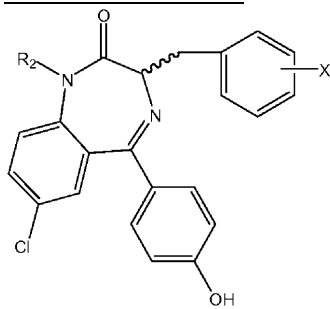


20

である、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1021]

以下の化学式：



30

によって表される化合物であって、

その塩、エステル、およびプロドラッグを含み、

RおよびS鏡像異性形態の両方、ならびにそのラセミ混合物を含み、

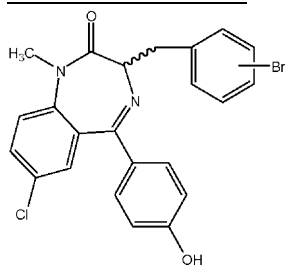
式中、Xは、ハロゲン、アルキル、および置換アルキルから成る群から選択され、

式中、R₂は、水素、および直鎖または分岐鎖アルキルから成る群から選択される、化合物。

[請求項1022]

前記化合物が、

40

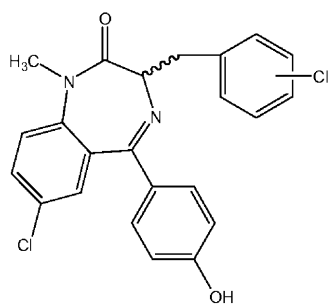


によって表される、請求項1021に記載の化合物。

[請求項1023]

前記化合物が、

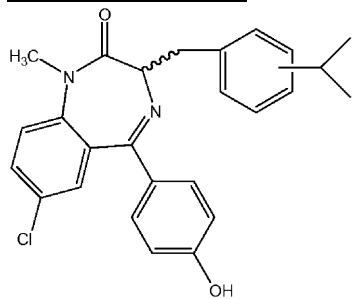
50



によって表される、請求項1021に記載の化合物。

[請求項1024]

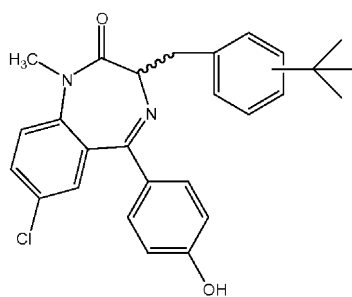
前記化合物が、



によって表される、請求項1021に記載の化合物。

[請求項1025]

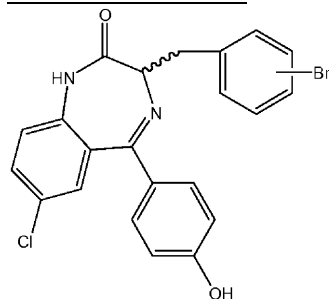
前記化合物が、



によって表される、請求項1021に記載の化合物。

[請求項1026]

前記化合物が、



によって表される、請求項1021に記載の化合物。

[請求項1027]

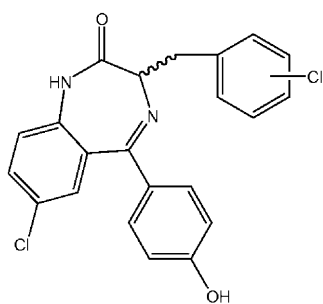
前記化合物が、

10

20

30

40

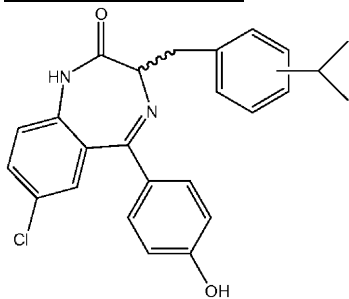


によって表される、請求項1021に記載の化合物。

[請求項1028]

10

前記化合物が、

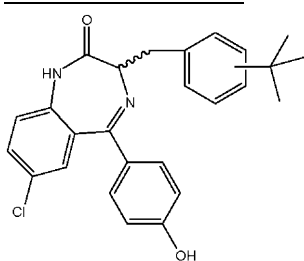


によって表される、請求項1021に記載の化合物。

20

[請求項1029]

前記化合物が、

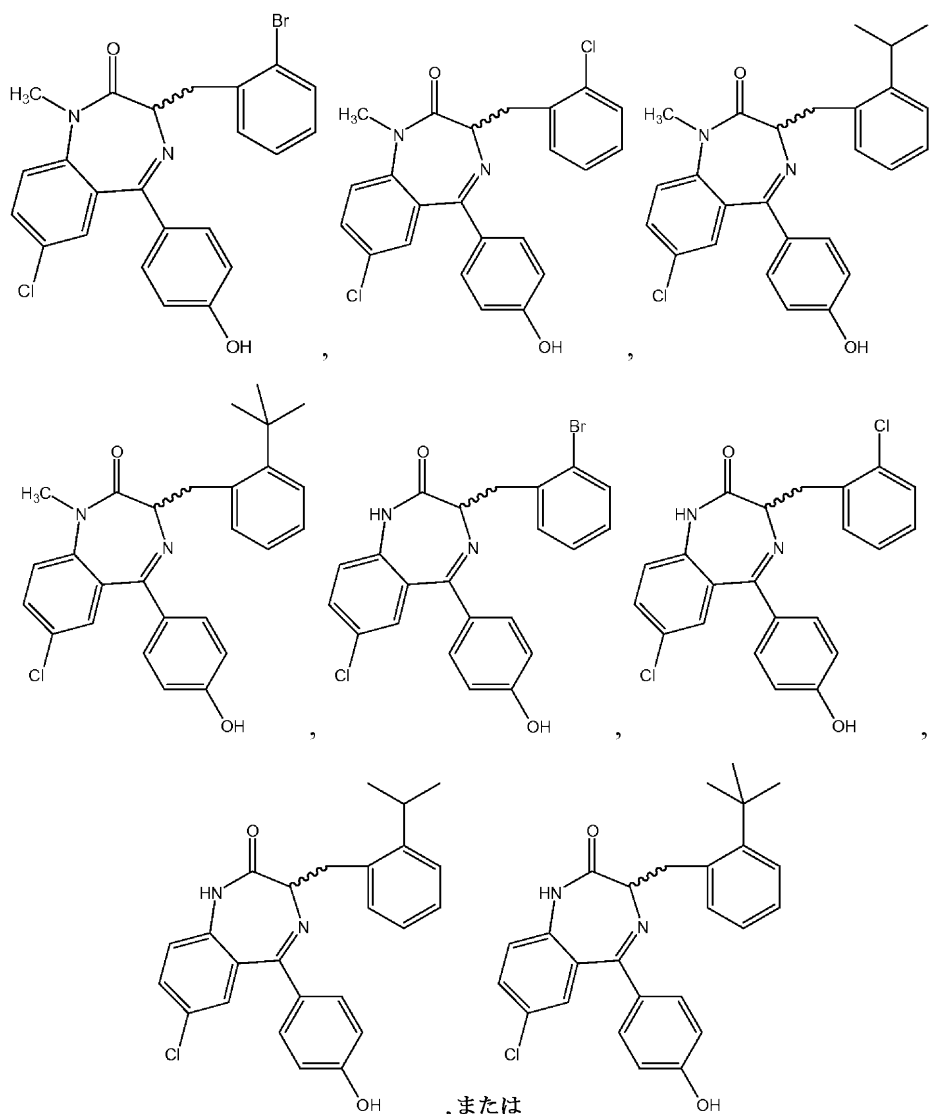


によって表される、請求項1021に記載の化合物。

30

[請求項1030]

前記化合物が、



である、請求項1021に記載の化合物。

[請求項1031]

以下から成る群から選択される化合物、およびその薬学的に許容される塩：

(Z) -1-(4-(3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア、

(Z) -1-(4-(7-クロロ-2-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア、

(Z) -1-(4-(7-クロロ-3-(2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア、

(Z) -1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア、

(Z) -1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-メチルウレア、

(Z) -1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ウレア、

(Z) -1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ

10

20

30

40

50

−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3− (2, 2, 2−トリフル
ルオロエチル) ウレア、

(Z) −1− (4− (7−クロロ−3− (2−クロロベンジル) −2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3−シクロプロピルウ
レア、

(Z) −1− (4− (7−クロロ−3− (2−クロロベンジル) −2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3− (2−メトキシエチ
ル) ウレア、

(Z) −1− (4− (7−クロロ−3− (2−クロロベンジル) −2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3− (2−エトキシエチ
ル) ウレア、

(Z) −1− (4− (3− (2−ブロモベンジル) −7−クロロ−2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3−メチルウレア、

(Z) −1− (4− (3− (2−ブロモベンジル) −7−クロロ−2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3− (2− (ジメチルア
ミノ) エチル) ウレア、

(Z) −1− (4− (3− (2−ブロモベンジル) −7−クロロ−2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3− (2, 2, 2−トリフ
ルオロエチル) ウレア、

(Z) −1− (4− (3− (2−ブロモベンジル) −7−クロロ−2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3−シクロプロピルウ
レア、

(Z) −1− (4− (3− (2−ブロモベンジル) −7−クロロ−2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3− (2−メトキシエチ
ル) ウレア、

(Z) −1− (4− (3− (2−ブロモベンジル) −7−クロロ−2−オキソ−2, 3−ジヒドロ
−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−5−イル) フェニル) −3− (2−エトキシエチ
ル) ウレア、

(Z) −7−クロロ−5− (4−ヒドロキシフェニル) −3− (2−メチルベンジル) −1H−
ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−5− (4−ヒドロキシフェニル) −1−メチル−3− (2−メチルベンジ
ル) −1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−5− (4−ヒドロキシフェニル) −3− (3−メチルベンジル) −1H−
ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−5− (4−ヒドロキシフェニル) −1−メチル−3− (3−メチルベンジ
ル) −1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−5− (4−ヒドロキシフェニル) −3− (4−メチルベンジル) −1H−
ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−5− (4−ヒドロキシフェニル) −1−メチル−3− (4−メチルベンジ
ル) −1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−3− (2−エチルベンジル) −5− (4−ヒドロキシフェニル) −1H−
ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−3− (2−エチルベンジル) −5− (4−ヒドロキシフェニル) −1−メ
チル−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−3− (3−エチルベンジル) −5− (4−ヒドロキシフェニル) −1H−
ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−3− (3−エチルベンジル) −5− (4−ヒドロキシフェニル) −1−メ
チル−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

(Z) −7−クロロ−3− (4−エチルベンジル) −5− (4−ヒドロキシフェニル) −1−メ
チル−1H−ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン−2 (3H) −オン、

10

20

30

40

50

(Z) -7-クロロ-3- (4-エチルベンジル) -5- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -3- (3-イソプロピルベンジル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -3- (3-イソプロピルベンジル) -1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -3- (4-イソプロピルベンジル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -3- (4-イソプロピルベンジル) -1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-3- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -3- (2-ブromoベンジル) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-3- (2-クロロベンジル) -5- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -3- (2-ブromoベンジル) -7-クロロ-1-メチル-5- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-3- (4- (トリフルオロメチル) ベンジル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -3- (3-ブromoベンジル) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -3- (4-ブromoベンジル) -7-クロロ-5- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-3- (3-クロロベンジル) -5- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-3- (2-クロロベンジル) -5- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-3- (2-クロロベンジル) -5- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-5- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) -3- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、

(Z) -7-クロロ-1-メチル-5- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) -3- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン、および

(Z) -7-クロロ-3- (2-クロロベンジル) -1-メチル-5- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) -1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン。

[請求項1032]

請求項1001~1031のうちのいずれか1項に記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[請求項1033]

疾患を治療する方法であって、

それを必要とする対象に請求項1032に記載の有効量の薬学的組成物を投与するステップを含む、方法。

[請求項1034]

前記疾患が、免疫疾患である、請求項1033に記載の方法。

10

20

30

40

50

[請求項1035]

前記免疫疾患が、移植片対宿主病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、クローン病、セリアック病、または特発性血栓性血小板減少性紫斑病である、請求項1034に記載の方法。

[請求項1036]

前記疾患が、過剰増殖性疾患である、請求項1033に記載の方法。

[請求項1037]

前記過剰増殖性疾患が、癌である、請求項1036に記載の方法。

[請求項1038]

前記癌が、腫瘍、新生物、リンパ腫、または白血病である、請求項1037に記載の方法。

[請求項1039]

前記疾患が、慢性炎症性疾患である、請求項1033に記載の方法。

[請求項1040]

前記慢性炎症性疾患が、喘息または炎症性腸疾患である、請求項1039に記載の方法。

[請求項1041]

前記疾患が、乾癬である、請求項1033に記載の方法。

[請求項1042]

前記免疫疾患を治療するための追加の薬剤を投与するステップをさらに含む、請求項1034に記載の方法。

[請求項1043]

前記過剰増殖性疾患を治療するための追加の薬剤を投与するステップをさらに含む、請求項1036に記載の方法。

[請求項1044]

前記慢性炎症性疾患を治療するための追加の薬剤を投与するステップをさらに含む、請求項1039に記載の方法。

[請求項1045]

前記乾癬を治療するための追加の薬剤を投与するステップをさらに含む、請求項1041に記載の方法。

[請求項1046]

前記対象が、ヒトである、請求項1033～1045のいずれか1項に記載の方法。

【発明を実施するための形態】【0098】

発明の詳細な説明

本発明は、新規化学化合物、それらの発見方法、ならびにそれらの治療、研究、および診断用途を提供する。特に、本発明は、ベンゾジアゼピン化合物、ならびにプログラム細胞死、自己免疫、炎症、過剰増殖等の過程の制御不全に伴う多くの状態を治療するための治療薬として、ベンゾジアゼピン誘導体および関連化合物を使用する方法を提供する。

【0099】

本発明の例示的な組成物および方法を以下の項でより詳細に説明される。I. 細胞死の調節因子、II. 細胞成長および増殖の調節因子、III. 例示的な化合物、IV. 薬学的組成物、製剤、ならびに例示的な投与経路および投薬上の考察、V. 薬物スクリーン、およびVI. 治療適用。

【0100】

本発明の実施は、特に明記しない限り、有機化学、薬理学、分子生物学（組換え技術を含む）、細胞生物学、生化学、および免疫学の従来技法を使用し、これらは当該技術分野の技術内である。このような技術は、「Molecular cloning: a laboratory manual」Second Edition (Sambrook et al., 1989)、「Oligonucleotide synthesis」(M. J. Gait, ed., 1984)、「Animal cell culture」(R. I. Freshney, ed., 1987)、the series

10

20

30

40

50

「Methods in enzymology」(Academic Press, Inc.)、「Handbook of experimental immunology」(D. M. Weir & C. C. Blackwell, eds.)、「Gene transfer vectors for mammalian cells」(J. M. Miller & M. P. Calos, eds., 1987)、「Current protocols in molecular biology」(F. M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates)、「PCR: the polymerase chain reaction」(Mullis et al., eds., 1994)、および「Current protocols in immunology」(J. E. Coligan et al., eds., 1991)等の文献に完全に説明されており、これらのそれぞれは、参照することにより、その全体として本明細書に組み込む。

10

【0101】

I. 細胞死の調節因子

いくつかの実施形態において、本発明は、細胞を化合物に曝露することによりアポトーシスを制御することが企図される。化合物の効果は、変化する任意の細胞数を検出することにより測定することができる。細胞死は、本明細書および当技術分野において記載されるようにアッセイし得る。いくつかの実施形態において、細胞株は、適切な細胞培養条件下（例えば、気体（CO₂）、温度、および培地）で、指数増殖を達成する適切な期間、密度依存的な制限なく維持される。細胞数および生存度は、トリパンブルー排除法／血球計算、またはMTT色素変換アッセイ法等の標準的技術を使用して測定される。あるいは、細胞を、アポトーシスもしくは壊死の異常と関連する遺伝子または遺伝子生成物の発現について分析し得る。

20

【0102】

いくつかの実施形態において、本発明を細胞に曝露すると、アポトーシスを誘発することが企図される。いくつかの実施形態において、本発明は、細胞ROS（活性酸素種）（例えば、O₂⁻）レベルの初期増加を引き起こすことが企図される。さらなる実施形態において、細胞に対する本発明の化合物の曝露により、細胞のO₂⁻レベルの増加を引き起こすことが企図される。なおさらなる実施形態において、本発明の化合物により生じる細胞のO₂⁻レベルの増加は、O₂⁻と特異的に反応するレドックス感受性薬剤（例えばジヒドロエチジウム（DHE））を用いて検出可能であることが企図される。

30

【0103】

他の実施形態において、本発明の化合物により生じる細胞のO₂⁻レベルの増加は、一定時間後（例えば、10分後）に減少することが企図される。他の実施形態において、本発明の化合物により生じる細胞のO₂⁻レベルの増加は、一定時間後に減少し、後に再度増加する（例えば、10時間）。さらなる実施形態において、本発明の化合物により生じる細胞のO₂⁻レベルの増加は、1時間で減少し、4時間後に再度増加することが企図される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物により生じる細胞のO₂⁻レベルの初期増加、その後、細胞のO₂⁻レベルが減少、その後再度細胞のO₂⁻レベルが増加するのは、異なる細胞過程（例えば、二峰性の細胞機構）によるものであることが企図される。

40

【0104】

いくつかの実施形態において、本発明は、細胞ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ の崩壊を生じさせることが企図される。いくつかの実施形態において、本発明により生じる細胞ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ の崩壊は、ミトコンドリア選択電位差測定プローブ（例えば、DiOC₆）を用いて検出可能であることが企図される。さらなる実施形態において、本発明により生じる細胞ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ の崩壊は、細胞のO₂⁻レベルの初期増加後に起こることが企図される。

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明は、カスパーゼ活性化を可能にすることが企図さ

50

れる。他の実施形態において、本発明は、ミトコンドリアからシトクロム c の放出を引き起こすことが企図される。さらなる実施形態において、本発明は、シストリックシトクロム c レベルを変更することが企図される。さらに他の実施形態において、本発明により生じるシストリックシトクロム c レベルの変化は、免疫ブロット法による細胞画分の分析を用いて検出可能であることが企図される。いくつかの実施形態において、本発明により生じるシストリックシトクロム c レベルの減少は、一定時間後（例えば 10 時間後）に検出可能であることが企図される。さらなる好ましい実施形態において、本発明により生じるシストリックシトクロム c レベルの減少は、5 時間後に検出可能であることが企図される。

【0106】

10

他の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア P T 孔の開口部を生じさせることが企図される。いくつかの実施形態において、本発明により生じるシトクロム c の細胞放出は、ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ の崩壊と一致することが企図される。なおさらなる実施形態において、本発明は、ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ の崩壊およびシトクロム c の放出後に細胞の O_2^- レベルの増加を生じさせることが企図される。さらなる好ましい実施形態において、細胞の O_2^- レベルの上昇は、本発明により生じるミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ の崩壊およびシトクロム c の放出により生じることが企図される。

【0107】

他の実施形態において、本発明は、細胞のカスパーゼ活性化を生じさせることが企図される。いくつかの実施形態において、本発明により生じるカスパーゼ活性化は、汎カスパーゼ感受性の蛍光基質（例えば、FAM-VAD-fmk）で測定可能であることが企図される。なおさらなる実施形態において、本発明により生じるカスパーゼ活性化は、ミトコンドリア $\Delta\Psi_m$ の崩壊と共に追跡することが企図される。他の好ましい実施形態において、本発明は、低 2 倍体 DNA の出現を生じさせることが企図される。いくつかの実施形態において、本発明による低 2 倍体 DNA の出現は、カスパーゼ活性化に対して、わずかに遅れることが企図される。

20

【0108】

いくつかの実施形態において、本発明のための分子標的は、ミトコンドリア内に見出されることが企図される。さらなる実施形態において、本発明の分子標的は、ミトコンドリア ATPase に関与することが企図される。細胞 ROS の主要供与源には、レドックス酵素およびミトコンドリア呼吸鎖（以下、MRC と称する）を含むことが企図される。いくつかの実施形態において、シトクロム c オキシダーゼ（MRC の複合体 I V）阻害剤（例えば、NaN₃）は、本発明に依存的な細胞 ROS レベルの増加を妨げることが企図される。他の好ましい実施形態において、MRC 複合体 I I I 阻害剤（例えば、FK506）のユビキノール - シトクロム c レグクターゼ成分は、本発明に依存的な ROS レベルの増加を妨げることが企図される。

30

【0109】

いくつかの実施形態において、細胞 ROS レベルの増加は、ミトコンドリア内の標的に対する本発明の化合物の結合により生じることが企図される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、2', 7' - ジクロロジヒドロフルオレセイン（以下、DCF と称する）ジアセテートを DCF に酸化させることが企図される。DCF は、ROS を生成することができる酸化還元活性種である。さらなる実施形態において、本発明により生じる DCF の産生率は、遅延期後に増加することが企図される。

40

【0110】

アンチマイシン A は、ユビキノール - シトクロム c レダクターゼを阻害することにより O_2^- を生成する。いくつかの実施形態において、本発明は、アンチマイシン A に相当する様式で ROS 産生率を増加することが企図される。さらなる実施形態において、本発明は、状態 3 呼吸を支持する好気条件下で、アンチマイシン A に相当する様式で ROS 産生率を増加することが企図される。さらなる実施形態において、本発明の化合物は、MPT 孔を直接標的としないことが企図される。さらなる実施形態において、本発明の化合物は

50

、細胞内S15画分（例えば、細胞質ゾル、ミクロゾーム）において多くのROSを生成しないことが企図される。さらにさらなる実施形態において、ミトコンドリアが状態4呼吸にある場合、本発明の化合物は、ROSを刺激しないことが企図される。

【0111】

MRC複合体I～IIIは、ミトコンドリア内のROSの主要供与源である。いくつかの実施形態において、従属する発明により生じる細胞ROSレベルの増加の主要供与源は、ミトコンドリアの F_1F_0 -ATPaseを阻害する結果として、これらの複合体から発することが企図される。実際に、なおさらなる実施形態において、本発明は、ウシ垂ミトコンドリア粒子（以下、SMPと称する）のミトコンドリアATPase活性を阻害することが企図される。特に好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ミトコンドリアの F_1F_0 -ATPaseのOSCP成分と結合することが企図される。

10

【0112】

オリゴマイシンは、ミトコンドリアの F_1F_0 -ATPaseと結合するマクロライド天然物であり、状態3から状態4への遷移を誘発し、その結果として、ROS（例えば、 O_2^- ）を生成する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、ミトコンドリアの F_1F_0 -ATPaseのOSCP成分に結合する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、OSCPとミトコンドリアの F_1F_0 -ATPaseのF1サブユニットとの接合部に結合する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、F1サブユニットに結合する。ある実施形態において、本発明のスクリーニングアッセイは、OSCP、F1、またはOSCP/F1接合部の結合パートナーの検出が可能になる。OSCPは、内因性蛍光タンパク質である。ある実施形態において、OSCPを過剰発現させた大腸菌試料において本発明の試験化合物の溶液を滴定することにより、本質的にOSCP蛍光の消光を生じる。他の実施形態において、蛍光性または放射性化合物は、直接結合アッセイに使用することができる。他の実施形態において、競合結合実験を行うことができる。この種類のアッセイにおいて、試験化合物は、例えば、OSCPに対する結合に関して、Bz-423と競合する能力について評価される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、OSCP遺伝子の制御により（例えば、OSCP遺伝子の発現を変化させ）細胞における細胞ROSレベルの増加の減少、およびアポトーシスの減少を生じさせる。さらなる実施形態において、本発明は、ATPaseモーターの分子運動を変化させることにより機能する。

20

30

【0113】

II. 細胞増殖および細胞成長の調節因子

いくつかの実施形態において、本発明の化合物および方法は、細胞増殖の減少を生じさせることが企図される。他の実施形態において、本発明の化合物および方法は、細胞増殖の減少およびアポトーシスを生じさせることが企図される。

【0114】

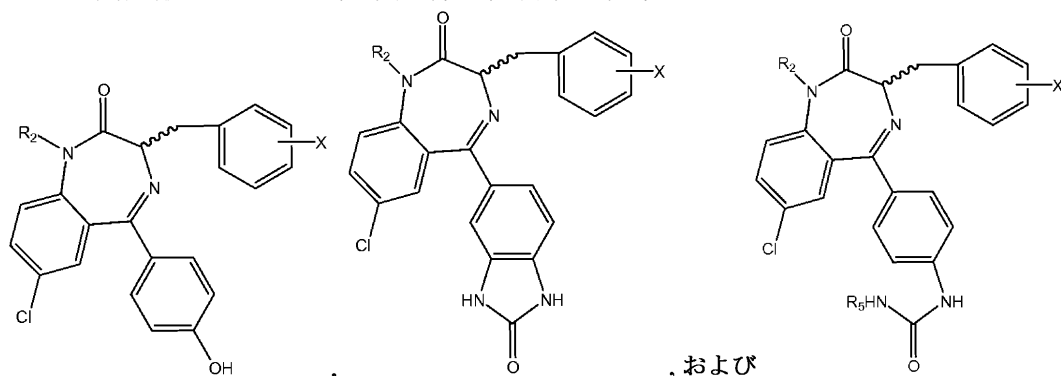
III. 例示的な化合物

本発明の例示的な化合物を以下に提供する。

【0115】

ある実施形態において、本発明は、以下の化学式：

40



50

によって表される化合物を提供し、
 その塩、エステル、およびプロドラッグを含み、
 RおよびS鏡像異性形態、ならびにそのラセミ混合物の両方を含み、
 式中、

Xは、ハロゲン（例えば、Br、Cl、F）、アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、ブチル（例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、ヘプチル、ヘキシル、オクチル、3-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、または置換アルキルであり、

10

R₂は、水素または直鎖もしくは分岐鎖アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、ブチル（例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、ヘプチル、ヘキシル、オクチル、3-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）であり、

R₅は、アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル（例えば、イソプロピル）、ブチル（例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、ヘプチル、ヘキシル、オクチル、3-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、または置換アルキルである。

20

【0116】

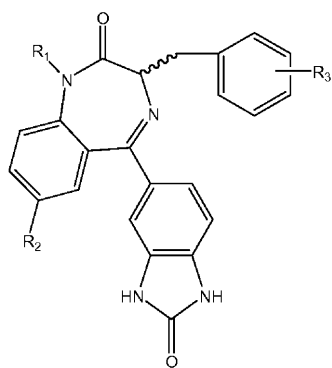
ある実施形態において、R₅は、ハロゲン、アルコキシ、-NH₂、-N(H) (C₁-C₄アルキル)、または-N(C₁-C₄アルキル)₂のうちの1つもしくは複数により置換されるアルキルである。ある実施形態において、R₅は、-(CH₂)_nN(R₆)₂、-(CH₂)_nCF₃、または-(CH₂)_nO(R₆)₂であり、nは1、2、3、または4である。

【0117】

ある実施形態において、該化合物は、以下の表に記載される通りである。

【0118】

【表 1】



10

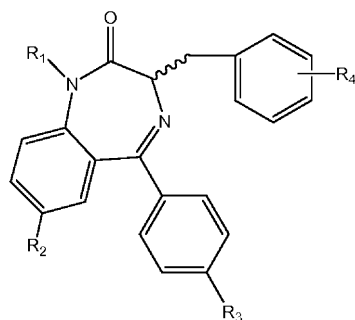
化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃
1	H	ハロゲン	ハロゲンまたはアルキル
2	アルキル	ハロゲン	ハロゲンまたはアルキル
3	H	Cl	Cl
4	H	Cl	Br
5	H	Cl	F
6	H	Cl	アルキル
7	H	Cl	-CH ₃
8	H	Cl	-CH ₂ CH ₃
9	H	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃
10	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂
11	H	Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃
12	H	Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13	H	Cl	-C(CH ₃) ₃
14	H	Cl	フルオロアルキル
15	H	Cl	-CF ₃
16	-CH ₃	Cl	Cl
17	-CH ₃	Cl	Br
18	-CH ₃	Cl	F
19	-CH ₃	Cl	アルキル
20	-CH ₃	Cl	-CH ₃
21	-CH ₃	Cl	-CH ₂ CH ₃
22	-CH ₃	Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃
23	-CH ₃	Cl	-CH(CH ₃) ₂
24	-CH ₃	Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃
25	-CH ₃	Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
26	-CH ₃	Cl	-C(CH ₃) ₃
27	-CH ₃	Cl	フルオロアルキル
28	-CH ₃	Cl	-CF ₃

20

30

【 0 1 1 9 】

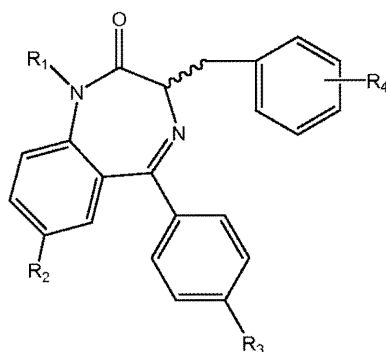
【表 2】



化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	H	ハロゲン	OH	ハロゲンまたはアルキル
2	アルキル	ハロゲン	OH	ハロゲンまたはアルキル
3	H	ハロゲン	アルコキシ	ハロゲンまたはアルキル
4	アルキル	ハロゲン	アルコキシ	ハロゲンまたはアルキル
5	H	Cl	OH	Cl
6	H	Cl	OH	Br
7	H	Cl	OH	F
8	H	Cl	OH	アルキル
9	H	Cl	OH	-CH ₃
10	H	Cl	OH	-CH ₂ CH ₃
11	H	Cl	OH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
12	H	Cl	OH	-CH(CH ₃) ₂
13	H	Cl	OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃
14	H	Cl	OH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
15	H	Cl	OH	-C(CH ₃) ₃
16	H	Cl	OH	フルオロアルキル
17	H	Cl	OH	-CF ₃
18	-CH ₃	Cl	OH	Cl
19	-CH ₃	Cl	OH	Br
20	-CH ₃	Cl	OH	F
21	-CH ₃	Cl	OH	アルキル
22	-CH ₃	Cl	OH	-CH ₃
23	-CH ₃	Cl	OH	-CH ₂ CH ₃
24	-CH ₃	Cl	OH	-(CH ₂) ₂ CH ₃
25	-CH ₃	Cl	OH	-CH(CH ₃) ₂
26	-CH ₃	Cl	OH	-(CH ₂) ₃ CH ₃
27	-CH ₃	Cl	OH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
28	-CH ₃	Cl	OH	-C(CH ₃) ₃
29	-CH ₃	Cl	OH	フルオロアルキル
30	-CH ₃	Cl	OH	-CF ₃

【 0 1 2 0 】

【表 3】



化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)アルキル	ハロゲンまたはアルキル
2	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)アルキル	ハロゲンまたはアルキル
3	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₃	ハロゲン
4	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH ₃	ハロゲン
5	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₂ CH ₃	ハロゲン
6	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH(CH ₃) ₂	ハロゲン
7	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₃ CH ₃	ハロゲン
8	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	ハロゲン
9	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)C(CH ₃) ₃	ハロゲン
10	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₃	ハロゲン
11	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH ₃	ハロゲン
12	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₂ CH ₃	ハロゲン
13	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH(CH ₃) ₂	ハロゲン
14	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₃ CH ₃	ハロゲン
15	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	ハロゲン
16	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)C(CH ₃) ₃	ハロゲン
17	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₃	アルキル
18	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH ₃	アルキル
19	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₂ CH ₃	アルキル
20	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH(CH ₃) ₂	アルキル
21	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₃ CH ₃	アルキル
22	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	アルキル
23	H	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)C(CH ₃) ₃	アルキル
24	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₃	アルキル
25	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH ₃	アルキル
26	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₂ CH ₃	アルキル
27	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH(CH ₃) ₂	アルキル
28	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)(CH ₂) ₃ CH ₃	アルキル
29	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	アルキル
30	アルキル	ハロゲン	-N(H)C(O)N(H)C(CH ₃) ₃	アルキル
31	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	Cl
32	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	Br

