(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2008-528448
(P2008-528448A)
(43)公表日　平成20年7月31日(2008.7.31)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/551	***(2006.01)***	A61K 31/551		4C086
A61K 31/5513	***(2006.01)***	A61K 31/5513		
C07D 243/12	***(2006.01)***	C07D 243/12	CSP	
C07D 243/14	***(2006.01)***	C07D 243/12		
A61P 37/06	***(2006.01)***	C07D 243/14		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 119 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-549726 (P2007-549726)
(86)(22)出願日　平成18年1月3日 (2006.1.3)
(85)翻訳文提出日　平成19年8月14日 (2007.8.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/000442
(87)国際公開番号　WO2006/074358
(87)国際公開日　平成18年7月13日 (2006.7.13)
(31)優先権主張番号　60/641,040
(32)優先日　平成17年1月3日 (2005.1.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)

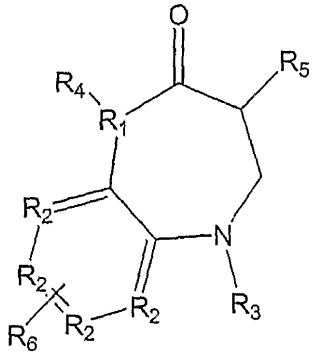
(71)出願人　505053844
ザ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　ミシガン
アメリカ合衆国　ミシガン州　アン　アーバー　サウス　ステート　ストリート　３００３
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100128048
弁理士　新見　浩一
(72)発明者　グリック　ゲアリー　ディー.
アメリカ合衆国　ミシガン州　アナーバー　スノーベリー　リッジ　ロード　１６６３

最終頁に続く

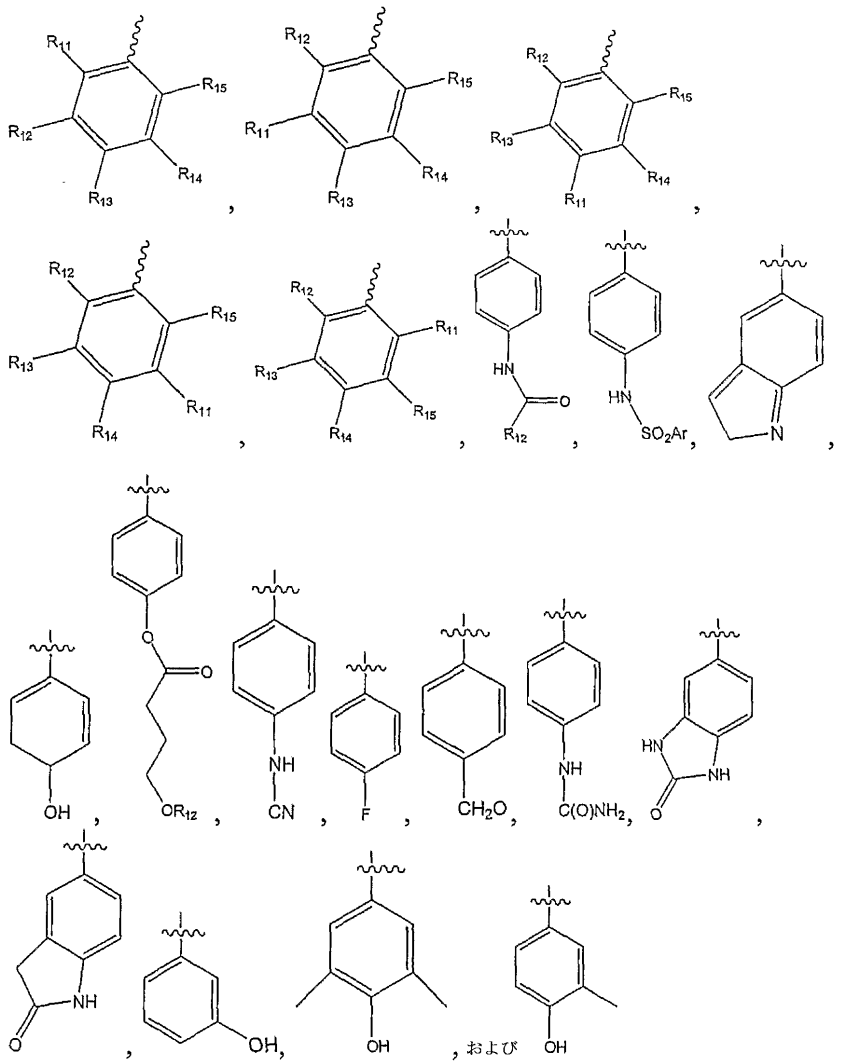
(54)【発明の名称】新規化合物に関連する組成物および方法、ならびにその標的

(57)【要約】
本発明は、新規化合物、その発見法、およびその治療的使用に関する。特に本発明は、ベンゾジアゼピン誘導体および関連化合物、ならびにベンゾジアゼピン誘導体および関連化合物を治療薬として使用して、プログラム細胞死、自己免疫、炎症、過剰増殖などの過程の調節不良と関連するいくつかの状態を治療する方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



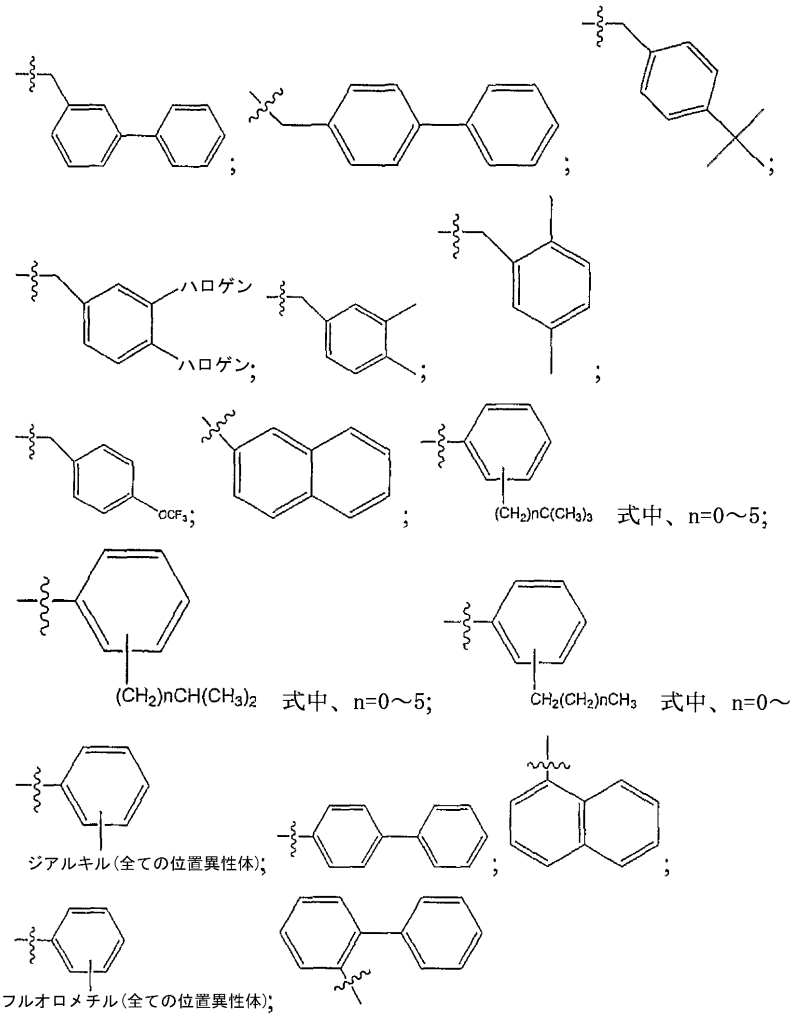
式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；
R2は、炭素もしくは窒素であり；
R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；
R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；
R6は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基(subgroup)を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。
【請求項２】
R3が、以下からなる群より選択される、請求項1記載の組成物：



式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

【請求項３】

R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項1記載の組成物：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

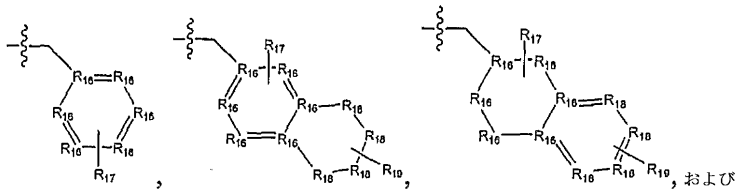


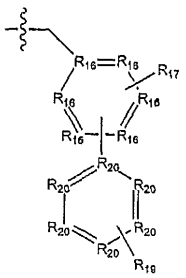
；

キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【請求項４】

R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項1記載の組成物：

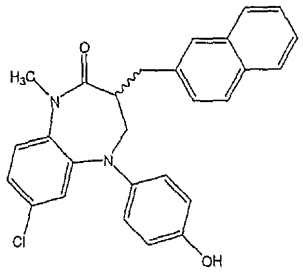




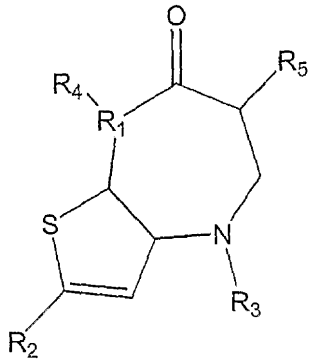
式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；

R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分から

なる群より選択され；
R18は、炭素もしくは窒素であり；
R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびに
R20は、炭素もしくは窒素である。
【請求項５】
以下である、請求項1記載の組成物：



。
【請求項６】
RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：

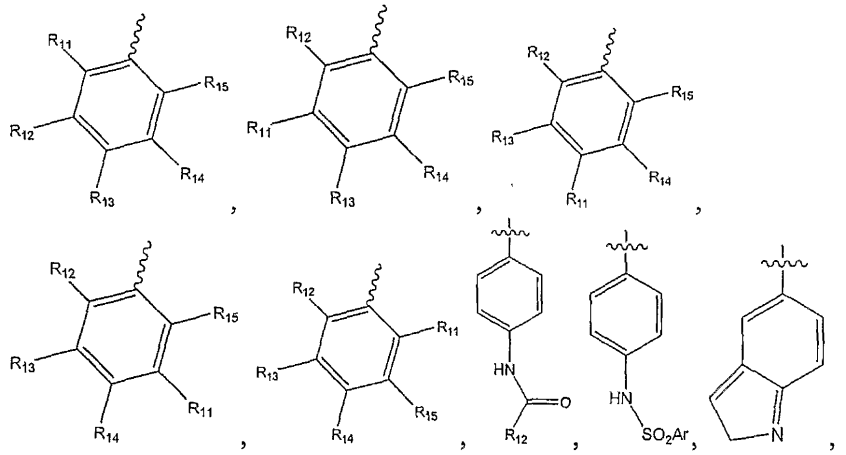


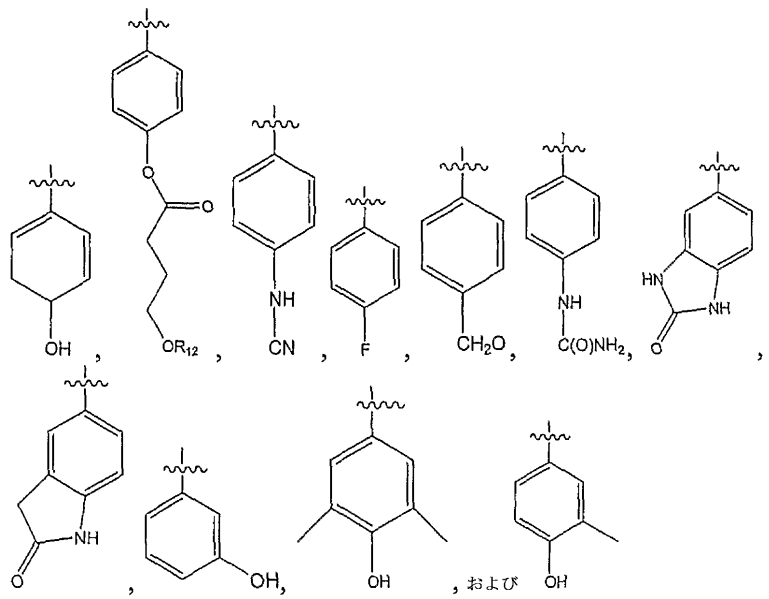
式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；
R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個

のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；
R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される。

【請求項７】

R3が、以下からなる群より選択される、請求項6記載の組成物：



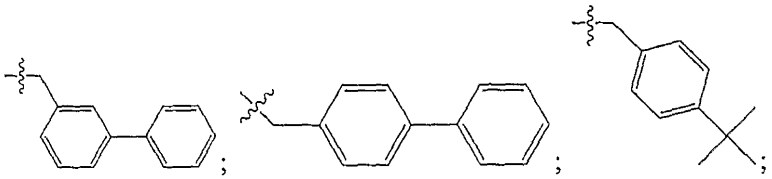


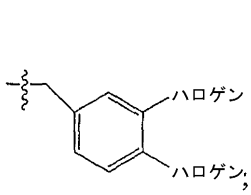
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽

和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

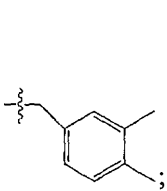
【請求項８】

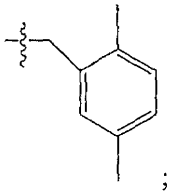
R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項6記載の組成物：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

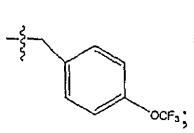

;

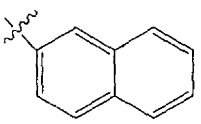


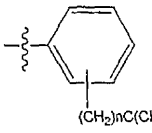
;


;

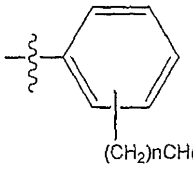

;



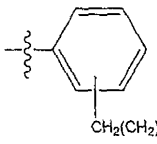

;



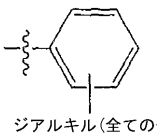
式中、n=0～5;

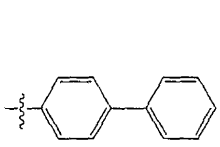


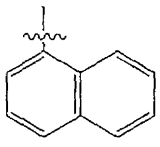
式中、n=0～5;

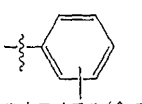


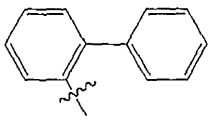
式中、n=0～5;




;


;



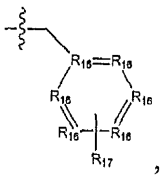
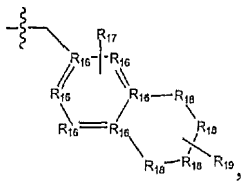
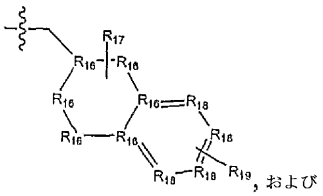
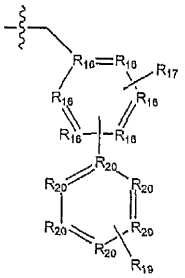


;

キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【請求項９】

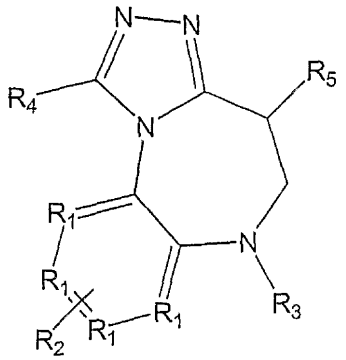
R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項6記載の組成物：


,

,

,および


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；
R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；
R18は、炭素もしくは窒素であり；
R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびに
R20は、炭素もしくは窒素である。

【請求項１０】

RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、炭素もしくは窒素であり；
R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個

のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；

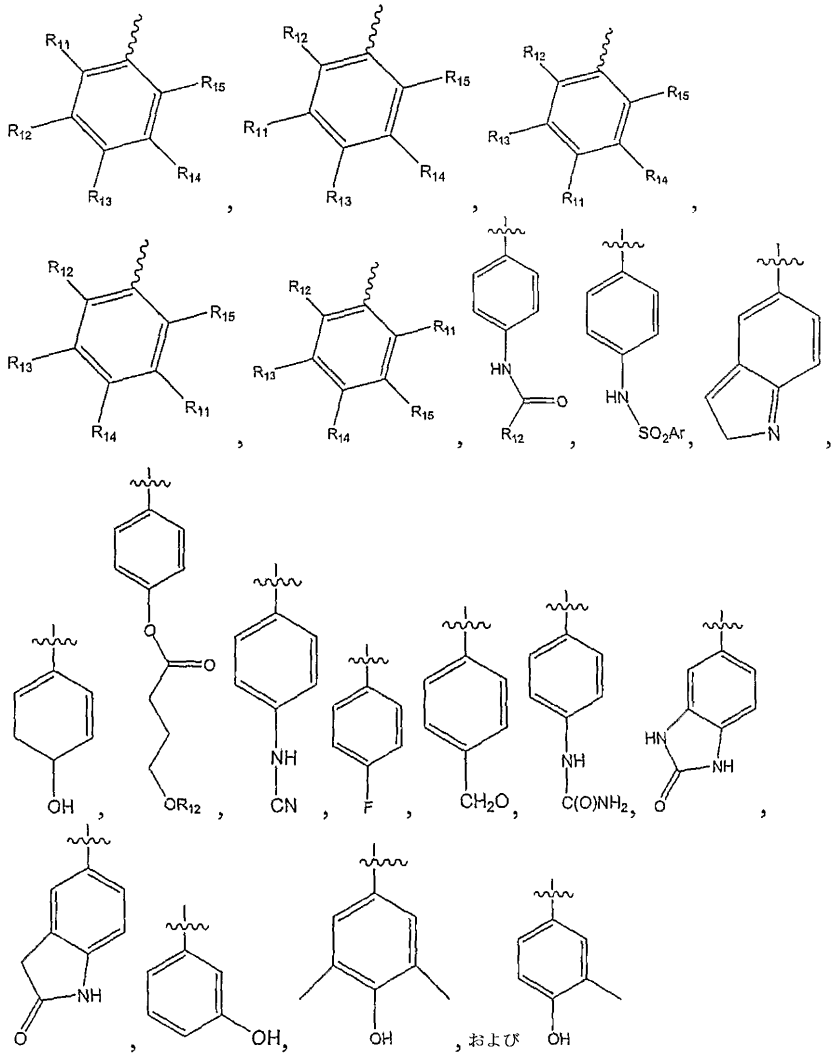
R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；

R4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびに

R5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択される。

【請求項１１】

R3が、以下からなる群より選択される、請求項10記載の組成物：

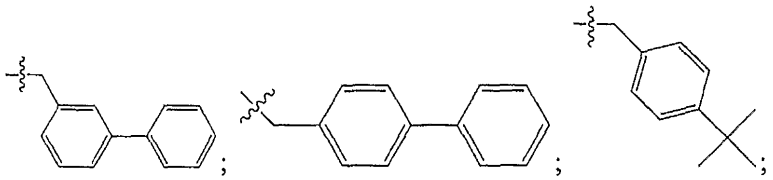


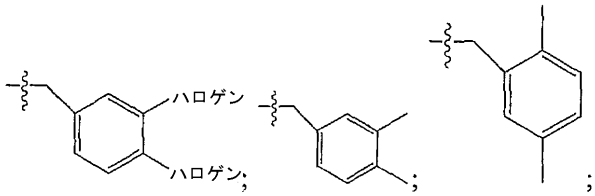
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少

なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

【請求項１２】

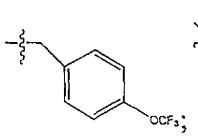
R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項10記載の組成物：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

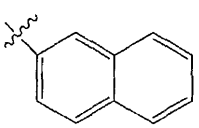

;

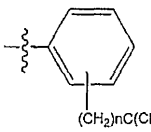


;

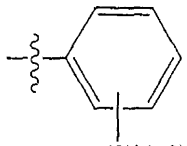
;



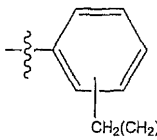

;



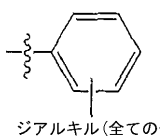
式中、n=0～5;

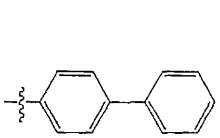


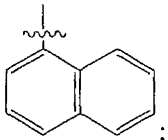
式中、n=0～5;

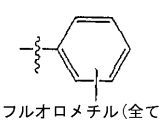


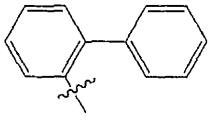
式中、n=0～5;


ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;

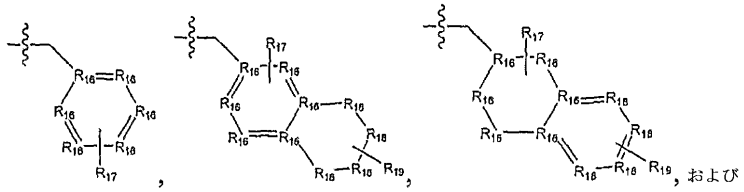

ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

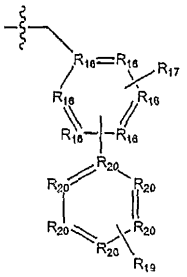

;

キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【請求項１３】

R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項10記載の組成物：





式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；

R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；

R18は、炭素もしくは窒素であり；

R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびに

R20は、炭素もしくは窒素である。

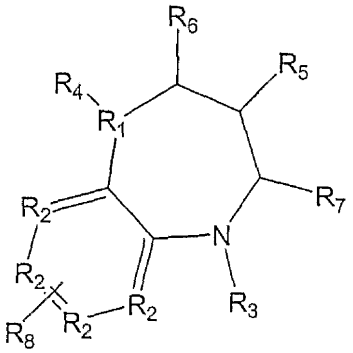
【請求項１４】

以下の段階を含む、細胞死を調節する方法：

a．以下を提供する段階：

i．ミトコンドリアを有する標的細胞；

ii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；

R2は、炭素もしくは窒素であり；

R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；

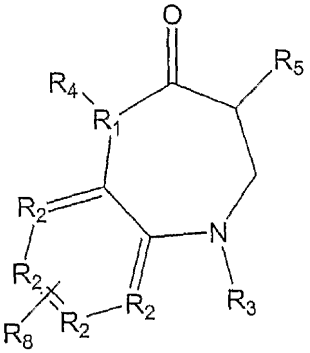
R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；

R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；

R7は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびに
R8は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される；ならびに
b．細胞死を引き起こす条件で、該標的細胞を該組成物に曝露させる段階。

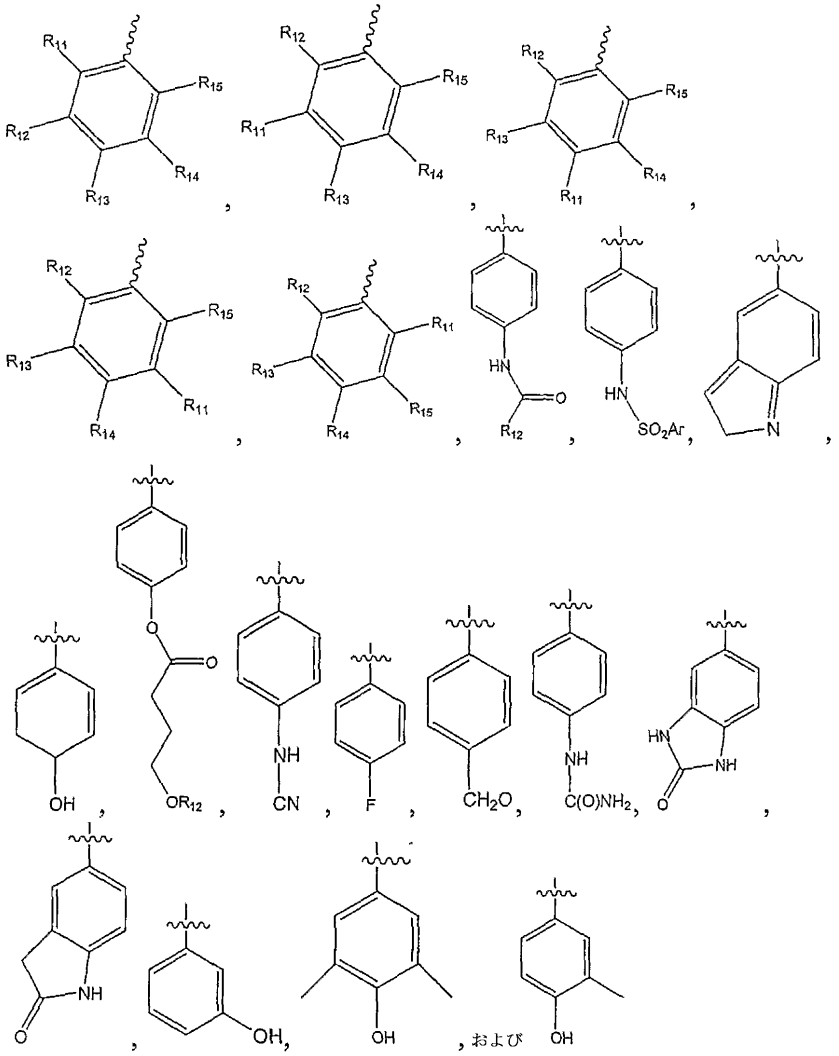
【請求項１５】
組成物が、標的細胞内におけるスーパーオキシドレベルを高めるか、または細胞ATPレベルを変化させるようにミトコンドリアと結合する、請求項14記載の方法。

【請求項１６】
組成物が以下の式を含む、請求項14記載の方法：



。

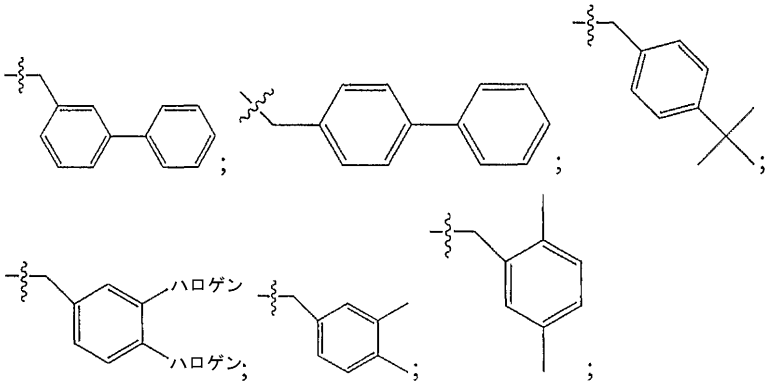
【請求項１７】
R3が、以下からなる群より選択される、請求項14記載の方法：



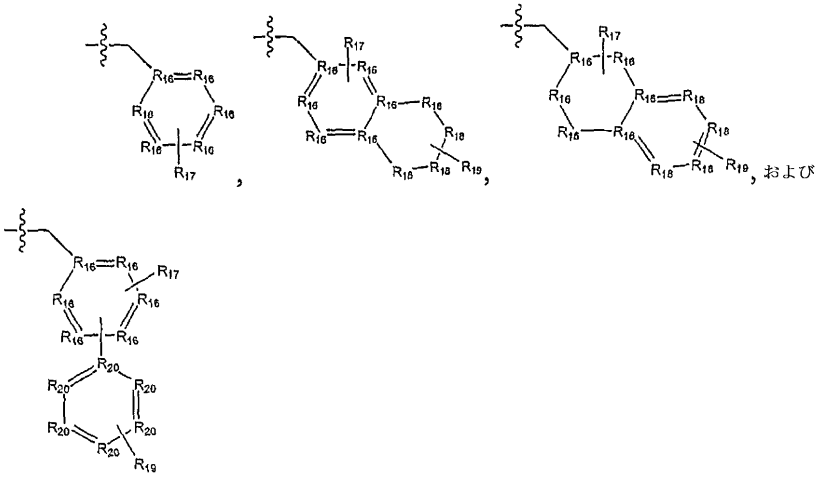
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびに

R11はOHである。

【請求項１８】
R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項14記載の方法：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

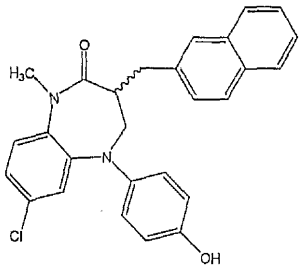


;
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。
【請求項１９】
R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項14記載の方法：

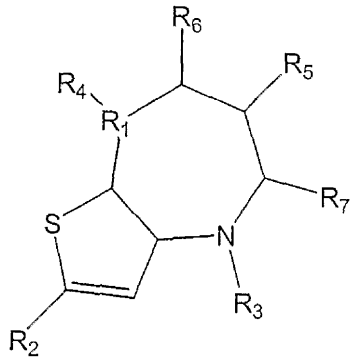


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；
R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素

を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；
R18は、炭素もしくは窒素であり；
R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびに
R20は、炭素もしくは窒素である。
【請求項２０】
組成物が以下である、請求項14記載の方法：



。
【請求項２１】
標的細胞が、インビトロ細胞、インビボ細胞、およびエクスビボ細胞からなる群より選択される、請求項14記載の方法。
【請求項２２】
標的細胞が癌細胞である、請求項14記載の方法。
【請求項２３】
標的細胞が、B細胞、T細胞、形質転換細胞、および顆粒球からなる群より選択される、請求項14記載の方法。
【請求項２４】
以下の段階を含む、細胞死を調節する方法：
a．以下を提供する段階：
i．ミトコンドリアを有する標的細胞；
ii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；
R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の

チオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；

R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；

R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；

R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびに

R7は、Hおよびケトンからなる群より選択される；ならびに

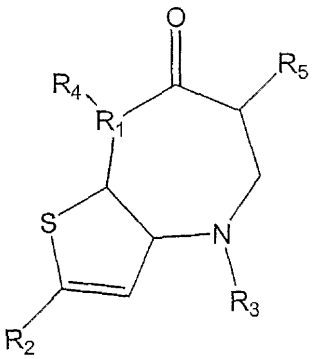
b．細胞死を引き起こす条件で、該標的細胞を該組成物に曝露させる段階。

【請求項２５】

組成物が、標的細胞内におけるスーパーオキシドレベルを高めるか、または細胞ATPレベルを変化させるようにミトコンドリアと結合する、請求項24記載の方法。

【請求項２６】

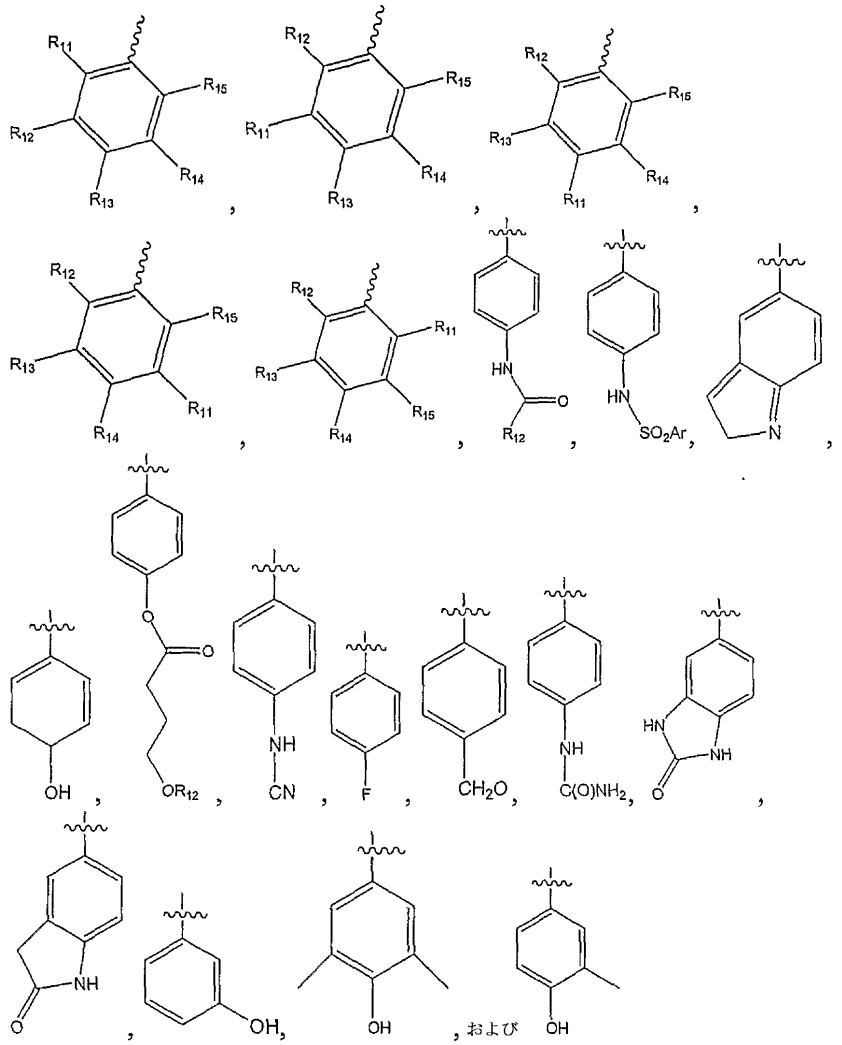
組成物が以下の式を含む、請求項24記載の方法：



。

【請求項２７】

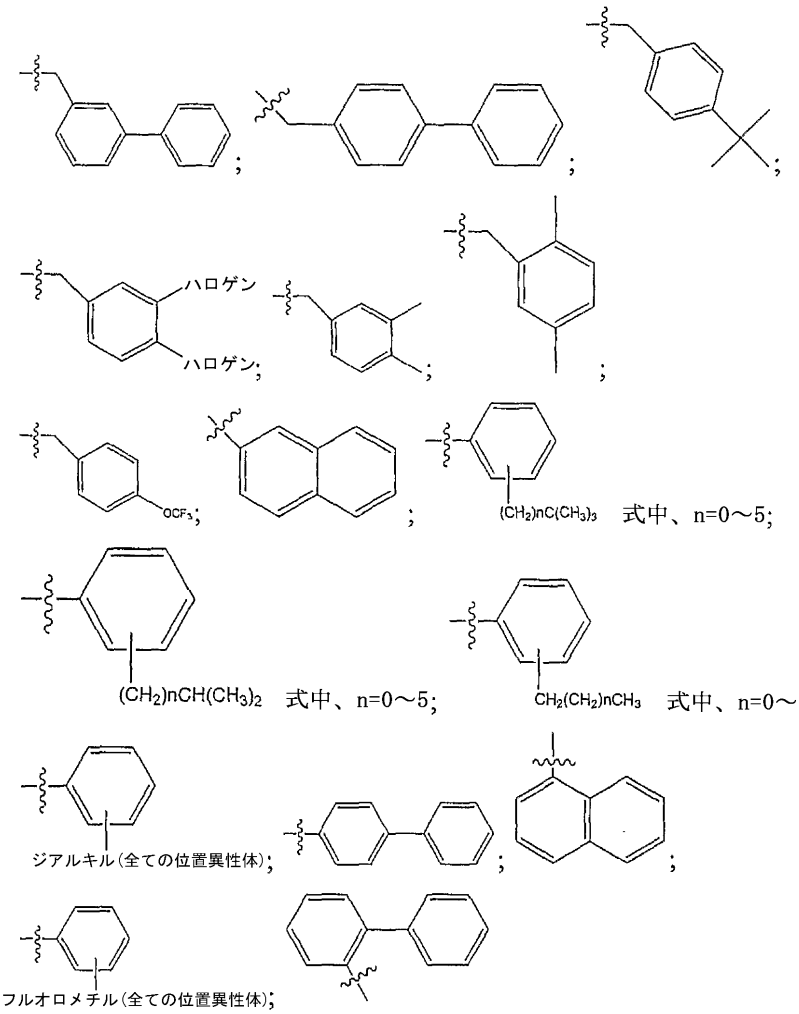
R3が、以下からなる群より選択される、請求項24記載の方法：



式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

【請求項２８】

R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項24記載の方法：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

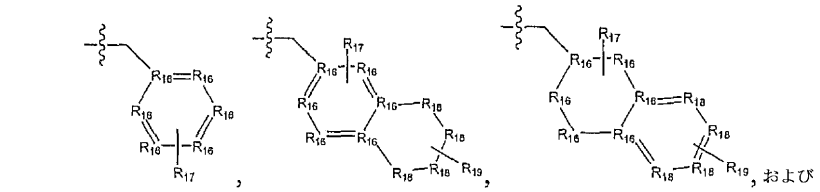


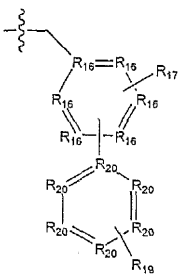
；

キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【請求項２９】

R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項24記載の方法：

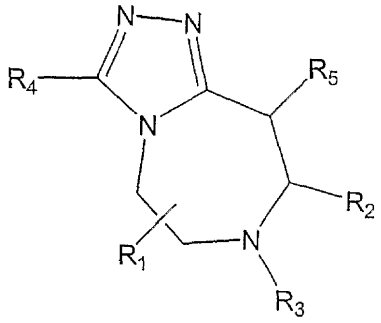




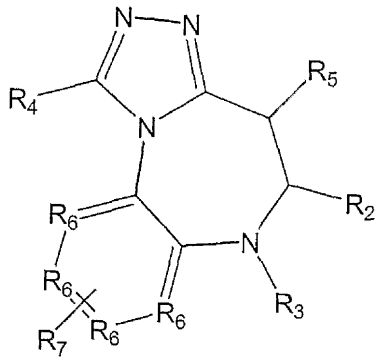
式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；

R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分から

なる群より選択され；
R18は、炭素もしくは窒素であり；
R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびに
R20は、炭素もしくは窒素である。
【請求項３０】
標的細胞が、インビトロ細胞、インビボ細胞、およびエクスビボ細胞からなる群より選択される、請求項24記載の方法。
【請求項３１】
標的細胞が癌細胞である、請求項24記載の方法。
【請求項３２】
標的細胞が、B細胞、T細胞、形質転換細胞、および顆粒球からなる群より選択される、請求項24記載の方法。
【請求項３３】
以下の段階を含む、細胞死を調節する方法：
a．以下を提供する段階：
i．ミトコンドリアを有する標的細胞；
ii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



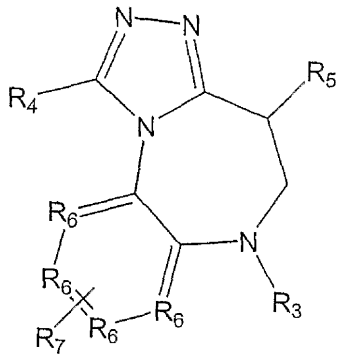
式中、R1は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；
R2は、Hおよびケトンからなる群より選択され；
R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびに
R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される；ならびに
b．細胞死を引き起こす条件で、該標的細胞を該組成物に曝露させる段階。
【請求項３４】
組成物が、標的細胞内におけるスーパーオキシドレベルを高めるか、または細胞ATPレベルを変化させるようにミトコンドリアと結合する、請求項33記載の方法。
【請求項３５】
組成物が以下の式を含む、請求項33記載の方法：



式中、R6は、炭素もしくは窒素であり；ならびに
R7は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【請求項３６】

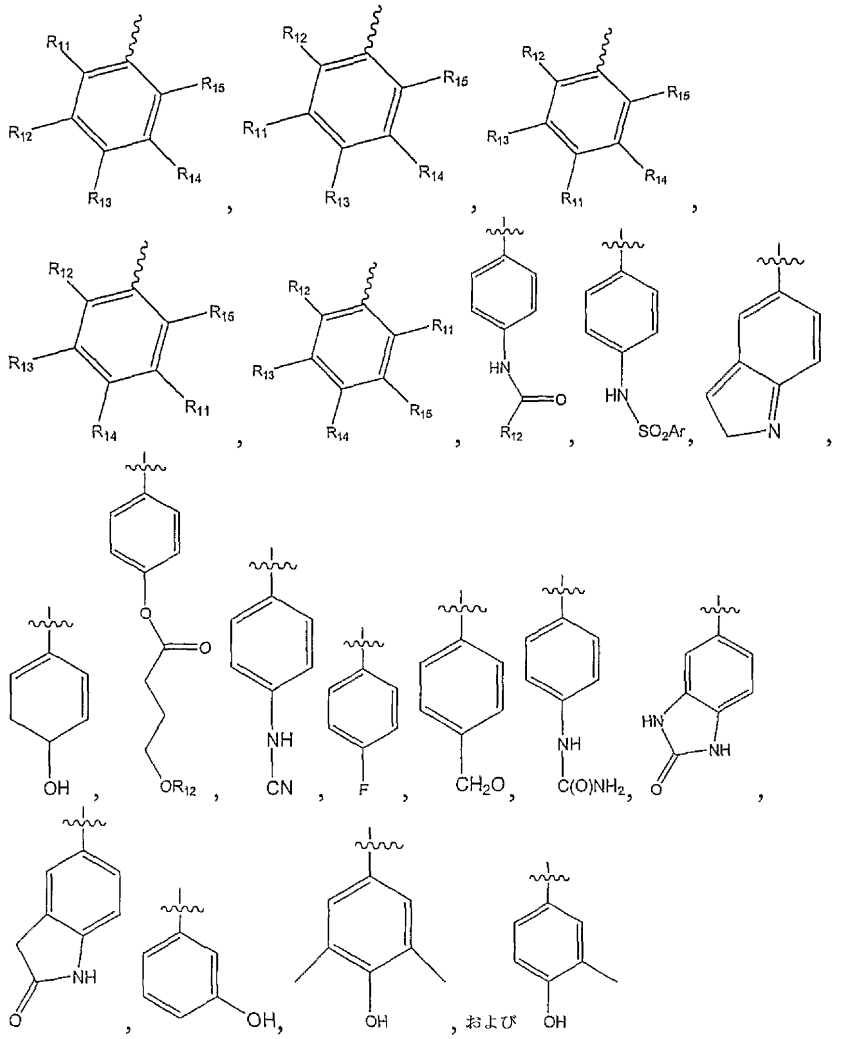
組成物が以下の式を含む、請求項35記載の方法：



。

【請求項３７】

R3が、以下からなる群より選択される、請求項33記載の方法：

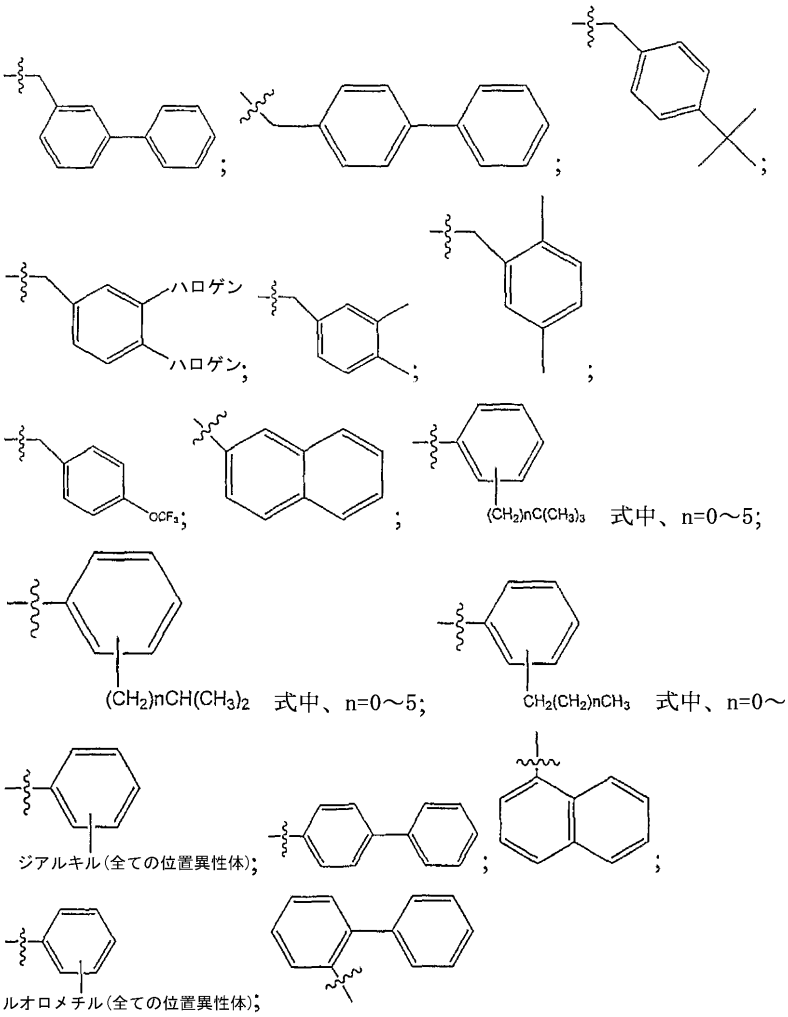


式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

【請求項３８】

R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項33記載の方法：ナフタルアラニ

ン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

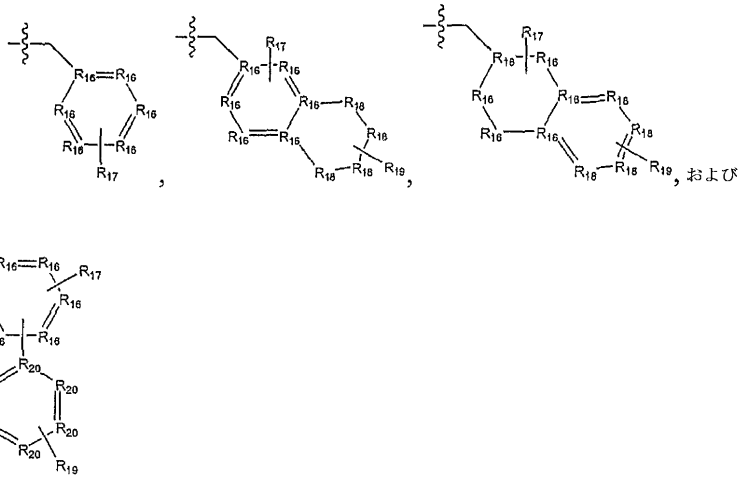


；

キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【請求項３９】

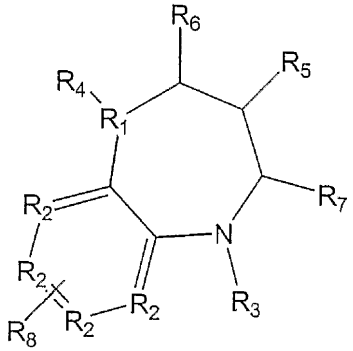
R4またはR5が、以下からなる群より選択される、請求項33記載の組成物：



式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；

R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；

R18は、炭素もしくは窒素であり；
R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびに
R20は、炭素もしくは窒素である。
【請求項４０】
標的細胞が、インビトロ細胞、インビボ細胞、およびエクスビボ細胞からなる群より選択される、請求項33記載の方法。
【請求項４１】
標的細胞が癌細胞である、請求項33記載の方法。
【請求項４２】
標的細胞が、B細胞、T細胞、形質転換細胞、および顆粒球からなる群より選択される、請求項33記載の方法。
【請求項４３】
以下の段階を含む、細胞の成長を調節する方法：
a．以下を提供する段階：
i．ミトコンドリアを有する標的細胞；
ii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；
R2は、炭素もしくは窒素であり；
R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；
R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；
R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；
R7は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびに
R8は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝

状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される；ならびに

b．細胞の成長を引き起こす条件で、該標的細胞を該組成物に曝露させる段階。

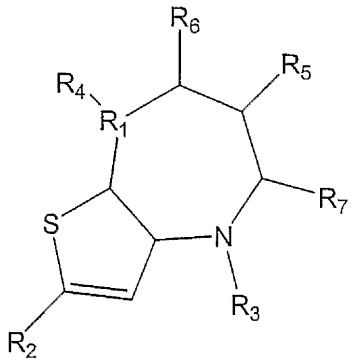
【請求項４４】

以下の段階を含む、細胞の成長を調節する方法：

a．以下を提供する段階：

i．ミトコンドリアを有する標的細胞；

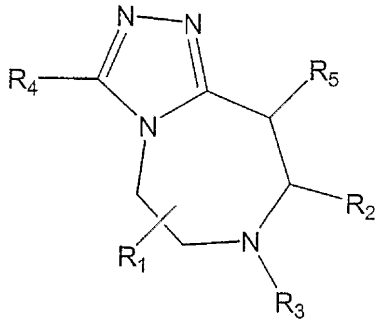
ii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；

R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；

R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；
R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；
R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびに
R7は、Hおよびケトンからなる群より選択される；ならびに
b．細胞の成長を引き起こす条件で、該標的細胞を該組成物に曝露させる段階。
【請求項４５】
以下の段階を含む、細胞の成長を調節する方法：
a．以下を提供する段階：
i．ミトコンドリアを有する標的細胞；
ii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；
R2は、Hおよびケトンからなる群より選択され；
R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびに
R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される；ならびに
b．細胞の成長を引き起こす条件で、該標的細胞を該組成物に曝露させる段階。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、新規化合物、その発見法、およびその治療的使用に関する。特に本発明は、ベンゾジアゼピン誘導体および関連化合物、ならびにベンゾジアゼピン誘導体および関連化合物を治療薬として使用して、プログラム細胞死、自己免疫、炎症、過剰増殖などの過程の調節異常に関連するいくつかの状態を治療する方法を提供する。なお、本発明は部分的に、NIHの助成金GM46831およびAI47450による支援を受けた。米国政府は、本発明の権利の一部を有する場合がある。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
多細胞生物は、細胞数を正確に制御している。細胞増殖と細胞死のバランスによって、この恒常性維持が達成される。細胞死は、脊椎動物のほぼ全てのタイプの細胞で、ネクローシス(壊死)を介して、またはアポトーシスとして知られる自殺型の細胞死を介して生じる。アポトーシスは、一般的な遺伝的にプログラムされた細胞死機構と関連する、さまざま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。
【０００３】
多細胞生物はアポトーシスを利用して、生物個体の利益のために、損傷を受けた細胞、

または不必要な細胞の自らによる破壊を指示する。したがって、アポトーシス過程の制御は、正常な発生に極めて重要であり、例えば、手および足の指の胚発生には、脳内における神経シナプスの形成のように、過剰に相互接続されている組織の、アポトーシスによる制御された除去が必要である。同様に、制御されたアポトーシスは、月経開始時における子宮の内側の裏打ち(子宮内膜)の剥離に関与する。アポトーシスは、組織の形状形成、および正常な細胞の維持に重要な役割を果たす一方で、生物個体の健康状態を脅かす細胞および侵入者(例えばウイルス)に対する一次的な防御でもある。

【０００４】

多くの疾患が、細胞死過程の調節異常と関連することは驚くに値しない。実験モデルでは、アポトーシス調節の異常と、さまざまな新生物性、自己免疫性、およびウイルス性の疾患の病因との間における因果関係の存在が確認されている。例えば、細胞を介する免疫応答では、エフェクター細胞(例えば、細胞傷害性Tリンパ球「CTL」)は、感染細胞のアポトーシスを誘導することでウイルス感染細胞を破壊する。生物体は次に、アポトーシス過程に依存して、もはや必要と無くなった時にエフェクター細胞を破壊する。自己免疫は通常、CTLが相互に、および自身について誘導するアポトーシスによって予防される。この過程の欠損は、エリテマトーデスや慢性関節リウマチなどの、さまざまな自己免疫疾患と関連づけられている。

【０００５】

多細胞生物は、損傷核酸(例えばDNA)を有する細胞に対して、癌化する前に自らを破壊するように指示する際にもアポトーシスを利用している。癌を引き起こす一部のウイルスは、正常なアポトーシス過程を中断するように感染(形質転換)細胞を再プログラムすることで、この保護手段を克服している。例えば、数種類のヒトパピローマウイルス(HPV)が、p53アポトーシスプロモーターを不活性化するタンパク質(E6)の産生による形質転換細胞のアポトーシスによる除去の抑制による子宮頚癌の発症に関連づけられている。同様に、単核球症およびバーキットリンパ腫の原因ウイルスであるエプスタイン-バーウイルス(EBV)は感染細胞を、正常なアポトーシスによる異常な細胞の除去を防ぐことで、癌細胞の増殖および生物体の全身への拡散を可能とするタンパク質を産生するように再プログラムする。

【０００６】

さらに他のウイルスは、直接的に癌の発生を誘導することなく、細胞のアポトーシス装置を破壊的に操作する。例えば、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者における免疫系の破壊は、感染$CD4^+$ T細胞(100,000個に約1個)を介して、非感染姉妹細胞がアポトーシスを起こすようにする指示を進行させると考えられている。

【０００７】

非ウイルス性の経路で生じる一部の癌も、アポトーシスによる破壊を逃れる機構を発達させている。例えば黒色腫細胞は、Apaf-1をコードする遺伝子の発現を阻害することでアポトーシスを回避する。他の癌細胞、特に肺および結腸の癌細胞は、異常な細胞のCTLによる除去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。アポトーシス装置の調節異常は、さまざまな変性状態および血管疾患にも関連づけられている。

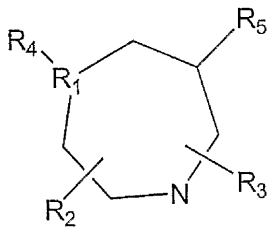
【０００８】

アポトーシス過程およびその細胞装置の制御された調節が、多細胞生物の生存に不可欠なことは明らかである。典型的には、アポトーシスを起こすように指示する細胞に生じる生化学的変化は、秩序だった経路で生じる。しかしながら、既に示したようにアポトーシスの調節異常は、重篤で有害な作用を生物体に引き起こす場合がある。

【０００９】

異常な細胞(例えば癌細胞)のアポトーシス装置の調節を制御して回復させる、さまざまな試みがなされている。例えば、異常な細胞を、その増殖前に破壊する細胞傷害薬を開発するための多くの研究が行われている。したがって細胞傷害薬には、ヒトと動物の両方の健康に広範囲の有用性があり、およびほぼ全ての種類の癌、ならびにエリテマトーデスや慢性関節リウマチのような過増殖性の自己免疫疾患の第1選択治療となっている。

【００１０】
臨床的に使用されている数多くの細胞傷害薬は、DNAを損なうことで作用を生じる(例えば、シス-ジアミノジクロロ白金(II)はDNAを架橋し、ブレオマイシンは鎖の切断を誘導する)。このような核の損傷の結果は、仮にp53系のような細胞因子群によって認識されるのであれば、損傷細胞の細胞死に至るアポトーシスカスケードを開始させることである。
【００１１】
しかしながら、既存の細胞傷害性の化学療法剤には重大な欠点がある。例えば、公知の多くの細胞傷害薬は、健康な細胞と病的な細胞をほとんど区別しない。このような特異性の欠如は、有効性を制限したり、および/または早期死亡を招いたりする恐れのある重篤な副作用を招くことがある。さらに、多くの既存の細胞傷害薬の長期間の投与は、さらなる投与で有効性を低下させるか、または役に立たないものとする耐性遺伝子群(例えば、bcl-2ファミリーまたは多剤耐性(MDR)タンパク質)の発現につながる。一部の細胞傷害薬は、p53および関連タンパク質に変異を誘導する。こうした点を元に、理想的な細胞傷害薬は、病的細胞のみを死滅させるべきであり、化学耐性に感受性を示すべきではない。
【００１２】
病的細胞を選択的に死滅させる1つの戦略は、病的細胞で発現される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、有効な細胞傷害性の化学療法剤は、疾患の指標となる分子を認識して、(例えば、直接的または間接的に)病的細胞の細胞死を誘導するものである。数タイプの癌細胞上のマーカーが同定されており、および治療用抗体および小分子による標的とされているものの、診断および治療における使用のための固有の性質は、大半の癌については不明である。さらに、ループスのような疾患の場合、薬物開発用の特異的な分子標的は同定されていない。
【００１３】
必要なことは、これらの過程の調節異常を特徴とする疾患および状態(例えば、ウイルス感染、過増殖性の自己免疫疾患、慢性炎症状態、および癌)に罹患した対象におけるアポトーシス過程を調節するための組成物および方法の改善である。
【発明の開示】
【００１４】
概要
本発明は、いくつかの疾患および状態の治療に有用な新規化合物、ならびに研究、化合物のスクリーニング、および診断的応用に有用な新規化合物を提供する。本発明は、このような新規化合物の使用、ならびに特定の生物学的反応を誘発する公知化合物(例えば、特定の標的分子に結合し、および/または特定の細胞事象を引き起こす化合物)の使用も提供する。このような化合物および使用を本出願で説明し、ならびに、さまざまな一連の組成物および応用を示す。
【００１５】
特定の好ましい組成物および使用について以下に説明する。本発明は、このような特定の組成物および使用に制限されない。
【００１６】
本発明は、本出願に記載された、いくつかの有用な組成物を提供する。本発明の特定の好ましい態様は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を含む：

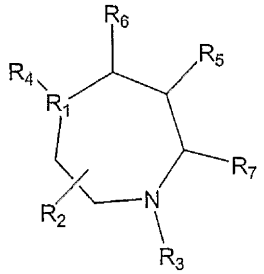


式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素

環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される。

【００１７】

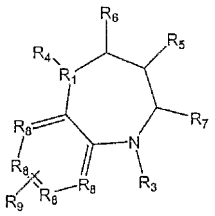
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびにR7は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【００１８】

好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：

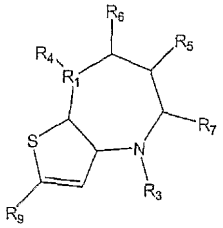


。

このような好ましい態様では、R8は、炭素もしくは窒素であり、およびR9は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基(subgroup)を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００１９】

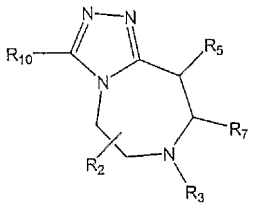
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R9は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００２０】

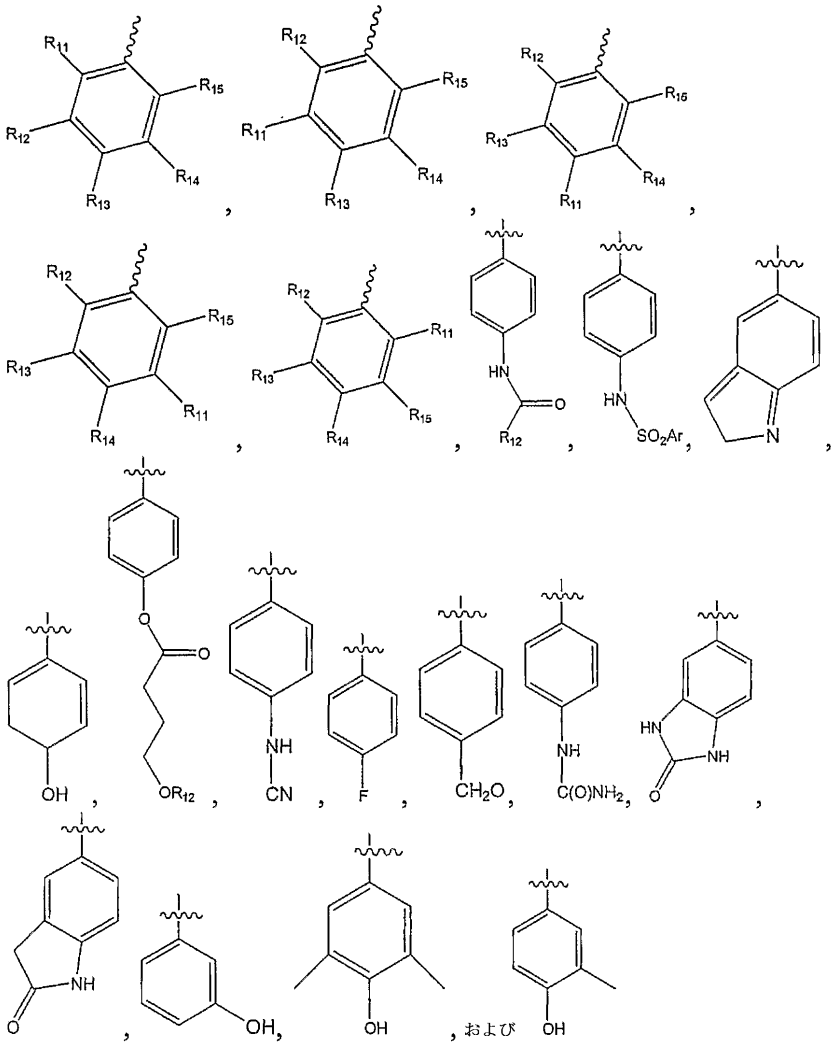
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R10は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR7は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【００２１】

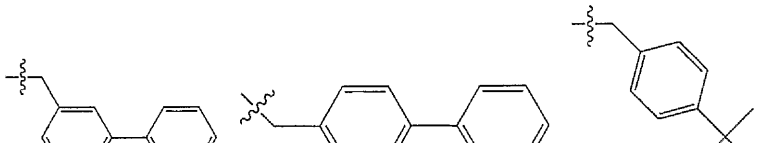
他の好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

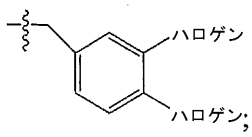


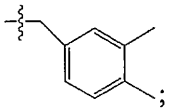
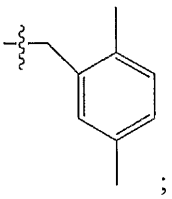
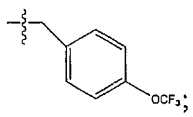
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

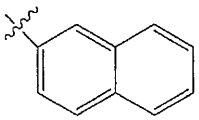
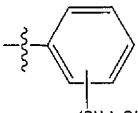
【００２２】

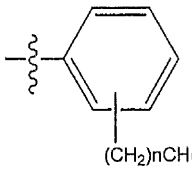
さらに他の好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

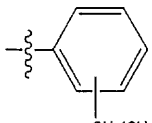


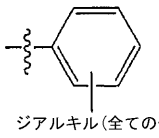


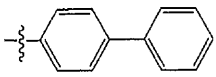
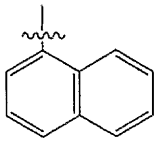
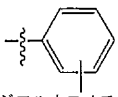




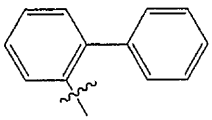









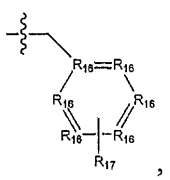


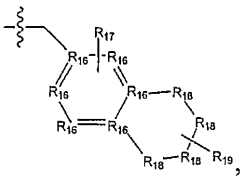
;

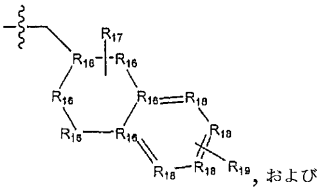
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

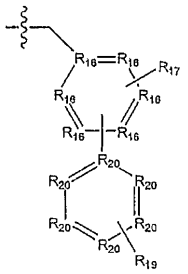
【００２３】

他の好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：



,


,


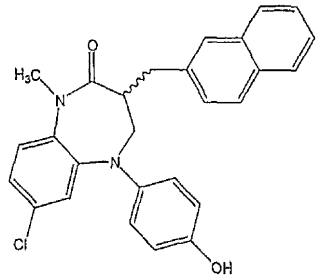
, および


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素

であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【００２４】

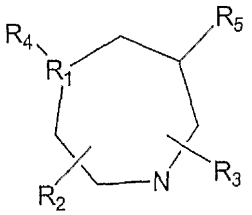
好ましい態様では、組成物は以下である：



。

【００２５】

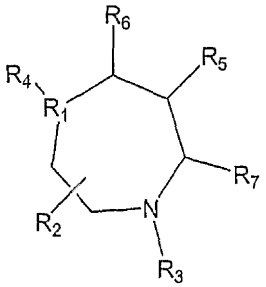
ある態様では、本発明は、以下の段階を含む、細胞を調節する方法を提供する：a)以下を提供する段階：i．ミトコンドリアを有する標的細胞；およびii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される；ならびにb)組成物が、細胞内におけるスーパーオキシドレベルを高めるか、または細胞ATPレベルを変化させる条件でミトコンドリアと結合するように細胞を組成物に曝露させる段階。

【００２６】

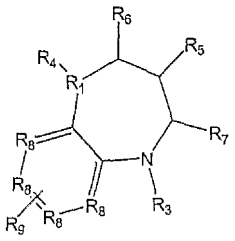
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびにR7は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【００２７】

好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：

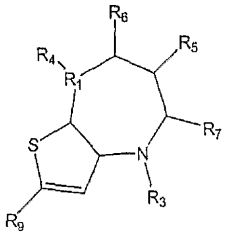


。

このような好ましい態様では、R8は、炭素もしくは窒素であり、ならびにR9は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００２８】