10

20

30

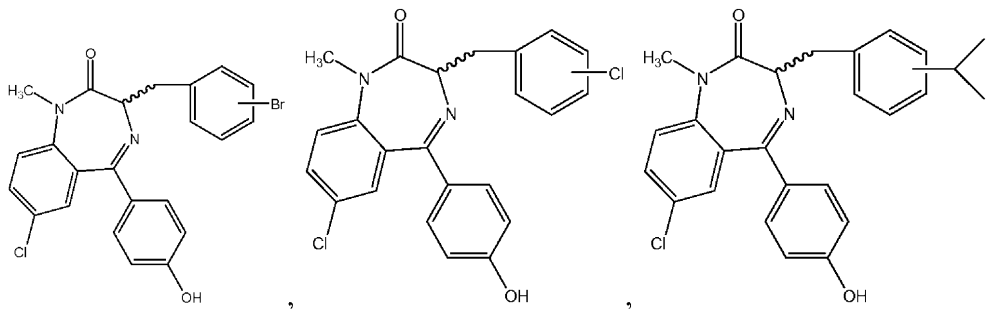
化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
33	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	F
34	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	アルキル
35	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH ₃
36	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH ₂ CH ₃
37	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-(CH ₂) ₂ CH ₃
38	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH(CH ₃) ₂
39	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-(CH ₂) ₃ CH ₃
40	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
41	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-C(CH ₃) ₃
42	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	フルオロアルキル
43	H	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CF ₃
44	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	Cl
45	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	Br
46	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	F
47	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	アルキル
48	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH ₃
49	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH ₂ CH ₃
50	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-(CH ₂) ₂ CH ₃
51	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH(CH ₃) ₂
52	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-(CH ₂) ₃ CH ₃
53	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
54	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-C(CH ₃) ₃
55	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	フルオロアルキル
56	-CH ₃	Cl	-N(H)C(O)N(H)アルキル	-CF ₃

10

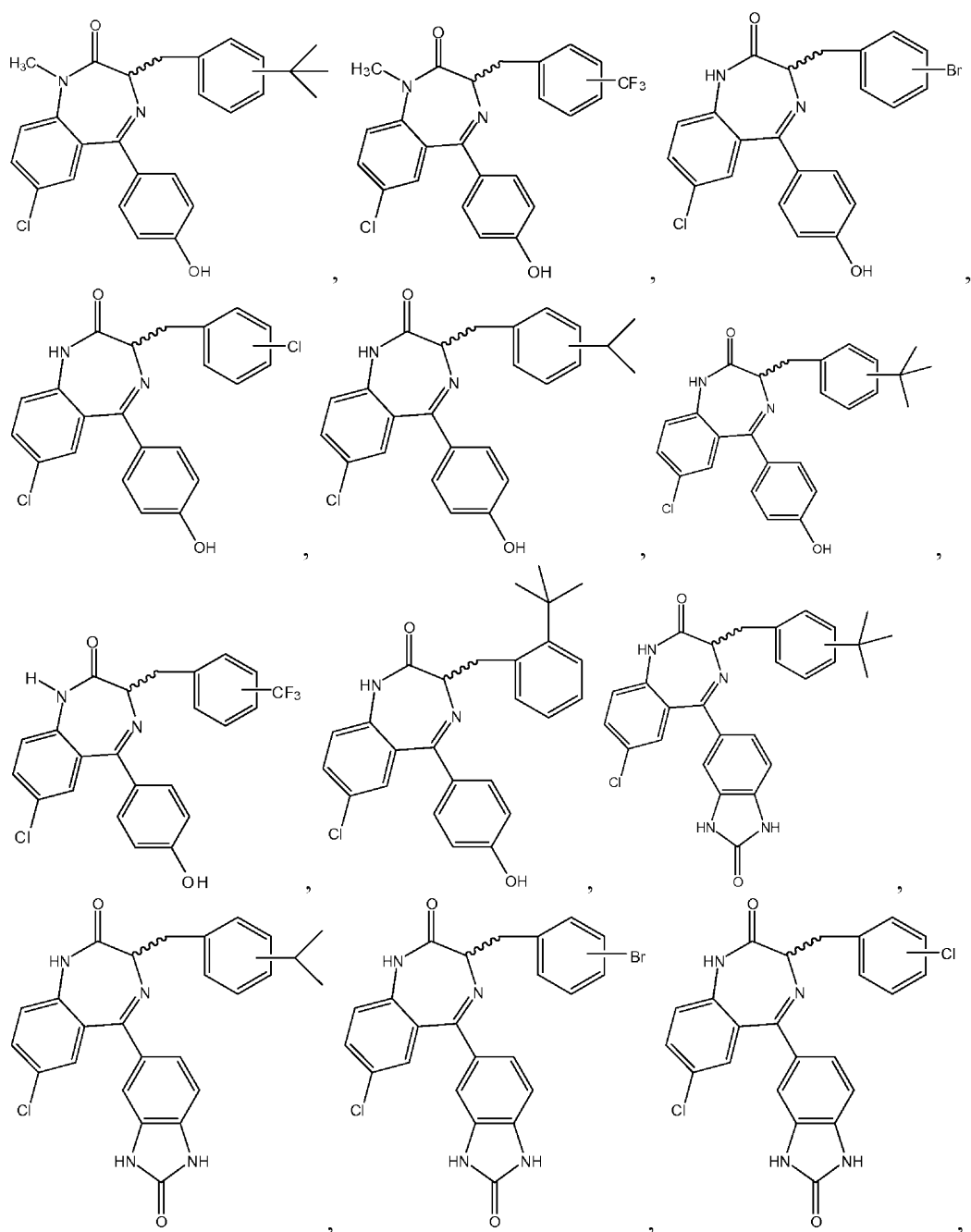
20

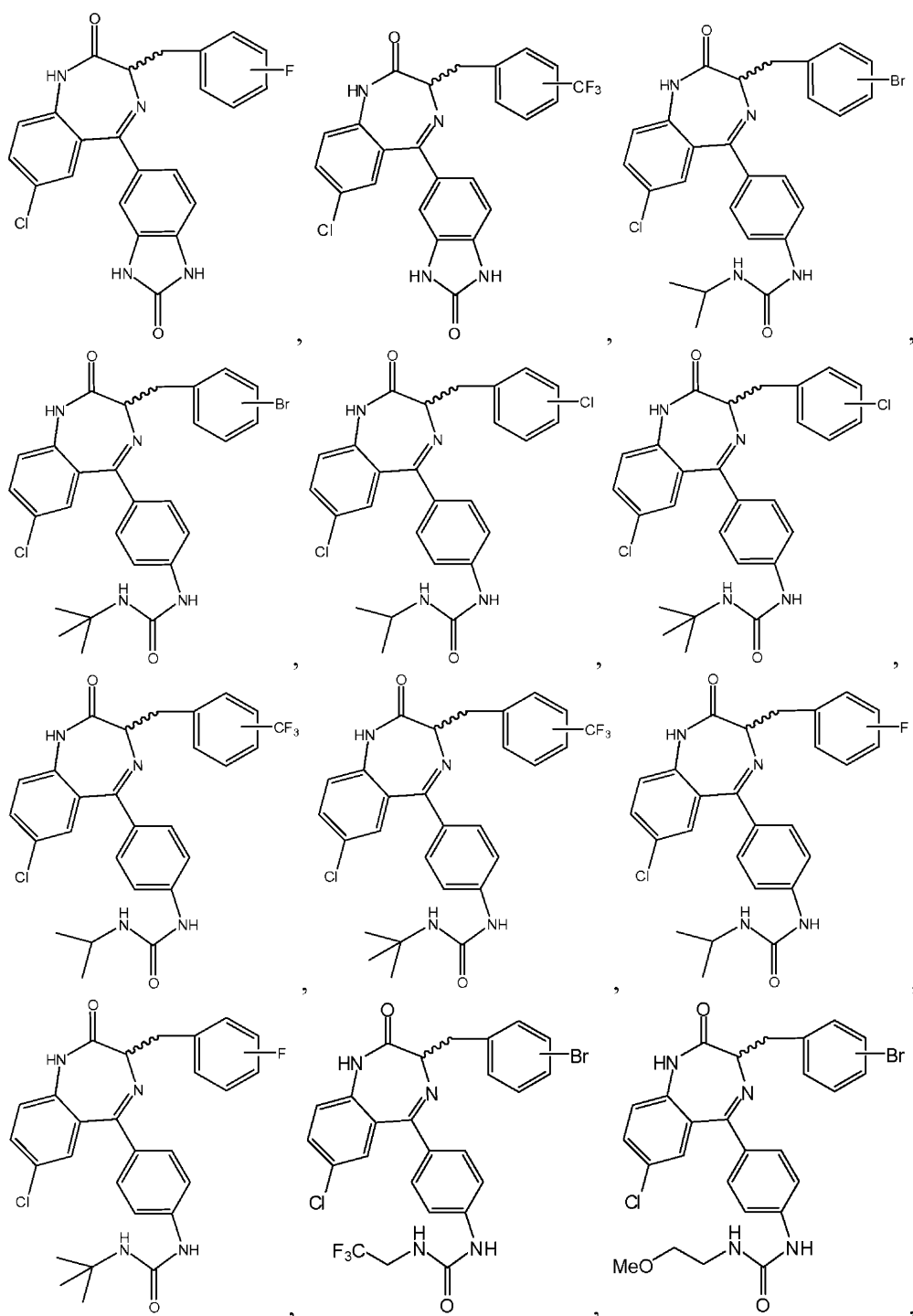
【 0 1 2 1 】

さらに具体的には、ある実施形態において、本発明は、以下の化合物を提供する。



30

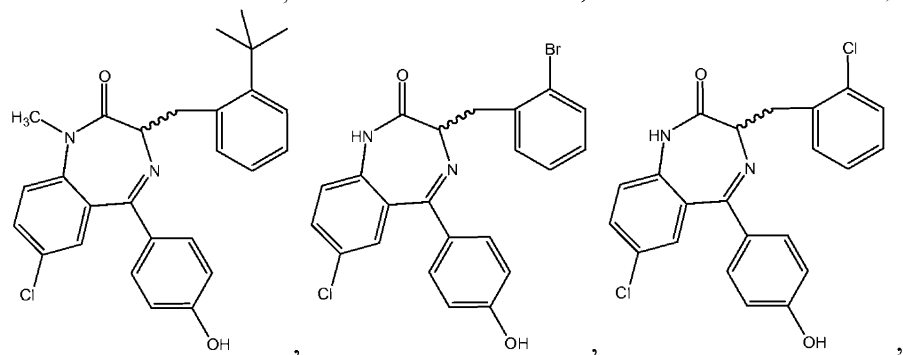
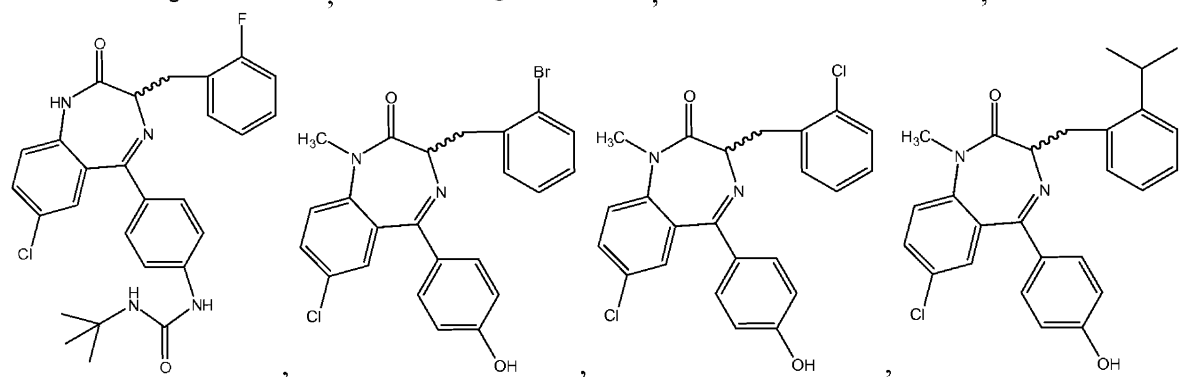
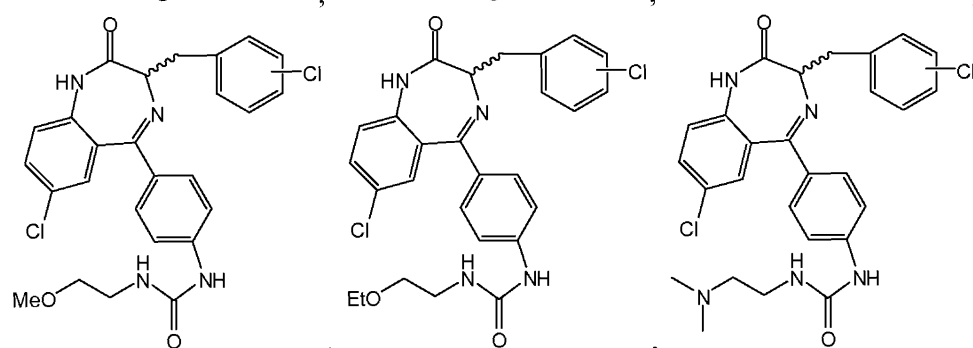
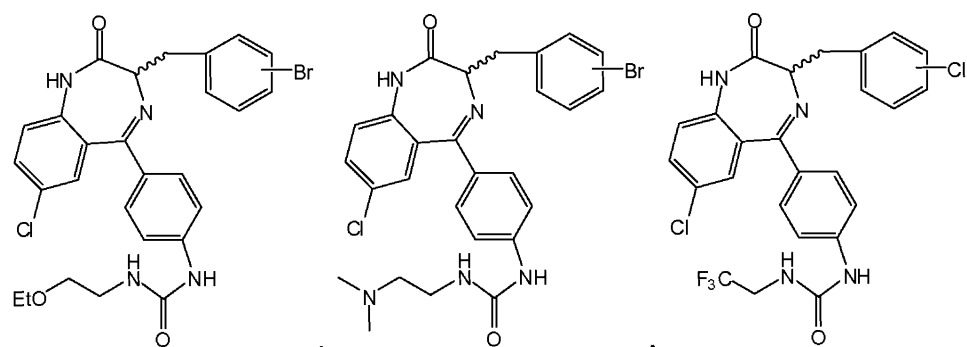




10

20

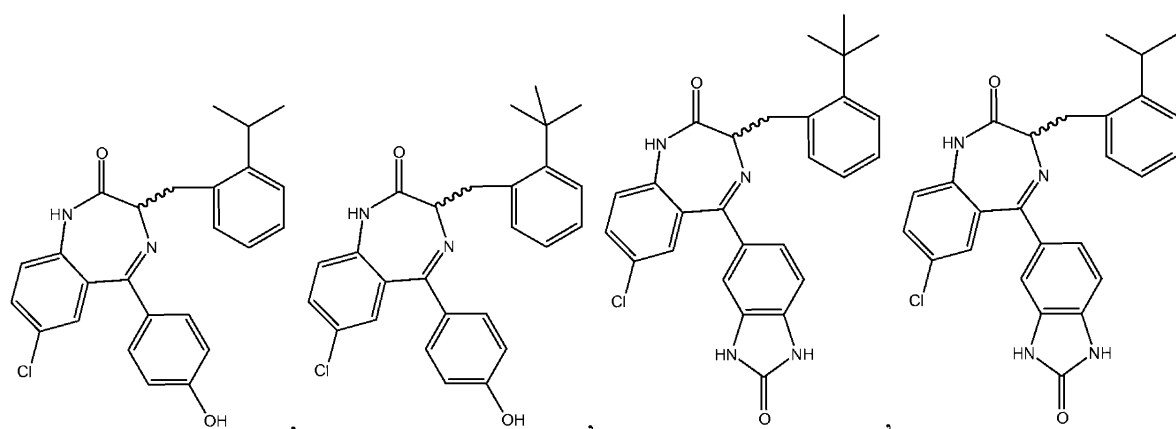
30



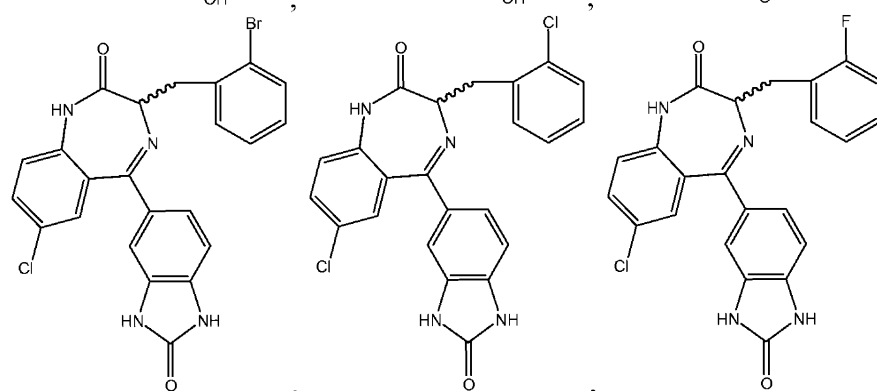
10

20

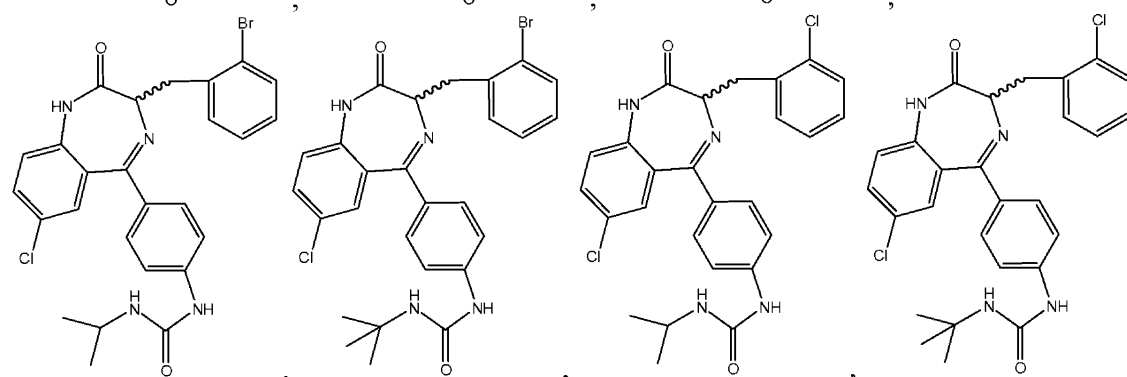
30



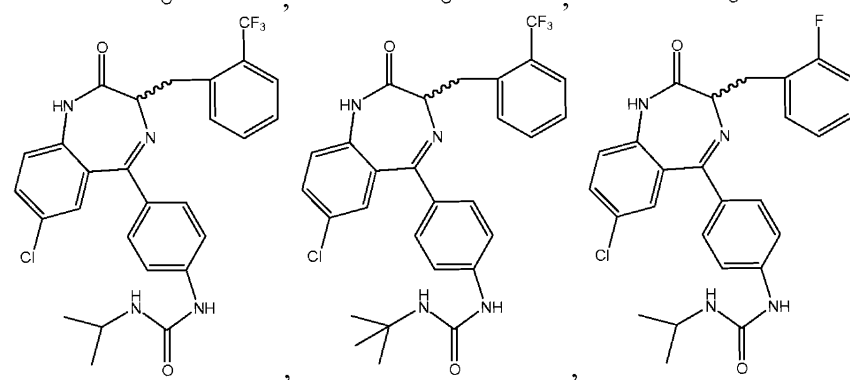
10



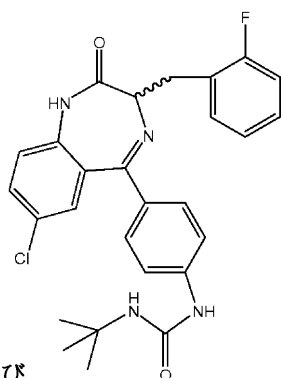
20



30



40



および

また、多くのベンゾジアゼピンが、C₃位で複素環に導入されるキラリティーのため、光学異性体として存在することは周知である。光学異性体は、文献において時には、L異性体またはD異性体として説明されることがある。あるいは、該異性体は、R対掌体およびS対掌体(enantiomorph)とも称する。簡便化のために、これらの異性体は、対掌体または鏡像異性体と称する。本明細書に記載のベンゾジアゼピン化合物(および関連化合物)は、それらの鏡像異性体に加え、ラセミ混合物も含む。したがって、「ベンゾジアゼピンまたはそれらの鏡像異性体」という用語、または本明細書の類似の用語の使用は、すべての対掌体に加え、それらのラセミ混合物を含む、記載されたまたは示されたベンゾジアゼピン(および/または関連化合物)を指す。

【0122】

該化合物のうちのいずれか1つもしくは複数の化合物は、本明細書の他の部分に記載される、細胞死に関連する様々な制御異常疾患を治療するために使用することができる。また、これらの化合物のうちのいずれか1つもしくは複数の化合物は、細胞合成または細胞生存率に影響を与えることなく、ATPの加水分解を阻害するために使用することができる。さらに、これらの化合物のうちのいずれか1つもしくは複数の化合物は、薬学的組成物中の薬学的に許容される担体または希釈剤とともに、少なくとも1つの他の治療薬と組み合わせて使用することができる(例えば、カリウムチャンネル開口薬、カルシウムチャンネル遮断薬、水素ナトリウム交換輸送体阻害剤、抗不整脈薬、抗アテローム硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノゲン拮抗薬、利尿剤、降圧剤、ATPase阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管新生調節薬、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモン受容体調節薬、経口避妊薬、肥満抑制剤、抗うつ剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流症剤、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進物質、甲状腺模倣薬、感染症治療剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、コレステロール/脂質低下剤および脂質プロファイル治療法、および虚血プレコンディショニングおよび/または心筋気絶の模倣薬、抗アテローム硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、降圧剤、抗糖尿病剤、および、ACE阻害剤、AT₁受容体拮抗薬、ET受容体拮抗薬、ET/AII二重受容体拮抗薬、およびバソペプチダーゼ阻害剤から選択される降圧剤、またはGPIIb/IIIa遮断薬、P2Y₁およびP2Y₁₂拮抗薬、トロンボキサン受容体拮抗薬、およびアスピリンから選択される抗血小板薬)。また、これらの化合物のうちの1つもしくは複数の化合物は、患者において、ミトコンドリアのF₁F₀ATP加水分解酵素に関連する疾患(例えば、心筋梗塞症、心室肥大、冠動脈疾患、非Q波心筋梗塞、うっ血性心不全、心不整脈、不安定狭心症、慢性安定狭心症、プリンツメタル狭心症、高血圧症、間欠性跛行、末梢動脈閉塞性疾患、血栓塞栓性卒中の血栓性または血栓塞栓性症状、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、肺塞栓症、脳塞栓症、血栓形成傾向、播種性血管内凝固症候群、再狭窄、心房性細動、脳室拡張、アテローム硬化性の血管疾患、動脈硬化プラーク破裂、動脈硬化プラーク形成、移植による粥状動脈硬化、血管リモデリングを伴う粥状動脈硬化、癌、外科手術、炎症、全身感染、人工表面、心血管インターベンション、不動性、薬物、妊娠および胎児死亡、ならびに網膜症、腎障害および神経障害を含む糖尿病合併症)を治療するために使用することができる。上記の化合物はまた、薬物スクリー

ニングアッセイおよび他の診断法および研究方法に使用することもできる。

【0123】

ある実施形態において、1つもしくは複数の例示的な化合物は、カリウムチャネル開口薬、カルシウムチャネル遮断薬、水素ナトリウム交換輸送体阻害剤、抗不整脈薬（例えば、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミリド、イブチリド、ジルチアゼム、ベラパミル）、抗アテローム硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノゲン拮抗薬、利尿剤、降圧剤（例えば、カプトプリル、リシノプリル、ゾフェノプリル、ラミプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラザプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、オマパトリラト、ゲモパトリラト、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、シタクスセンタン、アトラセンタン）、ATPase阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管新生調節薬、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモン受容体調節薬、経口避妊薬、肥満抑制剤、抗うつ剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流症剤、成長ホルモン剤および／または成長ホルモン分泌促進物質、甲状腺模倣薬、感染症治療剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、コレステロール／脂質低下剤および脂質プロファイル治療法、ならびに虚血プレコンディショニングおよび／または心筋気絶の模倣薬、抗アテローム硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、降圧剤、抗糖尿病剤、ならびにACE阻害剤、AT₁受容体拮抗薬、ET受容体拮抗薬、ET/AII二重受容体拮抗薬、およびバソペプチダーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない降圧剤、またはGPIIb／IIIa遮断薬、P2Y₁およびP2Y₁₂拮抗薬、トロンボキサン受容体拮抗薬、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、クロピドグレル、チクロピジン、CS-747、イフェトロバン、およびアスピリンを含む、抗血小板薬（血小板抑制薬）から成る群から選択される治療剤と併用して使用することができる。場合によっては、該治療剤は、プロパフェノン、プロプラノロール、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミリド、イブチリド、ジルチアゼム、ベラパミル、カプトプリル、リシノプリル、ゾフェノプリル、ラミプリル、ホシノプリル、エナラプリル、エラノプリル（eranopril）、シラザプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、オマパトリラト、ゲモパトリラト、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、シタックスセンタン、アトラセンタン；ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム、アムロジピンおよびミベフラジル、ジギタリス、ウアバイン、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリチクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン（musolimine）、ブメタニド、トリウムテレン、アミロライド、スピロラク톤、オルプリノン、ジピリダモール、シロスタゾール、シルデナフィル、イフェトロバン、ピコタミド、ケタンセリン、クロピドグレル、ピコタミド、ロスバスタチン、アタバスタチンビサスタチン、クエストラン、CP-529414、ラブノックス、エノキサパリンダルテパリンナドロール、カルベジロール、アルブテロール、テルブタリン、ホルモテロール、サルメテロール、ビトルテロール、ピルブテロール、フェノテロール、臭化イプラトロピウム、メトホルミン、アカルボース、レバグリニド、グリメピリド、グリブリド、グリブリド、グリピジド、グルコバンス、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、GLP-1、ネファゾドン、セルトラリン、ジアゼパム、ロラゼパム、ブスピロン、パモ酸ヒドロキシジン、アカルボース、エンドスタチン、プロブコール、BO-653、ビタミンA、ビタミンE、AGI-1067、アレンドロン酸、ラロキシフェン、オーリスタット、シクロスボリンA、パクリタキセル、FK506、アドリアマイシン、ファモチジン、ラピチジン（rapitidine）、オンペプラゾール（omeprazole）、エストロゲン、エストラジオール、ジピリダモール、シロスタゾール、シルデナフィル、ケタンセリン、タキソール、シスプラチン、パクリタキセル、アドリアマイシン、エポシロン、カルボプラチン、クロモリン、ネドクロミル、テオフィリン、ジレウトン、ザフィルルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、ベクロメタゾン、トリウムシノロン、ブデソニド、フ

10

20

30

40

50

ルチカゾン、フルニソリドブレドニゾン；デキサメサゾン、エタネルセプト、アスピリン、インドメタシン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、AZ4522、イタバスタチン (itavastatin)、ZD-4522、ロスバスタチン、アタバスタチン (atavastatin)、ビスアスタチン (visastatin)、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、クロピドグレル、チクロピジン、CS-747、イフェトロバン、アスピリン；カリポリド、ストレプトキナーゼ、レテプラーゼ、アクチベース、ラノテプラーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、テネクテプラーゼ、ラノテプラーゼ、アニストレプラーゼ、エミナーゼ、レピルジン、アルガトロバン、XR-330、T686、抗- α -2-プラスミン抗体、あるいは、ジピリダモールである。

10

【0124】

本明細書に記載のベンゾジアゼピン化合物を調製するための方法を、以下の合成スキームにおいて説明する。以下のスキームは、本発明を説明するために与えられるものであって、本発明の範囲または精神を制限するために与えられるものではない。

【0125】

ベンゾジアゼピン核は、スキーム1および2に説明される合成経路を使用して構築することができる。これらの経路のための、出発物質である、5-クロロイサト酸無水物 (A) は、市販されている。スキーム1に説明される合成経路は、アミドの窒素原子上に保護基 (例えば、p-メトキシベンジル (PMB)) を導入する、あるいは、ベンゾジアゼピン最終生成物のこの配置で望ましい置換基を導入するために、窒素原子をアルキル化することにより開始する。中間体Bを提供するためのAのアルキル化は、炭酸ナトリウムもしくは水酸化ナトリウム等の無機塩基、およびハロゲン化アルキルもしくはハロゲン化ベンジルを用いてAを処置することにより実行され得る。数多くのハロゲン化アルキルおよびハロゲン化ベンジルは、当技術分野において周知であり、合成経路に適していることが企図される。

20

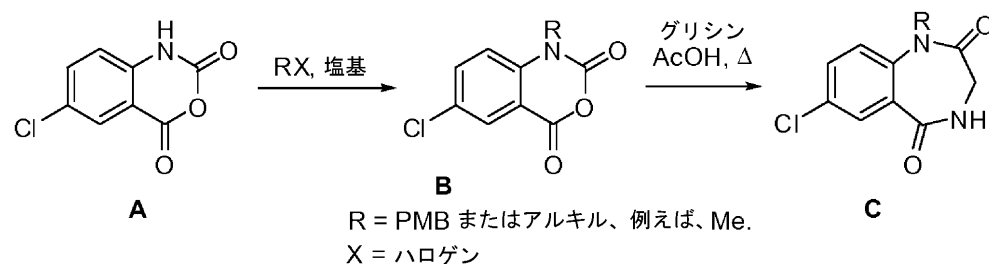
【0126】

スキーム1に説明される第2のステップは、酢酸またはN, N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、イサト酸無水物Bとグリシン等のアミノ酸を混合するステップと、約60~130℃の範囲内の温度で、約12~36時間、混合物を加熱するステップを含む。あるいは、縮合反応は、2つのステップにおいて実施され得る。第1のステップは、水を

30

【0127】

スキーム1



40

【0128】

スキーム2における合成経路は、ベンゾジアゼピン核を構築し、C3官能性を導入するための1ステップ過程を説明する。反応は、酢酸またはN, N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、グリシン等のアミノ酸とA等のイサト酸無水物を混合するステップと、約60~130℃の範囲内の温度で、約12~36時間、混合物を加熱するステップと、