好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：

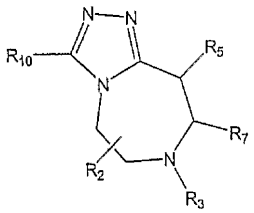


式中、R9は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なく

とも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００２９】

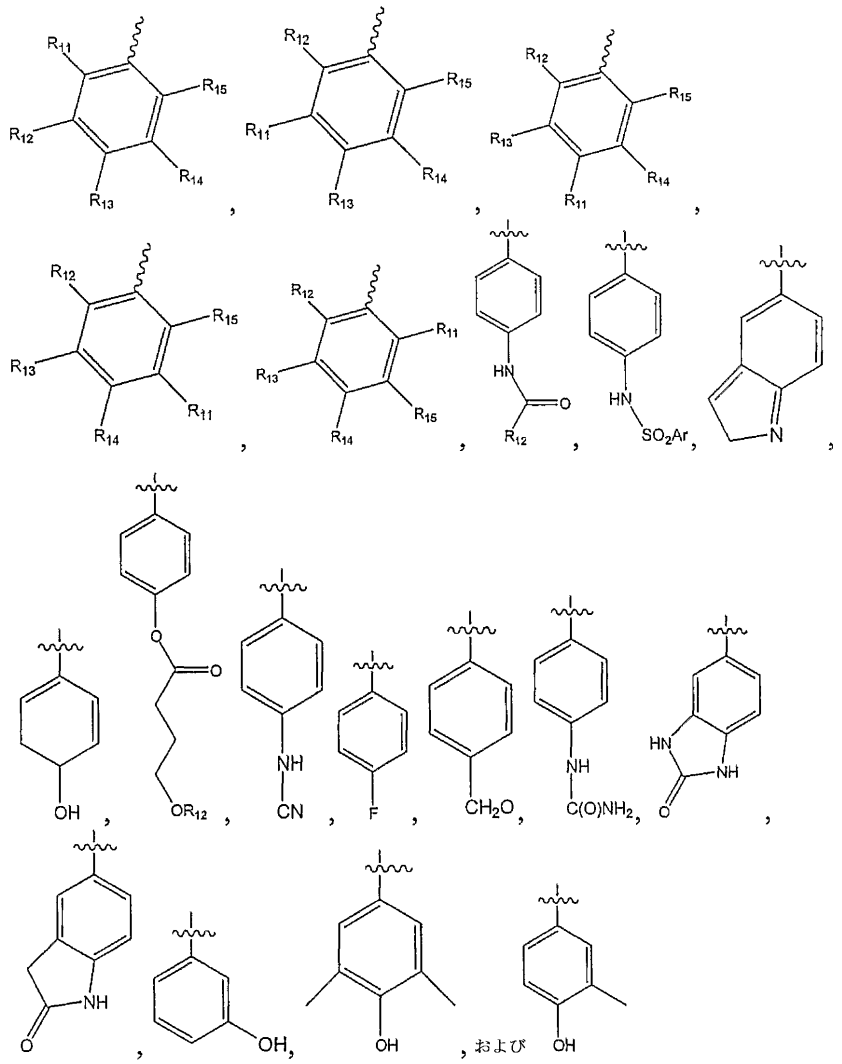
他の好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R10は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され：ならびにR7は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【００３０】

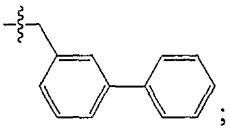
さらに他の態様では、R3は、以下からなる群より選択され：

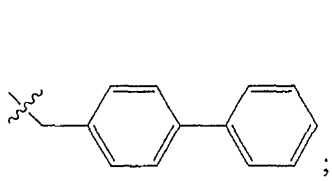


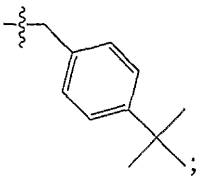
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

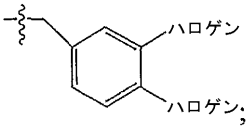
【００３１】

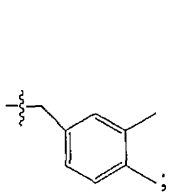
好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

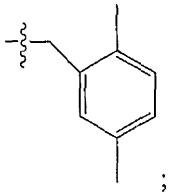

;

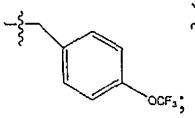

;

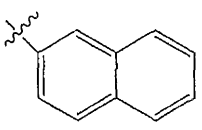

;

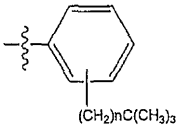


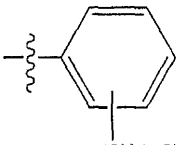

;

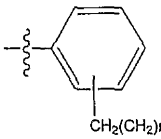

;



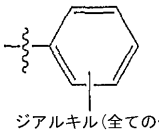

;

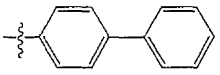


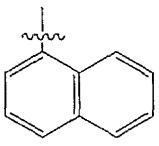

式中、n=0～5;

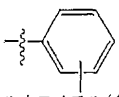

式中、n=0～5;

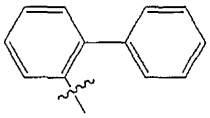
式中、


n=0～5; ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;



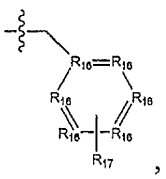

ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

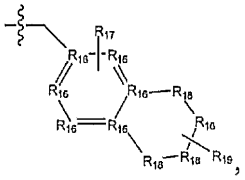
;

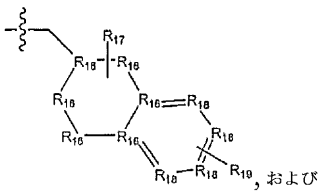
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

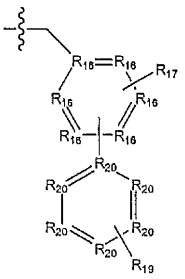
【００３２】

さらに他の態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：


,


,


, および

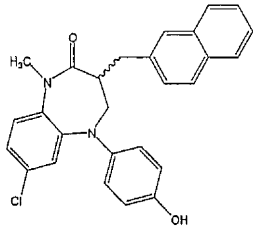


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素

であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【００３３】

好ましい態様では、組成物は以下である：



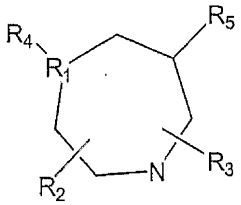
。

【００３４】

好ましい態様では、標的細胞は、インビトロ細胞、インビボ細胞、およびエクスビボ細胞からなる群より選択される。他の態様では、標的細胞は癌細胞である。さらに他の態様では、標的細胞は、B細胞、T細胞、および顆粒球からなる群より選択される。

【００３５】

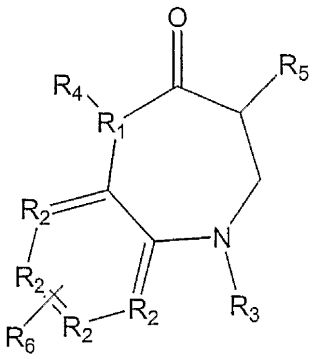
ある態様では、本発明は、以下の段階を含む、細胞死を調節する方法を提供する：a)以下を提供する段階：i．ミトコンドリアを有する標的細胞；およびii．RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物：



式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される；ならびにb)細胞死を引き起こす条件で細胞を組成物に曝露させる段階。

【００３６】

ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



。

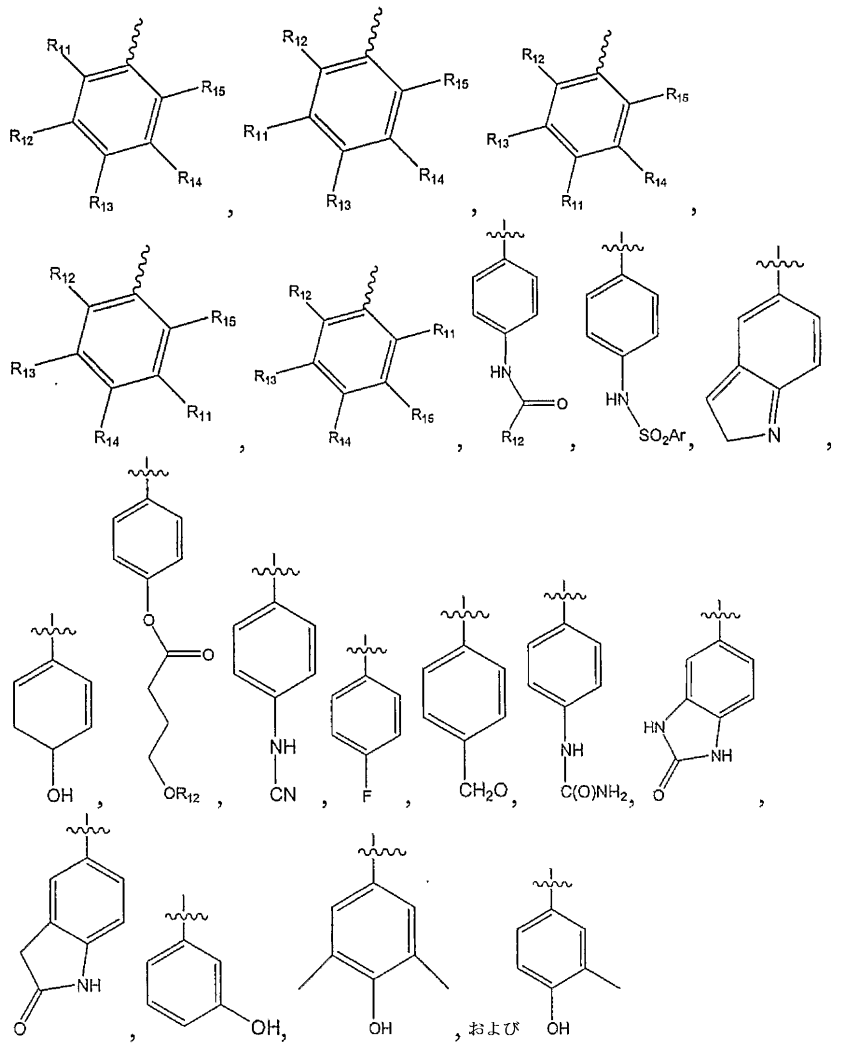
【００３７】

このような好ましい態様では、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、炭素も

しくは窒素であり；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；ならびにR6は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００３８】

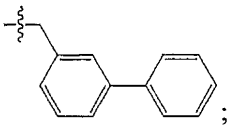
好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

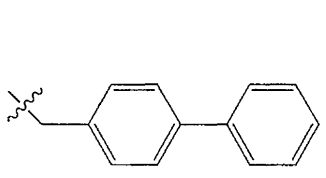


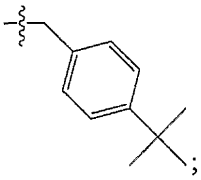
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

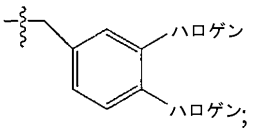
【００３９】

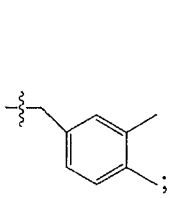
好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

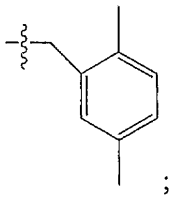

;

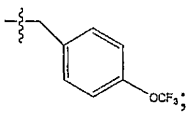

;

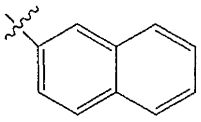

;

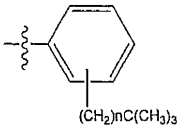


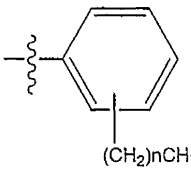

;


;

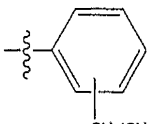



;



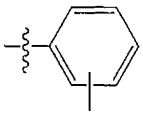


式中、n=0～5;

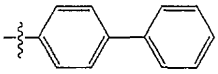


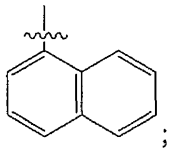
式中、n=0～5;

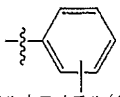
式中、

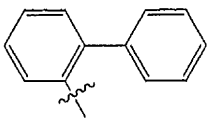

n=0～5;

ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;

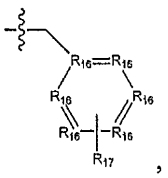

ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

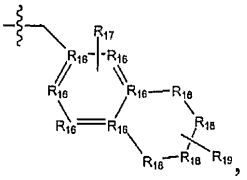


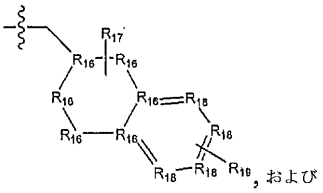
；キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

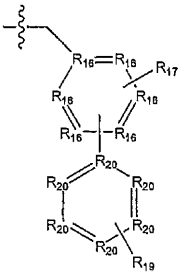
【００４０】

他の好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：


,


,


, および

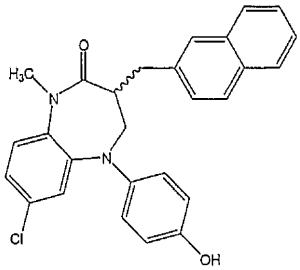


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素

であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【００４１】

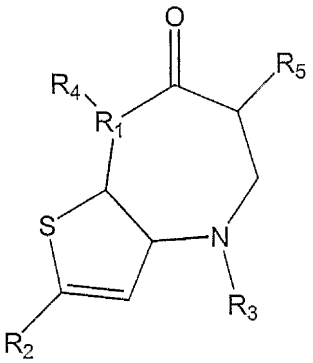
さらに他の好ましい態様では、組成物は以下である：



。

【００４２】

ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



。

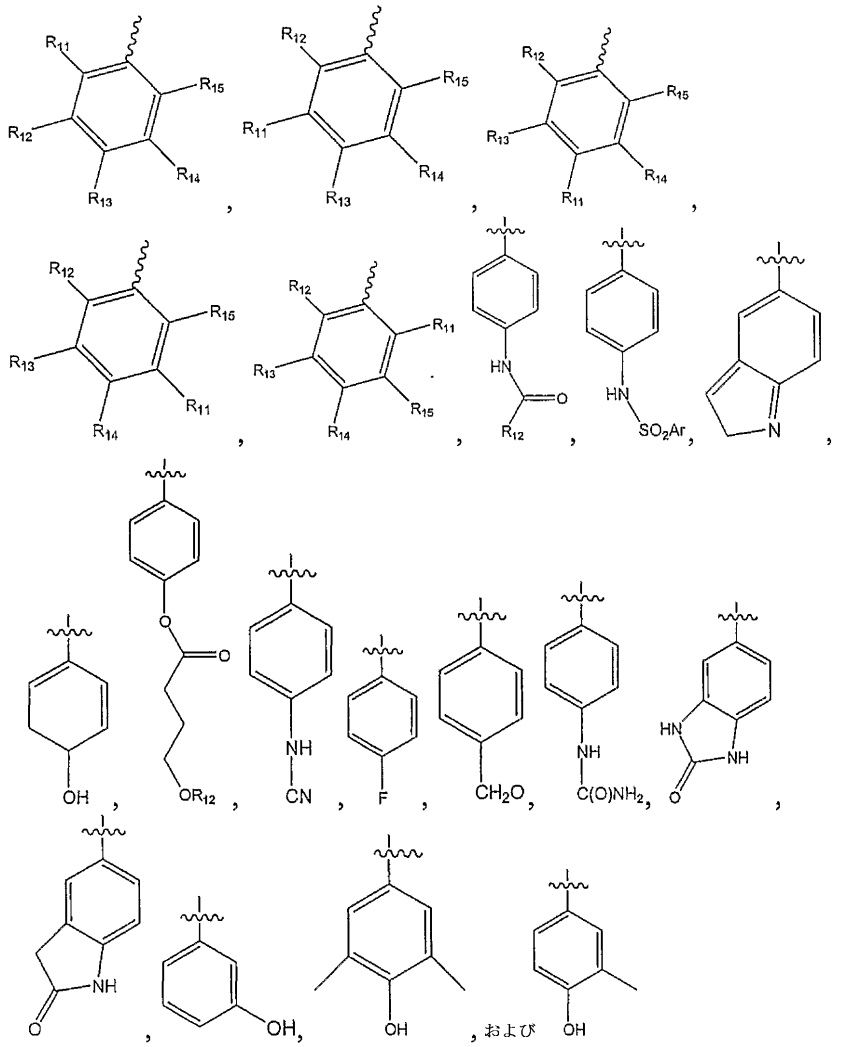
【００４３】

このような好ましい態様では、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲ

ン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分部分からなる群より個別に選択される。

【００４４】

好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：



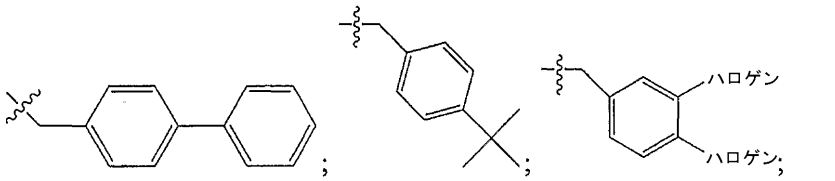
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽

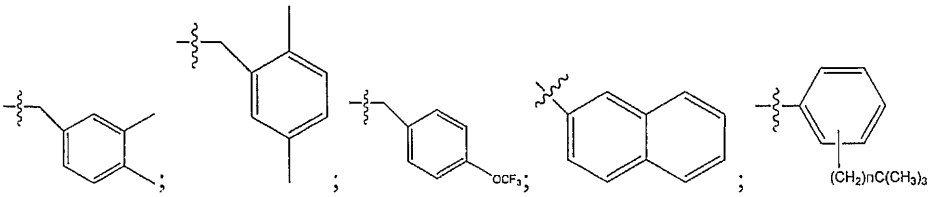
和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

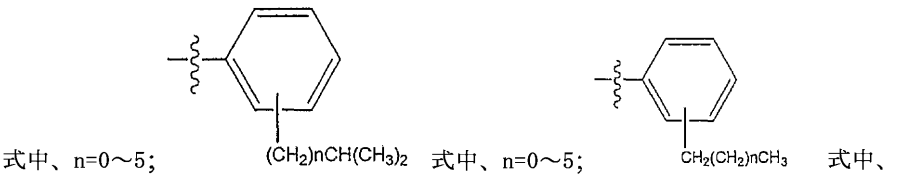
【００４５】

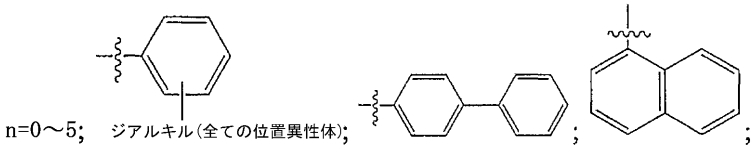
好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

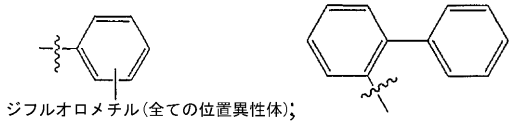










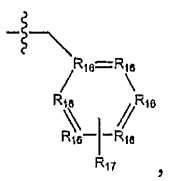
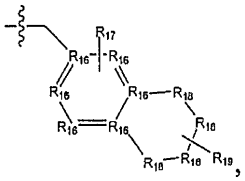
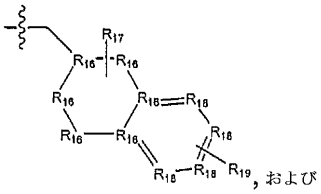
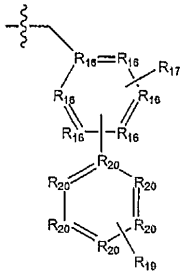


;

キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【００４６】

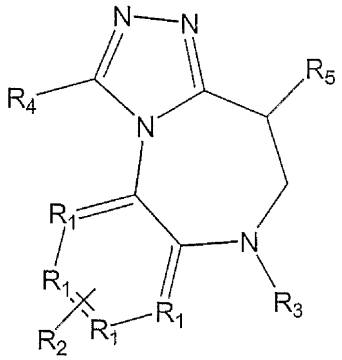
他の好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：