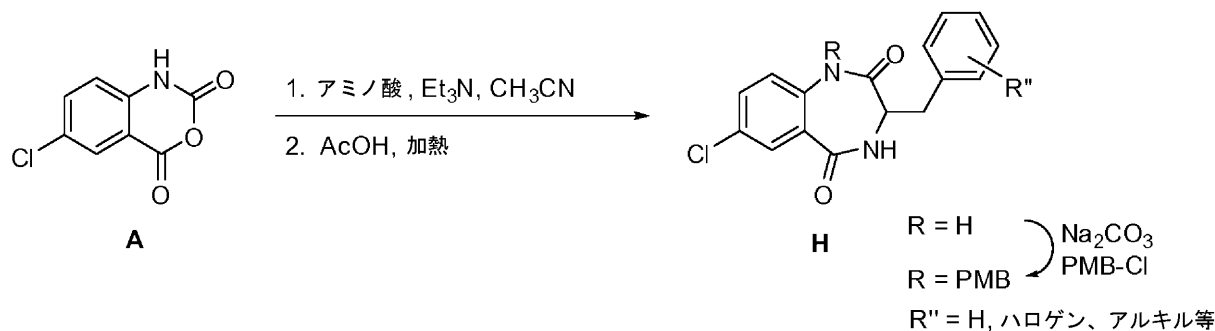
50

を含む。あるいは、縮合反応は、2つのステップにおいて実施され得る。第1のステップは、水を含む、または含まない、トリエチルアミンを含有するピリジンまたはアセトニトリル等の溶媒中で、約20～100℃の範囲内の温度で、約12～18時間、フェニルアラニン誘導体等のアミノ酸とイサト酸無水物を混合し、次いで、真空内で溶媒を除去するステップを含む。第2のステップは、酢酸またはN, N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒を添加するステップと、約80～130℃の範囲内の温度で、約12～24時間、混合物を加熱するステップを含み、中間体Hを得る。とりわけ、保護基を、弱塩基およびp-メトキシベンジルクロリドと中間体Hを反応することにより、N1位で導入することができる。

【0129】

10

スキーム2



20

【0130】

合成の次の段階は、スキーム3に説明されるように、C3および/またはC5官能基を導入するステップを含む。N, N-ジメチルアニリンを用いて緩衝されたトルエン中で塩化ホスホリル等の塩素化剤を用いた化合物Cの処置は、塩化イミドイルDを提供する。本反応は、通常、高温（例えば、90℃）で、数時間（例えば、4～18時間）、実施される。他の塩素化剤は、当技術分野において周知であり、合成経路に適していることが企図される。

【0131】

化合物Gは、スキーム3に示される2つの合成戦略のうちのいずれかを使用して、化合物Dから調製することができる。第1のアプローチでは、化合物Dを、カリウムtert-ブトキシド等の強塩基、ハロゲン化ベンジルの順次で処理し、中間体Fを得る。塩化イミドイルFは、適切なパラジウム触媒の存在下で、ボロン酸またはボロン酸エステル結合パートナーを利用して、鈴木クロスカップリング条件を使用して、化合物Gに変換され得る。鈴木クロスカップリングで用いる数多くのボロン含有試薬は、当技術分野において周知であり、合成経路に適していることが企図される。しかしながら、市販されていないボロン含有試薬は、標準条件下で、例えば、パラジウム触媒の触媒量を含有する、高温の1,4-ジオキサン中でビス（ピナコラト）ジボロンを用いた処理により、必要なハロゲン化アリール（例えば、ヨウ化物または臭化物）から調製され得る。

30

【0132】

第2のアプローチでは、化合物Dは、鈴木クロスカップリング条件下で、ボロン酸またはボロン酸エステル結合パートナーと混合され、中間体Eを形成する。本プロトコルは、特に、Ar₁側鎖に酸性プロトンを含めないアリールボロン酸エステルに効果がある。次に、中間体Eを、C3位でアルキル化し、C3-アラルキル基を導入する。アルキル化のステップは、例えば、-78℃～-20℃の低温で、例えば、カリウムtert-ブトキシド等の強塩基で中間体Eを処理し、次いで、ハロゲン化ベンジルの添加することにより、実行される。数多くのハロゲン化ベンジルは、当技術分野において周知であり、合成経路に適していることが企図される。しかしながら、市販されていないハロゲン化ベンジルは、例えば、市販のカルボン酸の還元（例えば、水素化アルミニウムリチウムを使用して還元）、適切な芳香族化合物のホルミル化、次いで、スルホン酸エステル等の1ステップまたは2ステップにおいて、得られるアルコールのハロゲン化物への還元または変換の

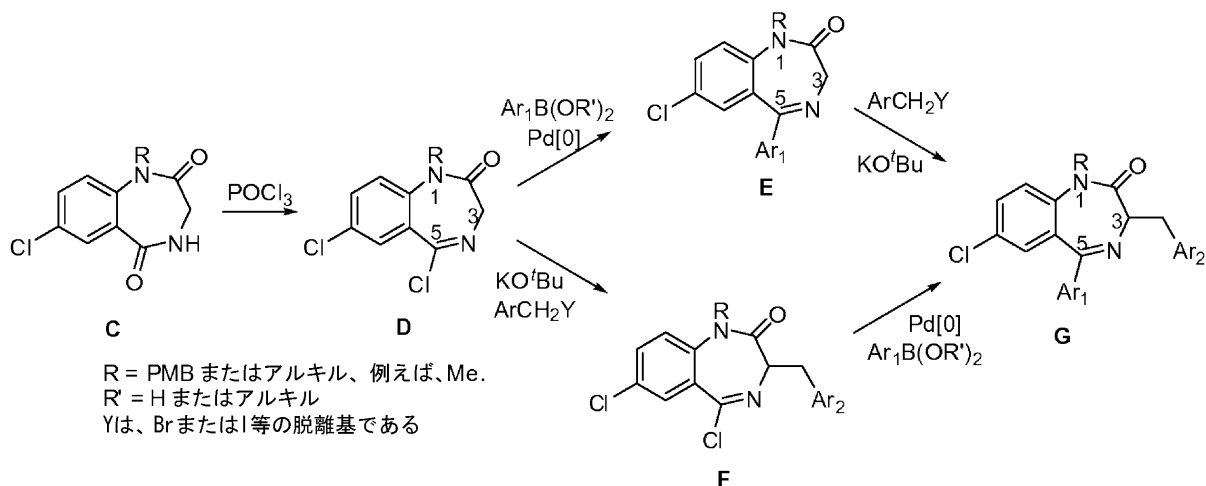
40

50

ような、有機合成の当業者によく知られているいくつかの経路のうちの1つにより調製され得る。

【0133】

スキーム3



10

【0134】

上記に記載の手順により調製することができる化合物の範囲は、化合物GのC3アラルキル基に付着した官能基を修飾することにより、さらに拡張することができる。例えば、スキーム4に説明されるように、アラルキル基に付着したハロゲン原子は、鉄触媒の存在下で、アルキルグリニャール試薬を使用して、アルキル基に変換することができる。この型の反応を実行するための手順は、当技術分野において周知である。

20

【0135】

スキーム4



30

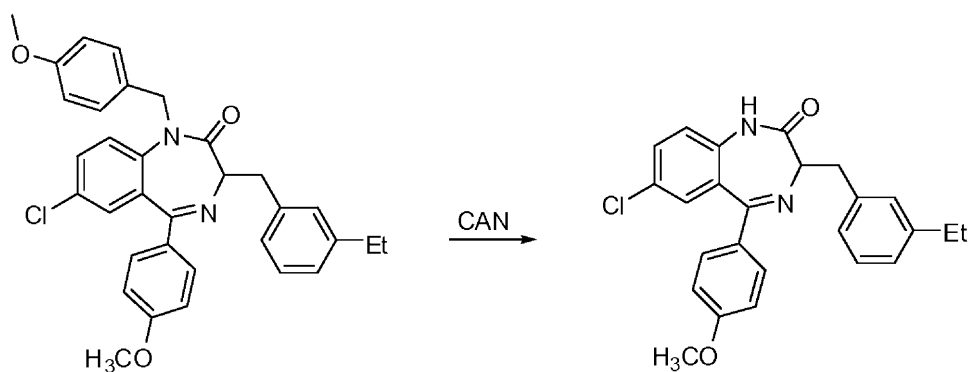
【0136】

化合物Gが、1つもしくは複数の保護基を含有する状況では、保護基は、当技術分野において周知の標準的な脱保護の手順を使用して除去することができる。例えば、Greene, T. W.、Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.、Wiley: New York, 1991を参照されたい。例えば、N₁位でのp-メトキシベンジル (PMB) 基等の窒素保護基の除去は、AlCl₃ または硝酸アンモニウムセリウム (CAN) を使用して、実施され得る。同様に、Ar₁基におけるフェノールエーテルの脱メチル化または脱ベンジル化は、BBr₃、EtSH、またはAlCl₃ を使用して実施され得、フェノール類を得る。代表的な脱保護手順を、スキーム5に説明する。

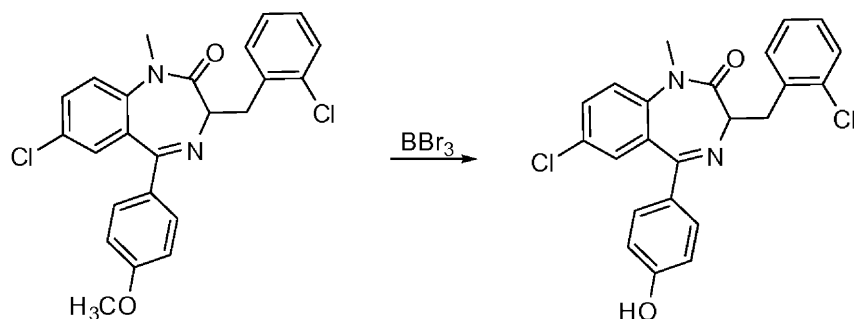
40

【0137】

スキーム5



10



【0138】

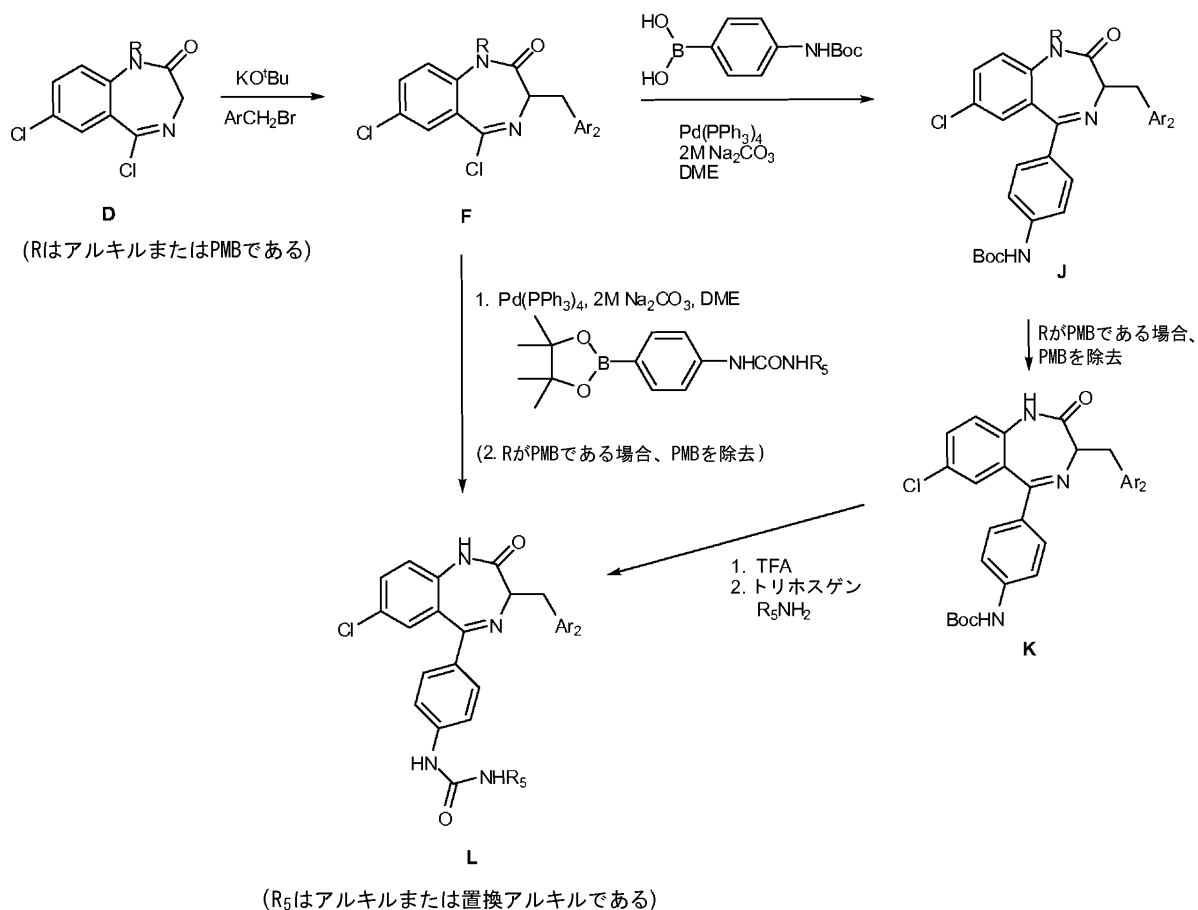
20

A r₁ 基においてアリール尿素を有する化合物は、スキーム6および7に説明される経路により調製され得る。両方のスキームにおける合成は、化合物Dを使用して開始し、上記に記載されるように、調製され得る。スキーム6では、塩化イミドイルDは、例えば、 $-78^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ の低温で、例えば、カリウム *tert*-ブトキシド等の強塩基で処理し、次いで、ハロゲン化ベンジルの添加することにより、実行される。その後、中間体Fは、鈴木クロスカップリング条件下で、アリールボロン酸エステルまたはボロン酸で処理され、中間体Jを得る。R基が保護基である状況では（例えば、N₁-H化合物を調製する場合）、該保護基は除去され、それにより、化合物Kを得る。最終的に、b o c 保護基は、除去され、p-アミノフェニル基は、トリホスゲンおよびアルキルアミンとの反応により、p-ウレアフェニル基に変換される。また、スキーム6に示されるように、該ウレア基は、鈴木カップリングステップにおいて使用されるアリールボロン酸エステルまたはボロン酸に導入され得、それにより、塩化イミドイルFから最終生成物Lまでのさらに直接経路を得る。これらのアプローチは、合成の終わりに、従来のR₅基の多様性を提供する。

30

【0139】

スキーム6

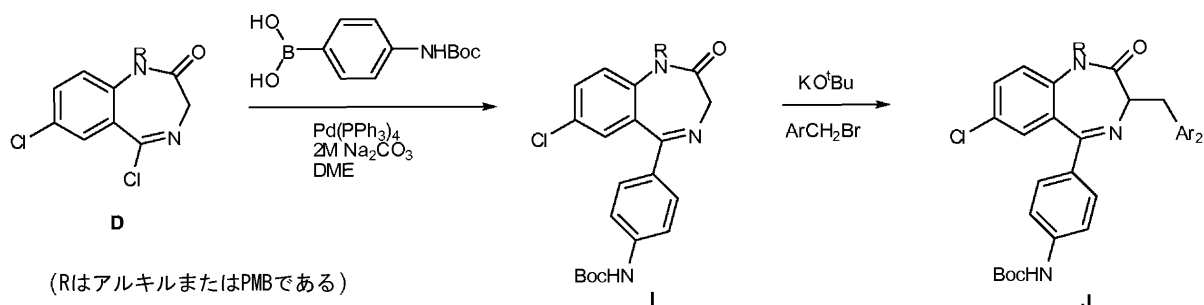


【0140】

中間体Jを調製するための代替戦略を示す、スキーム7では、塩化イミドイルDは、鈴木クロスカップリング条件下で、アリールボロン酸エステルまたはボロン酸で処理され、中間体Iを得る。その後、中間体Iは、例えば、 $-78^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ の低温で、例えば、カリウムtert-ブトキシド等の強塩基で処理し、次いで、ハロゲン化ベンジルの添加することにより、化合物Jを得る。

【0141】

スキーム7



【0142】

数多くのハロゲン化ベンジルが、当技術分野において周知であり、合成経路に適していることが企図される。しかしながら、市販されていないハロゲン化ベンジルは、例えば、市販のカルボン酸の還元（例えば、水素化アルミニウムリチウムを使用して還元）、適切な芳香族化合物ホルミル化、次いで、スルホン酸エステル等の1ステップまたは2ステップにおいて、ハロゲン化物への得られるアルコールの還元または変換のような、有機合成の当業者によく知られているいくつかの経路のうちの1つにより調製され得る。同様に、鈴木クロスカップリングで用いる数多くのボロン含有試薬は、当技術分野において周知であり、合成経路に適していることが企図される。しかしながら、市販されていないボロン含有試薬は、標準条件下で、例えば、パラジウム触媒の触媒量を含む、高温の1、

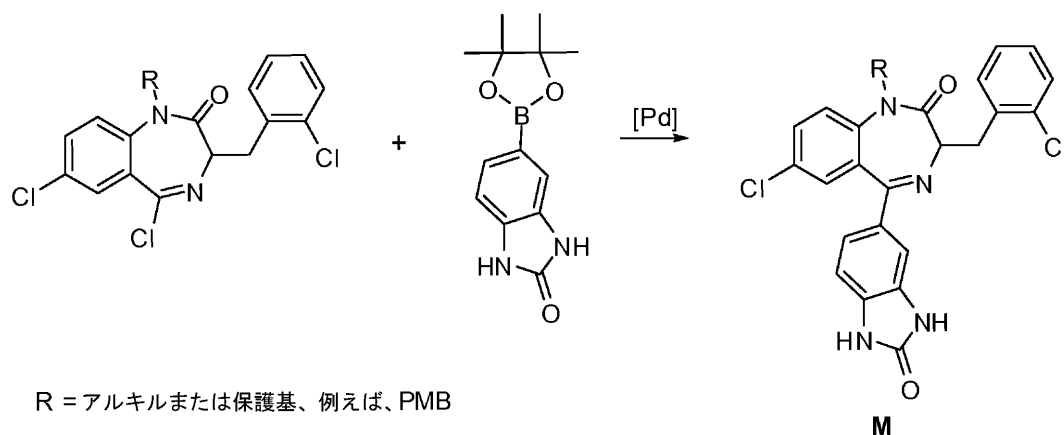
4-ジオキサン中でビス（ピナコラト）ジボロンを用いた処理により、必要なハロゲン化アリール（例えば、ヨウ化物または臭化物）から調製され得る。

【0143】

C5-ベンゾ[d]イミダゾリル基を有するベンゾジアゼピン化合物は、パラジウムカップリング条件を使用して、スキーム8に説明されるように、調製することができる。R基が保護基である状況では、化合物Mは、脱保護剤で処理することができる。例えば、RがPMBである場合、化合物Mは、 $AlCl_3$ で処理され、対応するアミドを得ることができる。

【0144】

スキーム8



【0145】

I V. 薬学的組成物、製剤、ならびに例示的な投与経路および用量に関する考慮事項
企図される様々な薬物および薬学的組成物の例示的な実施形態を以下に提供する。

【0146】

A. 薬物の調製

本発明の化合物は、細胞死の制御異常、異常な細胞成長および過剰増殖に関連する様々な状態を治療するための薬物の調製において有用であることが企図される。

【0147】

また、該化合物は、該化合物の有効性が既知である、または予測される、他の疾患を治療するための薬物を調製するためにも有用であることが企図される。そのような疾患としては、神経疾患（例えば、てんかん）または神経筋疾患が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物の薬物を調製するための方法および技法は、当技術分野において公知である。例示的な薬学的製剤および送達経路を以下に記載する。

【0148】

当業者は、多くの特定の実施形態を含む、本明細書に記載される化合物のうちのいずれか1つもしくは複数は、標準的な製造手順を適用することにより調製されることを理解するであろう。このような薬物は、薬学的分野において周知である送達方法を使用して対象に送達され得る。

【0149】

B. 例示的な薬学的組成物および製剤

本発明のいくつかの実施形態において、該組成物は、単独で投与される一方、いくつかの他の実施形態において、該組成物は、好ましくは少なくとも1つの上記で定義された、有効成分／薬剤を含む薬学的製剤中に、固体支持体と共に、またあるいは、1つまたは複数の薬学的に許容される担体および任意に他の治療剤と共に、存在する。各担体は、製剤の他の成分に適合し、対象に有害ではないという意味で「許容され」なければならない。

【0150】

企図される製剤は、経口投与、直腸投与、経鼻投与、局所（経皮、頬側、および舌下を含む）投与、腔内投与、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、および皮内を含む）投与、およ

10

20

30

40

50

び経肺投与に適したものを含む。いくつかの実施形態において、製剤は単位剤形で好都合に提供され、薬学分野において周知である任意の方法によって調製される。このような方法は、有効成分を、1つもしくは複数の補助成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、有効成分を、液体担体もしくは微粉化した固体担体、または両方と、均一かつ密接に会合させることにより（例えば、混合すること）、また必要に応じて生成物を成形することにより調製される。

【0151】

経口投与に好適である本発明の製剤は、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤のような個別の単位として提供され得、それぞれが好ましくは、粉末または顆粒として、水性液体もしくは非水性液体中の溶液または懸濁液として、または、油／水エマルションもしくは水／油エマルションとして、所定量の有効成分を含有する。他の実施形態において、該有効成分は、巨丸剤、舐剤、またはペースト剤等として提供される。

10

【0152】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの有効成分および任意に1つもしくは複数の補助剤／補助担体を含む錠剤は、各薬剤の圧縮または成形することにより調製される。いくつかの実施形態において、圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋結合させたポビドン、架橋結合させたカルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、または分散剤と任意に混合させた、粉末または顆粒等の自由に流動する形状の有効成分を、適した機械内で圧縮することにより調製される。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物（例えば、有効成分）を、適した機械中で、成形することによって作製される。錠剤は、任意に、コーティングまたは分割線を入れることができ、所望の放出プロファイルを与えるために、例えば、種々の割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、その中で有効成分が徐放される、または制御放出されるように製剤化されてもよい。錠剤は、胃以外の消化器部分で放出されるように、腸溶コーティングと共に、任意に提供され得る。

20

【0153】

口腔内の局所投与に適した製剤としては、通常、スクロースおよびアカシア、またはトラガcant等の香味を加えた基剤中に有効成分を含む薬用ドロップ（lozenge）、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア等の不活性な基剤中に有効成分を含むトローチ剤（pastille）、および適した液体担体中に有効成分を含む口腔洗浄剤が挙げられる。

30

【0154】

本発明に従う局所投与のための薬学的組成物は、軟膏、クリーム、懸濁剤、ローション、粉末、溶液、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤、または油剤として任意に製剤化される。代替の実施形態において、局所製剤は、有効成分と、任意に1つもしくは複数の賦形剤または希釈剤とを含浸させた、包帯または絆創膏のような膏薬または包帯材とを含む。いくつかの実施形態において、局所製剤は、皮膚または他の患部への有効成分の吸収または浸透を増強する化合物を含む。このような皮膚浸透増強剤の例としては、ジメチルスルホキシド（DMSO）および関連類似体が挙げられる。

40

【0155】

必要に応じて、クリーム基剤の水相としては、例えば、少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール、およびその混合物等、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールが挙げられる。

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明の油相エマルションは、既知の様式において既知の成分から構成される。この相は、典型的には単独の乳化剤（エマルジェントとしても知られる）を含み、いくつかの実施形態においては、この相は、望ましくは、脂肪もしくは油との、または脂肪と油両方との、少なくとも1つの乳化剤の混合物をさらに含む。

50

【0157】

好ましくは、安定剤としての役割を果たすように、親水性乳化剤が親油性乳化剤と共に含まれる。いくつかの実施形態において、油と脂肪の両方を含むことも好ましい。同時に、乳化剤は、安定剤のを伴ない、また伴わず、いわゆる乳化ろうを作り出し、該ろうは、油および／または脂肪と共に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を作り出す。

【0158】

本発明の製剤に使用するのに適した乳化剤および乳化安定剤としては、ツイーン (Tween) 60、スパン (Span) 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

10

【0159】

薬学的エマルジョン中で使用されることが多い大抵の油に含まれる活性化合物／薬剤の溶解性は非常に低いため、製剤に適した油または脂肪の選択は、所望の特性（例えば、美容特性）を実現することに基づいている。したがって、クリームは、好ましくは、チューブや他の容器からの漏れを防止するために、適した一貫性を有する、べたつかず、染みにならない、洗浄可能な生成物であるべきである。ジイソアジピン酸 (isoadipate)、ステアリン酸イソセチル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸 2 - エチルヘキシル等の直鎖もしくは分岐鎖の一塩基性もしくは二塩基性のアルキルエステル、またはクロダモル (Crodamol) CAPとして知られる分岐鎖エステルの混和物が使用されてもよく、最後の3つが好ましいエステルである。必要とされる特性に依存して、これらは単独で使用されても、または組み合わせて使用されてもよい。あるいは、白色軟パラフィンおよび／または流動パラフィン等の融点の高い脂肪、または他の鉱物油を、使用することができる。

20

【0160】

目への局所投与に適した製剤は、適した担体、特に薬剤の水性溶媒に、有効成分を溶解または懸濁させた点眼薬を含む。

【0161】

直腸投与用の製剤は、例えば、ココアバターまたはサリチル酸塩を含む適した基剤を有する座剤として提供され得る。

30

【0162】

腔内投与に適した製剤は、薬剤に加えて、当技術分野において適切であることが周知である担体等を含有する腔坐剤、クリーム、ゲル剤、ペースト剤、発砲剤、またはスプレー剤として提供され得る。

【0163】

経鼻投与に適した製剤は、担体が固体の場合には、例えば約20～約500ミクロンの範囲の大きさの粒子を有する粗砕粉末を含み、鼻から吸い込む様式において、すなわち、粉末の入った容器を鼻に近づけて迅速に吸入することにより（例えば、強制吸入）、鼻腔を通過して鼻に投与される。担体が液体である、経鼻投与に適した他の製剤としては、薬剤の水性または油性溶液を含む、鼻腔用スプレー、点鼻薬、または噴霧器によるエアロゾルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0164】

非経口投与に適した製剤は、意図する受け手の血液に製剤を等張にする抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、および溶質を含有する水性および非水性の等張性無菌注射液、懸濁剤および増粘剤、ならびに血液成分または1つもしくは複数の器官に対して化合物を標的するように設計される、リポソームまたは他の微粒子系を含み得る、水性および非水性の滅菌懸濁液を含む。いくつかの実施形態において、製剤は、例えば、アンプルおよびバイアル等、単回用量または複数回用量の密封容器内に提供／製剤化され、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用の水、の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存されてもよい。即席の注射液および懸濁剤は、上記の滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製さ

50

れ得る。

【0165】

好ましい単位用量の製剤は、上述のように、薬剤の1日服用量または単位、1日の副用量、またはその適切な画分を含有するものである。

【0166】

特に上述した成分に加えて、本発明の製剤は、当該製剤の種類に関連する分野において広く使用される他の薬剤を含んでもよく、例えば、経口投与に適した薬剤は、甘味剤、増粘剤および香味剤等さらなる薬剤を含んでもよいことが理解されるべきである。本発明の薬剤、組成物および方法は、他の適した組成物および治療剤と組み合わせてもよいことも意図される。さらに他の製剤は、任意に、食品添加物（適した甘味剤、香味剤、着色剤等）

10

【0167】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、非溶媒和形態で、または非水性溶液（例えば、エタノール）中で提供される。化合物は、特定の結晶多形の産生を通してこのような製剤に適合可能なように生成され得る。

【0168】

ある実施形態において、本発明は、該化合物を対象に投与するための取扱説明書を提供する。ある実施形態において、本発明は、細胞または組織におけるアポトーシス過程の制御異常を特徴とする状態の治療のためのキットに含まれる組成物を使用するための取扱説明書を提供する（例えば、用量、投与経路、患者特有の特性を治療措置と関連するために医師が処置するための決定木を提供する）。ある実施形態において、本発明は、免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、間接リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、シェーングレン症候群等）、慢性炎症状態（例えば、乾癬、喘息、およびクローン病）、過剰増殖性疾患（例えば、腫瘍、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫等）、ウイルス感染症（例えば、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、HIV）、ならびに変型性関節症およびアテローム動脈硬化症等の他の状態を治療するためのキットに含まれる組成物を使用するための取扱説明書を提供する。

20

【0169】

C. 例示的な投与経路および用量の考察

例えば、リポソームのカプセル化、微粒子、マイクロカプセル、受容体を介したエンドサイトーシス等、様々な送達システムが既知であり、本発明の治療薬（例えば、上記の第III項に記載される例示的な化合物）を投与するために用いることができる。送達方法としては、動脈内、筋肉内、静脈内、鼻腔内、および経口経路が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本発明の薬学的組成物を、治療が必要な領域に局所的に投与することが望ましい可能性があり、これは、例えば、制限することを意図しないが、外科手術の最中の局所的注入、注射、またはカテーテルを用いて実現することができる。

30

【0170】

特定された薬剤は、標的細胞の病的増殖および関連する状態を発生しやすい、またはその危険性がある対象または個体に投与することができることが企図される。マウス、ラット、またはヒト患者等の対象に薬剤が投与される場合、薬剤は薬学的に許容される担体に添加され、全身的または局所的に対象に投与され得る。有益に治療され得る患者を決定するために、患者から組織試料が除去され、薬剤に対する感受性について細胞が検査される。

40

【0171】

治療量は経験的に決定され、治療される病態、治療される患者、ならびに薬剤の有効性および毒性によって変化する。動物に送達される場合、該方法は、薬剤の有効性をさらに確認するのに有用である。動物モデルの一例は、MLR/MpJ-lpr/lpr（「M

50

LR-1pr」) (Jackson Laboratories社から市販、Bar Harbor, Maine)である。MLR-1prマウスは、全身性自己免疫疾患を発症する。あるいは、他の動物モデルは、例えば、約 10^5 ～約 10^9 の過剰増殖性を有するヌードマウスの皮下への接種による腫瘍成長、本明細書に定義される癌または標的細胞を誘発することにより発症し得る。該腫瘍が構築される場合、本明細書に記載の化合物は、例えば、腫瘍周辺に皮下注射により投与される。腫瘍の大きさの収縮を決定するための腫瘍測定は、週2回、バーニアキャリパー (vernier caliper) を使用して、2次元において行われる。他の動物モデルも、適宜に利用され得る。上記に記載の疾病および状態に対するこのような動物モデルは、当技術分野において公知である。

【0172】

10

いくつかの実施形態において、インビボ投与は、1回の用量で、治療の過程を通して持続的または断続的に効力を表す。最も効果的な投与手段および用量を決定する方法は、当業者には公知であり、治療に用いられる組成物、治療の目的、治療される標的細胞、および治療される対象によって変化する。単回または複数回投与は、治療担当医師によって選択された用量レベルおよびパターンで実行される。

【0173】

適した用量の製剤および薬剤の投与方法は、当業者によって容易に決定される。好ましくは、該化合物は、約 0.01 mg/kg ～約 200 mg/kg 、さらに好ましくは、約 0.1 mg/kg ～約 100 mg/kg 、さらになお好ましくは、約 0.5 mg/kg ～約 50 mg/kg で投与される。本明細書に記載の化合物が別の薬剤 (例えば、増感剤) と併用投与される場合、該有効量は、薬剤が単独で使用される場合よりも少ない場合がある。

20

【0174】

薬学的組成物は、経口、鼻腔内、非経口、または吸入療法で投与することができ、錠剤、薬用ドロップ、顆粒剤、カプセル剤、丸薬、アンプル、座剤、またはエアゾールの形態をとり得る。それらはまた、水性または非水性の希釈剤、シロップ剤、顆粒剤、または粉末中の、有効成分の懸濁液、溶液、およびエマルションの形態をとり得る。本発明の薬剤に加えて、薬学的組成物は、他の薬学的に活性な化合物または本発明の複数の化合物を含有することができる。

【0175】

30

より具体的には、本明細書において有効成分とも称される本発明の薬剤は、経口、直腸、経鼻、局所 (経皮、エアゾール、頬側および舌下が挙げられるが、これらに限定されない)、腔内、非経口 (皮下、筋肉内、静脈内および皮内が挙げられるが、これらに限定されない)、および経肺が挙げられるが、これらに限定されない、任意の適した経路により、治療のために投与され得る。また、受け手の状態および年齢、治療される疾病によって、好ましい経路が変化することも理解されよう。

【0176】

理想的には、薬剤は、疾患部位で活性化合物のピーク濃度を達成するために投与されるべきである。これは、例えば、任意に生理食塩水内の、薬剤の静脈内注射、または、例えば、有効成分を含有する錠剤、カプセル剤、またはシロップ剤として、経口投与によって実現することができる。

40

【0177】

薬剤の望ましい血中濃度は、持続注入によって維持され得、罹患組織内に治療量の有効成分を提供する。個々の治療化合物または薬剤が単独で用いられる場合よりも少ない総用量の各抗ウイルス剤成分を必要とする治療の組み合わせを提供し、有害な副作用を低減する、効力のある組み合わせも企図される。

【0178】

D. 例示的な併用投与経路および用量の考察

本発明は、本明細書に記載される化合物と、1つもしくは複数の追加の活性薬剤との併用投与に関与する方法も含む。実際、本発明の化合物を併用投与することにより、従来技

50

術による治療剤および／または薬学的組成物を強化するための方法を提供することは、本発明のさらなる態様である。併用投与の手技において、薬剤は同時または順次投与され得る。一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、他の活性薬剤の前に投与される。薬学的製剤および投与モードは、上述したうちのいずれでもあり得る。また、2つ以上の併用投与される化学物質、生物学的物質、または放射線は、それぞれ異なるモードまたは異なる製剤を使用して投与され得る。

【0179】

併用投与される薬剤は、治療される状態の種類により異なる。例えば、治療される状態が癌である場合、追加の薬剤は、化学療法剤または放射線である可能性がある。治療される状態が免疫疾患である場合、追加の薬剤は、免疫抑制剤または抗炎症剤である可能性がある。治療される状態が慢性炎症である場合、追加の薬剤は、抗炎症剤である可能性がある。抗癌剤、免疫抑制剤、抗炎症剤等の併用投与される追加の薬剤は、当技術分野において公知のいずれの薬剤でもよく、現在臨床的に使用されているものが挙げられるが、これに限定されない。放射線療法の適切な種類および用量の決定も、当技術分野の技術の範囲内であるか、または比較的容易に決定され得る。

【0180】

異常なアポトーシスに関連する様々な状態の治療は、概して以下の2つの要因によって制限される：(1) 薬物耐性の発現、および(2) 既知の治療剤の毒性。ある癌において、例えば、化学物質および放射線治療に対する耐性は、アポトーシスの阻害と関連していることが示されている。治療薬の中には、非特異的なリンパ球毒性、腎臓および骨髄の毒性を含む、有害な副作用を有するものもある。

【0181】

本明細書に記載の方法は、これら両方の問題に対応する。治療効果を達成するために用量を増やすことが必要となる薬物耐性は、本明細書に記載の化合物を既知の薬剤と併用投与することによって克服されることが企図される。本明細書に記載の化合物は、標的細胞を既知の薬剤に感作させるため(その逆も同様)、治療効果を達成するために必要な該薬剤の量がより少なくなることが企図される。

【0182】

本出願で請求される化合物の感作機能は、既知の治療薬の毒性作用に関する問題にも対応することが企図される。既知の薬剤が毒性である場合には、すべての症例において、特に、薬物耐性によって必要用量を増加した症例において、投与される用量を制限することが望ましい。本出願で請求される化合物が既知の薬剤とともに併用投与される場合は、必要とされる用量が減少され、ひいては、有害作用が減少されることが企図される。さらに、本出願で請求される化合物は、それ自体で有効かつ大用量において非毒性であるため、既知の毒性のある治療薬よりも割合上より多くのこれらの化合物を併用投与することにより、毒作用を最小限に抑える一方で、所望の効果を達成することができる。

【0183】

V. 薬物スクリーニング

本発明のいくつかの実施形態において、本発明の化合物、および他の潜在的に有用な化合物は、ミトコンドリアATP合成酵素複合体のオリゴマイシン感受性付与タンパク質(OSCP)に対する結合親和性についてスクリーニングされる。特に好ましい実施形態において、組換えOSCPタンパク質に対する結合親和性を測定することにより、本発明の方法において使用される化合物が選択される。薬剤および他の小分子の受容体に対する結合親和性を測定するための、多くの好適なスクリーニングが当技術分野において周知である。いくつかの実施形態において、結合親和性スクリーニングは、インビトロ系において行われる。他の実施形態において、これらのスクリーニングは、インビボまたはエクスピボ系において行われる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物の投与後に細胞内ATPレベルを定量することが該方法の有効性の目安となるが、本発明の好ましい実施形態では、細胞内ATPまたはpHレベルの定量化を必要としない。

【0184】

追加の実施形態は、企図される具体的な方法および本発明の化合物の有効性を測定するために、細胞および／または組織内のスーパーオキシドのレベル（例えば、細胞内）を測定することを対象とする。この点に関して、当業者は、細胞および／または組織内のスーパーオキシドのレベルを測定するために有用な多くのアッセイおよび方法を理解し、提供することができるであろう。

【0185】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物のOSCPとの結合親和性を予測するために、構造に基づく仮想スクリーニング法が企図される。いくつかの実施形態において、化合物構造は、分子モデリングソフトウェア（例えば、MacroModel）から予測される。

10

【0186】

本発明の例示的な化合物のOSCPに対する結合性または親和性の割合を測定することができる、いずれの適したアッセイも利用することができる。例としては、例示的な化合物を使用した競合結合、表面プラズモン共鳴（SPR）、および放射免疫沈降アッセイが挙げられるが、これらに限定されない（Lowman et al., J. Biol. Chem., 266:10982 [1991]）。表面プラズモン共鳴技術は、金、銀、クローム、またはアルミ等、導電性の金属の薄膜でコーティングされた表面を用いて、金属とガラスの接触面に、表面プラズモン共鳴角と呼ばれる特定の角度で入射する光線により、表面プラズモンと呼ばれる電磁波が誘起される。捕捉された高分子の結合に続いて、溶液と金属面との間の境界領域の屈折率を調節されることで、SPR角度の変化をもたらし、それは直接測定することができるか、または、金属面下部から反射する光量を変化させる。このような変化は、SPRデバイスの表面に結合する分子の質量および他の光学特性に、直接関連する可能性がある。このような原理に基づくバイオセンサシステムがいくつか開示されている（例えば、国際公開第WO90/05305号を参照されたい）。また、市販のSPRバイオセンサもいくつか存在する（例えば、BiaCore, Uppsala, Sweden）。

20

【0187】

いくつかの実施形態において、化合物は、細胞培養またはインビボで（例えば、ヒトおよびヒト以外の哺乳物）、ミトコンドリアATP合成酵素の活性を制御する能力についてスクリーニングされる。細胞増殖アッセイ（例えば、Promega (Madison, WI) およびStratagene (La Jolla, CA) より市販）および細胞ベースの二量体化アッセイ（例えば、Fuh et al, Science, 256:1677 [1992]、Colosi et al, J. Biol. Chem., 268:12617 [1993] を参照されたい）が挙げられるが、これらに限定されない、いずれの適したアッセイも利用され得る。本発明に使用される追加のアッセイフォーマットは、細胞ATPレベル、および細胞スーパーオキシドのレベルを測定するためのアッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0188】

本発明は、望ましい特性（例えば、結合親和性、活性等）を増大するため、または望ましくない特性（例えば、非特異的反応性、毒性等）を最小限に抑えるために、本発明の組成物を修飾および誘導体化する方法も提供する。化学誘導体化の原理は十分理解されよう。いくつかの実施形態において、反復設計および化学合成アプローチが用いられ、親化合物から誘導体化された子化合物のライブラリーを作製する。他の実施形態において、ルーチン実験によって結果を確認する前に、論理的な設計方法が用いられ、コンピュータ内でリガンドと受容体の相互作用を予測してモデリングする。

40

【0189】

VI. 治療への応用

ある実施形態において、本発明は、a) i. ミトコンドリアを有する標的細胞、および ii. 化合物（例えば、上記の第III項に記載される例示的な化合物）を提供するステップと、b) 曝露が細胞死をもたらすような条件下で、標的細胞を組成物に曝露するステ

50

ップと、を含む、細胞死を制御するための方法（例えば、治療への応用）を提供する。いくつかの実施形態において、該組成物は、スーパーオキシドのレベルを増加させる、または標的細胞の細胞ATPレベルを変化させるように、ミトコンドリアに結合する。本発明の方法は、特定の標的細胞に制限されない。いくつかの実施形態において、標的細胞は、インビトロ細胞、インビボ細胞、エクスビボ細胞、癌細胞、B細胞、T細胞、および顆粒球から構成される群から選択される。本発明は、特定の治療への応用に制限されない。本発明の治療への応用の制限されない例を、以下のサブセクションに記載する。

【0190】

A. 一般的な治療への応用

特に好ましい実施形態において、本発明の組成物は、多くの状態（例えば、細胞または組織における壊死および／またはアポトーシスの制御異常を特徴とする疾病、異常な細胞成長および／または過剰増殖を特徴とする疾病等）のうちのいずれか1つもしくは複数に罹患する患者に、疾患細胞または組織においてミトコンドリアATP合成酵素（ミトコンドリア F_0F_1 -ATPaseと称される）複合体の活性を調節（例えば、阻害または促進）することにより、治療効果を提供することが企図される。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物は、免疫性／慢性炎症状態（例えば、乾癬）を治療するために用いられることが企図される。なおさらなる実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した（例えば、閉塞した）血管を治療するために、狭窄症の治療と共に用いられることが企図される。

【0191】

特定の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、この多サブユニットタンパク質複合体の特異的なサブユニットに結合することにより、ミトコンドリアATP合成酵素複合体の活性を阻害することが企図される。本発明は、いずれの特定の機構にも、投与される薬剤の作用に関するいずれの理解にも制限されないが、いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、ミトコンドリアATP合成酵素複合体のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（OSCP）、OSCP/ F_1 接合点、または F_1 サブユニットに結合することが企図される。同様に、本発明の組成物がOSCPに結合する場合、最初の効果は、ミトコンドリアATP合成酵素複合体の全体的な阻害であり、結合することにより及ぼされる下流への影響は、ATPまたはpHレベルにおける変化、および活性酸素種（例えば、 O_2^- ）の産生であることが、さらに企図される。さらに他の好ましい実施形態において、本発明は、いずれの特定の機構にも、投与される薬剤の作用に関するいずれの理解にも制限されないが、フリーラジカルの生成は、最終的には細胞の死滅をもたらすことが企図される。さらに他の実施形態において、本発明は、いずれの特定の機構にも、投与される薬剤の作用に関するいずれの理解にも制限されないが、本発明の組成物および方法を使用して、ミトコンドリアATP合成酵素複合体を阻害することは、細胞増殖の治療的に有用な阻害を提供することが企図される。

【0192】

したがって、本発明において実施される好ましい方法は、ミトコンドリアATP合成酵素複合体のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（OSCP）への結合を介して、疾患細胞または組織においてミトコンドリアATP合成酵素複合体の活性を調節（例えば、阻害または促進）する本発明の化合物を提供することにより、患者に治療効果を提供することが企図される。重要なことは、OSCP、OSCP/ F_1 接合点、また F_1 サブユニットのそれ自体は、生物学的活性を有さないことである。

【0193】

したがって、広義では、本発明の好ましい実施形態は、細胞または組織における壊死および／またはアポトーシス過程の制御異常を特徴とする多くの疾患、あるいは、異常な細胞成長および／または過剰増殖を特徴とする疾患等は、そのオリゴマイシン感受性付与タンパク質（OSCP）成分に結合することが挙げられるが、これに限定されない、ミトコンドリアATP合成酵素複合体の活性を調節することにより治療可能である、という発見を対象としていることが企図される。しかしながら、本発明は、本明細書に明示的に記載

される組成物および方法の実施に制限されることを意図するものではない。実際、当業者は、本明細書に特記されていない多くの追加の化合物が、本明細書に開示されるミトコンドリアATP合成酵素を調節する方法で用いるのに適していることを理解するであろう。

【0194】

したがって、本発明は、当技術分野において現在周知である、または後に開発される、かなり多数の適した化合物が、本発明の方法に、任意に使用できることを特に企図する。例えば、オリゴマイシン、オサマイシン (ossamycin)、サイトバリシン (cytovaricin)、アポトリジン (apoptolidin)、バフィロマイシン、リスベラトロール、ピセタノール、およびジシクロヘキシルカルボジイミド (DCCD) 等が挙げられるが、これらに限定されない、化合物は、本発明の方法において使用される。しかしながら、本発明は、上記で特定した方法または化合物に制限されることを意図するものではない。一実施形態において、本発明の方法において潜在的に有用である化合物は、科学文献に記載される適した化合物から選択され得る（例えば、K. B. Wallace and A. A. Starkov, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 40:353-388 [2000]、A. R. Solomon et al, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 97(26):14766-14771 [2000]、およびL. Galluzzi, N. Larochette, N. Zamzami and G. Kroemer, Oncogene 25:4812-4830 [2006]を参照されたい）。

【0195】

いくつかの実施形態において、本発明の方法において潜在的に有用である化合物は、有効性について、国立癌研究所 (NCI-60) の癌細胞株に対してスクリーニングされる（例えば、A. Monks et al., J. Natl. Cancer Inst., 83:757-766 [1991]、およびK. D. Paul et al, J. Natl. Cancer Inst., 81:1088-1092 [1989]を参照されたい）。追加の適したスクリーニング（例えば、自己免疫疾患モデル等）は、当技術分野の技術の範囲内である。

【0196】

他の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、薬物感受性および／または薬物耐性ヒト結核菌を処理するために用いられることが企図される。

【0197】

他の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、血管新生を処理するために用いられることが企図される。

【0198】

他の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、心血管疾患の治療に用いられることが企図される。

【0199】

他の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した（例えば、閉塞した）血管を治療するために、狭窄症の治療と共に用いられることが企図される。さらなる実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した心血管を治療するために、狭窄症の治療とともに用いられることが企図される。

【0200】

血管狭窄症は、血管（例えば、大動脈弁）が狭くなると発生する状態である。例えば、大動脈弁狭窄症は、心臓の左下の部屋（左心室）と、大動脈と呼ばれる主要な血管との間の弁が狭くなると発症する心臓疾患である。この狭まり（例えば、狭窄）により、血液が全身へと流出するには、血管の空間が小さすぎる状態となる。普通、左心室は、大動脈を介して酸素を豊富に含んだ血液を体へと送り出し、その後、血液は、枝分かれした動脈系を通過して体中へと送り出される。心臓が血液を送り出すと、大動脈弁の3つの組織弁または弁尖が一方向に開き、血液を心室から大動脈へと流出させる。血液が弁から漏れて逆流しないように、心拍と心拍の間に、組織弁が閉じて密閉状態を作り出す。大動脈弁が損傷

すると、それが狭くなり（狭窄する）、心臓自体を含む体中の器官に行き渡る血流が減少する。いったん発症すると、大動脈弁狭窄に罹患する人々の長期的な見通しは芳しくない。大動脈弁狭窄を治療しないでいた人々が心不全の症状を発症した場合、平均余命は3年以下である。

【0201】

機能の低下した弁を治療するための方法は、数種類存在する（例えば、バルーン拡張術、アブレーション、粥腫切除術、またはレーザー治療）。機能の低下した心臓弁の治療法の一つに、血管形成術がある。血管形成術は、狭くなった、または遮断された動脈を広げるために、先端にバルーンをついた管、またはカテーテルを挿入する。バルーンを数回拡張および収縮させることにより、通常、医師は動脈を広げることができる。

10

【0202】

血管形成術または弁拡張術に共通する限界は、再狭窄である。再狭窄は、例えば、バルーン拡張術、アブレーション、粥腫切除術、または動脈のレーザー治療等の動脈の狭窄部位を開こうとする試みが原因で動脈に外傷ができた後に、再び末梢血管または冠動脈が狭くなることである。これらの血管形成手技では、再狭窄は、その境界、血管の位置、病変の長さ、ならびに多くの他の形態学および臨床的変数により異なるが、約20～50%の割合で起こる。再狭窄は、血管形成手技が原因で動脈壁にできた傷に対する自然治癒反応であると考えられている。治癒反応は、損傷部位の血栓機構から始まる。治癒過程の複雑なステップの最終結果として、動脈が再び狭窄または閉塞するまで、細胞外マトリックス産生と共に、中膜平滑筋細胞の無制御な移動および増殖である血管内膜の過形成が起こる可能性がある。

20

【0203】

再狭窄を防ぐために、金属製の血管内ステントが、冠動脈または末梢血管に永久的に移植されてきた。ステントは、典型的にはカテーテルによって血管腔に挿入され、動脈壁の疾患部位に接触するように拡張されることで、該腔に機械的支持を提供する。しかしながら、このようなステントが留置されていても、再狭窄がなお起こり得ることが分かっている。また、ステント自体が、望ましくない局所的な血栓を引き起こす可能性がある。血栓の問題に対応するために、ステントを留置される人々は、抗凝固剤および抗血小板薬を用いた大規模な全身療法も受けることになる。

【0204】

再狭窄の問題に対応するために、内皮細胞が播種されたステントを提供することが提唱されている（Dickel, D. A. et al; Circulation 1989; 80:1347-1353）。その実験では、細菌性ベータガラクトシダーゼまたはヒト組織型プラスミノゲン活性化因子のいずれかに、レトロウイルス媒介性遺伝子伝達を行ったヒツジ内皮細胞をステンレススチールのステントに播種させて、ステントが被覆されるまで成長させた。従って、細胞は血管壁まで送達され、治療タンパク質を提供することができた。ステントを用いて治療物質を血管壁まで提供する、他の方法も提唱されている（例えば、国際特許出願第WO91/12779号、および国際特許出願第WO90/13332号を参照されたく、それぞれ、参照することにより、その全体として本明細書に組み込む）。それらの出願では、抗血小板薬、抗凝固剤、抗菌薬、抗炎症剤、代謝拮抗剤、および他の薬物が、再狭窄の発生率を削減するためにステント内に供給することができると提唱されている。さらに、一酸化窒素等の他の血管作動性薬剤が用いられてもよい。

30

40

【0205】

再狭窄の追加原因は、治療された組織の過剰増殖である。いくつかの実施形態において、本発明の抗増殖性が、再狭窄を抑制することが企図される。薬剤溶出ステントは、当技術分野において公知である（例えば、米国特許第5,697,967号、米国特許第5,599,352号、および米国特許第5,591,227号を参照されたく、これらのそれぞれは、参照することにより、本明細書に組み込む）。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した（例えば、閉塞した）血管の治療において薬剤溶出ステントから溶出される。さらなる実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した

50

心血管の治療において薬剤溶出ステントから溶出される。

【0206】

薬学的化合物および製剤を調製する当業者は、本明細書に開示される方法に用いるための任意の化合物を選択する場合に、適合性の検討は、特定の化合物の毒性、安全性、有効性、可用性、およびコストが挙げられるが、これらに限定されないことを理解するであろう。

【0207】

いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、本発明の化合物および、例えば、治療剤（例えば、抗アテローム硬化剤、抗凝固剤、抗血栓剤、降圧剤、カリウムチャンネル開口薬、カルシウムチャンネル遮断薬、水素ナトリウム交換輸送体阻害剤、抗不整脈薬、血栓溶解促進剤、フィブリノゲン拮抗薬、利尿剤、ATPase阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管新生調節薬、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充療法、ホルモン受容体調節薬、経口避妊薬、肥満抑制剤、抗うつ剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流症剤、成長ホルモン剤および／または成長ホルモン分泌促進物質、甲状腺模倣薬、感染症治療剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、コレステロール／脂質低下剤および脂質プロファイル治療法、および虚血プレコンディショニングおよび／または心筋気絶の模倣薬、および抗糖尿病薬）を含む。降圧剤としては、ACE阻害剤、AT₁受容体拮抗薬、ET受容体拮抗薬、ET/AII二重受容体拮抗薬、およびバソペプチダーゼ阻害剤、またはGPIIb/IIIa遮断薬、P2Y₁およびP2Y₁₂拮抗薬、トロンボキサン受容体拮抗薬、およびアスピリンから選択される抗血小板薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0208】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、患者においてミトコンドリアのF₁F₀-ATP加水分解酵素に関連する疾患（例えば、心筋梗塞、心室肥大、冠動脈疾患、非Q波心筋梗塞、うっ血性心不全、心不整脈、不安定狭心症、慢性安定狭心症、プリンツメタル狭心症、高血圧症、間欠性跛行、末梢動脈閉塞性疾患、血栓塞栓性卒中の血栓性または血栓塞栓性症状、静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、肺塞栓、脳塞栓、血栓形成傾向、播種性血管内凝固症候群、再狭窄、心房細動、脳室拡張、アテローム硬化性の血管疾患、動脈硬化プラーク破裂、動脈硬化プラーク形成、移植による粥状動脈硬化、血管リモデリングを伴う粥状動脈硬化、癌、外科手術、炎症、全身感染、人工表面、心血管インターベンション、不動態、薬物、妊娠および胎児死亡、ならびに網膜症、腎障害および神経障害を含む糖尿病合併症）を治療するのに有用である。

【0209】

B. 免疫疾患、自己免疫疾患、および慢性炎症疾患の治療への応用

免疫疾患および慢性炎症疾患は、細胞増殖制御および／または細胞アポトーシス制御の機能不全に起因することが多い。ミトコンドリアは、細胞アポトーシスの制御および実行において重要な役割を果たす。ミトコンドリア膜透過性遷移孔(MPTP)は、ミトコンドリアの内膜と外膜を貫通する細孔であり、アポトーシス促進性粒子の制御において機能を果たす。一時的なMPTPの開口が、ミトコンドリアの膜間スペースからシトクロムcおよびアポトーシス誘導因子の放出をもたらし、結果として細胞アポトーシスが起こる。

【0210】

オリゴマイシン感受性付与タンパク質(OSCP)は、F₁F₀ミトコンドリアATP合成酵素/ATPaseのサブユニットであり、ミトコンドリア膜内酵素のF₀セクターに渡るプロトン勾配のカップリングにおいて機能する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、OSCP、OSCP/F₁接合点、またはF₁サブユニットに結合し、スーパーオキシドおよびシトクロムcレベルを増加し、細胞アポトーシスを増加し、細胞増殖を阻害することが企図される。アデニンヌクレオチド輸送体(ANT)は、30kDaのタンパク質で、ミトコンドリア内膜を貫通し、ミトコンドリア膜透過性遷移孔(MPTP)の中核を成す。チオール酸化剤またはアルキル化剤は、MPTPの強力な活性剤であり、ANTのマトリックス側にある3つの脱共役システインのうちの1つもしくは複数

を修飾することにより作用する。4 - (N - (S - グルタチオニルアセチル) アミノ) 酸化フェニルアルシンは、A N T を阻害する。

【0211】

ある実施形態において、本発明は、免疫疾患（例えば、移植片対宿主病、関節リウマチ、または全身性エリテマトーデス）、過剰増殖性疾患（例えば、癌）、または慢性炎症疾患（例えば、喘息または乾癬）を治療するための方法を提供する。ある実施形態において、該癌は、骨髄腫、膀胱癌、または腎癌である。

【0212】

C. 表皮過形成の治療

表皮の著しい肥厚をもたらす、該肥厚した表皮の脱落を伴う表皮過形成（例えば、過剰な角化細胞の増殖）は、乾癬等の疾患の特徴であり、（例えば、K r u e g e r G C, et al., (1984) J. Am. Acad. Dermatol. 11:937-947; Fry L. (1988), Brit. J. Dermatol. 119:445-461（参照することにより、その全体として本明細書に組み込む））また生理的条件下（例えば、傷の回復中）においても発生する。

【0213】

オールトランスレチノイン酸（RA）またはその前駆物質を用いた皮膚の局所的治療では、オールトランスレチノール（ROL）も、表皮過形成をもたらす（例えば、Varani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol 117:1335-1341を参照されく、それぞれは、参照することにより、その全体として本明細書に組み込む）。根底にある病態は異なるが、これらの過形成のすべてで、共通して増殖性ケラチノサイトの上皮成長因子（EGF）受容体の活性化がある（例えば、Varani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol 117:1335-1341、Baker BS, et al., (1992) Brit. J. Dermatol. 126:105-110、Gottlieb AB, et al., (1988) J. Exp. Med. 167:670-675、Elder JT, et al., (1989) Science 243:811-814、Piepkorn M, et al., (1998) J. Invest. Dermatol 111:715-721、Piepkorn M, et al., (2003) Arch Dermatol Res 27:27、Cook PW, et al., (1992) Cancer Res 52:3224-3227を参照されたく、それぞれは、参照することにより、その全体として本明細書に組み込む）。正常な上皮増殖は、過形成性の増殖のようにEGF受容体の機能に依存しないようである（例えば、Varani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol 117:1335-1341、Varani J, et al., (1998) Pathobiology 66:253-259を参照されたい；各々を参照することにより、そのすべてを本明細書に援用する）。同様に、無傷の皮膚における真皮の機能も、EGF受容体の機能に依存しない（例えば、Varani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol 117:1335-1341を参照されたく、参照することにより、その全体を本明細書に組み込む）。

【0214】

過形成性の上皮成長の制御におけるEGF受容体の中心的な役割のため、EGF受容体チロシンキナーゼは、抗増殖剤の標的となる。同様に、この受容体の下流で結合する一連のシグナリング分子は、角化細胞成長を妨害することができる追加点である。マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）のカスケードは、EGF受容体により活性化される（例えば、Marques, S. A., et al., (2002) J. Pharmacol Exp Ther 300, 1026-1035を参照されたく、参照することにより、その全体を本明細書に組み込む）。過剰増殖する表皮において（正常な表皮においてではないが）、細胞外シグナル制御キナーゼ1/2（Erk1/2）は、基底および基底上角化細胞において活性化され、表皮の過剰増殖の原因となる（例えば、Haas

10

20

30

40

50

e, I., et al., (2001) J Clin Invest 108, 527-536、Takahashi, H., et al., (2002) J Dermatol Sci 30, 94-99を参照されたく、それぞれは、参照することにより、その全体として本明細書に組み込む)。培養モデルにおいて、EGF受容体を介した角化細胞の成長制御は、MAPK活性の増加をもたらす。角化細胞では、増殖因子によって刺激されたMAPK活性もインテグリンの結合に依存しており、インテグリンに結合する細胞外マトリックス分子は、独立してMAPKを活性化し、角化細胞の増殖を増加させることができる(例えば、Haase, I., et al., (2001) J Clin Invest 108, 527-536を参照されたく、参照することにより、その全体を本明細書に組み込む)。線維芽細胞を含む他の皮膚細胞の増殖は、Erk1/2活性に対する依存の程度がより少なく、Erk阻害は、リード化合物を表皮過形成に対する潜在的有用性について評価するための潜在的に有用な特徴となる。

10

【0215】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、表皮過形成の治療に有用であることが企図される。

【0216】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、乾癬を治療するのに有用であることが企図される。乾癬は、通常および慢性の表皮過形成である。プラーク乾癬は、乾癬で最も通常の型であり、銀のかさぶたで被覆される赤い皮膚および炎症を特徴とする。痒い、またはひりひりする環状から楕円形の赤色プラークのパッチは、プラーク乾癬の典型である。パッチは、通常、腕、脚、体幹、または頭皮上に見出されるが、皮膚のいずれの部分にも見出され得る。最も典型的な領域は、膝および肘である。乾癬は、接触感染性ではないが、遺伝する可能性がある。喫煙、日光曝露、アルコール中毒症、およびHIV感染等の環境要因が、どれくらい頻繁に乾癬が起こるか、どのくらい長く再発が持続するかに影響を及ぼし得る。

20

【0217】

乾癬の治療は、局所的なステロイド、コールタール、角質溶解薬、ビタミンD3類似体、および局所レチノイドを含む。局所ステロイドは、プラーク形成を減少させるために使用される薬剤である。局所ステロイド剤は、抗炎症効果があり、深刻かつ様々な代謝活性を引き起こす可能性がある。また、局所ステロイド剤は、様々な刺激に対する体の免疫反応を変更する。局所ステロイド剤の例としては、トリアムシノロンアセトニド(アリストコート(Artistocort)、ケナログ(Kenalog))0.1%クリーム、およびジプロピオン酸ベタメタゾン(ジプロリン(Diprolene)、ジプロソン(Diprosone))0.05%クリームが挙げられるが、これらに限定されない。コールタールは、広範にわたり関与領域に使用するために、シャンプーまたはローションにおいて処方箋なしで利用できる安価な治療薬である。コールタールは、特に、有毛部において有用である。コールタールの例は、コールタール2~10%(DHS Tar、Doctar、Theraplex T)の鎮痒薬である。角質溶解薬は、鱗屑を除去するために、皮膚を滑らかにし、角質増殖を治療するために使用される。角質溶解薬の例は、アントラリン0.1~1%(Drithocreme、Anthra-Derm)である。ビタミンD3類似体は、以前の療法に対して耐性の病変があるか、または、皮膚の菲薄化により美容上の問題が生じるであろう、顔や曝露された面に対する病変がある患者に使用される。ビタミンD3類似体の例は、カルシポトリエン(Dovonex)である。局所レチノイドは、濾胞性上皮細胞の凝集を減少させ、有糸分裂活性を刺激して、濾胞性上皮細胞の代謝回転の増加を生じる薬剤である。局所レチノイドの例としては、トレチノイン(Retin-A、Avita)、およびタザロテン(Tazorac)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0218】

米国の人々の約1~2%、または約550万人が、プラーク乾癬を有する。また、プラーク乾癬である人々の最大30%が、乾癬性関節炎を有する。乾癬性関節炎に罹患する個

50

人は、関節に炎症を有し、他の関節炎の症状を有する場合もある。時には、プラーク乾癬は、膿疱性乾癬または乾癬性紅皮症等のより重症な疾患に進行する可能性がある。プラーク乾癬において、皮膚上の赤い領域は、膿汁を伴う疱疹を含む。紅皮症乾癬において、赤く、および鱗屑状皮膚の広範な領域が典型であり、痒みおよび痛みを伴う可能性がある。本発明は、滴状乾癬、爪乾癬、逆位乾癬（inverse psoriasis）、および頭皮乾癬が挙げられるが、これらに限定されない、さらなる種類の乾癬の治療において有用である。

【0219】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、色素疾患（例えば、白皮症、黒皮症、および白斑）の治療において有用である。本発明は、色素疾患の治療のための、特定の機構に制限されるものではない。いくつかの実施形態において、色素疾患は、本発明の化合物により、 F_1F_0 -ATPaseを標的にすることで治療される。さらなる実施形態において、色素疾患は、本発明の化合物により、チロシナーゼの経路を変更することにより治療される。さらなる実施形態において、色素疾患は、本発明の化合物による、障害を標的にすることにより治療される。

【0220】

D. 狭窄症の治療

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した（例えば、閉塞した）血管を治療するために、狭窄症の治療と共に用いられる。さらなる実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した心血管を治療するために、狭窄症の治療と共に用いられる。