,

,

,および


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【００４７】

ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



。

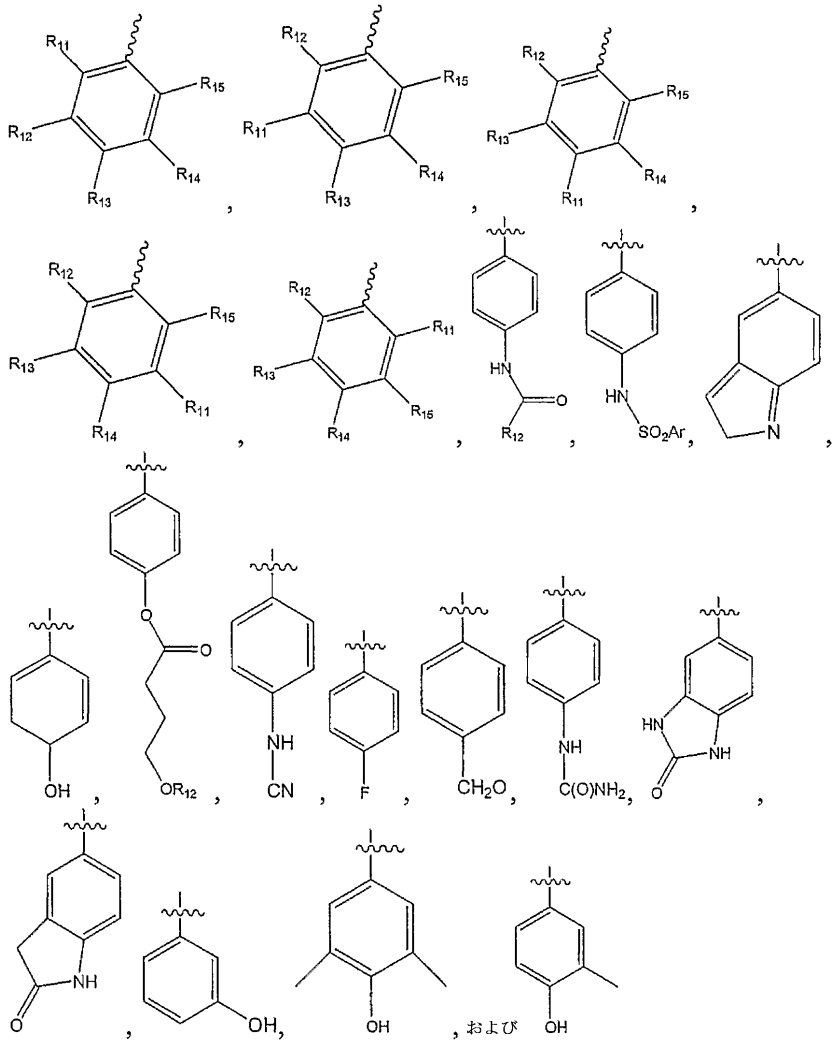
【００４８】

このような好ましい態様では、R1は、炭素もしくは窒素であり；R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を

有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択される。

【００４９】

好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

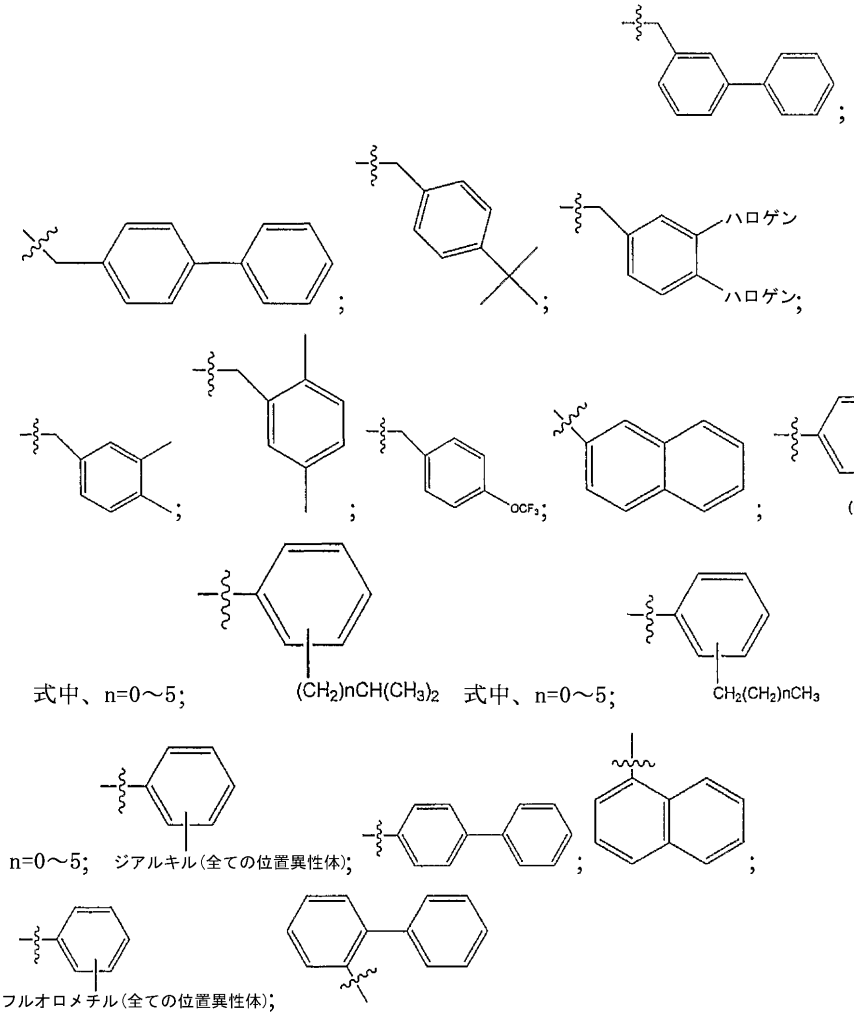


式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽

和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

【００５０】

好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

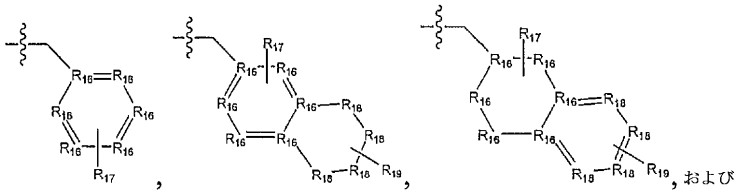


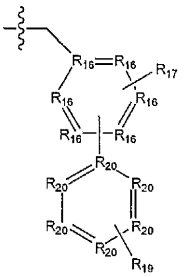
；

キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【００５１】

他の好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：


,および



式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【００５２】

ある態様では、本発明は、以下の段階を含む、細胞を調節する方法を提供する：

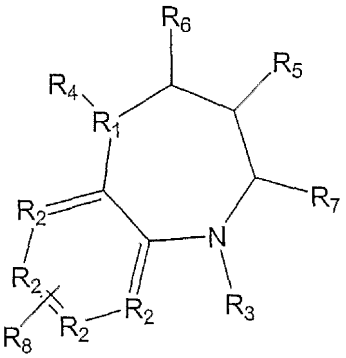
a．以下を提供する段階：i．ミトコンドリアを有する標的細胞；ii．組成物；および細胞死を引き起こす条件で、標的細胞を組成物に曝露させる段階。他の好ましい態様では、細胞の成長を引き起こす条件で、標的細胞が組成物に曝露される。

【００５３】

好ましい態様では、組成物は、標的細胞内におけるスーパーオキシドレベルを高めるか、または細胞ATPレベルを変化させるようにミトコンドリアと結合する。好ましい態様では、標的細胞は、インビトロ細胞、インビボ細胞、およびエクスビボ細胞からなる群より選択される。好ましい態様では、標的細胞は癌細胞である。他の好ましい態様では、標的細胞は、B細胞、T細胞、形質転換細胞、および顆粒球からなる群より選択される。

【００５４】

好ましい態様では、組成物はRとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む：

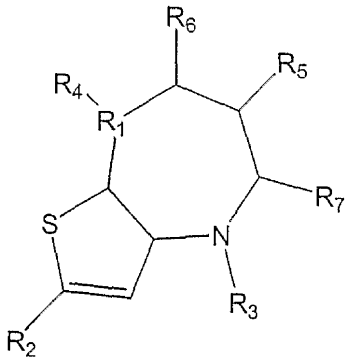


式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、炭素もしくは窒素であり；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしく

は不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；R7は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびにR8は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００５５】

好ましい態様では、組成物はRとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む：

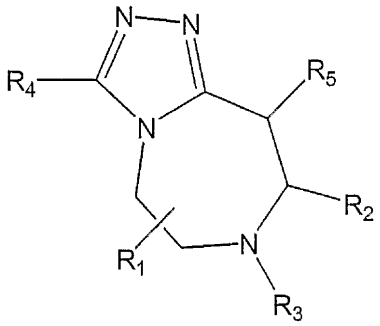


式中、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは

分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；R6は、Hおよびケトンからなる群より選択され；ならびにR7は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【００５６】

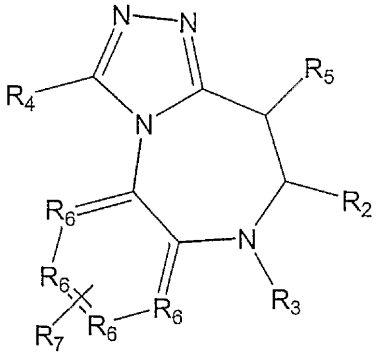
好ましい態様では、組成物はRとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む：



式中、R1は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R2は、Hおよびケトンからなる群より選択され；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される。

【００５７】

好ましい態様では、組成物はRとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む：

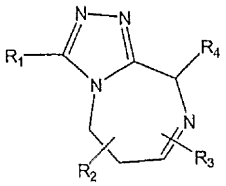


式中、R1は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R2は、Hおよびケトンからなる群より選択され；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含

む複素環基を含む化学的部分を含み；R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；R6は、炭素もしくは窒素であり；ならびにR7は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００５８】

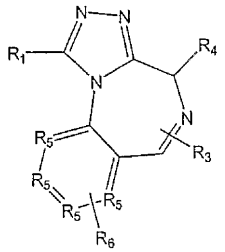
ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



式中、R1は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R2は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択される。

【００５９】

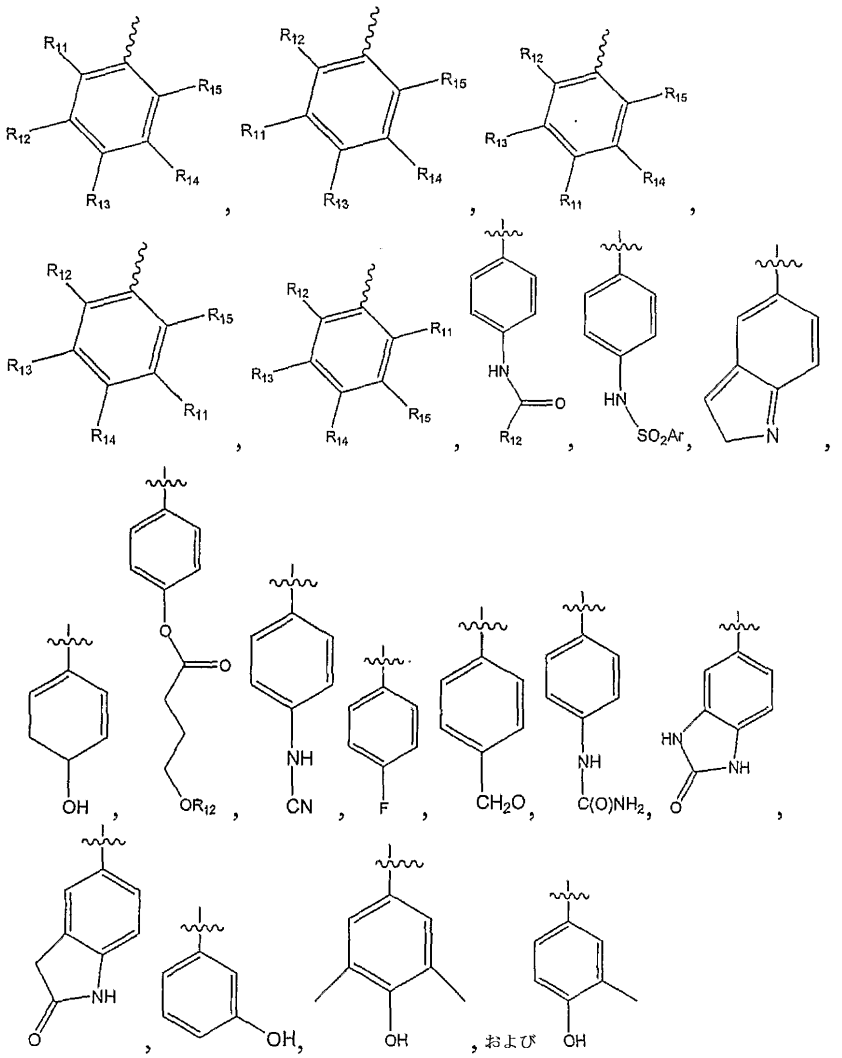
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R5は、炭素もしくは窒素であり；ならびにR6は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【００６０】

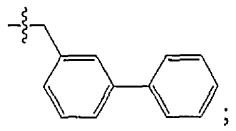
好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

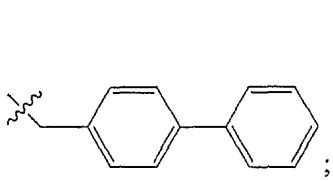


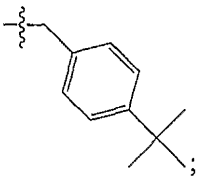
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

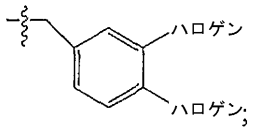
【００６１】

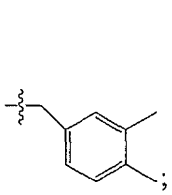
他の好ましい態様では、R1もしくはR4は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

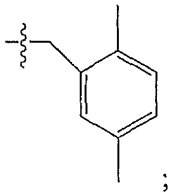

;

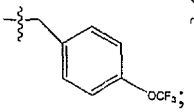

;

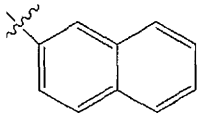

;

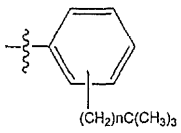


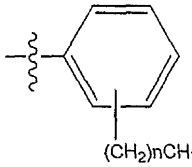

;


;

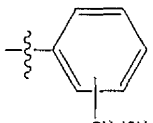



;

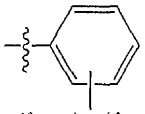


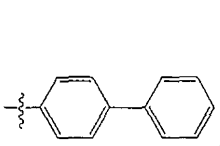

式中、n=0～5;

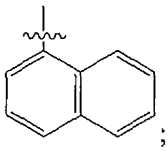
式中、n=0～5;

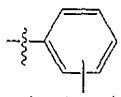


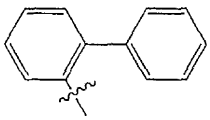
式中、


n=0～5; ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;





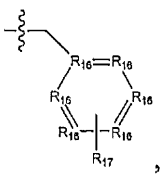
ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

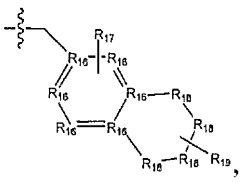
;

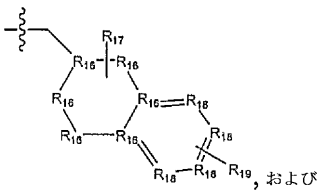
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

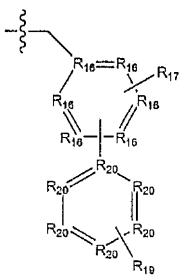
【００６２】

好ましい態様では、R1もしくはR5は、以下からなる群より選択される：


,


,


, および

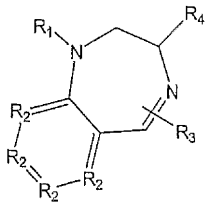


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19

は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【００６３】

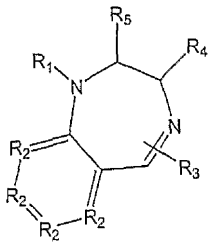
ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



式中、R1およびR4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；R2は、炭素もしくは窒素であり；ならびにR3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含む。

【００６４】

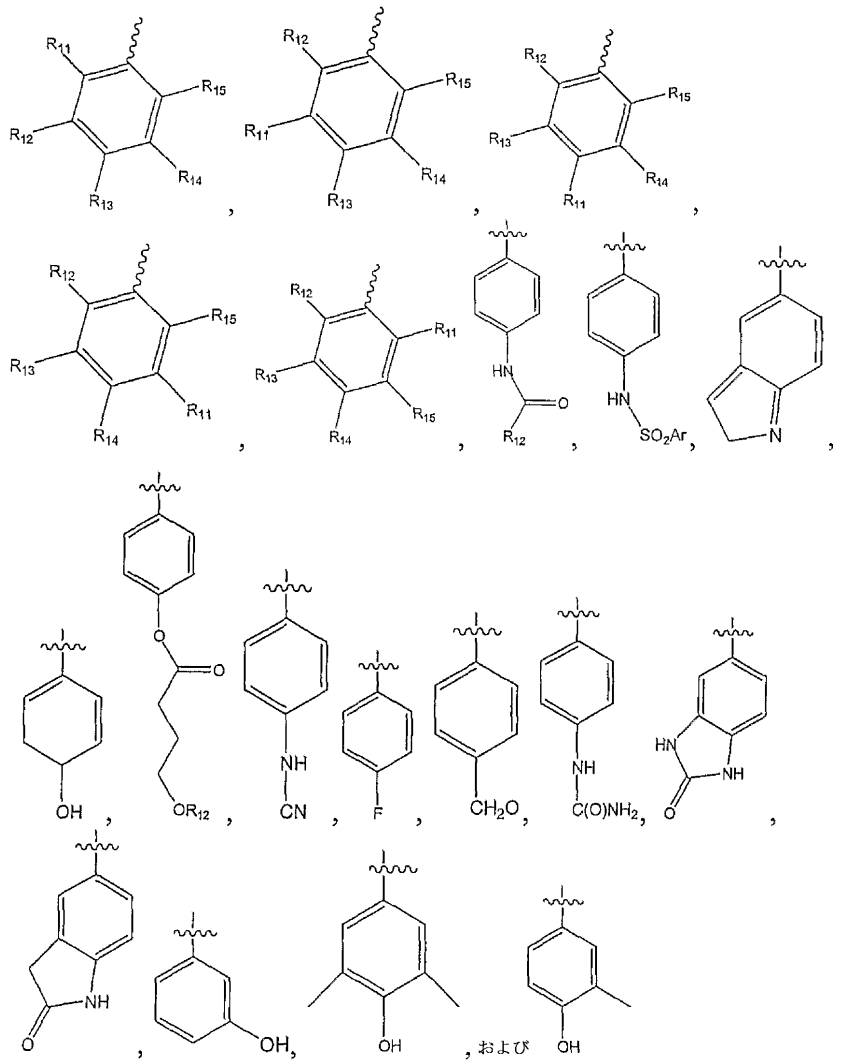
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R5は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【００６５】

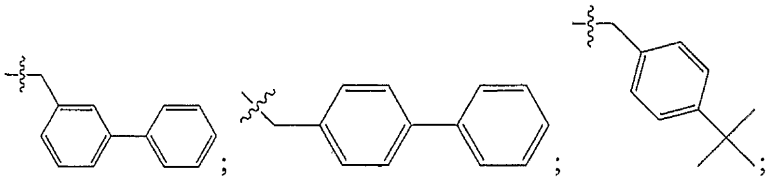
他の好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

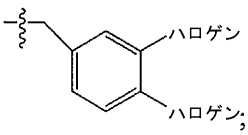


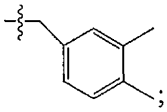
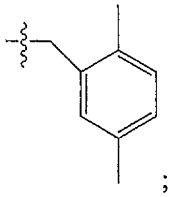
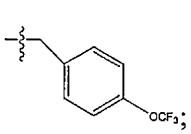
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

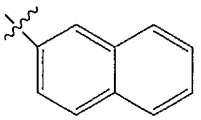
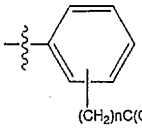
【００６６】

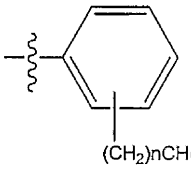
さらに他の好ましい態様では、R1もしくはR4は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

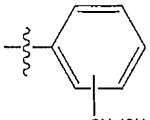


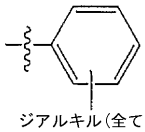


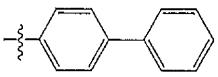
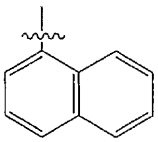
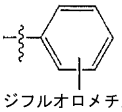




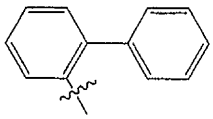









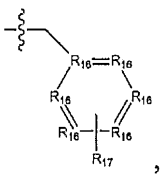


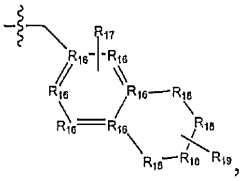
;

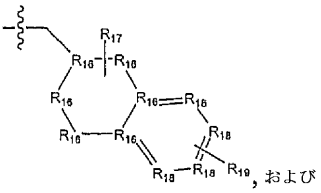
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

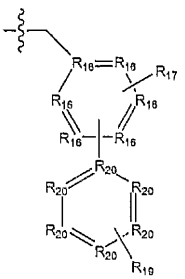
【００６７】

好ましい態様では、R1もしくはR4は、以下からなる群より選択される：



,


,


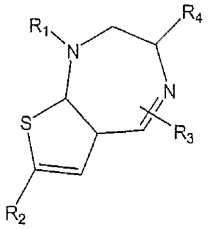
, および


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19

は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【００６８】

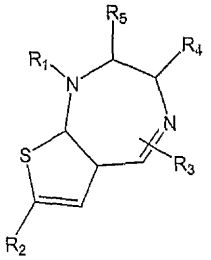
ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



式中、R1およびR4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；ならびにR3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含む。