【0221】

血管狭窄症は、血管（例えば、大動脈弁）が狭くなると発生する状態である。例えば、大動脈弁狭窄症は、心臓の左下の部屋（左心室）と、大動脈と呼ばれる主要な血管との間の弁が狭くなると発症する心臓疾患である。この狭まり（例えば、狭窄）により、血液が全身へと流出するには、血管の空間が小さすぎる状態となる。普通、左心室は、大動脈を介して酸素を豊富に含んだ血液を体へと送り出し、その後、血液は、枝分かれした動脈系を通過して体中へと送り出される。心臓が血液を送り出すと、大動脈弁の3つの組織弁または弁尖が一方向に開き、血液を心室から大動脈へと流出させる。血液が弁から漏れて逆流しないように、心拍と心拍の間に、組織弁が閉じて密閉状態を作り出す。大動脈弁が損傷すると、それが狭くなり（狭窄する）、心臓自体を含む体中の器官に行き渡る血流が減少する。いったん発症すると、大動脈弁狭窄に罹患する人々の長期的な見通しは芳しくない。大動脈弁狭窄を治療しないで行った人々が心不全の症状を発症した場合、平均余命は3年以下である。

【0222】

機能の低下した弁を治療するための方法は、数種類存在する（例えば、バルーン拡張術、アブレーション、粥腫切除術、またはレーザー治療）。機能の低下した心臓弁の治療法の一つに、血管形成術がある。血管形成術は、狭くなった、または遮断された動脈を広げるために、先端にバルーンをついた管、またはカテーテルを挿入する。バルーンを数回拡張および収縮させることにより、通常、医師は動脈を広げることができる。

【0223】

血管形成術または弁拡張術に共通する限界は、再狭窄である。再狭窄は、例えば、バルーン拡張術、アブレーション、粥腫切除術、または動脈のレーザー治療等の動脈の狭窄部位を開こうとする試みが原因で動脈に外傷ができた後に、再び末梢血管または冠動脈が狭くなることである。これらの血管形成手技では、再狭窄は、その境界、血管の位置、病変の長さ、ならびに多くの他の形態学および臨床的変数により異なるが、約20～50%の割合で起こる。再狭窄は、血管形成手技が原因で動脈壁にできた傷に対する自然治癒反応であると考えられている。治癒反応は、損傷部位の血栓機構から始まる。治癒過程の複雑なステップの最終結果として、動脈が再び狭窄または閉塞するまで、細胞外マトリックス産生と共に、中膜平滑筋細胞の無制御な移動および増殖である血管内膜の過形成が起こ

る可能性がある。

【0224】

再狭窄を防ぐために、金属製の血管内ステントが、冠動脈または末梢血管に永久的に移植されてきた。ステントは、典型的にはカテーテルによって血管腔に挿入され、動脈壁の疾患部位に接触するように拡張されることで、該腔に機械的支持を提供する。しかしながら、このようなステントが留置されていても、再狭窄がなお起こり得ることが分かっている。また、ステント自体が、望ましくない局所的な血栓を引き起こす可能性がある。血栓の問題に対応するために、ステントを留置される人々は、抗凝固剤および抗血小板薬を用いた大規模な全身療法も受けることになる。

【0225】

再狭窄の問題に対応するために、内皮細胞が播種されたステントを提供することが提唱されている (Dichek, D. A. et al Seeding of Intravascular Stents With Genetically Engineered Endothelial Cells; Circulation 1989; 80: 1347-1353)。その実験では、細菌性ベータガラクトシダーゼまたはヒト組織型プラスミノゲン活性化因子のいずれかに、レトロウイルス媒介性遺伝子伝達を行ったヒツジ内皮細胞をステンレススチールのステントに播種させて、ステントが被覆されるまで成長させた。したがって、細胞は血管壁まで送達され、治療タンパク質を提供することができた。国際特許出願第WO91/12779号、「Intraluminal Drug Eluting Prosthesis」および国際特許出願第WO90/13332号、「Stent With Sustained Drug Delivery」等に記載されるように、ステントを用いて治療物質を血管壁まで提供する、他の方法も提唱されている。それらの出願では、抗血小板薬、抗凝固剤、抗菌薬、抗炎症剤、代謝拮抗剤、および他の薬物が、再狭窄の発生率を削減するためにステント内に供給することができると提唱されている。さらに、一酸化窒素等の他の血管作動性薬剤が用いられ得る。

【0226】

再狭窄の追加原因は、治療された組織の過剰増殖である。いくつかの実施形態において、本発明の抗増殖性が、再狭窄を抑制する。薬剤溶出ステントは、当技術分野において公知である (例えば、米国特許第5,697,967号、米国特許第5,599,352号、および米国特許第5,591,227号を参照されたく、これらのそれぞれは、参照することにより、本明細書に組み込む)。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した (例えば、閉塞した) 血管の治療において薬剤溶出ステントから溶出される。さらなる実施形態において、本発明の組成物は、機能の低下した心血管の治療において薬剤溶出ステントから溶出される。

【0227】

E. 細胞感染症の治療

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物 (例えば、第III項一例示的な化合物を参照されたい) は、細菌感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物が、細菌感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、疾患細胞または組織内のATP合成酵素複合体 (例えば、ミトコンドリアATP合成酵素複合体またはミトコンドリアを持たない生体内のホモログ) の活性を、ATP合成酵素複合体 (例えば、ミトコンドリアATP合成酵素複合体) のオリゴマイシン感受性付与タンパク質 (OSCP) 成分/F1への結合を介して調節 (例えば、阻害または促進) することにより、細菌感染症を治療する。本発明は、特定の種類の細菌感染症に限定されるものではない。細菌感染症の例としては、炭疽病、細菌性髄膜炎、ブルセラ症、カンピロバクター症、ネコ引っ掻き病、コレラ、ジフテリア、流行性発疹チフス、淋病、膿痂疹-レジオネラ症、ライ病 (ハンセン病)、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病、類鼻疽症、MRSA感染症、ノカルジア症、百日咳 (Whooping Cough)、ペスト、肺炎球菌性肺炎、オウム病、Q熱、ロッキー山発疹熱 (RMSF)、サル

モネラ症、猩紅熱、細菌性赤痢、梅毒、破傷風、トラコーマ、結核症、野兎病、腸チフス、発疹チフス、および尿路感染症が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1つの追加薬剤と共に、細菌感染症を治療する目的で併用投与される。細菌感染症を治療するための追加薬剤の例としては、セファロスポリン、マクロライド、ペニシリン、キノロン、スルホンアミドおよび関連化合物、ならびにテトラサイクリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0228】

F. ウイルス感染症の治療

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物（例えば、第 I I I 項—例示的な化合物を参照されたい）は、ウイルス感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物が、ウイルス感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、疾患細胞または組織内の A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体またはミトコンドリアを持たない生体内のホモログ）の活性を、A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（O S C P）成分／F 1 への結合を介して調節（例えば、阻害または促進）することにより、ウイルス感染症を治療する。本発明は、特定の種類のウイルス感染症に限定されるものではない。ウイルス感染症の例としては、エイズ、エイズ関連症候群、水疱瘡（水痘）、風邪、サイトメガロウイルス感染症、コロラドダニ熱、デング熱、エボラ出血熱、流行性耳下腺炎、手足口病、肝炎、単純疱疹、帯状疱疹、H P V、インフルエンザ（流感）、ラッサ熱、麻疹、マールブルグウイルス出血熱、伝染性単核球症、おたふく風邪、灰白脊髄炎、進行性多巣性白質脳症、狂犬病、風疹、S A R S、天然痘（痘瘡）、ウイルス性脳炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性髄膜炎、ウイルス性肺炎、ウエストナイル熱、および黄熱病が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1つの追加薬剤と共に、ウイルス感染症を治療する目的で併用投与される。ウイルス感染症を治療するための追加薬剤の例としては、ガンシクロビル、インターフェロン - α - 2 b、アシクロビル、ファムシクロビル、およびバラシクロビルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0229】

G. 真菌感染症の治療

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物（例えば、第 I I I 項—例示的な化合物を参照されたい）は、真菌感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物が、真菌感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、疾患細胞または組織内の A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体またはミトコンドリアを持たない生体内のホモログ）の活性を、A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（O S C P）成分／F 1 への結合を介して調節（例えば、阻害または促進）することにより、真菌感染症を治療する。本発明は、特定の種類の真菌感染症に限定されるものではない。真菌感染症の例としては、アスペルギルス症、ブラストミセス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、クリプトコッカス症、ヒストプラズマ症、足白癬が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1つの追加薬剤と共に、真菌感染症を治療する目的で併用投与される。真菌感染症を治療するための追加薬剤の例としては、ベタメタゾン、ブテナフィン、シクロピロクス、クリオキノール、ヒドロコルチゾン、クロトリマゾール、エコナゾール、フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロジン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナフチフィン、ニスタチン、トリウムシノロン、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、テルコナゾール、トルナフタート、およびポリコナゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0230】

H. 寄生虫感染症の治療

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物（例えば、第 I I I 項－例示的な化合物を参照されたい）は、寄生虫感染症に罹患する対象を治療するために使用する。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物は、寄生虫感染症に罹患する対象を治療するために使用する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、疾患細胞または組織内の A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体またはミトコンドリアを持たない生体内のホモログ）の活性を、A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（O S C P）成分／F 1 への結合を介して調節（例えば、阻害または促進）することにより、寄生虫感染症を治療する。本発明は、特定の種類の寄生虫感染症に限定されるものではない。寄生虫感染症の例としては、アフリカトリパノソーマ症、アメーバ症、回虫症、バベシア症、シャーガス病、肝吸虫症、クリプトスポリジウム症、囊虫症、裂頭条虫症、メジナ虫症、エキノコックス症、蟯虫症、肝蛭症、肥大吸虫症、フィラリア症、自由生活性アメーバ感染症、ジアルジア症、顎口虫症、膜様条虫症、イソスポーラ症、カラアザール、リーシュマニア症、マラリア、横川吸虫症、ハエ幼虫症、オンコセルカ症、シラミ寄生症、蟯虫感染、疥癬、住血吸虫症、条虫症、トキソカラ症、トキソプラズマ症、旋毛虫症、鞭虫症、およびトリパノソーマ症が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1つの追加薬剤と共に、寄生虫感染症を治療する目的で併用投与される。寄生虫感染症を治療するための追加薬剤の例としては、駆虫薬（例えば、アルベンダゾール（アルベンザ）、メベンダゾール（ベルモックス）、ニクロサミド（ニクロシド（N i c l o c i d e））、オキサニキン（バンシル）、プラジカンテル（ビルトリシド）、ピランテル（アンチミント）、ピランテルパモ酸塩（アンチミント）、チアベンダゾール（ミンテゾール）、ピチオノール、イベルメクチン、およびジエチルカルバマジンクエン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0231】

I. プリオン感染症の治療

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物（例えば、第 I I I 項－例示的な化合物を参照されたい）は、プリオン感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物が、プリオン感染症に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、疾患細胞または組織内の A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体またはミトコンドリアを持たない生体内のホモログ）の活性を、A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（O S C P）成分／F 1 への結合を介して調節（例えば、阻害または促進）することにより、プリオン感染症を治療する。本発明は、特定の種類のプリオン感染症に限定されるものではない。プリオン感染症の例としては、伝達性海綿状脳症、ウシ海綿状脳症、クロイツフェルトヤコブ病、およびクールー病が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1つの追加薬剤と共に、プリオン感染症を治療する目的で併用投与される。プリオン感染症を治療するための追加薬剤の例としては、コンゴーレッドおよびその類似体、アントラサイクリン、アンホテリシン B およびその類似体、硫酸化ポリアニオン、およびテトラピロールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0232】

J. 異常な血管新生を伴う疾患の治療

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物（例えば、第 I I I 項－例示的な化合物を参照されたい）は、異常な血管新生を伴う疾患に罹患する対象を治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物が、異常な血管新生を伴う疾患細胞または組織内の A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）の活性を、A T P 合成酵素複合体（例えば、ミ

トコンドリアATP合成酵素複合体)のオリゴマイシン感受性付与タンパク質(OSCP)成分/F1への結合を介して調節する(例えば、阻害または促進)することにより、異常な血管新生を伴う疾患を治療するために用いられる。本発明は、特定の種類の異常な血管新生を伴う疾患に限定されるものではない。異常な血管新生を伴う疾患の例としては、癌(例えば、固形腫瘍を伴う癌)、乾癬、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、粥状動脈硬化、および関節リウマチが挙げられるが、これらに限定されない。

【0233】

異常な血管新生を伴う疾患を治療するための追加薬剤の例としては、ダルテパリン、A
BT-510、CNGRCペプチドTNFアルファ抱合体(NGR-TNF)、コンプレ
タスタチンA4ホスフェート、ジメチルキサンテノン酢酸、レナリドマイド、LY317
615、PPI-2458、大豆イソフラボン(ゲニステイン;大豆タンパク質分離株)
、クエン酸タモキシフェン、サリドマイド、ADH-1、AG-013736、AMG-
706、抗VEGF抗体、AZD2171、ベイ43-9006、GW786034、C
HIR-265、PI-88、PTK787/ZK222584、RAD001、スラミ
ン、SU11248、XL184、ZD6474、ATN-161、EMD121974
、およびセレコキシブが挙げられるが、これらに限定されない。異常な血管新生を伴う疾
患を治療するための追加薬剤としては、抗癌剤(例えば、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、アドリアマイシン、アルデスロイキン
、アリトレチノイン、アロプリノールナトリウム、アルトレタミン、アンボマイシン(A
mbomycin)、酢酸アメタントロン(Ametantrone)、アミノグルテチ
ミド、アムサクリン、アナストロゾール、アノナセオスアセトゲニン、アントラマイシン
、アシミシン(Asimicin)、アスパラギナーゼ、アスペルリン(Asperlin)
、アザシチジン、アゼテパ(Azetepa)、アゾトマイシン(Azotomycin)
、バチマスタット、ベンゾデパ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン塩酸
塩、ビスナフィドメシル酸塩、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、ブラタシン(Bullatacin)、ブスルファン、カベルゴリン、
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、クロラム
ブシル、シロレマイシン(Cirolemycin)、シスプラチン、クラドリピン、ク
リスナトールメシル酸塩、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、DACA(
N-[2-(ジメチル-アミノ)エチル]アクリジン-4-カルボキサミド)、ダクチノ
マイシン、ダウノルビシン塩酸塩、ダウノマイシン、デシタビン、デニロイキンジフチト
クス、デキソルマブプラチン、デザグアニン、デザグアニンメシル酸塩、ジアジクォン、ド
セタキセル、ドキシソルビシン、ドキシソルビシン塩酸塩、ドロロキシフェン、ドロロキシフ
ェンクエン酸塩、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
、エフロールニチン塩酸塩、エルサミトルシン(Elsamitruicin)、エンプロ
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(Er
bulozole)、塩酸エソルビシン(Esorubicin)、エストラムスチン、
エストラムスチンリン酸ナトリウム、エタニダゾール、ヨード化ケシ油エチルエステルI
131、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン(Etoprine)、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、5-FdUMP、フルオロシタビン、ホスキドン、ホストリエシナ
トリウム、FK-317、FK-973、FR-66979、FR-900482、ゲム
シタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムツズマブオゾガマイシン、金Au198、酢酸ゴセ
レリン、グアナコン(Guanacone)、ヒドロキシ尿素、イダルビシン塩酸塩、イ
ホスファミド、イルモホシン、インターフェロンAlfa-2a、インターフェロンAl
fa-2b、インターフェロンAlfa-n1、インターフェロンAlfa-n3、イン
ターフェロンベータ-1a、インターフェロンガンマ-1b、イプロプラチン、イリノテ
カン塩酸塩、ランレオチド酢酸、レトロゾール、酢酸リユープロリド、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

10

20

30

40

50

ル、マイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、酢酸メゲストロール、メレンゲストロール酢酸、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、メトキサレン、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン (Mitocarcin)、ミトクロミン、ミトジリン (Mitogillin)、ミトマルシン (Mitomalcin)、マイトマイシン、マイトマイシンC、ミトスペル (Mitosper)、ミトタン、ミトキサントロン塩酸塩、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オブレルベキン、オルマブラチン、オキシスラン、パクリタキセル、パミドロン酸ジナトリウム、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン (Peliomycin)、ペンタムスチン (Pentamustine)、硫酸ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピボスルファン、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、ピューロマイシン塩酸塩、ピラゾフリン、リボプリン、リツキシマブ、ログレチミド、ロリニアスタチン (Rolliniastatin)、サフィンゴール、サフィンゴール塩酸塩、サマリウム／レキシドロナム、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、スクアモシン (Squamocin)、スクアモタシン (Squamotacin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ストロンチウム塩素イオン Sr 89、スロフェヌル、タリソマイシン、タキサン、タキソイド、テコガラ (Tecogalan) ナトリウム、テガフル、テロキサントロン塩酸塩、テモポルフィン、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、チミタック (Thymitaq)、チアゾフリン、チラパザミン、トムデックス、TOP-53、トポテカン塩酸塩、クエン酸トレミフェン、トラスツズマブ、酢酸トレストロン (Trestolone)、リン酸トリシリピン、トリメトトレキサート、グルクロン酸トリメトトレキサート、トリプトレリン、ツブロゾール塩酸塩、ウラシルマスタード、ウレデパ、バルルビシン、バブレオチド、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、硫酸ピンクリスチン、ビンデシン、ビンデシン硫酸塩、ビネピジン (Vinepidine) 硫酸塩、ビングリシネート (Vinglycinate) 硫酸塩、硫酸ビンロイロシン (Vinleurosine)、ビノレルビン酒石酸、硫酸ビンロシジン (Vinrosidine)、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、2-クロロデオキシアデノシン、2'-デオキシホルマイシン (Deoxyformycin)、9-アミノカンプトテシン、ラルチトレキセド、N-プロパルギル-5, 8-ジデアザ葉酸、2-クロロ-2'-アラビノ-フルオロ-2'-デオキシアデノシン、2-クロロ-2'-デオキシアデノシン、アニソマイシン、トリコスタチンA、hPRL-G129R、CEP-751、リノミド (linomide)、硫黄マスタード、ナイトロジェンマスタード (メクロレタミン)、シクロホスファミド、メルファラン (Melfan)、クロラムブシル、イホスファミド、ブスルファン、N-メチル-N-ニトロソ尿素 (MNU)、N、N'-ビス(2-クロロエチル)-N-ニトロソ尿素 (BCNU)、N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘックス (cyclohex)-イル-N-ニトロソ尿素 (CCNU)、N-(2-クロロエチル)-N'-(トランス-4-メチルシクロヘキシル-N-ニトロソ尿素 (MeCCNU)、N-(2-クロロエチル)-N'-(ジエチル)エチルホスホン酸-N-ニトロソウレア (ホテムスチン)、ストレプトゾトシン、ダカルバジン (DTIC)、ミトゾロミド、テモゾロマイド、チオテパ、マイトマイシンC、AZQ、アドゼレシン、シスプラチン、カルボプラチン、オルマブラチン、オキサリプラチン、C1-973、DWA2114R、JM216、JM335、ビス(白金)、トムデックス、アザシチジン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、ヒポキサンチン、テニボシド、9-アミノカンプトテシン、トポテカン、CPT-11、ドキシソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、ダルビシン、ミトキサントロン、ロソキサントロン、ダクチノマイシン (アクチノマイシンD)、アムサクリン、ピラゾロアクリジン、オールトランスレチノール、14-ヒドロキシレトロレチノール、オールトランスレチノイン

10

20

30

40

50

酸、N-(4-ヒドロキシフェニル)レチナミド、13-シス-レチノイン酸、3-メチルTTNEB、9-シス-レチノイン酸、フルダラビン(2-F-アラ-AMP)、および2-クロロデオキシアデノシン(2-Cda)が挙げられる。他の抗癌剤としては、抗増殖剤(例えば、ピリトレキシムイソチオネート)、抗前立腺肥大薬(例えば、シトグルシド)、良性前立腺過形成治療薬(例えば、タムスロシン塩酸塩)、前立腺成長因子阻害剤(例えば、ペントモン)、および放射性薬剤：フィブリノゲン1125、フルデオキシグルコースF18、フルオロドパF18、インスリンI125、インスリンI131、イオベングアンI123、イオジパミドナトリウムI131、ヨードアンチピリンI131、ヨードコレステロールI131、ヨード馬尿酸ナトリウムI123、ヨード馬尿酸ナトリウムI125、ヨード馬尿酸ナトリウムI131、ヨードピラセトI125、ヨードピラセトI131、イオフェタミン塩酸塩I123、イオメチンI125、イオメチンI131、イオタラム酸ナトリウムI125、イオタラム酸ナトリウムI131、イオチロシン(Iotyrosine)I131、リオチロニンI125、リオチロニンI131、メリソプロール酢酸Hg197、メリソプロール酢酸Hg203、メリソプロールHg197、セレノメチオニンSe75、テクネチウムTc99m三硫化アンチモンコロイド、テクネチウムTc99mビシサート、テクネチウムTc99mジソフェニン、テクネチウムTc99mエチドロン酸、テクネチウムTc99mエキサメタジウム、テクネチウムTc99mフリホスミン、テクネチウムTc99mグルセプト酸、テクネチウムTc99mリドフェニン、テクネチウムTc99mメブロフェニン、テクネチウムTc99mメドロロン酸、テクネチウムTc99mメドロロン酸ジナトリウム、テクネチウムTc99mメルチアジド、テクネチウムTc99mオキシドロネート、テクネチウムTc99mペンテト酸、テクネチウムTc99mペンテト酸カルシウム三ナトリウム、テクネチウムTc99mセスタミビ、テクネチウムTc99mシボロキシム(Siboroxime)、テクネチウムTc99mサクシマー、テクネチウムTc99mイオウコロイド、テクネチウムTc99mテボロキシム、テクネチウムTc99mテトロホスミン、テクネチウムTc99mチアジド、サイロキシシンI125、サイロキシシンI131、トルボビドンI131、トリオレインI125、およびトリオレインI131が挙げられるが、これらに限定されない。

【0234】

追加の抗癌剤としては、抗癌性の効力増強剤：三環系抗うつ薬(例えば、イミプラミン、デシプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、トリイミプラミン、ドキシペリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピン、およびマプロチリン)、非三環系抗うつ薬(例えば、セルトラリン、トラゾドン、およびシタロプラム)、Ca⁺⁺拮抗薬(例えば、ベラパミル、ニフェジピン、ニトレンジピン、およびカルベリン)、カルモジュリン阻害剤(例えば、プレニラミン、トリフルオロペラジン、およびクロミプラミン)、アンホテリシンB、トリパラノール類似体(例えば、タモキシフェン)、抗不整脈薬(例えば、キニジン)、降圧薬(例えば、レセルピン)、チオール枯渇剤(例えば、ブチオニンおよびスルホキシイミン)、およびクレモホルE L等の多剤耐性還元剤が挙げられるが、これらに限定されない。さらに他の抗癌剤としては、アノナセオスアセトゲニン、アシマイシン(asimicin)、ロリニアスタチン(rolliniastatin)、グアナコン(guanacone)、スクアモシン(squamocin)、ブラタシン、スクアモタシン(squamotacin)、タキサン、パクリタキセル、ゲムシタビン、メトトレキサートFR-900482、FK-973、FR-66979、FK-317、5-FU、FUDR、FdUMP、ヒドロキシ尿素、ドセタキセル、ディスコデルモライド、エポシロン、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、メタパック(metapac)、イリノテカン、SN-38、10-OHカンプト、トポテカン、エトポシド、アドリアマイシン、フラボピリドール、Cis-Pt、カルボ-Pt、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ミトラマイシン、カペシタビン、シタラビン、2-Cl-2'-デオキシアデノシン、フルダラビン-PO₄、ミトキサントロン、ミトゾロミド、ペントスタチン、およびトムデックスが挙げられるが、これらに限定されない。特に好

10

20

30

40

50

ましい抗癌剤の種類の1つは、タキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）である。もう1つの重要な抗癌剤のカテゴリーは、アノナセオスアセトゲニンである。

【0235】

K. 血圧の制御

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物（例えば、第 I I I 項—例示的な化合物を参照されたい）は、対象の血圧を制御するために使用する。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物は、対象の血圧を制御する（例えば、所望の範囲内に対象の血圧を制御する）ために使用する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、疾患細胞または組織内の A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）の活性を、A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（O S C P）成分／F 1 への結合を介して調節する（例えば、阻害または促進）することにより、血圧を制御する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、患者の血圧を制御するために、少なくとも1つの追加薬剤と共に、併用投与される。対象の血圧を制御するための追加薬剤の例としては、チアジドおよび関連利尿剤（例えば、ヒドロクロロチアジド、クロルタリドン）、アルファ／ベータアドレナリン遮断薬（例えば、カルベジロール）、ベータアドレナリン遮断薬（例えば、ビソプロロール、アテノロール、メトプロロール）、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、カプトプリル、ホシノプリル、ペナゼプリル、キナプリル、ラミプリル）、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬（例えば、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、およびオルメサルタン）、カルシウムチャンネル遮断薬 - 非ジヒドロピリジン（例えば、ジルチアゼム、およびベラパミル）、カルシウムチャンネル遮断薬 - ジヒドロピリジン（例えば、アムロジピン、ニフェジピン、フェロジピン）、血管拡張薬—末梢性（例えば、ヒドララジン）、アルドステロン拮抗薬（例えば、スピロノラクトン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0236】

L. H D L / L D L 制御

いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物（例えば、第 I I I 項—例示的な化合物を参照されたい）は、対象の H D L / L D L レベルを制御するために用いられる。いくつかの実施形態において、1つより多くの本発明の化合物が、対象の H D L / L D L レベルを制御（例えば、対象の L D L レベルを低下させる、対象の H D L レベルを上昇させる）して治療するために用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、疾患細胞または組織内の A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）の活性を、A T P 合成酵素複合体（例えば、ミトコンドリア A T P 合成酵素複合体）のオリゴマイシン感受性付与タンパク質（O S C P）成分／F 1 への結合を介して調節する（例えば、阻害または促進）することにより、H D L / L D L を制御する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1つの追加薬剤と共に、対象の H D L / L D L レベルを制御する目的で併用投与される。対象の H D L / L D L レベルを制御するための追加薬剤の例としては、抗高脂血症薬（例えば、ナイアシン、ニコチン酸、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート）、および H M G - C o A 還元酵素阻害剤（例えば、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、およびロスバスタチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0237】

実施例

現在、一般に記載される本発明は、以下の実施例を参照することによりさらに容易に理解され、それらは、単に本発明のある態様および実施形態の説明のみのために含まれ、本発明を限定することを意図するものではない。

【0238】

実施例 1.

10

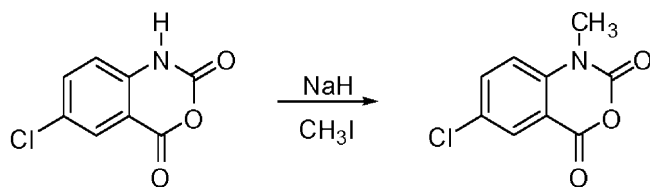
20

30

40

50

ベンゾジアゼピン核の合成のための代表的な一般手順
パート I :

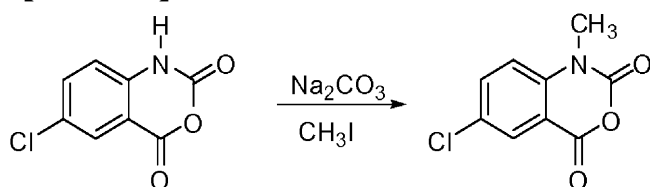


6-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (R = CH₃ である化合物 B)

機械的攪拌機、追加漏斗、熱電対およびN₂入口を備えた3Lの3口丸底フラスコにおいて、NaH (30.4 g) を、無水THF (400 mL) 中で懸濁した。室温で攪拌しながら、THF (400 mL) 中の5-クロロアイソニック無水物の懸濁液を、45分間にわたり少量ずつ加えた。反応混合物を50分間攪拌した (反応温度は、18から28℃まで上昇した)。これに、CH₃I (285 g、125 mL) を15分間にわたり加えた。混合物を、その後、42℃で16時間攪拌した。TLCは、少量の未反応の出発物質が、反応混合物にさらに存在することを示すため、さらに30 mLのCH₃Iを加え、反応混合物を、42℃でさらに3時間攪拌した。反応混合物を冷却 (室温) し、AcOH (55 mL) をゆっくりと (40分間) 加えることにより反応停止させた。反応混合物を濃縮し、275 gの濃いシロップ状の生成物を得、それをさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (s, 3 H), 7.54 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.90 (s, 1 H)

【0239】

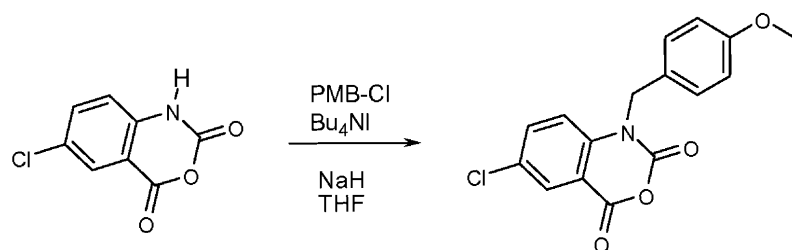


6-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (R = CH₃ である化合物 B)

6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (22.88 g、116 mmol) をジメチルホルムアミド (150 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (14.73 g、139 mmol) を加えた。その後、ヨウ化メチル (10.86 mL、174 mmol) を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。その後、水 (150 mL) を加え、混合物を1時間攪拌した。固体を濾過により回収した。不純固体を、メチル tert-ブチルエーテル中で、数分間超音波で分解し、その後、濾過により回収し、白色固体として生成物 (19.38 g、79%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)

【0240】



6-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (R = PMB である化合物 B)

機械的攪拌機、熱電対、およびN₂入口を備えた3Lの3口丸底フラスコにおいて、90 g (0.455 mol) の5-クロロイサト酸無水物を、無水THF (0.9 L) 中で

懸濁した。N₂ 下で、4-メトキシベンジルクロリド（75 g、0.48 mol）を加え、次いで、テトラブチルアンモニウムヨード（84 g、0.23 mol）を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、その後、20 g（0.5 mol）のNaHを20分間にわたり少量ずつ加えた（反応温度は、発熱によって29℃まで上昇したため、反応混合物を水浴に置き、30℃未満に温度を維持した）。反応物を16時間（室温）攪拌した。翌日、HPLCは、約26%の未反応の5-クロロイサト酸無水物を示した。さらにNaH（1 g）を加え、反応混合物を32℃まで加熱し、さらに5時間攪拌した。NMRは、出発物質のすべてが消費されていることを示した。10 gの水酢酸をゆっくりと加え、次いで、30分間攪拌することにより、反応停止させた。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをTHFで洗浄した。濾液を濃縮し、280 gの粗生成物（黄茶色の固体）を得、それをさらに精製することなく使用した。

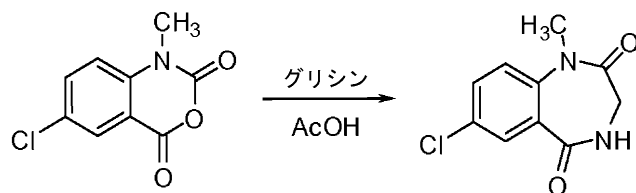
10

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 3.8 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 6.8 (d, 2 H), 7.2 (m, 3 H), 7.75 (d, 1 H), 7.9 (d, 1 H)

【0241】

パートII:



20

7-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン（R=Meである化合物C）

機械的攪拌機、凝縮器、およびN₂入口を備えた2 Lの丸底フラスコにおいて、グリシン（38 g、0.506 mol）を粗製6-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4-ジオン（107 g、0.506 mol）に加え、次いで、AcOH（500 mL）を加えた。反応フラスコを130℃の油槽中で、7時間加熱した。溶媒は、加熱（50～60℃）しながら、吸引下で、蒸発させた。濃いシロップ状の粗生成物に、1 LのEtOAcを加え、次いで、NaHCO₃（飽和）水溶液をゆっくりと加え、pHを約7に調整した。その後、10 mLの2 M NaOHを加え、pHを約9～10に調整した。混合物は、有機層および水層に加えて、固体を得た。固体を濾過し、いくらかの不純物を含有する生成物を得た。固体を、400 mLのDCMと200 mLのNaHCO₃との間で分割し、スラリーを20分間攪拌し、その後、濾過し、不溶性の不純物を除去した。DCM層を分離し、3%のNaHCO₃、食塩水（200 mL）で順次洗浄した。DCM層を（MgSO₄）で乾燥させ、濾過し、濃縮し、50 gの純生成物を得た。EtOAc層を濃縮し、いくつかの不純物を有する67 gの固体生成物を得た。水層をEtOAc（2×400 mL）で抽出した。混合した有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、さらに6.7 gの粗生成物を得た。合計123.4 gの生成物を得、そのうちの50 gは、非常に純粋であった。

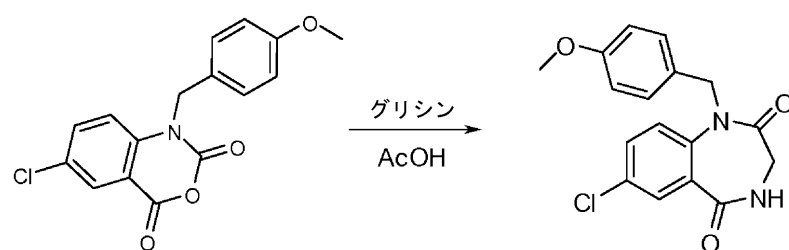
30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.2 (s, 3 H), 3.5 (m, 1

40

H), 3.8 (m, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 8.8 (t, 1 H)

【0242】



50

7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン(R=PMBである化合物C)

機械的攪拌機、凝縮器、およびN₂入口を備えた2Lの丸底フラスコにおいて、グリシン(34g、0.45mol)を6-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(280g)に加え、次いで、AcOH(500mL)を加えた。反応フラスコを130℃の油槽中で、8時間加熱した。溶媒を、50~60℃で、ロータリーエバポレーターで除去した。濃いシロップ状の粗生成物に、ヘプタン(1L)およびH₂O(1L)を加え、次いで、NaHCO₃を加え、pHを約8~9に調整した。混合物は、有機層および水層に加えて、固体を得た。有機層および水層をデカントし、固体を500mLの5%のNaHCO₃溶液でスラリー化した。NaHCO₃をデカントし、粘着性固体を700mLのEtOAcおよび300mLのジクロロメタン(DCM)中に懸濁した。混合物を20分間攪拌し、濾過し、濾過ケーキを1LのDCMで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を、25/75~75/25のEtOAc/ヘプタン(合計8L)を使用して、330gのシリカゲルプラグに通過させた。純粋な画分を混合し、58gの純生成物を得た。さらに13gの約70%の純生成物をあまり純粋でない画分から得た。2ステップにわたり、収率は47%であった。

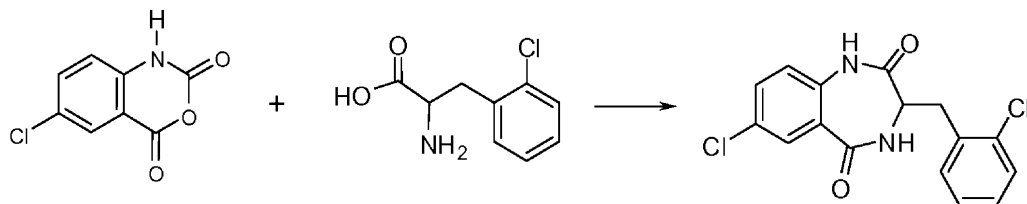
¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (m, 1H), 3.6 (s, 3 H), 3.8 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 6.8 (d, 2 H), 7.1 (d, 2 H), 7.7-7.5 (m, 3 H), 8.9 (t, 1 H)

【0243】

実施例2.