【００６９】

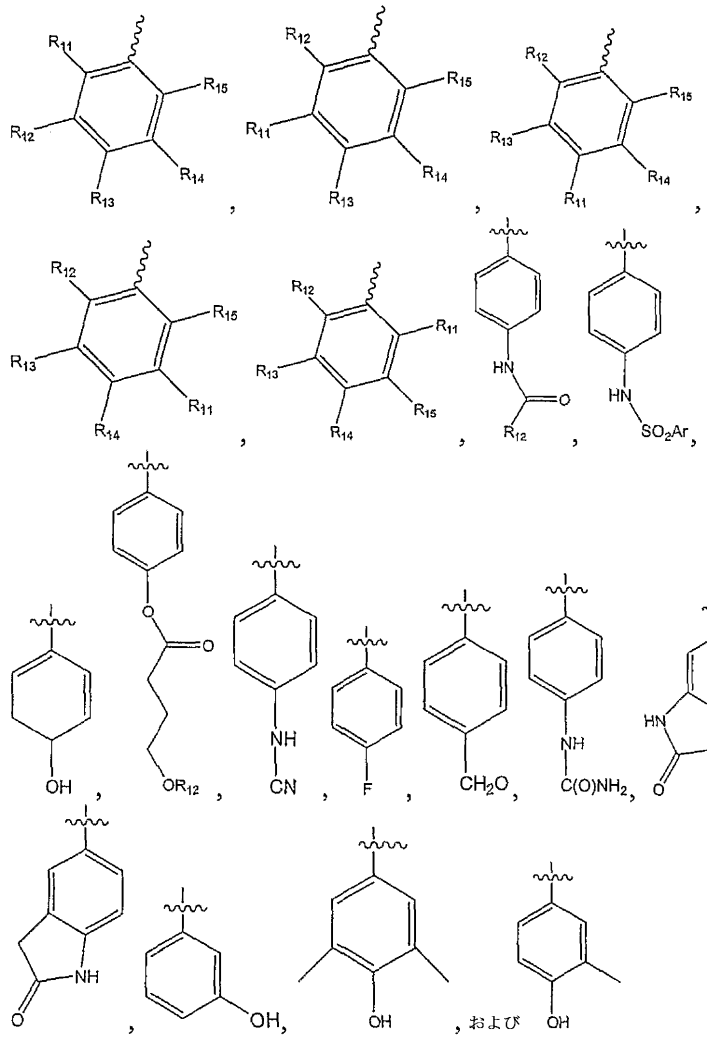
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R5は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【００７０】

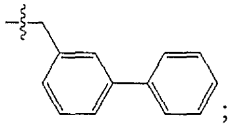
好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

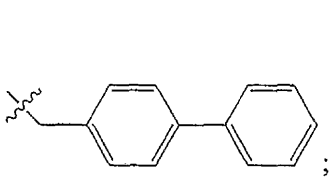


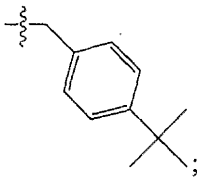
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

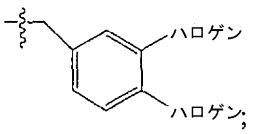
【００７１】

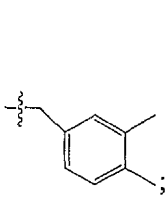
他の好ましい態様では、R1もしくはR4は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

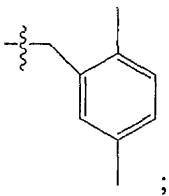

;

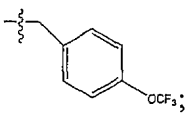

;

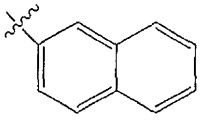

;

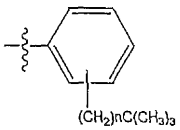


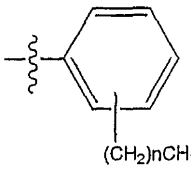

;


;

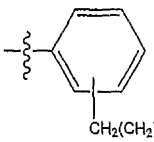



;

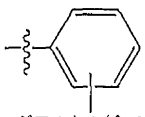


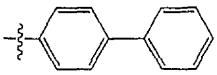

式中、n=0～5;

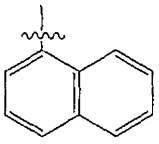
式中、n=0～5;

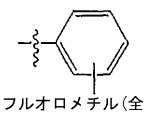


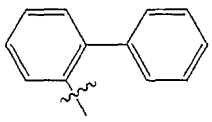
式中、


n=0～5; ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;

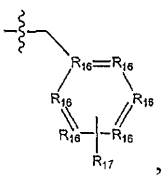

ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

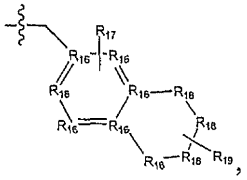

;

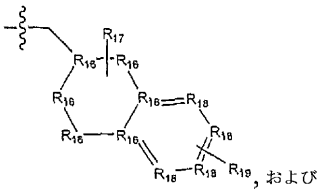
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

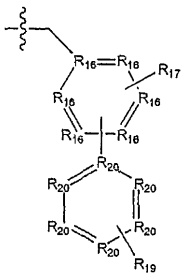
【００７２】

好ましい態様では、R1もしくはR4は、以下からなる群より選択される：


,


,


, および



式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；

および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

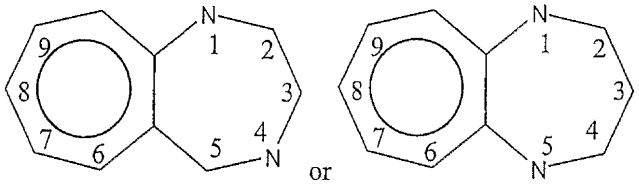
【００７３】

定義

本発明の理解を促すために、いくつかの用語および表現を以下に説明する。

【００７４】

本明細書で用いる、「ベンゾジアゼピン」という表現は、フェニル環と融合した七員の非芳香族複素環を意味する(この七員環は、複素環の一部として2個の窒素原子を有する)。いくつかの局面では、2個の窒素原子は、以下の一般構造式に示すように、1位と5位、または1位と4位に位置する：



【００７５】

「ベンゼンより大きい」という表現は、7個または7個以上の非水素原子を含む任意の官能基を意味する。

【００７６】

「化学的部分」という表現は、少なくとも1個の炭素原子を含む任意の化合物を意味する。化学的部分の例は、芳香族化学的部分、硫黄を含む化学的部分、窒素を含む化学的部分、親水性化学的部分、および疎水性化学的部分を含むが、これらに限定されない。

【００７７】

本明細書で用いる、「脂肪族」という表現は、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環を含む基を意味するが、これらに限定されない。

【００７８】

本明細書で用いる、「アリール」という表現は、フェニル環などの1個の芳香環、または2個もしくは2個以上の芳香環(例えば、ビスフェニル、ナフタレン、アントラセン)、または芳香環、および1個もしくは複数の非芳香環を意味する。アリール基は任意で、低級脂肪族基(例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、または脂環)と置換され得る。加えて、脂肪族基およびアリール基はさらに、$-NH_2$、$-NHCOCH_3$、-OH、低級アルコキシ(C_1～C_4)、ハロ(-F、-Cl、-Br、もしくは-I)を含むが、これらに限定されない1つもしくは複数の官能基と置換され得る。

【００７９】

本明細書で用いる、「置換脂肪族」という表現は、脂肪族水素原子の少なくとも1個が、例えばハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、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、環状脂肪族、もしくは置換環状脂肪族など)と置換されたアルカンを意味する。例には1-クロロエチルなどがあるが、これに限定されない。

【００８０】

本明細書で用いる、「置換アリール」という表現は、環の炭素上の水素原子の少なくとも1個が、例えばハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、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、環状脂肪族、もしくは置換環状脂肪族)と置換されたアリール基を意味する。例にはヒドロキシフェニルなどがあるが、これに限定されない。

【００８１】

本明細書で用いる、「環状脂肪族」という表現は、3個以上の炭素を有するシクロアル

カンまたは融合環を意味する。例にはデカリン(decalin)などがあるが、これに限定されない。

【００８２】

本明細書で用いる、「置換環状脂肪族」という表現は、3個以上の炭素を有するシクロアルカン、または2個以上の融合環からなる融合環系を意味し、脂肪族水素原子の少なくとも1個は、例えばハロゲン、ニトロ、チオ、アミノ、ヒドロキシ、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、環状脂肪族、もしくは置換環状脂肪族)と置換されている。例には1-クロロデカリル、ビシクロ-ヘプタン、オクタン、およびノナン(例えばノルボルニル)などがあるが、これらに限定されない。

【００８３】

本明細書で用いる、「複素環」という表現は例えば、1個もしくは複数の異種原子を含む芳香環または非芳香環を意味する。異種原子は、相互に同じか、または異なる場合がある。異種原子の例は、窒素、酸素、硫黄を含むが、これらに限定されない。芳香族および非芳香族の複素環は当技術分野で周知である。芳香族複素環のいくつかの非制限的な例は、ピリジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリン、およびイソキノリンを含む。非芳香族の複素環化合物の非制限的な例は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジン、およびピラゾリジンを含む。酸素を含む複素環の例は、フラン、オキシラン、2H-ピラン、4H-ピラン、2H-クロメン、およびベンゾフランを含むが、これらに限定されない。硫黄を含む複素環の例は、チオフェン、ベンゾチオフェン、およびパラチアジンを含むが、これらに限定されない。窒素を含む環の例は、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、ピペラジン、ピリミジン、インドール、プリン、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、トリアゾール、およびトリアジンを含むが、これらに限定されない。2個の異なるヘテロ原子を含む複素環の例は、フェノチアジン、モルホリン、パラチアジン、オキサジン、オキサゾール、チアジン、およびチアゾールを含むが、これらに限定されない。複素環は任意でさらに、脂肪族基、ニトロ基、アセチル基(すなわち、-C(=O)-CH_3)、またはアリール基から選択される1個もしくは複数の基と置換される。

【００８４】

本明細書で用いる、「置換複素環」という表現は、シクロアルカン、および/またはアリール環系、および/または環の炭素原子の少なくとも1個が、例えば酸素、窒素、もしくは硫黄と置換されており、および脂肪族水素原子の少なくとも1個が、例えばハロゲン、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、環状脂肪族、もしくは置換環状脂肪族)と置換されている融合環系を意味する。例には2-クロロピラニルなどがあるが、これに限定されない。

【００８５】

本明細書で用いる、「水素結合形成に関与する部分」という表現は、プロトンを受容および供与して、これらによる水素結合形成が可能な基を意味する。水素結合形成に関与する部分のいくつかの具体的な非制限的例は、当技術分野で周知のフルオロ基、酸素含有基、および窒素含有基を含む。水素結合形成に関与する、酸素含有基のいくつかの例は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級カルボニル基、低級カルボキシル基、低級エーテル基、およびフェノール基を含む。本明細書で用いる、「低級」という限定詞は、個々の酸素含有官能基が結合される低級脂肪族基(C_1～C_4)を意味する。したがって例えば、「低級カルボニル」という表現は、特にホルムアルデヒドやアセトアルデヒドを意味する。水素結合形成に関与する窒素含有基のいくつかの非制限的な例は、アミノ基およびアミド基を含む。加えて、酸素原子と窒素原子の両方を含む基も水素結合形成に関与する場合がある。このような基の例は、ニトロ基、N-ヒドロキシ基、および亜硝酸基を含む。本発明における水素結合のアクセプターは、芳香環のπ電子の場合がある。

【００８６】

本明細書で用いる、「低級アルキル置換アミノ」という表現は、脂肪族水素原子の1個がアミノ基と置換されている、最大8個(8個を含む)の炭素原子を含む任意のアルキル単位を意味する。例にはエチルアミノなどがあるが、これに限定されない。

【００８７】

本明細書で用いる、「低級アルキル置換ハロゲン」という表現は、脂肪族水素原子の1個がハロゲンと置換されている、最大8個(8個を含む)の炭素原子を含む任意のアルキル鎖を意味する。例にはクロロエチルなどがあるが、これに限定されない。

【００８８】

本明細書で用いる、「アセチルアミノ」という表現は、アセチル化されている任意の一級または二級のアミノを意味する場合がある。例にはアセトアミドなどがあるが、これに限定されない。

【００８９】

本明細書で用いる、化合物の「誘導体」という表現は、化学的な修飾が、化合物の官能基か、または芳香環上の、いずれかに施された、化学的に修飾された化合物を意味する。

【００９０】

本明細書で用いる、「表皮過形成」という表現は、表皮組織中に正常に配列した正常細胞の異常増殖、または数の増加を意味する。表皮過形成は、乾癬を含むが、これに限定されない、数多くの疾患の特徴である。

【００９１】

本明細書で用いる「角化細胞」という表現は、表皮の角化層の皮膚細胞を意味する。

【００９２】

本明細書で用いる、「線維芽細胞」という表現は、線維プロコラーゲン、フィブロネクチン、およびコラゲナーゼを分泌する、結合組織の中胚葉由来の常在細胞(resident cell)を意味する。

【００９３】

本明細書で用いる、「ステント」または「薬物溶出ステント」という表現は、治療対象の管腔壁内の部位に接触するように留置されると、フィブリンも管腔壁に配し、およびフィブリンを管腔壁に保持する任意の装置を意味する。これは特に、冠動脈閉塞を治療して、脾臓血管、頸動脈血管、回腸血管、および膝窩血管の切開部または動脈瘤をシールするために経皮経由で送達される器具を含む場合がある。ステントは、表面にフィブリンが添加される基礎となるポリマー性または金属製の構造エレメントを有する場合もあるほか、ステントは、ポリマーと混合されたフィブリンの複合材料の場合がある。例えば、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第4,886,062号に開示されているもののような変形可能な金属ワイヤステントは、1つもしくは複数のコーティングに関して記載されているようにフィブリン(すなわち、フィブリノーゲン溶液、およびフィブリノーゲン凝固性タンパク質溶液の添加による、金属製フレーム上におけるフィブリンのポリマー化)、またはフィブリンの包囲性フィルムなどの結合状態のフィブリンプリフォーム(fibrin preform)でコーティングすることができる。ステントおよびフィブリンは後に、バルーンに据えた状態で、バルーンカテーテルの遠位端に配置して、(血管形成術における手段のような)従来の経皮的手段で、後にバルーンを膨張させることで体管腔に接触させる、治療対象となる制限部位または閉鎖部位に送達することができる。次にカテーテルを引き抜くことで、本発明のフィブリンステントを治療部位に残すことができる。したがってステントは、治療部位における管腔用の支持構造と、管腔壁におけるフィブリンの確実な留置を支持する構造の両方を提供する可能性がある。一般に薬物溶出ステントは、ステント設置部位における特定の薬物の活発な放出を可能とする。

【００９４】

本明細書で用いる、「カテーテル」という表現は一般に、体腔または血管への通路を得るために使用される管を意味する。

【００９５】

本明細書で用いる、「弁」または「血管」という表現は、哺乳動物の体内における任意

の管腔を意味する。例には動脈、静脈、毛細血管、および生物学的管腔などがあるが、これらに限定されない。

【００９６】

本明細書で用いる、「再狭窄」という表現は、狭まった状態の任意の弁を意味する。例には、例えばバルーン拡張術、切除術、粥腫切除術、または動脈のレーザー治療などによる、動脈の狭窄部分を開く取り組み時に引き起こされた動脈外傷後の末梢動脈または冠動脈の再閉鎖などがあるが、これらに限定されない。

【００９７】

本明細書で用いる、「血管形成術」、または「バルーン療法」もしくは「バルーン血管形成術」、または「経皮経管的冠血管形成術」は、血管を拡張させることで血流を改善するために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意味する。

【００９８】

本明細書で用いる、「心臓カテーテル挿入」または「冠動脈造影」は、カテーテル挿入手順による冠動脈疾患の診断に使用される検査を意味する。このような手順は例えば、狭まったか、または詰まった動脈の可視化を可能とする、カテーテル経由の造影用の色素の冠動脈への注入を含む場合がある。

【００９９】

本明細書で用いる、「対象」という表現は、本発明の方法による治療対象となる生物体を意味する。このような生物体は好ましくは、哺乳動物(例えば、マウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)を含むがこれらに限定されず、および最も好ましくはヒトを含む。本発明の文脈上、「対象」という表現は一般に、アポトーシス過程の調節異常を特徴とする状態の治療(例えば、本発明の化合物、および任意で1種類もしくは複数の他の薬剤の投与)を受けることが予定されているか、または既に受けた個体を意味する。

【０１００】

本明細書で用いる、「診断される」という表現は、疾患であることが、その徴候および症状(例えば、従来の治療法に対する耐性)、または遺伝学的解析、病理学的解析、組織学的解析などによって認識されることを意味する。

【０１０１】

本明細書で用いる、「抗癌剤」または「従来の抗癌剤」という表現は、癌の治療に用いら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意味する。

【０１０２】

本明細書で用いる、「インビトロ」という表現は、人工的な環境、および人工的な環境内で生じる過程または反応を意味する。インビトロ環境は、試験管および細胞培養物を含むが、これらに限定されない。「インビボ」という表現は、天然の環境(例えば、動物個体もしくは細胞)、および天然の環境内で生じる過程または反応を意味する。

【０１０３】

本明細書で用いる、「宿主細胞」という表現は、インビトロまたはインビボに位置する、任意の真核細胞または原核細胞(例えば、哺乳動物細胞、鳥類細胞、両生類細胞、植物細胞、魚類細胞、および昆虫細胞)を意味する。

【０１０４】

本明細書で用いる、「細胞培養物」という表現は、細胞の任意のインビトロ培養物を意味する。この表現には、継代細胞系(例えば、不死化表現型を有するもの)、初代細胞培養物、有限細胞系(finite cell line)(例えば非形質転換細胞)、および卵母細胞および胚を含むインビトロで維持される任意の他の細胞集団が含まれる。

【０１０５】

好ましい態様では、本発明の組成物および方法の「標的細胞」は、リンパ様細胞または癌細胞を意味するが、これらに限定されない。リンパ様細胞は、B細胞、T細胞、および顆粒球を含む。顆粒球は、好酸球およびマクロファージを含む。いくつかの態様では、標的細胞は、継代培養された細胞か、または患者の生検で得られた非培養細胞である。

【０１０６】

癌細胞は、腫瘍細胞、新生細胞、悪性細胞、転移性細胞、および過形成細胞を含む。新生細胞は、良性または悪性の場合がある。新生細胞は、浸潤または転移しない場合は良性である。悪性細胞は、浸潤および/または転移が可能な細胞である。過形成は、構造もしくは機能の有意な変化を伴わない、組織または器官における細胞の病的な蓄積である。

【０１０７】

1つの特定の態様では、標的細胞は病的な成長または増殖を示す。本明細書で用いる、「病的に増殖する、または成長途上の細胞」という表現は、正常な成長の通常の制限に支配されていない、動物個体における局所的な増殖性細胞集団を意味する。

【０１０８】

本明細書で用いる、「活性化されていない標的細胞」という表現は、G_0期の細胞か、または刺激が加えられていない細胞のいずれかを意味する。

【０１０９】

本明細書で用いる、「活性化された標的リンパ様細胞」という表現は、シグナル伝達カスケードを開始するように適切な刺激で刺激されたリンパ様細胞か、またはG_0期にないリンパ様細胞を意味する。活性化リンパ様細胞は増殖するか、活性化によって誘導される細胞死を起こすか、または細胞毒、サイトカイン、および細胞型に特徴的な他の関連する膜結合性タンパク質(例えば、$CD8^+$もしくは$CD4^+$)の1種類もしくは複数を産生する可能性がある。これらは、特定の抗原をその表面に提示する任意の標的細胞を認識して結合し、続いてそのエフェクター分子を放出する能力もある。

【０１１０】

本明細書で用いる、「活性化された癌細胞」という表現は、シグナル伝達を開始するように適切な刺激で刺激された癌細胞を意味する。活性化癌細胞はG_0期にある場合もあれば、ない場合もある。

【０１１１】

活性化薬剤は、標的細胞との相互作用時に、シグナル伝達カスケードを開始させる刺激である。活性化刺激の例には、小分子、放射エネルギー、および細胞活性化細胞表面受容体に結合する分子などがあるが、これらに限定されない。活性化刺激によって誘導される反応は例えば、細胞内のCa^{2+}、スーパーオキシド、もしくはヒドロキシルラジカルのレベル；キナーゼや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の変化を特徴とする場合がある。癌細胞の場合、活性化薬剤はトランスフォーミング癌遺伝子も含む。

【０１１２】

1つの局面では、活性化薬剤は、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、γ線照射、UV照射、細胞ストレスを高める薬剤もしくは条件、または細胞表面活性化受容体(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)を特異的に認識して結合する抗体からなる群より選択可能である。BCMAはB細胞成熟抗原受容体であり、TACIは膜貫通型アクチベーターかつCAML相互作用因子である(Gross, A. et al. (2000)；Laabi, Y. et al. (1992)、およびMadry, C. et al. (1998))。抗体は、モノクローナルもしくはポリクローナル、またはこれらの混合物を含む。

【０１１３】

T細胞リガンドの例は、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を含むが、これらに限定されない。

【０１１４】

B細胞リガンドの例は、B細胞受容体の成分に結合するか、または同成分を認識する分子もしくは抗体を含むが、これらに限定されない。

【０１１５】

細胞表面活性化受容体に結合する試薬の例は、これらの受容体の天然のリガンド、またはこれらに対する抗体(例えば抗CD20)を含むが、これらに限定されない。RITUXIN (Genentech, Inc., San Francisco, CA)は、市販の抗CD20キメラモノクローナル抗体である。

【０１１６】

細胞ストレスを高める薬剤および条件の例は、熱、放射線、酸化ストレス、または成長因子の除去などを含む。成長因子の例は、血清、IL-2、血小板由来成長因子(「PDGF」)などを含むが、これらに限定されない。

【０１１７】

本明細書で用いる、「有効量」という表現は、有益な結果、または所望の結果を十分もたらす化合物(例えば本発明の化合物)の量を意味する。有効量は、1回もしくは複数回の投与、使用、投与量で投与することが可能であり、特定の剤形または投与経路に制限されることは意図されない。

【０１１８】

本明細書で用いる、「細胞死の過程の調節異常」という表現は、細胞がネクローシスまたはアポトーシスのいずれかを介して細胞死を起こす能力(例えば傾向)の任意の異常を意味する。細胞死の調節異常は、例えば自己免疫疾患(例えば、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、シェーグレン症候群など)、慢性炎症状態(例えば、乾癬、喘息、およびクローン病)、過増殖性疾患(例えば、腫瘍、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫など)、ウイルス感染(例えば、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、HIV)、ならびに骨関節症やアテローム動脈硬化症などの他の状態を含む、さまざまな状態と関連するか、またはさまざまな状態によって誘導される。

【０１１９】

調節異常が、ウイルス感染によって誘導されるか、またはウイルス感染と関連する際に、ウイルス感染が、調節異常が生じるか、または観察される時点で検出可能な場合もあれば、検出可能でない場合もあることには注目すべきである。すなわち、ウイルスによって誘導される調節異常は、ウイルス感染による症状の消失後であっても生じる場合がある。

【０１２０】

本明細書で用いる、「過増殖性疾患」という表現は、動物の体内における局所的な増殖性細胞集団が、正常な成長の通常の制限に支配されていない任意の状態を意味する。過増殖性疾患の例には、腫瘍、新生物、リンパ腫などがある。新生物は、浸潤または転移を起こさない場合は良性であると言われ、浸潤または転移を起こす場合は悪性であると言われる。転移性の細胞または組織とは、細胞が近傍の身体構造に浸潤可能および破壊可能なことを意味する。過形成は、構造または機能に有意な変化を示さずに、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1つの形態である。異形成は、1つのタイプの完全に分化した細胞が、別のタイプの分化した細胞と置き換わる、制御された細胞成長の1つの形態である。異形成は、上皮組織または結合組織の細胞で生じる場合がある。典型的な異形成は、多少の無秩序の異形成上皮を含む。

【０１２１】

活性化リンパ様細胞の病的な成長は、自己免疫疾患または慢性炎症状態を招くことがしばしばある。本明細書で用いる、「自己免疫疾患」という表現は、生物体が、生物体自身の分子、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意味する。自己免疫疾患の非制限的な例は、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、ベルジェ(Berger's)病すなわちIgA腎症、セリアック病(Celiac Sprue)、慢性疲労症候群、クローン病、皮膚筋炎、線維筋痛症、移植片対宿主病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、特発性血小板減少症紫斑症、扁平苔癬、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、リウマチ熱、リウマチ関節炎、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、白斑などを含む。

【０１２２】

本明細書で用いる、「慢性炎症性状態」という表現は、生物体の免疫細胞が活性化されている状態を意味する。このような状態は、病的な後遺症を伴う持続的な炎症反応を特徴

とする。この状況は、単核細胞の浸潤、線維芽細胞および小血管の増殖、結合組織の増殖、および組織の崩壊を特徴とする。慢性炎症性疾患の例には、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、および喘息などがあるが、これらに限定されない。慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患も、慢性炎症状況を生じる場合がある。

【０１２３】

本明細書で用いる、「併用」という表現は、対象への少なくとも2種類の薬剤(例えば本発明の化合物)または療法の投与を意味する。いくつかの態様では、2種類もしくは2種類以上の薬剤/療法の併用は同時に行われる。他の態様では、第1の薬剤/療法は、第2の薬剤/療法の前に投与される。当業者であれば、使用される、さまざまな薬剤/療法の剤形および/または投与経路が変動しうることを理解する。併用時の適切な用量は、当業者であれば容易に決定することができる。いくつかの態様では、薬剤/療法が併用される場合は、個々の薬剤/療法は、単独での投与に適切な量より低い用量で投与される。したがって併用は特に、薬剤/療法の併用が、公知の潜在的に有害な(例えば毒性のある)薬剤の必要投与量を低下させる態様で望ましい。

【０１２４】

本明細書で用いる、「毒性のある」という表現は、毒性薬剤の投与前の同じ細胞または組織と比較して、細胞または組織に対する、任意の不利益な、もしくは有害な作用を意味する。

【０１２５】

本明細書で用いる、「薬学的組成物」という表現は、活性薬剤と、組成物をインビボ、インビボ、またはエクスビボにおける診断または治療上の使用に特に適切なものとする不活性担体または活性担体の混合物を意味する。

【０１２６】

本明細書で用いる、「薬学的に許容可能な担体」という表現は、リン酸緩衝食塩水溶液、水、乳濁液(例えば、水中油滴型または油中水滴型の乳濁液など)、およびさまざまなタイプの湿潤剤などの任意の標準的な薬学的担体を意味する。このような組成物は、安定剤および保存剤を含む場合もある。担体の例には、安定剤やアジュバントなどがある(例えば、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]を参照)。

【０１２７】

本明細書で用いる、「薬学的に許容可能な塩」という表現は、対象への投与時に、本発明の化合物、またはその活性代謝物もしくは残留物を提供可能な、本発明の化合物の任意の薬学的に許容可能な塩(例えば、酸もしくは塩基)を意味する。当業者に公知なように、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来する場合がある。酸の例には、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などがあるが、これらに限定されない。それ自体は薬学的に許容可能でないシュウ酸などの他の酸を、本発明の化合物、およびその薬学的に許容可能な酸添加塩を得るための中間体として有用な塩の調製に使用することができる。

【０１２８】

塩基の例には、アルカリ金属(例えばナトリウム)の水酸化物、アルカリ土類金属(例えばマグネシウム)の水酸化物、アンモニア、および式NW_4^+で表される化合物(WはC_{1-4}アルキル)などがあるが、これらに限定されない。

【０１２９】

塩の例には、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、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルクロン酸塩、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、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン

酸塩、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ン酸塩、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、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などがあるが、これらに限定されない。塩の他の例は、Na^+、NH_4^+、およびNW_4^+(WはC$_{1-4}$のアルキル基)などの適切な陽イオンなどと化合した本発明の化合物の陰イオンを含む。

【０１３０】

治療上の使用に関しては、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容可能であることが想定される。しかしながら、薬学的に許容可能でない酸および塩基の塩類も、例えば、薬学的に許容可能な化合物の調製または精製に有用である可能性がある。

【０１３１】

本明細書で用いる、「固層支持体」または「固体支持体」という表現は、当業者が利用可能で当業者に公知の、いくつかの支持体を意味するように、広い意味で使用される。固相支持体は、シリカゲル、樹脂、誘導体化されたプラスチックフィルム、ガラスビーズ、コットン、プラスチックビーズ、アルミナゲルなどを含むが、これらに限定されない。本明細書で用いる、「固体支持体」は、合成抗原を提示するマトリックス、細胞、リポソームなども含む。適切な固相支持体は、所望の最終用途、およびさまざまなプロトコルの適切性を元に選択される場合がある。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, Inc., Peninsula Laboratoriesから得られるPAM樹脂など)、POLYHIPE樹脂(Aminotech, Canadaから得られる)、ポリアミド樹脂(Peninsula Laboratoriesから得られる)、ポリエチレングリコールでグラフト処理されたポリスチレン樹脂(TENTAGEL, Rapp Polymere, Tubingen, Germany)、またはポリジメチルアクリルアミド樹脂(Milligen/Biosearch, Californiaから得られる)などの樹脂を意味する場合がある。

【０１３２】

本明細書で用いる、「病原体」という表現は、宿主に病的状況(例えば、感染、癌など)を引き起こす生物学的作動主を意味する。「病原体」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、および寄生生物を含むが、これらに限定されない。

【０１３３】

「細菌」という表現は、原核生物界の、あらゆる門の生物体を含む、あらゆる原核生物を意味する。この表現は、マイコプラズマ(Mycoplasma)、クラミジア(Chlamydia)、アクチノミセス(Actinomyces)、ストレプトマイセス(Streptomyces)、およびリケッチア(Rickettsia)を含む、細菌であると見なされるあらゆる微生物を含むことが意図される。球菌、桿菌、スピロヘータ、スフェロプラスト、プロトプラストなどを含む、あらゆる形態の細菌が、この定義に含まれる。この表現には、グラム陰性またはグラム陽性の原核生物の生物体も含まれる。「グラム陰性」および「グラム陽性」は、当技術分野で周知のグラム染色過程による染色パターンを意味する(例えば、Finegold and Martin, Diagnostic Microbiology, 6th Ed., CV Mosby St. Louis, pp. 13-15 [1982]を参照)。「グラム陽性細菌」は、顕微鏡下で染色細胞の暗青色～紫色化を引き起こす、グラム染色で使用される一次色素を保持する細菌である。「グラム陰性細菌」は、グラム染色で使用される一次色素を保持しないが、対比染色によって染色される。したがって、グラム陰性細菌は赤色に見える。

【０１３４】

本明細書で用いる、「微生物」という表現は、細菌、古細菌、真菌、原生動物、マイコプラズマ、および寄生生物を含むが、これらに限定されない、微生物の任意の種またはタイプを意味する。本発明は、この表現に含まれる、数種の微生物が対象に病原性でもあることを想定している。

【０１３５】

本明細書で用いる、「真菌」という表現は、二形性真菌を含むカビや酵母などの真核生

物に関して使用される。

【０１３６】

本明細書で用いる、「ウイルス」という表現は、いくつかの例外はあるものの光学顕微鏡では観察されず、独立代謝を欠き、および生きている宿主細胞内でのみ複製可能な、微小な感染体を意味する。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シェルすなわち外被からなり；一部のビリオンは脂質を含む膜も有する。「ウイルス」という表現は、動物、植物、ファージ、および他のウイルスを含むあらゆるタイプのウイルスを含む。

【０１３７】

本明細書で用いる、「試料」という表現は、その最も広い意味で用いられる。アポトーシス機能の調節異常を特徴とする状態を示すことが疑われる試料は、細胞、組織、または体液、細胞から単離された染色体(例えば、中期の拡散した染色体)、ゲノムDNA(溶液中のもの、もしくはサザンブロット解析などの目的で固体支持体に結合した状態のもの)、RNA(溶液中のもの、もしくはノーザンブロット解析などの目的で固体支持体に結合した状態のもの)、cDNA(溶液中のもの、もしくは固体支持体に結合した状態のもの)などを含む場合がある。タンパク質を含むことが疑われる試料は、細胞、組織の一部、1種類もしくは複数のタンパク質を含む抽出物などを含む場合がある。

【０１３８】

本明細書で用いる、「精製された」または「精製する」という表現は、試料からの望ましくない成分の除去を意味する。本明細書で用いる、「実質的に精製された」という表現は、通常結合している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、および最も好ましくは90%もしくはそれ以上含まない分子を意味する。

【０１３９】

本明細書で用いる、「抗原結合タンパク質」という表現は、特定の抗原に結合するタンパク質を意味する。「抗原結合タンパク質」は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、1本鎖抗体、およびヒト化抗体、Fab断片、F(ab')2断片、およびFab発現ライブラリーを含む免疫グロブリンを含むが、これらに限定されない。当技術分野で周知のさまざまな手順が、ポリクローナル抗体の産生に用いられる。抗体の産生に関しては、ウサギ、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギなどを含むが、これらに限定されない、さまざまな宿主動物を、所望のエピトープに対応するペプチドの注射によって免疫化することができる。好ましい態様では、ペプチドは、免疫原性の担体(例えば、ジフテリアトキソイド、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ニアン[KLH])と結合されている。宿主種に依存して、フロインドの(完全および不完全)アジュバント、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲル、リゾレシチンなどの表面活性物質、pluronicポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油乳濁液、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 (Bacille Calmette-Guerin)などの潜在的に有用なヒトアジュバント、およびコリネバクテリウム・パルヴム(Corynebacterium parvum)を含むが、これらに限定されない、さまざまなアジュバントが免疫応答を高めるために用いられる。

【０１４０】

モノクローナル抗体の作製に関しては、継代細胞系の培養による抗体分子の産生を可能とする任意の手法を使用することができる(例えば、Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NYを参照)。これらは、KohlerおよびMilsteinによって最初に開発されたハイブリドーマ法(Kohler and Milstein, Nature, 256: 495-497 [1975])、ならびにトリオーマ法、ヒトB細胞ハイブリドーマ法(例えば、Kozbor et al., Immunol. Today, 4: 72 [1983]を参照)、およびヒトモノクローナル抗体を産生させるEBV-ハイブリドーマ法(Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96 [1985])を含むが、これらに限定されない。

【０１４１】

本発明によれば、1本鎖抗体の産生に関して記載された手法(参照により本明細書に組み

入れられる米国特許第4,946,778号)を、所望の特異的な1本鎖抗体の産生に応用することができる。本発明の他の態様は、Fab発現ライブラリーを構築する当技術分野で公知の手法(Huse et al., Science, 246: 1275-1281 [1989])を利用することで、所望の特異性を有するモノクローナルFab断片の迅速かつ容易な同定が可能となる。

【０１４２】

抗体分子のイディオタイプ(抗原結合領域)を含む抗体断片は、公知の手法で作製することができる。例えば、このような断片は、抗体分子をペプシンで消化することで作製可能なF(ab')2断片；F(ab')2断片のジスルフィド架橋を還元することで作製可能なFab'断片；および抗体分子をパパインおよび還元剤で処理することで作製可能なFab断片を含むが、これらに限定されない。

【０１４３】

抗原結合タンパク質をコードする遺伝子は、当技術分野で公知の方法で単離することができる。抗体の産生では、所望の抗体のスクリーニングは、当技術分野で公知の手法(例えば、ラジオイムノアッセイ法、ELISA(enzyme-linked immunosorbant assay)、「サンドイッチ」イムノアッセイ法、免疫放射定量アッセイ法、ゲル拡散沈降反応、免疫核酸アッセイ法、インサイチューイムノアッセイ法(例えば、金コロイド、酵素、または放射性同位元素ラベルを使用)、ウェスタンブロット、沈殿反応、凝集アッセイ法(例えば、ゲル凝集アッセイ法、血球凝集アッセイ法など)、補体結合アッセイ法、免疫蛍光アッセイ法、プロテインAアッセイ法、および免疫電気泳動アッセイ法など)などで達成することができる。

【０１４４】

本明細書で用いる、「免疫グロブリン」または「抗体」という表現は、特定の抗原に結合するタンパク質を意味する。免疫グロブリンは、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、およびヒト化抗体、Fab断片、$F(ab')_2$断片を含むがこれらに限定されず、ならびにIgG、IgA、IgM、IgD、IbE、および分泌型免疫グロブリン(sIg)のクラスの免疫グロブリンを含む。免疫グロブリンは一般に、2本の同一な重鎖と2本の軽鎖を含む。しかしながら、「抗体」および「免疫グロブリン」という表現は、1本鎖抗体および2本鎖抗体も含む。

【０１４５】

本明細書で用いる「エピトープ」という表現は、特定の免疫グロブリンと接触する抗原の一部分を意味する。タンパク質またはタンパク質の断片を宿主動物の免疫化に使用時は、タンパク質の数多くの領域が、タンパク質上の任意の領域または3次元構造に特異的に結合する抗体の産生を誘導する場合があり；これらの領域または構造は、「抗原決定因子」と呼ばれる。抗原決定因子は、抗体との結合をめぐって、完全な抗原(すなわち、免疫応答の誘発に使用される「免疫原」)と競合する可能性がある。

【０１４６】

抗体とタンパク質もしくはペプチドの相互作用に関して使用時に、「特異的な結合」または「特異的に結合する」という表現は、相互作用が、タンパク質上の特定の構造(すなわち、抗原決定因子またはエピトープ)の存在に依存することを意味する；言い換えると、抗体は、タンパク質の全体ではなく特定のタンパク質構造を認識しており、かつ結合する。例えば仮に抗体がエピトープ「A」に特異的な場合、標識された「A」および抗体を含む反応物中におけるエピトープA(または、遊離の非標識のA)を含むタンパク質の存在は、抗体と結合する標識されたAの量を減じることになる。

【０１４７】

本明細書で用いる、抗体とタンパク質またはペプチドの相互作用に関して使用される、「非特異的な結合」および「バックグラウンド結合」という表現は、特定の構造の存在に依存しない相互作用(すなわち抗体は、エピトープなどの特定の構造ではなくタンパク質全体と結合すること)を意味する。

【０１４８】

本明細書で用いる、「調節する」という表現は、細胞の成長、増殖、アポトーシスなど

を含むが、これらに限定されない細胞機能の局面に影響を及ぼす(例えば、促すか、または遅らせる)化合物(例えば本発明の化合物)の活性を意味する。

【０１４９】

本明細書で用いる、「結合をめぐって競合する」という表現は、第2の分子(例えば、本発明の第2の化合物、またはミトコンドリアATP合成酵素のオリゴマイシン感受性付与タンパク質と結合する他の分子など)と同様に、同じ基質(例えば、ミトコンドリアATP合成酵素のオリゴマイシン感受性付与タンパク質)と結合する活性を有する第1の分子(例えば、本発明の第1の化合物)に関して用いられる。第1の分子による結合の効率(例えば、動態または熱力学)は、第2の分子に対する基質の結合の効率と同じか、同効率より大きいか、または小さい場合がある。例えば、基質との結合に関する平衡結合定数(K_D)は、2つの分子に関して異なる場合がある。

【０１５０】

本明細書で用いる、「化合物を対象に投与する際の指示書」という表現、およびこれと文法的な等価な表現は、細胞または組織におけるアポトーシス過程の調節異常を特徴とする状態の治療用のキットに含まれる組成物の使用に関する指示書を含む(例えば、患者に特異的な特徴を治療手順に関連づけるために、治療を行う医師向けに、投与量、投与経路、意思決定ツリーが記載されている)。この表現は特に、自己免疫疾患(例えば、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、シェーグレン症候群など)、慢性炎症状態(例えば、乾癬、喘息、およびクローン病)、過増殖性疾患(例えば、腫瘍、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫など)、ウイルス感染(例えば、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、HIV)、ならびに骨関節症やアテローム動脈硬化症などの他の状態を治療するための同キットに含まれる組成物の使用に関する指示書も意味する。

【０１５１】

「試験化合物」という表現は、身体機能の疾患、病気、疾病、もしくは障害の治療もしくは予防に、または試料の生理学的もしくは細胞状態(例えば、細胞もしくは組織におけるアポトーシスの調節異常のレベル)の変化に使用可能な任意の化学物質、調合薬、薬物などを意味する。試験化合物は、公知の治療用化合物と、潜在的な治療用化合物の両方を含む。試験化合物は、本発明のスクリーニング法で、治療的に有効であることを判定することができる。「公知の治療用化合物」は、(例えば、動物試験によって、もしくはヒトへの投与に関する過去の経験によって)、このような治療または予防で有効であることが示された治療用化合物を意味する。好ましい態様では、「試験化合物」は、細胞のアポトーシスを調節する薬剤である。

【０１５２】

本明細書で用いる、「サードパーティ」という表現は、アポトーシス過程の調節異常を特徴とする状態の治療用の化合物の投与に関して想定される試験化合物の販売、保管、流通、または提供に関与する任意の事業体を意味する。

【０１５３】

本発明の一般的な説明

薬物のクラスとして、ベンゾジアゼピン化合物は広く研究されており、いくつかの疾患の治療に有効な医用薬剤であることが報告されている。例えば、それぞれ全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第4,076823号、第4,110,337号、第4,495,101号、第4,751,223号、および第5,776,946号では、ある種のベンゾジアゼピン化合物が鎮痛剤や抗炎症剤として有効なことが報告されている。同様に、それぞれ全体が参照により組み入れられる米国特許第5,324,726号および米国特許第5,597,915号では、ある種のベンゾジアゼピン化合物が、コレシストキニンおよびガストリンの拮抗剤であり、したがって一部の胃腸障害の治療に有用な可能性があることが報告されている。

【０１５４】

心筋虚血、敗血症性ショック症候群などのヒト好中球エラスターゼによる状態の治療における、ヒト好中球エラスターゼの阻害剤として研究されている他のベンゾジアゼピン化合物についても研究されている(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられる米

国特許第5,861,380号を参照)。全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第5,041,438号では、ある種のベンゾジアゼピン化合物が抗レトロウイルス薬として有用なことが報告されている。

【０１５５】

ベンゾジアゼピン化合物に注目が集まりつつあるにもかかわらず、以下の記述から、本発明が、新規のベンゾジアゼピン化合物および関連化合物、ならびにさまざまな疾患を治療するための、本新規化合物および公知化合物の使用法を提供することは明らかである。

【０１５６】

ベンゾジアゼピン化合物は、中枢神経系(CNS)のベンゾジアゼピン受容体に結合することが知られており、このため不安やてんかんを含むさまざまなCNS疾患の治療に使用されている。末梢のベンゾジアゼピン受容体が同定されているが、こうした受容体はCNSに存在する場合もある。本発明は、ベンゾジアゼピンおよび関連化合物が、組織培養で成長させた形質転換細胞の処置に有用なアポトーシス促進作用および細胞傷害特性を有することを報告する。このような化合物の作用経路は、過去に同定されたベンゾジアゼピン受容体を介さない。

【０１５７】

本発明の開発中に実施された実験で、ベンゾジアゼピン化合物および関連化合物の新しい生物学的標的が同定された(その一部は、ベンゾジアゼピン化合物の全体的な化学的構造に対する相同性ではなく、細胞標的分子との結合能力に関するものであった)。特に本発明は、特定のミトコンドリアタンパク質と直接的に、または間接的に相互作用して所望の生物学的作用を引き起こす化合物を提供する。

【０１５８】

したがって、いくつかの態様では、本発明は、新しい細胞標的に作用して所望の生物学的結果を達成する、いくつかの新規化合物および公知の化合物を提供する。他の態様では、本発明は、このような化合物を使用して生物学的過程を調節する方法を提供する。本発明は、化合物を同定して最適化する薬物スクリーニング法も提供する。本発明はさらに、疾患および状態を同定するための、治療レジメンをモニタリングするための、および/または最適な治療手順を同定するための診断用マーカーを提供する。こうした研究、および他の研究、ならびに治療的有用性について以下に説明する。