ベンゾジアゼピン核の同時合成およびC3官能性の導入のための代表的な一般手順



7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン

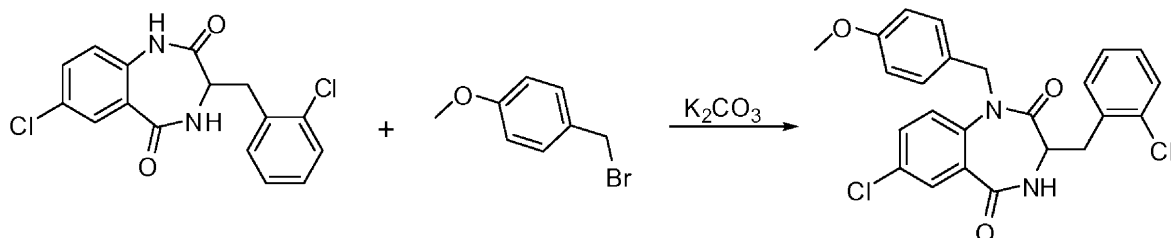
2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパン酸塩酸塩(3.0g、12.7mmol)を、アセトニトリル(50mL)および水(5mL)中に懸濁し、トエチルアミン(3.57mL、25.4mmol)を加え、沈殿物の形成および非効率的な攪拌を生じた。すべての固体が溶解されるまで、水(10mL)を加えた。5-クロロイサト酸無水物(2.51g、12.7mmol)を、次の分量を加える前にそれぞれの分量が溶解するまで待ち、分割して加えた。連続的な分量はより長い期間を必要とし、最後の分量に対しては、最長15分までかかった。最後の分量を加えた後、懸濁液を数分間超音波で分解し、その後、周囲温度で一晩攪拌した。透明な溶液を真空内で濃縮し、その後、アセトンで2回共沸した。残渣を酢酸(30mL)中で再溶解し、130℃まで6時間加熱した。混合物を油に真空内で濃縮し、酢酸エチル(150mL)で希釈し、水(3×50mL)、食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、茶色固体まで濃縮した。この固体を再懸濁し、酢酸エチル(20mL)およびヘキサン(10mL)中に再懸濁し、その後、周囲温度で、30分間、スラリー化した。濾過は、7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン(2.4g、56%)をもたらした。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.97 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.00 (m, 1H),

7.12 (d, 1H, *J* = 8.79 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H, *J*₁ = 8.79 Hz, *J*₂ = 2.64 Hz),

7.67 (d, 1H, *J* = 2.64 Hz), 8.73 (d, 1H, *J* = 6.15 Hz), 10.59 (s, 1H); ESI *m/z* 335.0, 337.0

【0244】



7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン

10

7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン (0.8 g、2.39 mmol)、粉末炭酸カリウム (0.495 g、3.58 mmol)、および4-メトキシベンジルクロリド (0.39 mL、2.86 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中に懸濁し、周囲温度で一晩攪拌した。溶液を水 (100 mL) および酢酸エチル (150 mL) に注いだ。層を分離し、有機層を水 (2×100 mL)、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし、シリカゲルの存在下で、濃縮した。生成物を、ヘキサン中で0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン (0.65 g、60%)

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.06 (m,

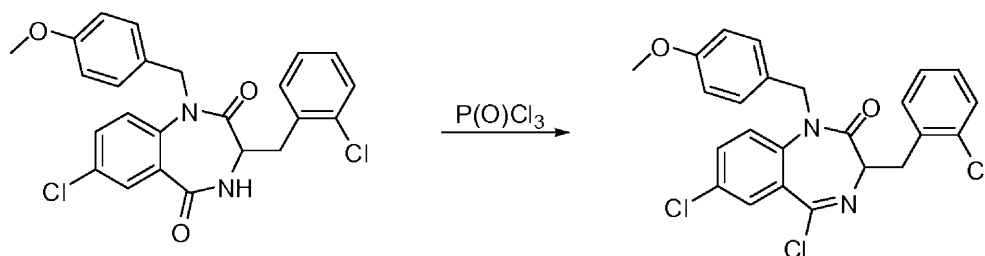
1H), 3.30 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 6.76 (d, 2H, $J = 8.79$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J = 8.79$ Hz), 7.21-29 (m, 2H), 7.36-45 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 3H), 8.97 (d, 1H, $J = 5.86$ Hz); ESI m/z 455.1

【0245】

実施例 3.

(E)-5, 7-ジクロロベンゾジアゼピン-2(3H)-オン中間体の合成のための代表的な一般手順

30



(E)-5, 7-ジクロロ3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

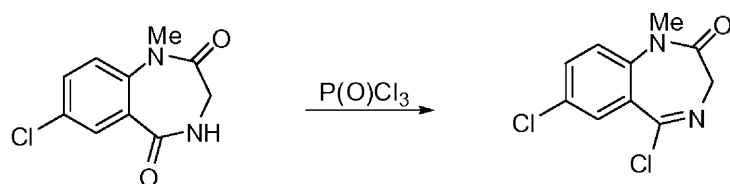
40

7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン (0.65 g、1.43 mmol) を、窒素雰囲気下で、無水トルエン (10 mL) 中に懸濁した。N,N-ジメチルアニリン (0.36 mL、2.9 mmol)、次いで、オキシ塩化リン (0.20 mL、2.1 mmol) を加え、混合物を90℃で4時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を40 mLの酢酸エチル：ヘキサン (1：2) で希釈し、氷水 (10 mL)、氷冷1M 塩化水素 (2×10 mL)、および食塩水で順次洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし、真空内で濃縮した。残渣を、少量の酢酸エチル中で再溶解し、その後、シリカプラグに注いだ。生成物を100 mLの酢酸エチル：ヘキサン (1：2) で溶出し、(E)-5, 7-ジクロロ3-(2-クロロベンジル)-1-(4

50

ーメトキシベンジル) - 1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(680mg、100%)を得、それをさらに精製することなく使用した。

【0246】



(E)-5,7-ジクロロ1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(R=Meである化合物D)

10

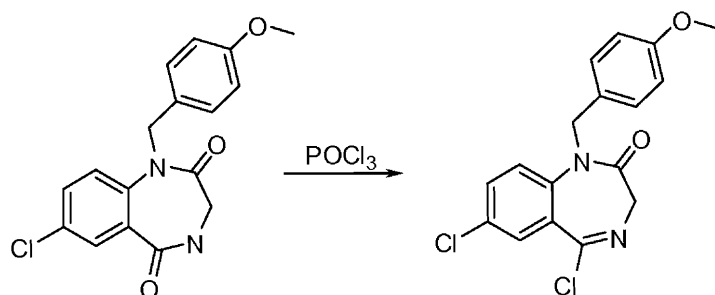
機械的攪拌機、凝縮器、およびN₂入口を備えた1Lの2口丸底フラスコにおいて、7-クロロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン(42.5g、0.189mol)を、400mLのトルエン中に懸濁した。これに、N,N-ジメチルアナリン(45.5g、0.375mol)、次いで、POCl₃(29g、0.189mol)を加え、反応混合物を3分間攪拌した(室温)。反応フラスコを90℃の油浴中に置き、反応混合物を7時間、その後、室温で9時間、攪拌/加熱した。500mLの氷水を加えることにより反応停止させ、15分間攪拌した。有機層を分離し、低温の0.5M HCl(300mL)、冷水(300mL)、その後、低温の飽和したNaHCO₃(300mL)で迅速に順次洗浄した。有機層を(MgSO₄)で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、40gの黄色固体を得た。収率87.5%。

20

¹H NMR(300

MHz, DMSO-d₆) δ 3.25(s, 3H), 3.8-3.9(s, 1H, br), 4.3-4.4(s, 1H, br), 7.4(d, 1H), 7.7-7.8(m, 2H)

【0247】



30

(E)-5,7-ジクロロ1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

磁気攪拌棒、凝縮器、およびN₂入口を備えた1Lの3口丸底フラスコにおいて、7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン(45g、0.136mol)を400mLのトルエン中に懸濁した。これに、N,N-ジメチルアニリン(33g、0.272mol)、次いで、POCl₃(23g)を加え、反応物を3分間攪拌した(室温)。反応フラスコを90℃の油浴中に置き、反応混合物を5時間加熱し、その後、冷却した。450mLの氷水を加えることにより反応停止し、15分間攪拌した。有機層を分離し、水(2×250mL)および食塩水(300mL)で迅速に順次洗浄した。その後、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、57gの黒色の粗生成物を得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。収率87.5%。

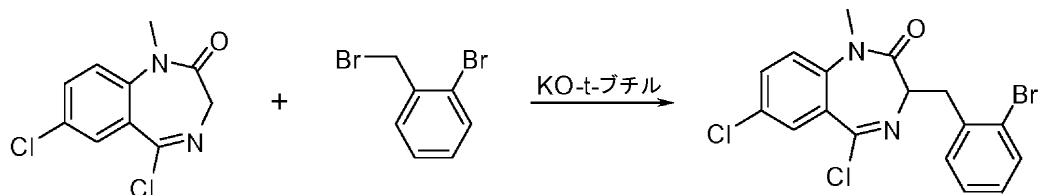
40

【0248】

実施例4.

(E)-5,7-ジクロロベンゾジアゼピン-2(3H)-オン中間体におけるC3置換基の導入のための代表的な一般手順

50



(E)-3-(2-ブロモベンジル)-5,7-ジクロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

(E)-5,7-ジクロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(400mg、1.65mmol)を、窒素雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン(5mL)中に溶解し、-78℃まで冷却し、その後、1Mのテトラヒドロフラン(1.7mL、1.7mmol)中のカリウムtert-ブトキシド溶液を滴下した。反応混合物を10分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(2mL)中の2-ブロモベンジルブロミド(411mg、1.65mmol)の溶液を滴下した。混合物を-78℃で20分間攪拌し、その後、冷却浴を除去し、混合物を周囲温度まで温め、周囲温度で18時間攪拌した。ピペラジン(283mg、3.29mmol)を加え、過剰2-ブロモベンジルブロミドを除去し、混合物を周囲温度で30分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、低温の1Mの塩化水素水溶液(2×40mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし、約20mLの赤色の液体に真空内で濃縮した。生成物を100mLの酢酸エチル：ヘキサン(1：2)で溶出するシリカゲルの短いパッドで精製し、(E)-3-(2-ブロモベンジル)-5,7-ジクロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(0.44g、65%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (s, 3H) 3.75 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.05-7.55 (m, 7H)

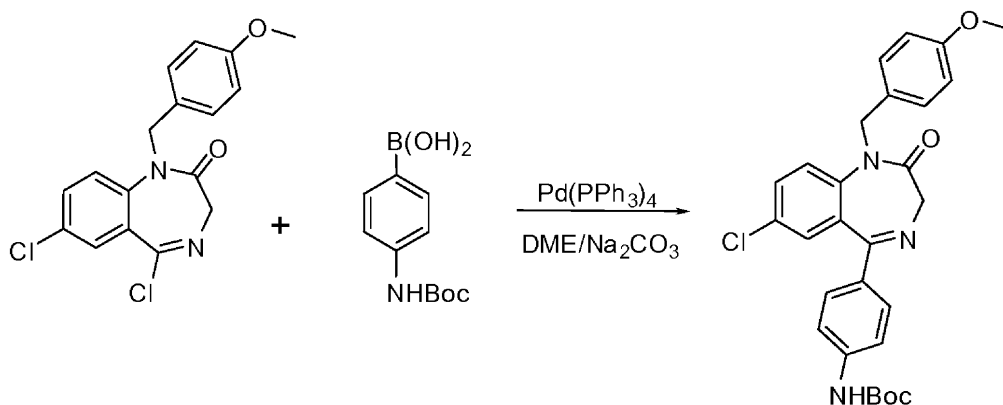
【0249】

実施例5.

(E)-5,7-ジクロロベンゾジアゼピン-2(3H)-オン中間体からのC5アリルウレア化合物の合成のための代表的な一般手順

方法A：

パートI：C5アリール置換基の導入



(Z)-tert-ブチル-4-(7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート

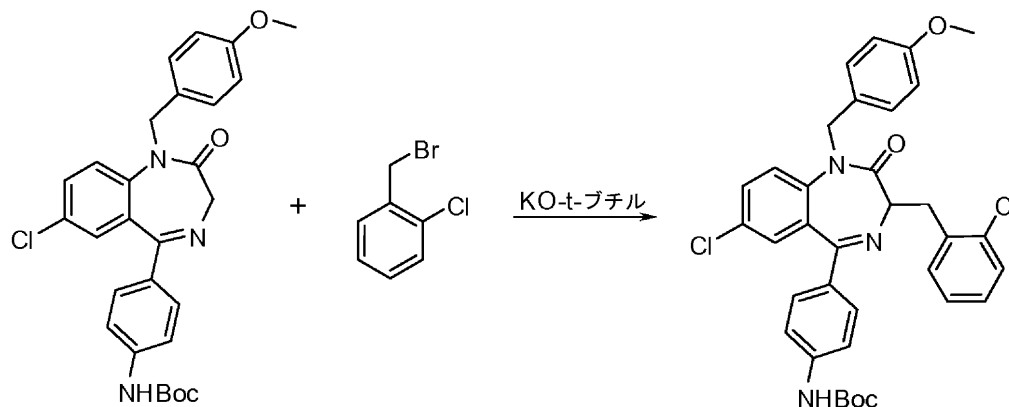
塩化イミドイル(5.5g、15.7mmol)を、(4-tert-ボトキシカルボニルアミノフェニル)ボロン酸(3.72g、18.84mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.362g、0.314mmol)、2Nの Na_2CO_3 水溶液(23.5mL)、およびDME(2.5mL)で処理し、窒素で脱気し、80℃で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc(200mL)で希釈し、水(200mL)に注いだ。層を分離し、水層をEtOAc(100mL)で抽出した。混合した抽出物を食塩水(200mL)で抽出した。混合した抽出物を食塩水(200mL)で抽出した。混合した抽出物を食塩水(200mL)で抽出した。

L) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 20% の EtOAc で溶出）で精製し、淡色の固体として、(Z)-tert-ブチル 4-(7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート (3.4 g、42.8%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.66 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.32-7.41 (m, 6H). MS m/z 507.3 [M+1]

【0250】

パート I I : C3 置換基の導入



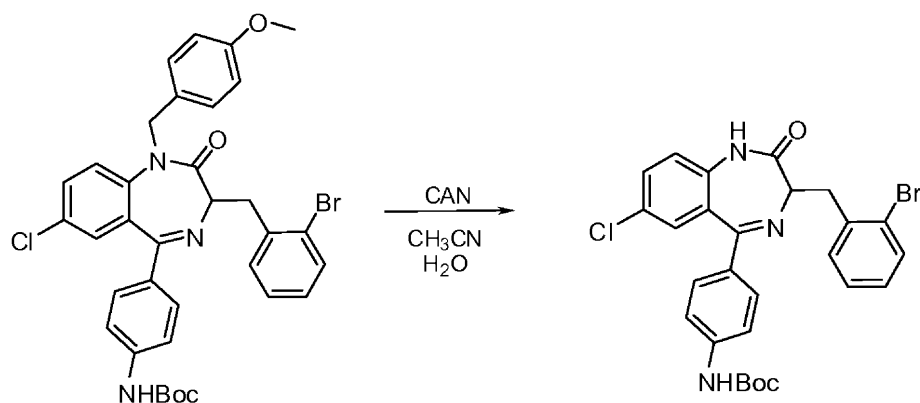
(Z)-tert-ブチル 7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート

(Z)-tert-ブチル 4-(7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート (2 g、3.95 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下、 -78°C で、カリウム tert-ブトキシドの溶液 (THF 中 1 M、7.9 mL、7.9 mmol) を加えた。添加が完了した後、反応混合物を -78°C で 1/2 時間攪拌し、THF (10 mL) 中の 2-クロロベンジルブロミド (0.570 mL、4.34 mmol) の溶液を、 -78°C で 15 分間にわたり滴下した。反応混合物を -78°C でさらに 2 時間攪拌し、その後、温度を室温まで上げた。反応物を、 N_2 雰囲気下で、室温で一晩放置した。反応混合物を水 (50 mL) で反応停止し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。混合した抽出物を食塩水 (100 mL) で洗浄し、(MgSO_4) で乾燥させ、真空内で蒸発させた。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 20% の EtOAc で溶出）で精製し、淡色のクリーム状の固体として、(Z)-tert-ブチル 7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート (0.78 g、31.3%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (s, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.90 (t, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.47 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.32-7.62 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.61 (s, 1H). MS m/z 631.36 [M+1]

【0251】

パート I I I : p-メトキシベンジル基の除去



10

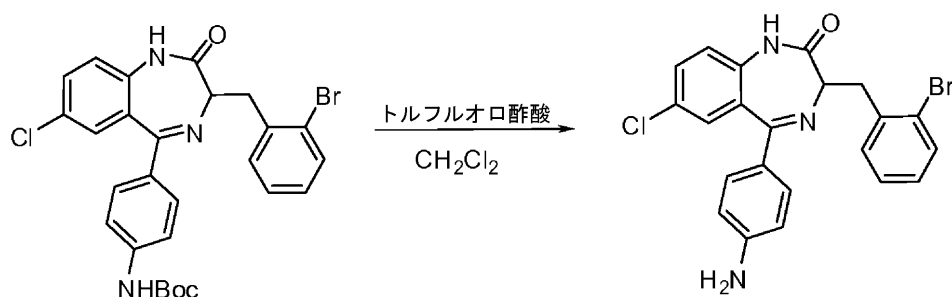
(Z)-tert-ブチル 4-(3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート

CH₃CN/H₂O (250/83 mL) の混合物中の (Z)-tert-ブチル 7-クロロ-3-(2-ブロモベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート (7.07 g, 10.47 mmol) の溶液に、-15℃でセリウム(IV)硝酸アンモニウム (45.9 g, 83.76 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を-15℃で1時間攪拌し、温度を室温まで上げ、混合物を室温で2時間放置した。その後、反応混合物を水 (200 mL) および EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。混合した抽出物を食塩水 (100 mL) で洗浄し、(MgSO₄) で乾燥させ、真空内で蒸発させた。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の40%の EtOAc で溶出) で精製し、淡色の固体として、(Z)-tert-ブチル 4-(3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート (3.3 g, 56.8%) を得た。MS m/z 555.25 [M+1]。

20

【0252】

パートIV: Boc 保護基の除去



30

(Z)-5-(4-アミノフェニル)-3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

ジクロロメタン (45 mL) 中の (Z)-tert-ブチル 4-(3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニルカルバメート (3.3 g, 5.94 mmol) の溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (15 mL) を滴下した。添加が完了した後、反応混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、温度を室温まで上げ、室温で4時間維持した。反応混合物を0℃まで冷却し、10を超える pH を得るまで、水中で10%の NaOH の溶液で処理した。2層を分離した。水層をジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。混合した抽出物を食塩水 (100 mL) で洗浄し、(MgSO₄) で乾燥させ、真空内で蒸発させた。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中40%の EtOAc で溶出) で精製し、淡黄色の固体として、(Z)-5-(4-アミノフェニル)-3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-

40

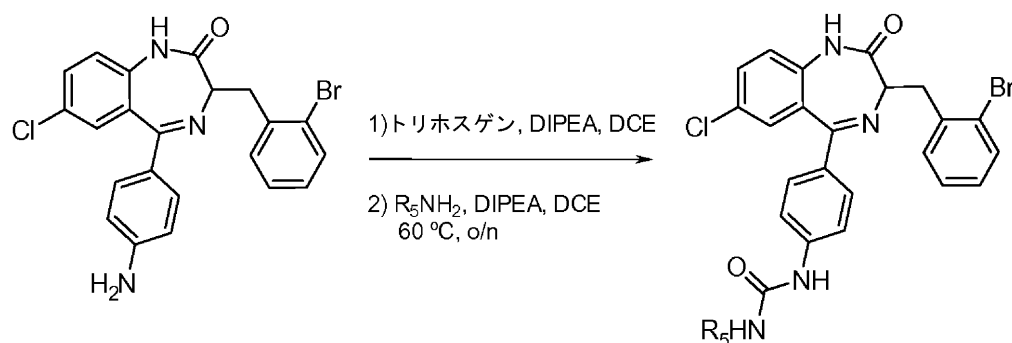
50

オン (2.35 g, 87%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.45 (d, 2H), 3.71 (t, 1H), 5.62 (s, 2H), 6.53 (d, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.46-7.61 (m, 3H), 10.64 (s, 1H). MS, m/z 455.19 [$M + 1$]

【0253】

パート V : C5-アミノアリアル中間体からの尿素の導入



10

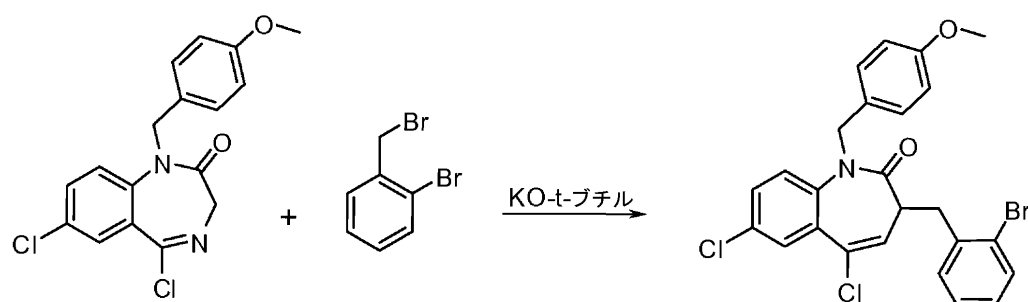
1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中のトリホスゲン (0.023 mg, 0.078 mmol) の溶液に、ジクロロエタン (1 mL) 中の (Z)-5-(4-アミノフェニル)-3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (0.08 g, 0.195 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.051 mL, 0.2925 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を、ふたをした 7 mL のガラス製バイアル中で、室温で 10 分間攪拌し、その後、1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中のアミン ($R_5\text{NH}_2$, 0.468 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.051 mL, 0.2925 mmol) の溶液で処理した。その後、反応混合物を 60 °C で 12 時間加熱した。その後、反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、個々の試料を自動高性能液体クロマトグラフィーで精製した。

20

【0254】

方法 B :

パート I :



30

(E)-3-(2-ブロモベンジル)-5, 7-ジクロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン

無水 THF (20 mL) 中の (E)-5, 7-ジクロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (0.45 g, 1.28 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で、-78 °C で、カリウム *tert*-ブトキシド (THF 中 1 M, 1.54 mL, 1.54 mmol) の溶液を加えた。添加が完了した後、反応混合物を -78 °C で 1/2 時間攪拌し、THF (5 mL) 中の 2-クロロベンジルブロミド (0.386 mL, 1.54 mmol) の溶液を、-78 °C で 15 分間にわたり滴下した。反応混合物を -78 °C でさらに 2 時間攪拌し、その後、温度を室温まで上げた。反応物を、 N_2 雰囲気下で、室温で一晩放置した。反応混合物を飽和した NH_4Cl (50 mL) で反応停止し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。混合した抽出物を食塩水 (100 mL) で洗浄し、(MgSO_4) で乾燥させ、真空内で蒸発させた。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% の EtOAc で溶出) で精製し

40

50

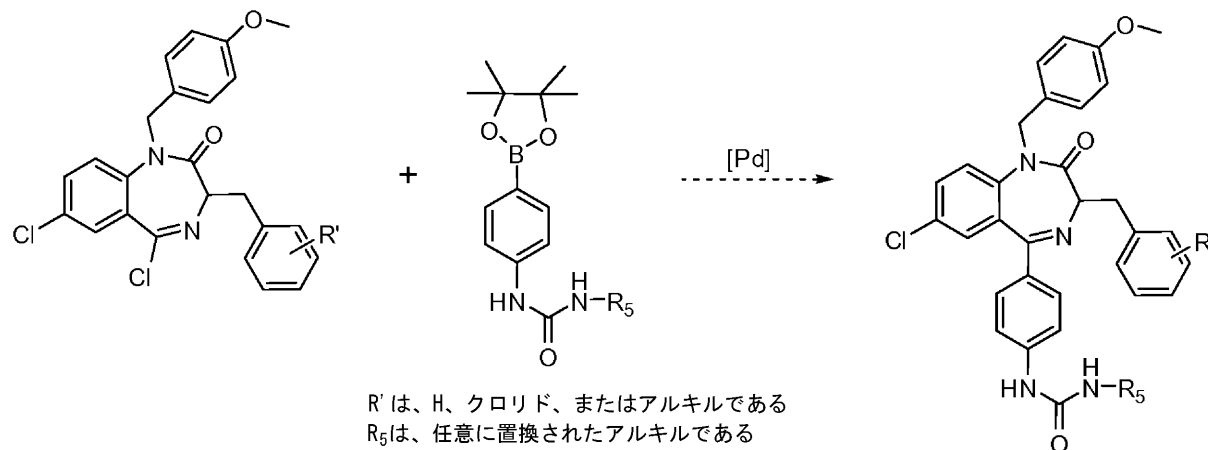
、淡色の固体として、(E)-3-(2-ブロモベンジル)-5,7-ジクロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(0.49g、74%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.65 (s, 3 H), 4.06-4.10 (m, 2 H), 4.86 (d, 1 H), 5.39 (d, 1 H), 4.79 (d, 2H), 6.92 (d, 2 H), 7.12-7.39 (m, 3 H), 7.54-7.56 (m, 1 H), 7.67-7.82 (m, 3H). MS m/z 519.20 [M+1]

【0255】

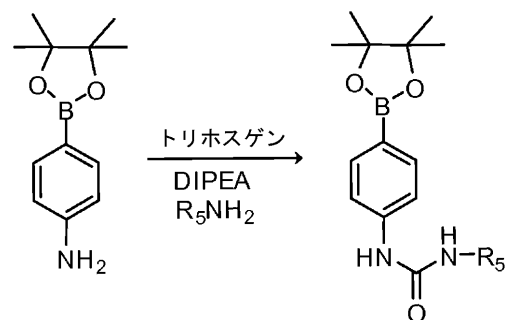
パートII:

下記に説明されるように、ウレアアリールボロン酸エステルが、パラジウムカップリング反応を用いて、5,7-ジクロロベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンに結合され得ることが企図される。



【0256】

様々なウレアアリールボロン酸エステルは、下記に説明される手順を用いて調製され得る。



R_5 = メチルまたはイソプロピル

【0257】

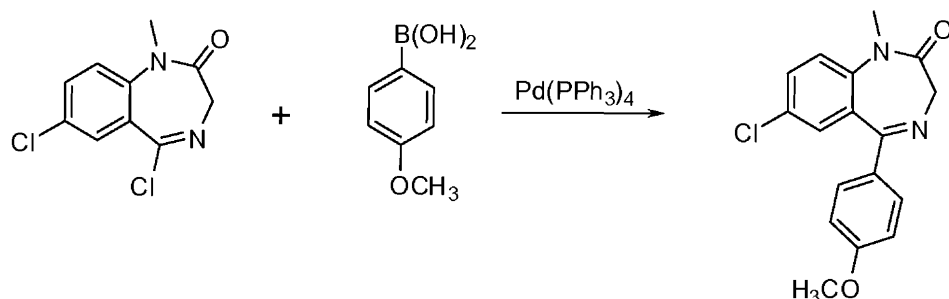
ウレアの合成のための一般手順

トリホスゲン(0.3当量)を、窒素下で、乾燥フラスコ中の無水ジクロロメタン(20% v/v)中で溶解した。アミノボロン酸エステル(1当量)をジクロロメタン(20% v/v)中で溶解し、それにジイソプロピルエチルアミン(1当量)を加えた。本混合物を、攪拌したトリホスゲン溶液に1時間にわたり滴下した。さらに5分間攪拌した後、第1級アミン(1当量、 $R_5\text{NH}_2$)を、1分量に加え、次いで、ジイソプロピルエチルアミン(1当量)に即座に加えた。その後、混合物を一晩攪拌した。水(20% v/v)を加え、混合物を5分間攪拌した。水層を除去し、さらに水を加えた。個々の生成物の精製は、水からの沈殿、または有機溶媒への抽出のいずれかが行なわれた。場合によっては、クロマトグラフィーによるさらなる精製を必要とした。収率は、一般に、70~80%であった。

【0258】

実施例 6.

(E) - 5, 7-ジクロロベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン中間体からの C 5 アルコキシアリール化合物の合成のための代表的な一般手順



10

(Z) - 7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

磁気攪拌棒、凝縮器、および N_2 入口を備えた 1 L の 3 口丸底フラスコにおいて、粗製 (E) - 5, 7-ジクロロ-1-メチル-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン (30 g, 0.124 mol) を 300 mL の DME 中で溶解した。これに、 Na_2CO_3 (21 g, 200 mL の H_2O 中 0.2 mol) の溶液、次いで、4-エトキシフェニルボロン酸 (22 g, 0.145 mol) および $Pd(PPh_3)_4$ (1.2 g, 8.3 mmol) を加えた。反応混合物を、 N_2 下で、85 °C の油浴中で 2 時間加熱し、その後、室温まで冷却した。これに、200 mL の EtOAc を加え、混合物を 5 分間攪拌した。有機層を分離し、 H_2O (200 mL) および食塩水 (200 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、その後、乾燥するまで濃縮し、53 g の粗生成物を得た。これは、210 g のシリカゲルおよび EtOAc / ヘプタン (12 : 88 ~ 30 : 70 ~ 50 : 50 ~ 70 : 30、合計 8 L の移動相) を用いて、シリカクロマトグラフィーに供した。純生成物を含む画分を混合し、乾燥するまで濃縮し、42.7 g の純生成物 (定量) を得た。

20

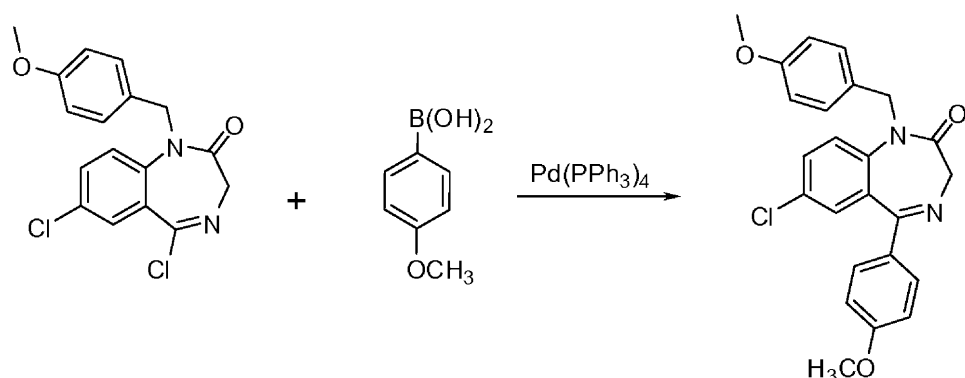
^1H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 (s, 3 H), 3.73 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.75 (d, 1 H), 6.9 (m, 2 H),

7.31 (m, 2 H), 7.48-7.58 (m, 3 H)

30

【0259】



40

(Z) - 7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン

磁気攪拌棒、凝縮器、熱電対、および N_2 入口を備えた 1 L の 3 口丸底フラスコにおいて、粗物 (E) - 5, 7-ジクロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2 (3H) -オン (54 g) を 360 mL の DME 中で溶解した。これに、 Na_2CO_3 (23 g, 0.15 mol, 250 mL の H_2O 中) の溶液、次いで、4-エトキシフェニルボロン酸 (22.7 g, 0.15 mol)、および $Pd(PPh_3)_4$ (1.4 g, 1.2 mmol) を加えた。反応混合物を 85 °C の油浴中で 2 時間加熱し、その後、冷却した (室温)。これに、200 mL の EtOAc を加え、混合

50

物を5分間撹拌した。有機層を分離し、200 mLのH₂O、食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥するまで濃縮し、68 gの粗生成物を得た。これは、550 gのシリカゲルおよび25/75~60/40のEtOAc/ヘプタンを用いて、カラムクロマトグラフィーに供した。純生成物を含有する画分を混合し、21 gの純生成物を得、(TLCによる)少量の不純物を含有する画分は、あまり純粋ではないが、別の20 gの生成物を得た。しかしながら、両方のロットのNMRは、同一であった。合計41 gの生成物を得た。収率は、2ステップにわたり72%であった。

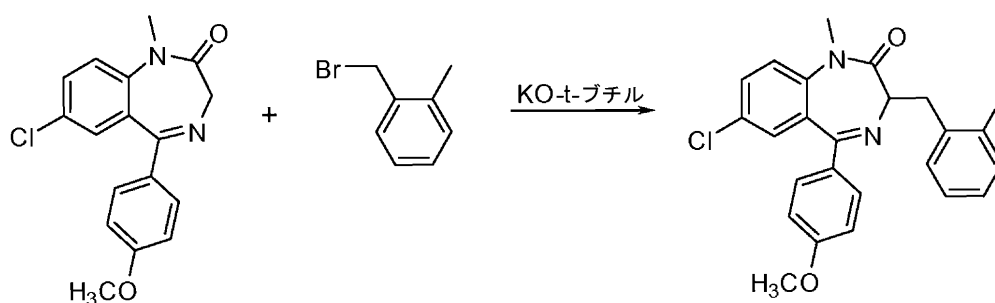
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.7 (s, 3 H), 3.80 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.57 (d, 1 H), 4.85 (d, 1 H), 5.57 (d, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 6.85-6.95 (m, 4 H), 7.16 (d, 1 H), 7.3-7.44 (m, 4 H)

10

【0260】

実施例7.

C5-アリールベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オンへのC3-置換基の導入のための代表的な一般手順



20

(Z)-7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-3-(2-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

THF (8 mL) 中の (Z)-7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (0.50 g, 1.59 mmol) の撹拌および冷却した (ドライアイス/アセトン浴) 溶液に、1 M の KO^tBu (2.4 mL, 2.4 mmol, 1.5 当量) をゆっくりと加えた。得られた深紅の混合物を、約10分間にわたり、ドライアイス/アセトン浴上で撹拌し、次いで、THF (2 mL) 中の2-メチルベンジルブロミド (0.46 g, 2.5 mmol, 1.5 当量) の溶液をゆっくりと加えた。さらに約35分間、-78℃で撹拌した後、反応混合物を水で反応停止し、EtOAcで希釈した。有機層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、濾過し、蒸発させた (減圧下、その後、高真空)。20~40%のEtOAc/ヘプタンを用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、0.56 g (収率84%) の表題生成物を得た [注記: アルキル化剤として塩化ベンジルを用いた場合は、テトラブチルアンモニウムヨジドを、低温でアルキル化剤と共に加えた]。

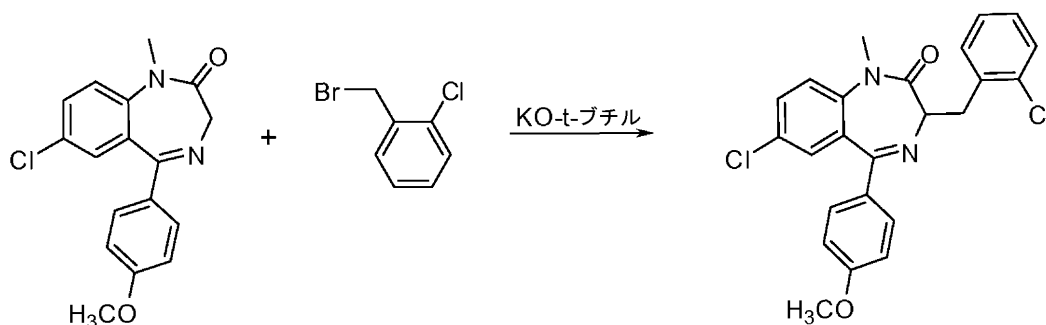
30

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 2.38 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.5-3.65 (m, 2 H), 3.74 (dd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.89 (dt, 2 H), 7.05-7.15 (m, 3 H), 7.25-7.35 (m, 3 H), 7.45-7.5 (m, 3 H)

40

【0261】



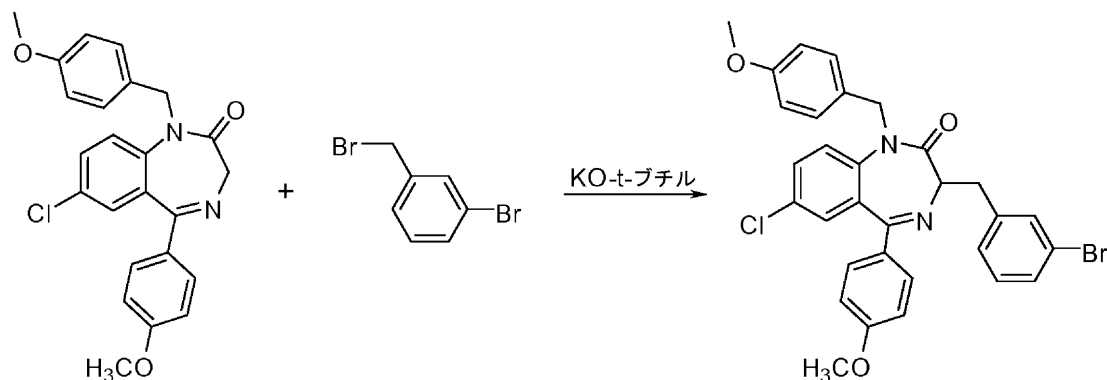
50

(Z) - 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

(Z) - 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (0.2 g, 0.635 mmol) を、窒素下で、乾燥 THF (5 mL) 中で溶解し、 -78°C まで冷却した。カリウム *tert*-ブトキシド (86 mg, 0.762 mmol) を、急速攪拌しながら、2 分量で固体として加えた。混合物は、瞬時に着色し、急速に深紅に変化した。5 分後、2 - クロロベンジルブロミド (107 μL , 0.836 mmol) を注射器により滴下した。混合物は、窒素下で、 -78°C で攪拌させた。それは、薄茶色に変化した。TLC (1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル) は、出発物質が残留しないこと、極性が高い主生成物および極性が低い副極生成物に加え、いくらかの量の残渣 2 - クロロベンジルブロミドが結果となることを示した。反応物を、約 2 mL の 1 : 1 の割合のメタノール : 水を加えることにより、冷却して反応停止した。黄色の沈殿物を形成した。冷浴を除去し、混合物を室温まで温めた。水および酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、食塩水で 1 回洗浄し、その後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。ヘキサン中 30 ~ 50 % 酢酸エチルの勾配で溶出する 10 g のシリカゲル上でクロマトグラフィーにより、黄色油として、(Z) - 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オンを得た (232 mg, 0.528 mmol, 83%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.37 (s, 3H), 3.6-3.75 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.1-7.6 (m, 9H); ESI m/z 439.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$

【0262】

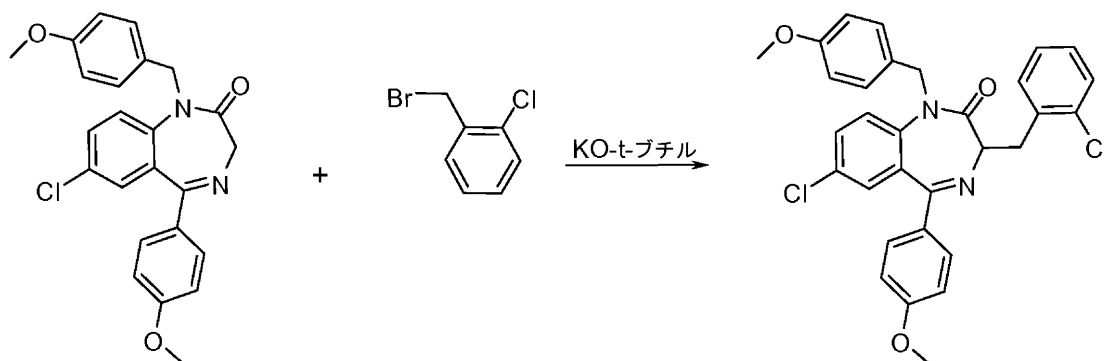


(Z) - 3 - (3 - ブロモベンジル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - クロロ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] - ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

THF (8 mL) 中の (Z) - 7 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (6.00 g, 14.2 mmol) の攪拌および冷却した (ドライアイス / アセトン浴) 溶液に、1 M KO^tBu (21 mL, 21 mmol, 1.5 当量) をゆっくりと加えた。得られた深紅の混合物を、約 10 分間にわたり、ドライアイス / アセトン浴上で攪拌し、次いで、THF (15 mL) 中の 3 - ブロモベンジルブロミド (5.10 g, 21.4 mmol, 1.5 当量) の溶液をゆっくりと加えた。さらに約 45 分間、 -78°C で攪拌した後、反応混合物を飽和食塩水で反応停止し、EtOAc で希釈した。有機層を (Na_2SO_4) で乾燥させ、濾過し、蒸発させた (減圧下、その後、高真空)。10 ~ 30 % の EtOAc / ヘプタンを用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、7.08 g (収率 84%) の表題生成物を得た。〔注記：アルキル化剤として塩化ベンジルを用いた場合は、テトラブチルアンモニウムヨードを、低温でアルキル化剤と共に加えた〕。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (d, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.73 (t, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.59 (d, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 6.61 (d, 2 H), 6.8-6.9 (m, 4 H), 7.2-7.45 (m, 8 H), 7.63 (fine d, 1 H)

【0263】



10

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

(Z)-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (0.344 g, 0.817 mmol) を、乾燥 THF (8 mL) 中で溶解し、窒素下で、 -78°C まで冷却した。カリウム tert-ブトキシド (0.119 g, 1.063 mmol) を1分量で加えた。反応混合物を、5分間攪拌し、それは深紅に変化した。2-クロロベンジルブロミド (0.128 mL, 0.981 mmol) を注射器で加えた。混合物を -78°C で1.5時間攪拌した後、冷浴を除去した。1時間後、メタノールで反応停止し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水(2×)、その後、食塩水で洗浄し、(MgSO_4)で乾燥させた。ヘキサン中25~30%の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でクロマトグラフィーにより、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (128 mg, 29%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.6-3.8 (m,

30

2H) 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.8-6.9 (m, 4H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.6 (dd, 1H); ESI m/z

【0264】

以下の化合物を、上記の手順に基づいて調製した。

(Z)-7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-3-(3-プロモベンジル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (s, 3 H), 3.45-3.55 (m, 2 H), 3.67 (dd, 1 H),

3.86 (s, 3 H), 6.91 (d, 2 H), 7.14 (t, 1 H), 7.25-7.3 (m, 3 H), 7.33 (ddd, 1 H), 7.45-7.55 (m, 4 H)

40

(Z)-7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-3-(3-メチルベンジル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.5-3.6 (m, 2 H), 3.68

(dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 6.88 (d, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 7.1-7.2 (m, 3 H), 7.2-7.3 (m, 3 H + CHCl_3), 7.4-7.53 (m, 3 H)

(Z)-7-クロロ-3-(3-イソプロピルベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24/1.25 (2 overlapping doublets, 6 H), 2.88 (heptet, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.5-3.6 (m, 2 H), 3.69 (t, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.89 (d, 2 H), 7.07 (dt, 1 H), 7.13 (dt, 1 H), 7.15-7.3 (m, 4 H; CHCl_3 の一重線含有), 7.47 (dd, 1 H), 7.52 (d, 2 H)

(Z) - 3 - (4-イソプロピルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル - 1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, 6 H), 2.84 (septet, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.85 (s, 1H), 6.89 (m, 2 H), 7.12 (m, 2 H), 7.26 (m, 4 H), 7.44-7.54 (m, 3 H).

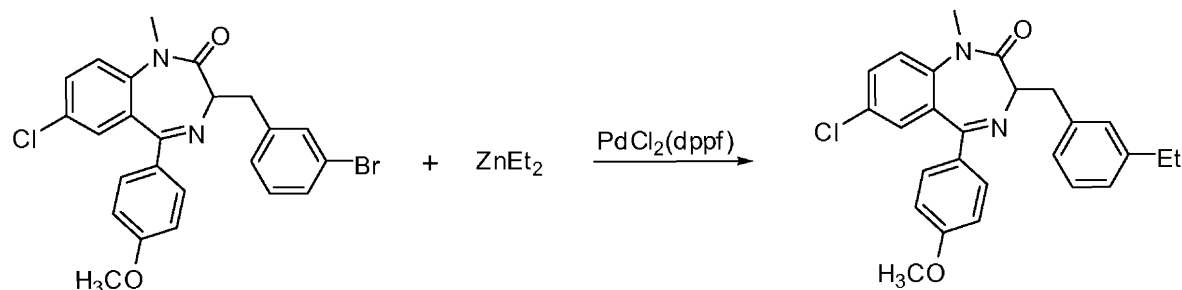
(Z) - 3 - (4-イソプロピルベンジル) - 7-クロロ - 1 - (4-メトキシベンジル) - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 (d, 6 H), 2.85 (septet, 1 H), 3.25-3.45 (m, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.75-3.85 (m, 4 H), 4.80 (d, 1 H), 5.45 (d, 1 H), 6.60 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 7.0-7.3 (m, 6 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.74 (d, 1 H)

【0265】

実施例 8.

C 3-ハロアラルキル化合物から C 3-アルキルアラルキル化合物の合成のための代表的な一般手順



(Z) - 7-クロロ - 3 - (3-エチルベンジル) - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル - 1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

THF (10 mL) 中の (Z) - 3 - (3-ブロモベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル - 1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (1.21 g, 2.5 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ [0.22 g] の攪拌および冷却した (ドライアイス-アセトン浴) 溶液に、1 M の Et_2Zn (9.3 mL, 10 mmol, 4 当量) を加えた。室温まで温めた後、HPLC が、反応が完了したことを示すまで、反応混合物を 50 °C で攪拌した。水性に調製した後、クロマトグラフィーにより、0.95 g (収率 88%) の表題生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (t, 3 H), 2.62 (q, 2 H), 3.55 (d, 2 H), 3.70 (t, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.89 (d, 2 H), 7.03 (m, 1 H), 7.1-7.3 (m, 5 H), 7.4-7.55 (m, 3 H)

【0266】

以下の化合物を、上記の手順に基づいて調製した。

(Z) - 7-クロロ - 3 - (3-エチルベンジル) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

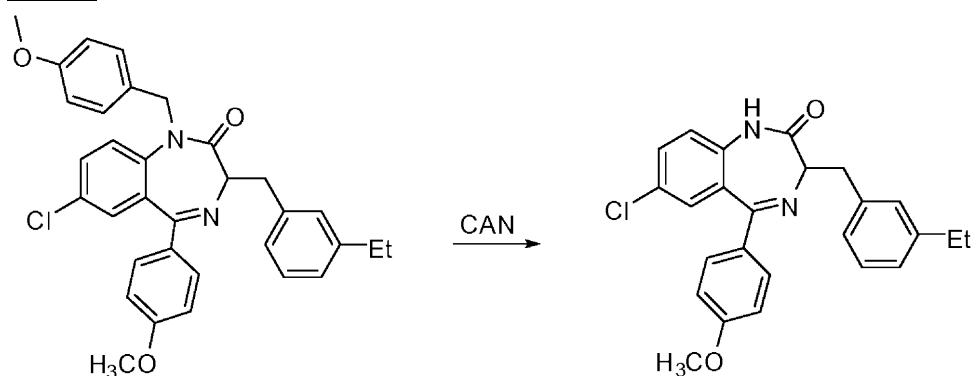
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, 3 H), 2.63 (q, 2 H), 3.55-3.65 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.80 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.59 (d, 1 H), 5.63 (d, 1 H), 6.61 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 7.04 (dt, 1 H), 7.10 (fine d, 1 H), 7.13-7.26 (m, 5 H), 7.30 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H)

【0267】

実施例 9.

アミド窒素原子の脱保護のための代表的な一般手順

方法 A :



(Z) - 3 - (3-エチルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

MeCN (17 mL) および H_2O (3 mL) 中の PMB 保護されたベンゾジアゼピノン (1 g) の溶液に、セリウム (IV) 硝酸アンモニウム (CAN) (7 g) を加えた。TLC が、反応が完了したことを示すまで、得られる混合物を攪拌し、その後、水、EtOAc、およびヘプタンで希釈した。有機層を (Na_2SO_4) で乾燥させ、濾過し、粗固体まで蒸発させた。ヘプタン中の DCM/EtOAc (1 : 1) (最大 25 : 25 : 50 DCM/EtOAc/ヘプタン) の量を増加させたクロマトグラフィーにより、0.55 g (収率 57%) の表題生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 1.19 (t, 3 H), 2.57 (q, 2 H), 3.2-3.4 (m, 2 H), 3.7-3.8 (m, 4 H; 3.79 で OMe 一重線含有), 7.0-7.1 (m, 3 H), 7.1-7.35 (m, 5 H), 7.39 (d, 2 H), 7.71 (dd, 1 H), 10.9 (br s, 1 H)

【0268】

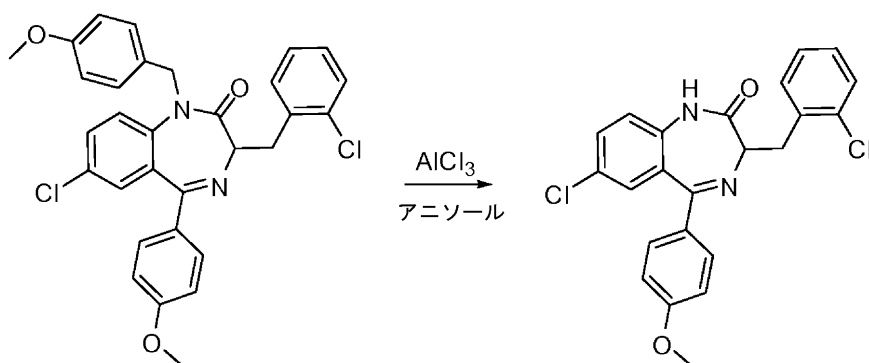
以下の化合物を、上記の手順に基づいて調製した。

(Z) - 3 - (4-イソプロピルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (d, 6 H), 2.85 (septet, 1 H), 3.25-3.38 (m, 2 H), 3.8 (br s, 4 H), 6.95-7.50 (m, 10 H), 7.73 (dd, 1 H), 10.9 (s, 1 H)

【0269】

方法 B :



10

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (128 mg, 0.235 mmol) を、窒素下で、アニソール (1 mL) 中で溶解し、 AlCl_3 (125 mg, 0.939 mmol) を1分量で加えた。得られたオレンジ色の溶液を85℃まで2時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加え、混合物を30分間攪拌した。層を分割し、有機層を水、食塩水で順次洗浄した。混合した水層を酢酸エチルで逆抽出し、混合した有機層を(MgSO_4)で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。ヘキサン中5%、その後、30%の酢酸エチルで溶出する残渣を、シリカゲル上でクロマトグラフィーに供し、白色固体として、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オンを得た (99 mg, 99%)。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

3.60-3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84-3.86 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.15-7.33 (m, 3H), 7.38 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H); ESI m/z 425.1

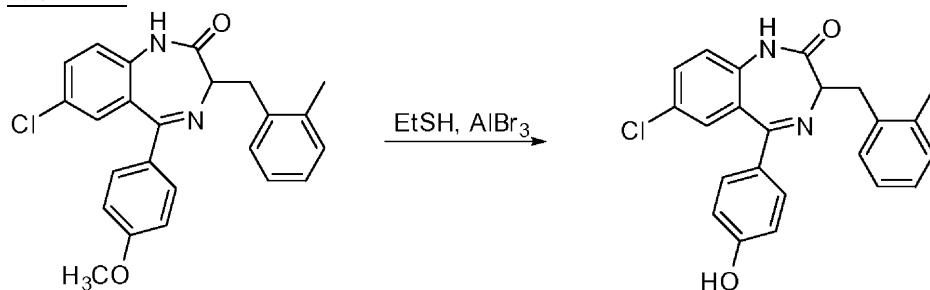
【0270】

30

実施例10.

メトキシ保護基の除去のための代表的な一般手順

方法A:



40

(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(2-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

CH_2Br_2 (20 mL) 中の (Z)-7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン前駆物質 (0.6 g, 1.4 mmol) の溶液に、EtSH (7 mL)、 AlBr_3 (1.7 g, 6.3 mmol, 4.5 当量) を順次加えた。得られる混合物を一晩攪拌し、その後、水 (20 g) で処理し、1時間後、濾過した。得られる固体を50%のDCM/ヘプタンを用いて粉砕し、その後、真空乾燥させ、薄黄色の固体として、445 mg (収率80%) の (Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(2-メチ

50

ルベンジル) - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オンを得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.31 (s, 3 H), 3.25-3.45 (m, 2 H), 3.73 (dd, 1 H), 6.80 (d, 2 H), 7.02-7.18 (m, 3 H), 7.2-7.3 (m, 5 H), 7.64 (dd, 1 H), 10.0 (br s, 1 H), 10.7 (br s, 1 H). MS, m/z 391.7 [M+1]

【0271】

以下の化合物を、上記の手順に基づいて調製した。

(Z) - 7 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (2 - メチルベンジル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.32 (s, 3 H), 3.3-3.5 (m, 5 H; 3.36でNMeに対し一重線を含む), 3.90 (t, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 7.05-7.15 (m, 3 H), 7.20 (m, 1 H), 7.29 (fine d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1H), 9-11 (br s, 1 H). MS, m/z 405.3 [M+1]

(Z) - 7 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - メチルベンジル) - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28 (s, 3 H), 3.2-3.4 (m, 2 H; 水シグナル含有), 3.63 (t, 1 H), 6.79 (d, 2 H), 7.00 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3 H), 7.20 (m, 1 H), 7.29 (fine d, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.62 (dd, 1H), 9.95 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H). MS, m/z 391.7 [M+1]

(Z) - 7 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - メチルベンジル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.25 (s, 3 H), 3.25-3.45 (m, 5 H; 3.35でNMeに対し一重線含有), 3.83 (t, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 7.05-7.2 (m, 3 H), 7.28 (fine d, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.77 (dd, 1H), 10.2 (br s, 1 H). MS, m/z 405.3 [M+1]

(Z) - 7 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.23 (s, 3 H), 3.2-3.4 (m, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.25-7.35 (m, 4 H), 7.71 (dd, 1 H), 10.3 (br s, 1 H), 10.9 (br s, 1 H). MS, m/z 391.8 [M+1]

(Z) - 7 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3 H), 3.25-3.4 (m, 5 H; 3.34でNMeに対し一重線含有), 3.82 (t, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 7.07 (d, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.28 (fine d, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.76 (dd, 1H), 9.5-11 (br s, 1 H). MS, m/z 405.3 [M+1].

(Z) - 7 - クロロ - 3 - (2 - エチルベンジル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (t, 3 H), 2.72 (q, 2 H), 3.30-3.40 (m, 2 H), 3.66 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 7.08-7.26 (m, 8 H), 7.60 (d, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H). MS, m/z 405.6 [M+1]

(Z) - 7 - クロロ - 3 - (2 - エチルベンジル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (t, 3 H), 2.69 (q, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 7.08-7.32 (m, 7 H), 7.58 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 9.98 (s, 1 H). MS, m/z 419.3 [M+1]

(Z) - 3 - (3-エチルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (t, 3 H), 2.57 (q, 2 H), 3.2-3.35 (m, ベンジル位プロトンおよび H_2O に対しシグナル含有), 3.60 (t, 1 H), 6.79 (d, 2 H), 7.02 (dt, 1 H), 7.07-7.31 (m, 7 H), 7.61 (dd, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 10.62 (s, 1 H). MS, m/z 405.2 [M+1]

10

(Z) - 3 - (3-エチルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチル - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (t, 3 H), 2.57 (q, 2 H), 3.3-3.4 (m, ベンジル位プロトンおよび NMe に対しシグナル含有, 5 H), 3.81 (t, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 7.02 (dt, 1 H), 7.08-7.20 (m, 3 H), 7.27 (fine d, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 9.5-11 (br s). MS, m/z 419.2 [M+1]

(Z) - 3 - (4-エチルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチル - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (t, 3 H), 2.58 (q, 2 H), 3.36-3.41 (m, 5 H), 3.95 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.10-7.42 (m, 7 H), 7.66 (d, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), ~10.0 (br s, 1 H). MS, m/z 419.3 [M+1]

(Z) - 3 - (4-エチルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (t, 3 H), 2.55 (q, 2 H), 3.21-3.68 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 7.07-7.29 (m, 8 H), 7.60 (dd, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H). MS, m/z 405.3 [M+1]

30

(Z) - 3 - (3-イソプロピルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチル - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 and 1.21 (two d, 6 H), 2.84 (heptet, 1 H), 3.3-3.4 (m, 5 H; 3.34 で NMe 一重線含有), 3.82 (t, 1 H), 6.85 (d, 2 H), 7.0-7.3 (m, 5 H), 7.38 (d, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 9-11 (br s, 1 H). MS, m/z 433.2 [M+1]

(Z) - 3 - (4-イソプロピルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (d, 6 H), 2.82 (septet, 1 H), 3.24-3.38 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 7.10-7.30 (m, 8 H), 7.59 (dd, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H). MS, m/z 419.3 [M+1]

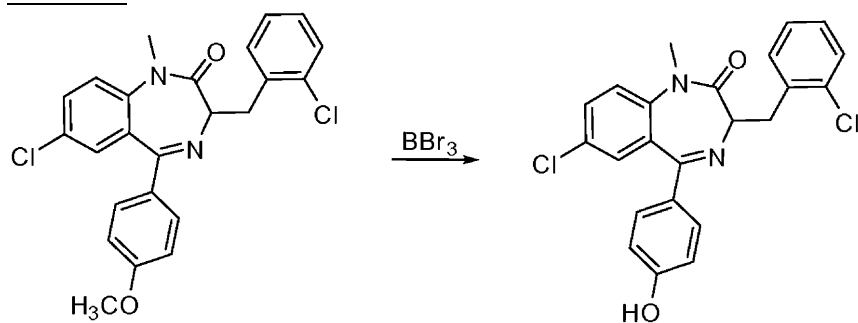
(Z) - 3 - (4-イソプロピルベンジル) - 7-クロロ - 5 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチル - 1 H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (d, 6 H), 2.84 (septet, 1 H), 3.26-3.41 (m, 5 H), 3.77 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 7.10-7.40 (m, 7 H), 7.63 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 10.2 (br s, 1 H). MS, m/z 433.3 [M+1]

50

【0272】

方法B:



10

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

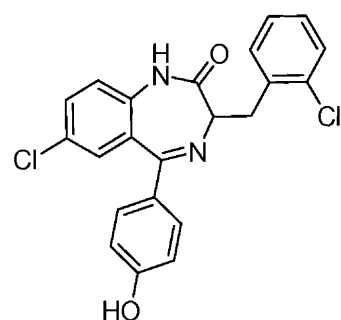
(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (230 mg、0.524 mmol) を、窒素下で、塩化メチレン (5 mL) 中で溶解し、 -78°C まで冷却した。三臭化ホウ素 (54 μL 、0.576 mmol) を滴下した。混合物は、オレンジ色に変化した。 -78°C で2時間維持し、その後、室温まで温めた。Tlcは、6時間後反応を示さなかった。さらに三臭化ホウ素の等量を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌しながら放置した。水 (2 mL)、食塩水 (2 mL) を慎重に順次加えた。水層を塩化メチレンで2回抽出した。混合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、その後、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を、ヘキサン中30~50%の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でクロマトグラフィーし、黄色の固体として、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (18 mg) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.4 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.8-3.9 (m,

1H), 6.8 (d, 2H), 7.1-7.6 (m, 9H); ESI m/z measured 425.0828 $[\text{M}+\text{H}^+]$, calculated 425.0824

【0273】



30

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

40

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (74 mg、0.174 mmol) を、窒素下で、ジクロロエタン (1 mL) 中で溶解し、 BBr_3 (ジクロロメタン中1M、0.348 mL、0.348 mmol) を室温で滴下した (無色からオレンジ色へと瞬時の色の変化があった)。反応混合物を室温で約5時間攪拌した。ジクロロメタン中の BBr_3 のさらに2当量を加え (0.348 mL、0.348 mmol)、混合物をさらに約18時間攪拌しながら放置した。メタノール (発熱) で慎重に反応停止し、その後、ジクロロメタンで希釈し、水で2回、食塩水で1回、順次洗浄した (最終洗浄は、ゲル化したため、いくらかの量のメタノールを加え、層を分離した)。有機層を (MgSO_4) 乾燥させた。ヘキサン中20~40%の酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィー

50

は、黄色の固体として、いくつかの出発物質に加えて、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(40 mg、56%)を得た。

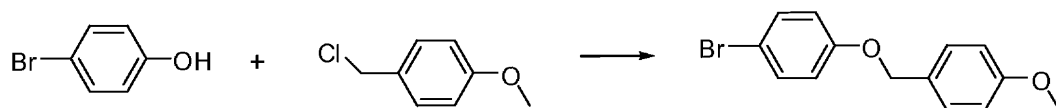
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.59-3.89 (m, 3H), 6.30 (br s, 1H), 6.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.09-7.32 (m, 4H), 7.44 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H); ESI m/z 411.0.

【0274】

実施例 11.

ブromo-4-(アルコキシアルキルオキシ)アリール基と5-クロロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オンのパラジウムカップリングを介して、C5-ヒドロキシフェニル置換ベンゾジアゼピンの合成のための代表的な一般手順

パート I :



1-ブromo-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンゼン

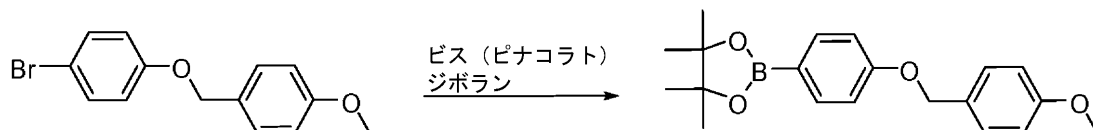
アセトン(600 mL)中の4-ブromoフェノール(25.00 g、145 mmol)、パラメトキシベンジルクロリド(24.89 g、159 mmol)、ヨウ化カリウム(2.17 g、14.45 mmol)、および炭酸カリウム(39.9 g、289 mmol)を、18時間還流加熱した。その後、粗反応混合物を室温まで冷却し、焼結したガラス漏斗を通して濾過した。濾液を真空内で濃縮し、白色の固体をエタノールから再結晶し、白色の固体として、生成物(33.44 g、79%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80

(s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.32-7.40 (m, 4H)

【0275】

パート I I :



2-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン

1-ブromo-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンゼン(10.00 g、34.1 mmol)をジオキササン(250 mL)中で溶解し、ビス(ピナコラト)ジボラン(11.26 g、44.3 mmol)、および酢酸カリウム(10.04 g、102 mmol)を加えた。混合物は、泡立ちが生じるまで真空状態で曝し、その後、窒素ガスを導入した。脱気手順を2回反復し、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(512 mg、0.44 mmol)を加え、反応物を90℃まで3時間加熱した。その後、粗反応混合物を室温まで冷却し、その後、酢酸エチルで希釈し、有機溶液を水、食塩水で順次洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗残渣を、6:4 酢酸エチル:ヘキサンで溶出するシリカプラグを通して濾過した。その後、濾液を濃縮し、イソプロピルアルコール(30 mL)で洗浄し、固体生成物を濾過により回収し、くすんだ黄色の固体として、生成物(9.85 g、85%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 12 H), 3.81 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.91 (d,

2H), 6.96 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.74 (d, 2H)

【0276】

パート I I I :

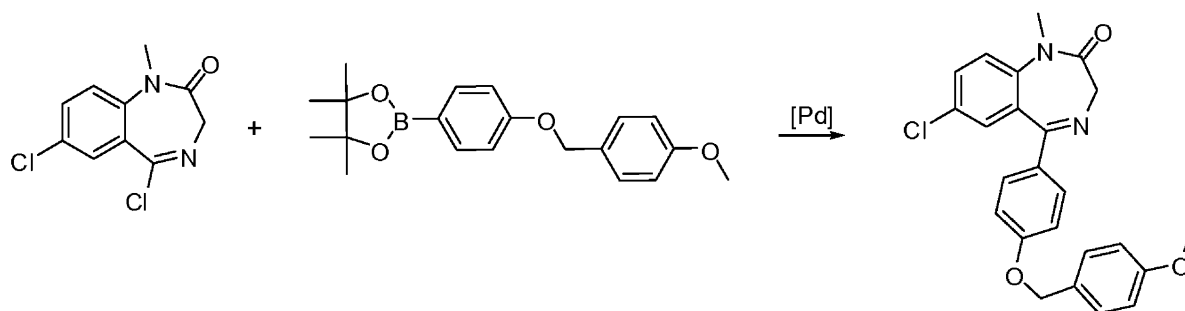
10

20

30

40

50



(Z)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

10

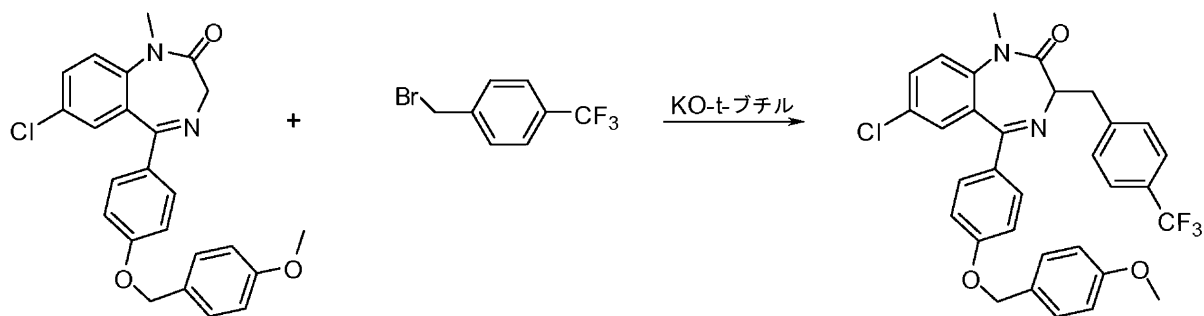
(E)-5, 7-ジクロロ1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (5.00 g、20.57 mmol)、水酸化セシウム (6.91 g、41.1 mmol)、および 2-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロレン (9.10 g、26.7 mmol) を、ジオキサン/水 (100 mL/30 mL) 中で溶解し、混合物は、真空状態、次いで、窒素ガスに曝した。脱気を2回反復し、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (475 mg、0.41 mmol) を加えた。その後、反応物を 90 °C まで 18 時間加熱し、その後、室温まで冷却した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し、有機溶液を水、食塩水で順次洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、6:4 酢酸エチル:ヘキサンで溶出するシリカプラグを通して真空引き

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.36

(s, 3H), 3.73 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.77 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H)

【0 2 7 7】



30

(Z)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

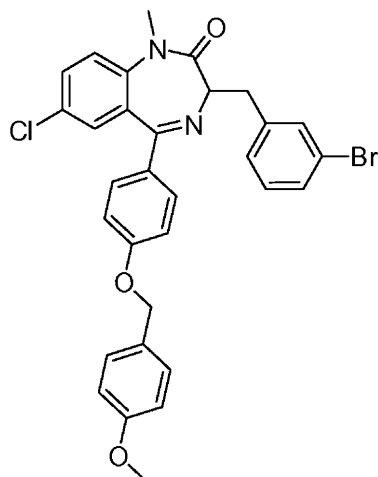
(Z)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (75 mg、0.18 mmol) を、テトラヒドロフラン (4 mL) 中で溶解し、溶液を、窒素雰囲気下で、-78 °C まで冷却した。テトラヒドロフラン (267 μL 、0.267 mmol) 中のカリウムtert-ブトキシドの1Mの溶液を滴下し、溶液を10分間攪拌した。その後、4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (64 mg、0.267 mmol、1 mL のテトラヒドロフラン溶液) を滴下し、その後、冷却浴を除去した。反応物を室温で2時間攪拌し、その後、それを水で反応停止し、混合物を、水と酢酸エチルとに分割した。水性部分を再度酢酸エチルで抽出し、混合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、濃縮し、クロマトグラフィー (勾配、9:1 ヘキサン:酢酸エチル~6:4 ヘキサン:酢酸エチル、その後、無勾配) で精製し、透明な残渣として生成物 (50 mg、

40

50

49%)を得た。

【0278】



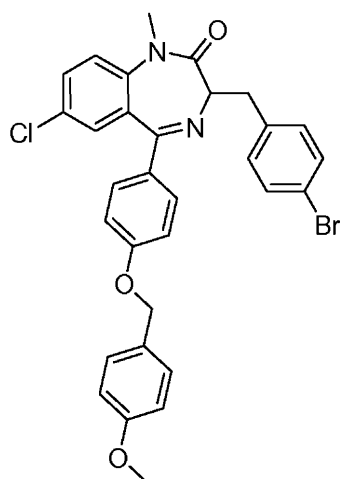
10

(Z)-3-(3-ブロモベンジル)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

上記に記載の手順に従い、(Z)-3-(3-ブロモベンジル)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オンを、無色の固体として、3-ブロモベンジルブロミド(47mg、45%)から得た。

20

【0279】



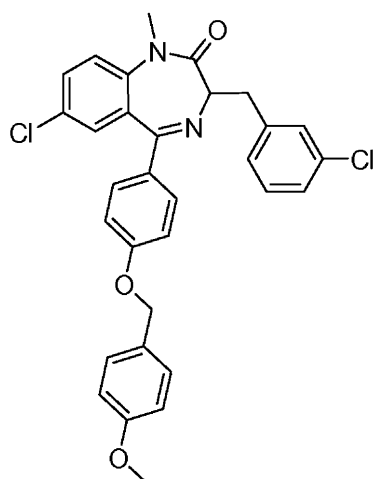
30

(Z)-3-(4-ブロモベンジル)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

上記に記載の手順に従い、(Z)-3-(4-ブロモベンジル)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オンを、無色の固体として、4-ブロモベンジルブロミド(22mg、21%)から得た。

40

【0280】



10

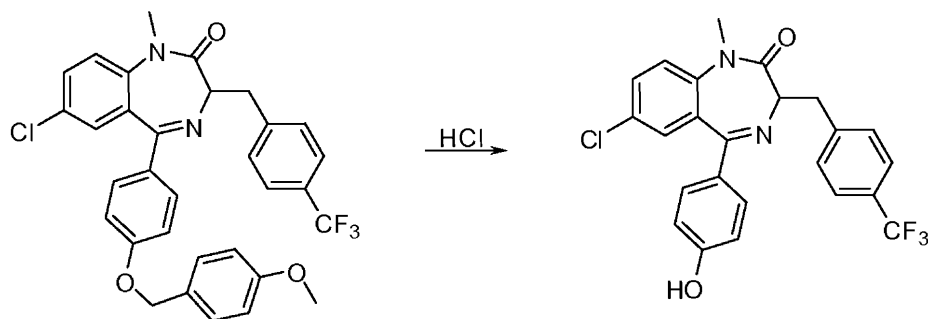
(Z)-7-クロロ-3-(3-クロロベンジル)-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

上記に記載の手順に従い、(Z)-7-クロロ-3-(3-クロロベンジル)-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オンを、無色の固体として、3-クロロベンジルブロミド(24mg、25%)から得た。

20

【0281】

パートIV:



30

(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

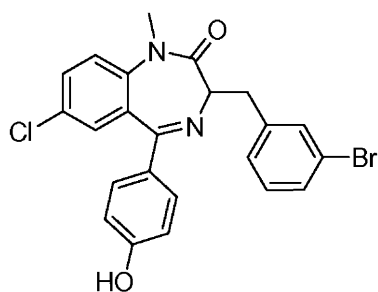
(Z)-7-クロロ-5-(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(50mg、0.086mmol)を、ジオキサン(3mL)の4N HCl中で溶解し、3時間攪拌した。その後、溶液を濃縮し、5mLのジエチルエーテル中で超音波で分解した。生成物を、鮮黄色の固体(24.2mg、61%)として、濾過により回収した。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.30 (s, 3H), 3.32-3.43 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.50-7.78 (m, 6H); ESI m/z measured 459.1078 [$\text{M}+\text{H}^+$], calculated 459.1087

【0282】

以下の化合物を、上記の手順に基づいて調製した。



(Z) - 3 - (3 - ブロモベンジル) - 7 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

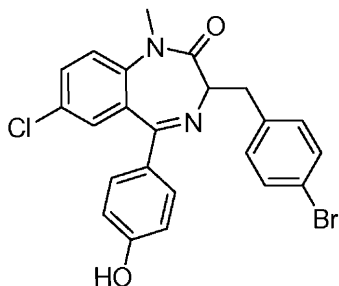
10

生成物を、黄色の固体 (28.2 mg、75%) として得た。

^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 3.30-3.35 (m, 5H), 3.82 (t, 1H), 4.30-4.80 (bs, 5H), 6.82 (d, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H); ESI m/z measured 469.0314 [$\text{M}+\text{H}^+$], calculated 469.0318

【 0 2 8 3 】



20

(Z) - 3 - (4 - ブロモベンジル) - 7 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

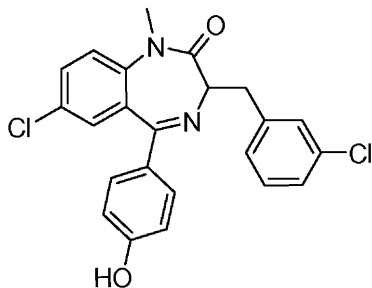
生成物を、黄色の固体 (7 mg、40%) として得た。

^1H NMR (300 MHz,

30

DMSO- d_6) δ 3.27-3.38 (m, 5H), 6.80 (d, 2H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H); ESI m/z measured 469.0318 [$\text{M}+\text{H}^+$], calculated 469.0318

【 0 2 8 4 】



40

(Z) - 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン

生成物を、黄色の固体 (4.5 mg、24%) として得た。

^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 3.30-3.40 (m, 5H), 4.70 (q, 2H), 4.85 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.29-7.50 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H). ESI m/z measured 425.1062 [$\text{M}+\text{H}^+$], calculated 425.0824

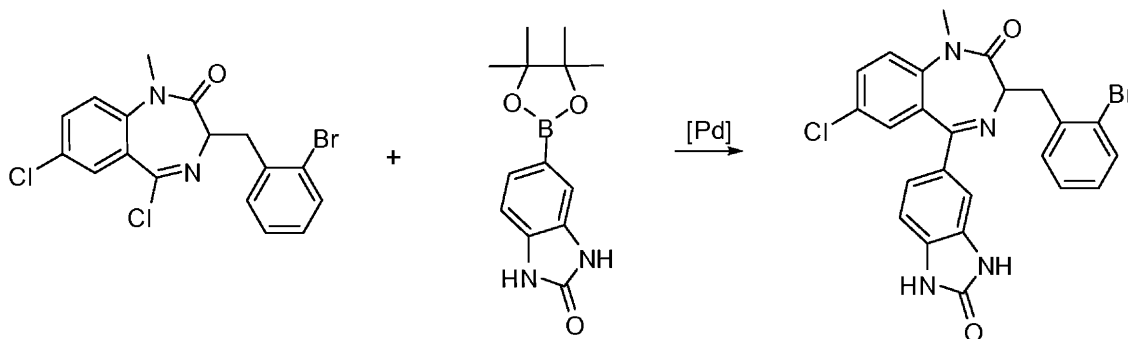
【0285】

実施例 12.

ベンゾイミダゾロンの合成のための代表的な一般手順

パート I :

10



(Z)-3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-1-メチル-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

20

(E)-3-(2-ブロモベンジル)-5,7-ジクロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (150 mg、0.364 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール2(3H)-オン (95 mg、0.364 mmol)、および塩化リチウム (46 mg、1.09 mmol) を、1,4-ジオキサン (3 mL) に加えた。試薬を加える際、窒素を溶液に通気させた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (42 mg、0.036 mmol)、次いで水酸化セシウム-水和物 (183 mg、1.09 mmol)、および水 (1 mL) を順次加えた。5分間窒素を通気させた後、反応混合物を、窒素雰囲気下で、100℃まで加熱した。1時間加熱した後、混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、水 (2×20 mL)、食塩水 (20 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし、その後、シリカの存在下で濃縮した。乾燥させたシリカ結合の残渣を、シリカゲルカラム上に乾燥負荷し、ヘキサン中60～100%の酢酸エチルの勾配、その後、酢酸エチル中0～25%のメタノールの勾配で溶出し、(Z)-3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-1-メチル-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (35 mg、19%) を得た。

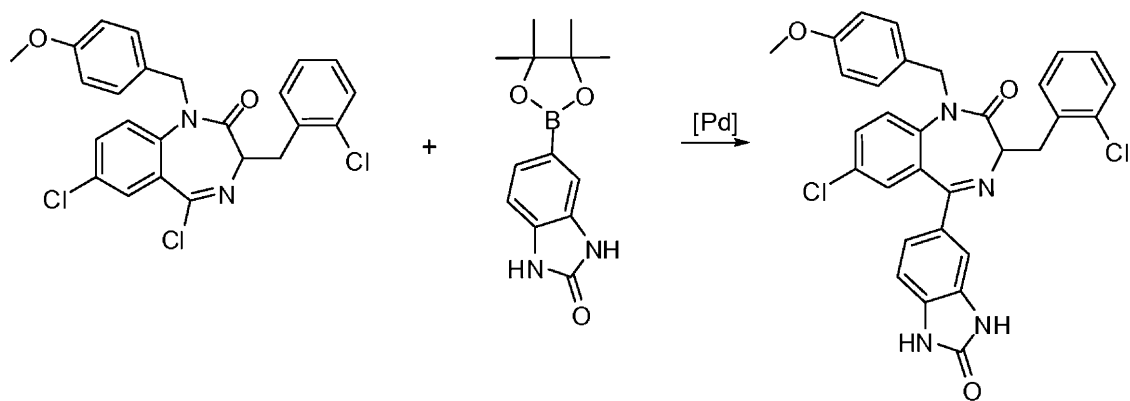
30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (s, 3H)

40

3.49 (m, 2H), 3.82 (t, 1H), 6.89-7.17 (m, 3H), 7.28-7.71 (m, 7H), 10.70 (s, 1H), 10.87 (s, 1H); ESI m/z measured 509.0359 [$\text{M}+\text{H}^+$], calculated 509.0380

【0286】



10

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

(E)-5,7-ジクロロ3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (0.68 g、1.44 mmol)、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (0.37 g、1.44 mmol)、および塩化リチウム (0.183 g、4.31 mmol) を1,4-ジオキサン (12 mL) に加えた。試薬を加える際、窒素を溶液に通気させた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

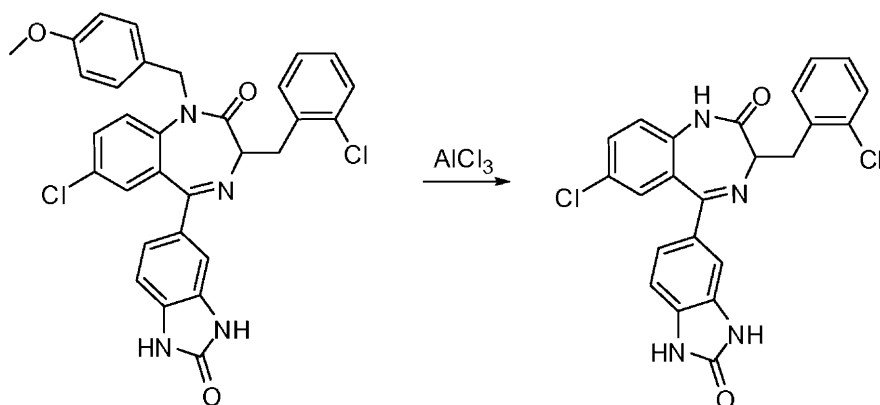
20

(166 mg、0.144 mmol)、次いで水酸化セシウム一水和物 (723 mg、4.31 mmol)、および水 (1 mL) を順次加えた。5分間混合物を通して窒素を通気させた後、それを、窒素雰囲気下で、100℃まで加熱した。2時間加熱し、混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (2×40 mL)、食塩水 (40 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし、その後、シリカの存在下で濃縮した。得られたシリカゲル結合粗生成物を、シリカゲルカラムに負荷し、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出し、2:1 生成物の混合物:2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルとして、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (200 mg、24%) を得た。ESI m/z 571.1, 573.1。

30

【0287】

パートII:



40

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン

(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール5-イル)-1

50

H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(200mg、0.35mmol)を、窒素雰囲気下で、無水アニソール(4mL)中で溶解し、塩化アルミニウム(280mg、2.1mmol)を加え、混合物を85℃まで1時間加熱した。溶液を周囲温度まで冷却し、氷に注ぎ、酢酸エチルおよび水を用いてフラスコを洗浄した。混合物を10分間スラリー化した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし、ゲルシリカの存在下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中70~100%の酢酸エチルで溶出して、シリカゲル上でクロマトグラフに供し、酢酸エチル中0~10%のメタノールの勾配に切り替え、(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール5-イル)-1H-ベンゾ[1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(70mg、44%)を得た。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.46 (d, 2H) 3.76 (t, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.01 (s, 1H) 7.21-7.64 (m, 7H), 10.70 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); ESI m/z measured 451.0736 [$\text{M}+\text{H}^+$], calculated 451.0729

【0288】

実施例13.

表4に記載の化合物を、 $\text{F}_1\text{F}_0\text{-ATPase}$ に対する活性およびラモス細胞中の細胞毒性に対して試験した。 $\text{F}_1\text{F}_0\text{-ATPase}$ によるATP合成および加水分解の阻害を、K. M. Johnson et al., Chemistry & Biology 2005, 12, 485-496に記載されるように、測定した。ラモス細胞中の細胞毒性は、K. M. Johnson et al., Chemistry & Biology 2005, 12, 485-496に記載されるように、またはInvitrogen (Carlsbad, CA)により供給され、記載されるように、蛍光検出を用いる alamarBlue™ アッセイ (米国特許第5,501,959号) を使用して、測定した。

20

【0289】

【表 4】

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞EC ₅₀
1	(Z)-1-(4-(3-(2-ブロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア		++	+++
2	(Z)-1-(4-(7-クロロ-2-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア		++	+++
3	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア		++	++
4	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-イソプロピルウレア		++	+++
5	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-メチルウレア		++	++

10

20

30

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞EC ₅₀
6	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ウレア		+	+++
7	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア		+++	+++
8	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-シクロプロピルウレア		++	+++
9	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-メトキシエチル)ウレア		++	+++
10	(Z)-1-(4-(7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-エトキシエチル)ウレア		++	+++

10

20

30

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞EC ₅₀
11	(Z)-1-(4-(3-(2-プロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-メチルウレア		++	+++
12	(Z)-1-(4-(3-(2-プロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ウレア		++	+++
13	(Z)-1-(4-(3-(2-プロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア		+++	+++
14	(Z)-1-(4-(3-(2-プロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-シクロプロピルウレア		++	+++
15	(Z)-1-(4-(3-(2-プロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-メトキシエチル)ウレア		++	+++

10

20

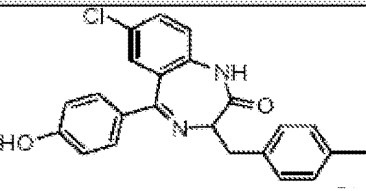
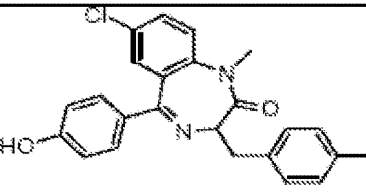
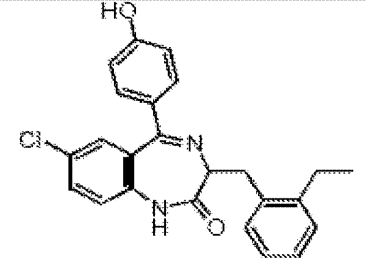
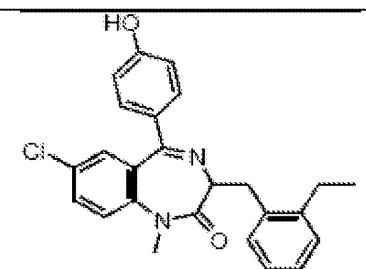
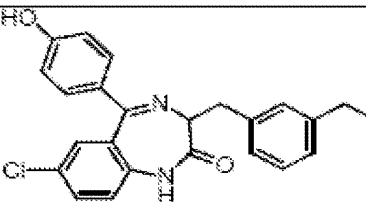
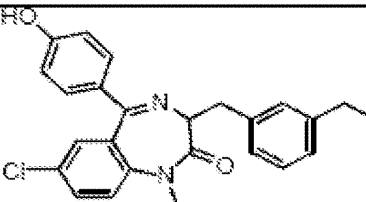
30

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞 EC ₅₀
16	(Z)-1-(4-(3-(2-プロモベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)フェニル)-3-(2-エトキシエチル)ウレア		++	+++
17	(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(2-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++
18	(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3-(2-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		+	+
19	(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(3-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++
20	(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3-(3-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		+	+

10

20

30

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞 EC ₅₀
21	(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(4-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++
22	(Z)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3-(4-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		+	+
23	(Z)-7-クロロ-3-(2-エチルベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++
24	(Z)-7-クロロ-3-(2-エチルベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		++	+
25	(Z)-7-クロロ-3-(3-エチルベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++
26	(Z)-7-クロロ-3-(3-エチルベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++

10

20

30

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞 EC ₅₀
27	(Z)-7-クロロ-3-(4-エチルベンジル)- 5-(4-ヒドロキシフェニル)-1- メチル-1H-ベンゾ[e][1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++
28	(Z)-7-クロロ-3-(4-エチルベンジル)- 5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H- ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)- オン		++	++
29	(Z)-7-クロロ-5-(4- ヒドロキシフェニル)-3-(3- イソプロピルベンジル)-1-メチル -1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン -2(3H)-オン		++	++
30	(Z)-7-クロロ-5-(4- ヒドロキシフェニル)-3-(4- イソプロピルベンジル)-1H- ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)- オン		++	++
31	(Z)-7-クロロ-5-(4- ヒドロキシフェニル)-3-(4- イソプロピルベンジル)-1- メチル-1H-ベンゾ[e][1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++
32	(Z)-7-クロロ-5-(4- ヒドロキシフェニル)-1-メチル -3-(2-(トリフルオロメチル) ベンジル)-1H-ベンゾ[e][1,4] ジアゼピン-2(3H)-オン		++	++

10

20

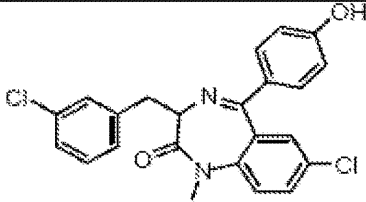
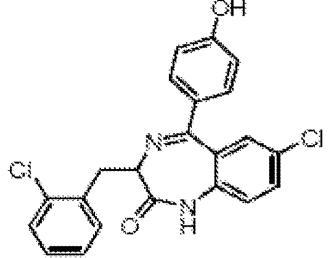
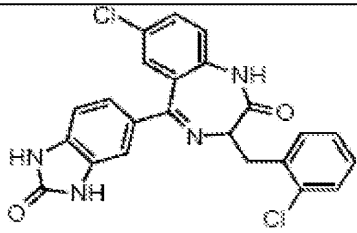
30

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞 EC ₅₀
33	(Z)-3-(2-プロモベンジル)-7- クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)- 1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン- 2(3H)-オン		++	+++
34	(Z)-7-クロロ-3-(2- クロロベンジル)-5-(4- ヒドロキシフェニル)-1-メチル- 1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン -2(3H)-オン		+++	++
35	(Z)-3-(2-プロモベンジル)-7- クロロ-1-メチル-5-(2-オキソ-2,3- ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール 5-イル)-1H-] ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)- オン		NA	++
36	(Z)-7-クロロ-5-(4- ヒドロキシフェニル)-1-メチル-3- -(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)- 1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン -2(3H)-オン		+++	++
37	(Z)-3-(3-プロモベンジル)-7- クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-1H- ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)- オン		+++	++
38	(Z)-3-(4-プロモベンジル)-7- クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-1H- ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)- オン		+++	++

10

20

30

No.	化合物名	化合物構造	ATPase IC ₅₀	ラモス 細胞 EC ₅₀
39	(Z)-7-クロロ-3-(3-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		+	+
40	(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		+++	++
41	(Z)-7-クロロ-3-(2-クロロベンジル)-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン		+++	+++

+++は、 $< 5 \mu\text{M}$ に対応し、++は、 $5 \sim 10 \mu\text{M}$ に対応し、+は、 $> 10 \mu\text{M}$ に対応し、NAは、利用できるデータがないことを意味する。

【0290】

参照による引用

本明細書において言及したそれぞれの特許文書および科学論文の全体の開示は、すべての目的のために参照することにより本明細書に組み入れる。

【0291】

同等物

本発明は、その主旨または基本的な特徴から逸脱することなく、他の特定な形態において実施され得る。したがって、上記の実施形態は、本明細書に記載される発明に制限されるのではなく、あらゆる面において例示的であるとみなされるべきである。よって、発明の範囲は、上述の説明によってではなく、付属の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の同等物の意味および範囲内となるすべての変更は、特許請求の範囲に包含されることが意図される。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/16 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 15/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)
 A 6 1 P 33/06 (2006.01)
 A 6 1 P 33/12 (2006.01)
 A 6 1 P 33/14 (2006.01)
 A 6 1 P 33/10 (2006.01)
 A 6 1 P 33/02 (2006.01)

F I

A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 5/16
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 15/06
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 P 33/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 33/06
 A 6 1 P 33/12
 A 6 1 P 33/14
 A 6 1 P 33/10
 A 6 1 P 33/02

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 グリック デリー ディー.
アメリカ合衆国 ミシガン州 アン アーバー スノーベリー リッジ ロード 1663

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特表2002-543121 (JP, A)
国際公開第2005/004988 (WO, A1)
Anthony Boitano et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003年, Vol.13,
No.19, p.3327-3330

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 243/24
C07D 403/04
A61K 31/5513
CAplus/REGISTRY (STN)