【０１５９】

それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられる米国特許出願第10/886,450号、第10/795,535号、第10/634,114号、第10/427,212号、第10/427,211号、第10/217,878号、第09/767,283号、および第09/700,101号、および米国仮特許出願第60/607,599号および第60/565,788号に記載された類似のベンゾジアゼピン関連化合物は、細胞死の調節因子としても解析されている。このようなベンゾジアゼピン関連化合物の遺伝子発現プロファイルからは、アポトーシスを誘導する遺伝子群が調節されることがわかる。このようなベンゾジアゼピン関連化合物は、アポトーシス薬剤とともに薬学的組成物に含まれる状態でも有用である。加えて、このようなベンゾジアゼピン関連化合物は、治療的応用(例えば、過増殖性疾患の治療)に有用である。

【０１６０】

発明の詳細な説明

本発明は、新規化合物、その発見法、およびその治療における使用を提供する。特に本発明は、ベンゾジアゼピン誘導体および関連化合物、ならびにベンゾジアゼピン誘導体および関連化合物を、プログラム細胞死、自己免疫、炎症、および過剰増殖などの過程の調節不全に関連する、いくつか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。

【０１６１】

本発明の例示的な組成物および方法は、以下のセクションで詳細に説明する：I．細胞死の調節因子；II．細胞の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与時の問題；V．薬物スクリーニン

グ；VI．治療的応用；ならびにVII．ATPアーゼ阻害剤と、治療用阻害剤の同定法。

【０１６２】

本発明を実施する際は、特に明記しない限り、当技術分野に含まれる有機化学、薬理学、分子生物学(組換え手法を含む)、細胞生物学、生化学、および免疫学の従来の手法を使用する。このような手法は、それぞれ全体が参照により本明細書に組み入れられる、「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)；「Methods in enzymology」シリーズ(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、および定期更新分)；「PCR: the polymerase chain reaction」(Mullis et al., eds., 1994)；ならびに「Current protocols in immunology」(J.E. Coligan et al., eds., 1991)などの文献で詳細に説明されている。

【０１６３】

I．細胞死の調節因子

好ましい態様では、本発明が、化合物への細胞の曝露を介してアポトーシスを調節することが想定される。化合物の作用は、任意の数の細胞変化を検出することで測定できる。細胞死は、本明細書に記載された手順で、および当技術分野の手順で調べることができる。好ましい態様では、細胞系は、適切な細胞培養条件(例えば、気体(CO_2)、温度、および培地)で、密度依存性の制限なしに指数的増殖に達するのに適切な期間、維持される。細胞数および/または生存能は、トリパンブルー排除/血球計算、またはMTT色素変換アッセイ法などの標準的な手法で測定される。または、このような細胞は、アポトーシスまたはネクローシスの異常と関連する遺伝子または遺伝子産物の発現に関して解析することができる。

【０１６４】

好ましい態様では、細胞に本発明を曝露させることがアポトーシスを誘導することが想定される。いくつかの態様では、本発明が、細胞内ROSレベル(例えばO_2^-)初期の上昇を引き起こすことが想定される。他の態様では、細胞に対する本発明の化合物の曝露が、細胞内O_2^-レベルの上昇を引き起こすことが想定される。さらに他の態様では、本発明の化合物に起因する細胞内O_2^-レベルの上昇が、O_2^-に特異的に反応する酸化還元感受性薬剤(例えばジヒドロエチジウム(DHE))によって検出可能であることが想定される。

【０１６５】

他の態様では、本発明の化合物に起因する細胞内O_2^-レベルの上昇が、一定時間(例えば10分)後に低下することが想定される。他の態様では、本発明の化合物に起因する細胞内O_2^-レベルの上昇が、一定時間後に低下し、一定時間(例えば10時間)後に再び上昇することが想定される。他の態様では、本発明の化合物に起因する細胞内O_2^-レベルの上昇が1時間後に低下し、4時間後に再び上昇することが想定される。好ましい態様では、細胞内O_2^-レベルの初期の上昇と、これに続く細胞内O_2^-レベルの低下と、続く本発明の化合物に起因する細胞内O_2^-レベルの再度の上昇が、さまざまな細胞過程(例えば、二峰性の細胞機構)に起因することが想定される。

【０１６６】

いくつかの態様では、本発明が細胞のミトコンドリアの$\Delta\Psi_m$の低下を引き起こすことが想定される。好ましい態様では、本発明に起因する細胞のミトコンドリアの$\Delta\Psi_m$の低下が、ミトコンドリア選択的電位差測定用プローブ(例えば$DiOC_6$)で検出可能なことが想定される。他の態様では、本発明に起因する細胞のミトコンドリアの$\Delta\Psi_m$の低下が、細胞内O_2^-レベルの初期の上昇後に生じることが想定される。

【０１６７】

いくつかの態様では、本発明がカスパーゼの活性化を引き起こし得ることが想定される。他の態様では、本発明がミトコンドリアからのシトクロムcの放出を引き起こすことが

想定される。他の態様では、本発明が細胞質のシトクロムcレベルを変化させることが想定される。さらに他の態様では、本発明に起因する細胞質シトクロムcレベルの変化が、細胞質フラクションのイムノブロット法で検出可能なことが想定される。好ましい態様では、本発明に起因する細胞質シトクロムcレベルの低下が一定時間(例えば10時間)後に検出可能なことが想定される。他の好ましい態様では、本発明に起因する細胞質シトクロムcレベルの低下が5時間後に検出可能なことが想定される。

【０１６８】

他の態様では、本発明がミトコンドリアのPT孔の開口を引き起こすことが想定される。好ましい態様では、本発明に起因する細胞からのシトクロムcの放出が、ミトコンドリアの$\Delta\Psi_m$の低下と一致することが想定される。さらに他の好ましい態様では、本発明が、ミトコンドリアの$\Delta\Psi_m$の低下およびシトクロムcの放出後に細胞内O_2^-レベルの上昇を引き起こすことが想定される。他の好ましい態様では、細胞内O_2^-レベルの上昇が、本発明に起因するミトコンドリア$\Delta\Psi_m$の低下およびシトクロムcの放出によって引き起こされることが想定される。

【０１６９】

他の態様では、本発明が細胞内カスパーゼの活性化を引き起こすことが想定される。好ましい態様では、本発明に起因するカスパーゼの活性化が、汎カスパーゼ感受性蛍光基質(例えばFAM-VAD-fmk)で測定可能なことが想定される。さらに他の態様では、本発明に起因するカスパーゼの活性化がミトコンドリア$\Delta\Psi_m$の低下に追随することが想定される。他の態様では、本発明が低二倍体DNAの出現を引き起こすことが想定される。好ましい態様では、本発明に起因する低二倍体DNAの出現が、カスパーゼの活性化に対して、やや遅れることが想定される。

【０１７０】

いくつかの態様では、本発明の分子標的がミトコンドリア中に見出されることが想定される。他の態様では、本発明の分子標的が、ミトコンドリアATPアーゼを含むことが想定される。細胞内ROSの主要供給源は、酸化還元酵素、およびミトコンドリアの呼吸鎖(以降「MRC」と表記)を含む。好ましい態様では、シトクロムcオキシダーゼ(MRCの複合体IV)阻害剤(例えばNaN_3)が、本発明に依存する細胞内ROSレベルの上昇を除外することが想定される。他の好ましい態様では、MRC複合体III阻害剤(例えばFK506)のユビキノール-シトクロムc還元酵素成分が、本発明に依存するROSレベルの上昇を除外することが想定される。

【０１７１】

いくつかの態様では、細胞内ROSレベルの上昇が、ミトコンドリア内における本発明の化合物と標的の結合によって生じることが想定される。好ましい態様では、本発明の化合物が、2',7'-ジクロロジヒドロフルオレセイン(以降は「DCF」と表記)二酢酸塩をDCFに酸化することが想定される。DCFは、ROSを発生可能な酸化還元活性分子種である。他の態様では、本発明によるDCF産生の速度が、遅滞期後に上昇することが想定される。

【０１７２】

アンチマイシンAは、ユビキノール-シトクロムc還元酵素を阻害することでO_2^-を産生する。好ましい態様では、本発明が、アンチマイシンAと同等の様式でROS産生速度を速めることが想定される。他の態様では、本発明が、ステート3の呼吸を支持する好気性条件で、アンチマイシンAと同等の様式でROS産生速度を速めることが想定される。他の態様では、本発明の化合物がMPT孔を直接的に標的としないことが想定される。他の態様では、本発明の化合物が、細胞内S15フラクション(例えば、細胞質；ミクロソーム)中で実質的なROSを産生しないことが想定される。さらに他の態様では、本発明の化合物が、ミトコンドリアがステート4の呼吸にある場合にROSを刺激しないことが想定される。

【０１７３】

MRC複合体I～IIIは、ミトコンドリア内におけるROSの主要供給源である。好ましい態様では、依存する発明に起因する細胞内ROSレベルの上昇の主要供給源が、ミトコンドリアのF_1F_0-ATPアーゼの阻害の結果として、これらの複合体から発することが想定される。実際に、さらに他の態様では、本発明が、ウシの亜ミトコンドリア粒子(以降は「SMP」と表

記)のミトコンドリアのATPアーゼ活性を阻害することが想定される。特に好ましい態様では、本発明の化合物が、ミトコンドリアのF_1F_0-ATPアーゼのOSCP成分と結合することが想定される。

【０１７４】

オリゴマイシンは、ミトコンドリアのF_1F_0-ATPアーゼに結合して、ステート3から4の移行を誘導し、この結果としてROS(例えばO_2^-)を産生するマクロライド系の天然物である。好ましい態様では、本発明は、ミトコンドリアのF_1F_0-ATPアーゼのOSCP成分と結合する。ある態様では、本発明のスクリーニングアッセイ法で、OSCPの結合パートナーを検出可能なことが想定される。OSCPは、本質的に蛍光タンパク質である。ある態様では、本発明の試験化合物の溶液を、OSCPとともに過剰発現された大腸菌試料中に滴定すると、内因性のOSCP蛍光のクエンチングが生じる。他の態様では、蛍光または放射性の試験化合物を、直接的な結合アッセイ法に使用することができる。他の態様では、競合結合実験を実施することができる。このタイプのアッセイ法では、試験化合物は、OSCPとの結合をめぐって本発明の化合物と競合する能力が評価される。いくつかの態様では、本発明の化合物は、OSCP遺伝子の調節(例えば、OSCP遺伝子発現の変化)を介した、細胞内ROSレベルの上昇の減少、および細胞内におけるアポトーシスの減少を引き起こすことが想定される。他の態様では、本発明は、ATPアーゼモーターの分子運動を変化させるように機能することが想定される。

【０１７５】

II. 細胞の増殖および細胞の成長の調節因子

いくつかの態様では、本発明の化合物および方法が、細胞増殖の低下を引き起こすことが想定される。他の態様では、本発明の化合物および方法が、細胞増殖およびアポトーシスの減少を引き起こすことが想定される。

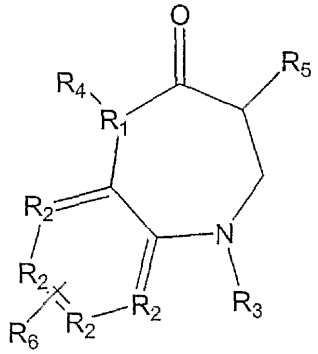
【０１７６】

III. 例示的な化合物

本発明の例示的な化合物を以下に示す。本発明は、任意の特定の化合物に制限されない。

【０１７７】

ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



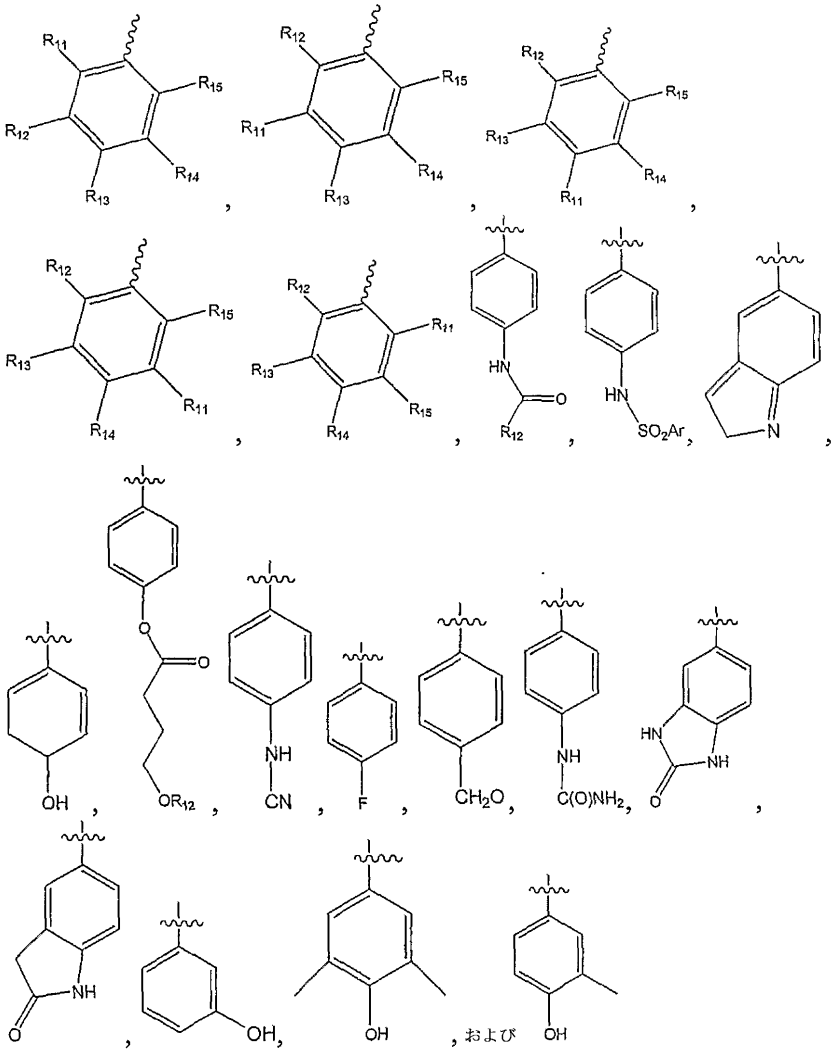
。

このような好ましい態様では、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、炭素もしくは窒素であり；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；ならびにR6は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；

ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【０１７８】

好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

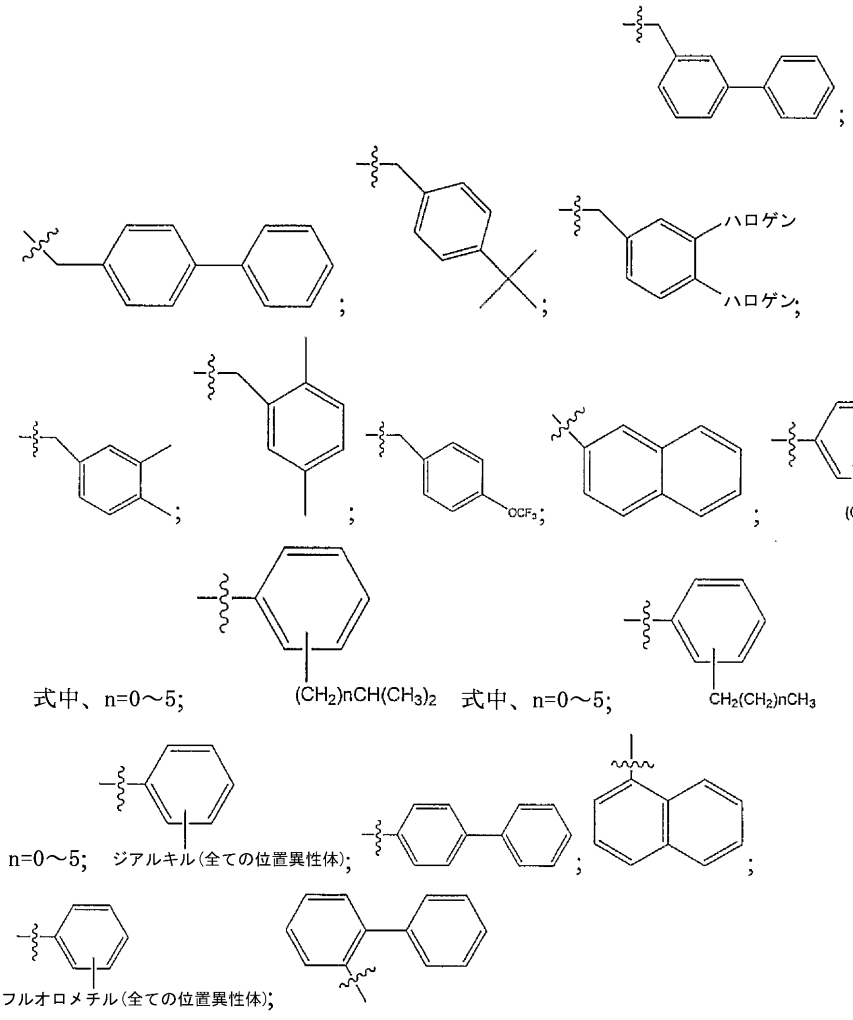


式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状も

しくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

【０１７９】

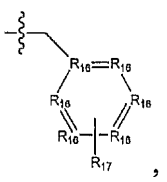
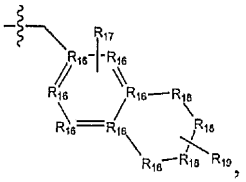
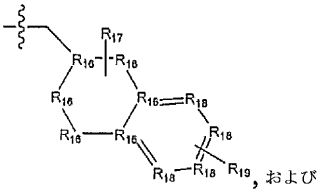
好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

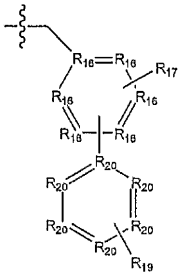


；キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【０１８０】

他の好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される；

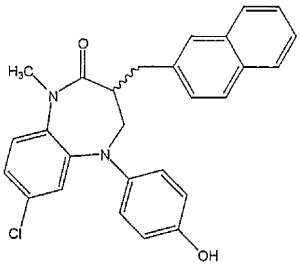



,および



式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【０１８１】

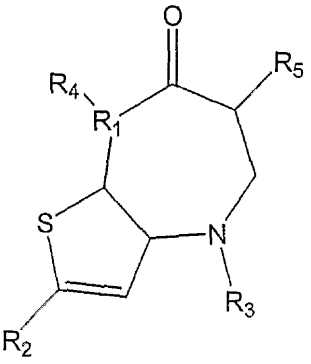
さらに他の好ましい態様では、組成物は以下である：



。

【０１８２】

ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



。

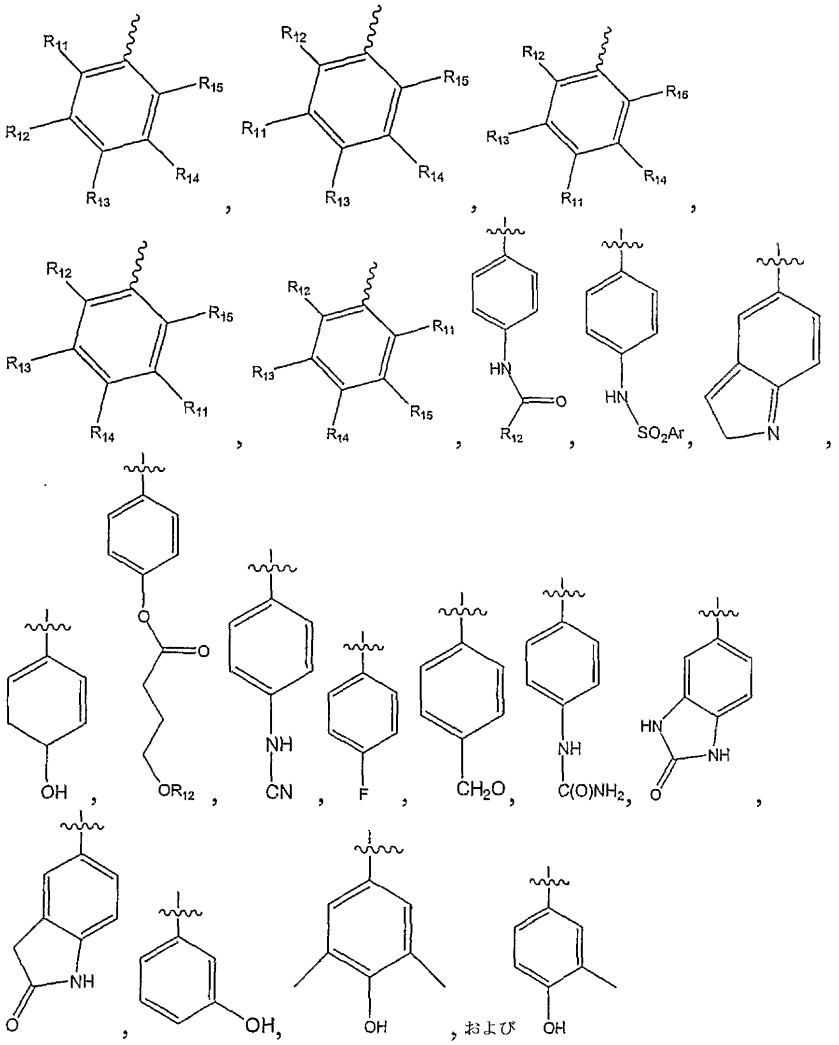
【０１８３】

このような好ましい態様では、R1は、窒素原子もしくは炭素原子であり；R2は、H、ヒ

ドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4およびR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択される。

【０１８４】

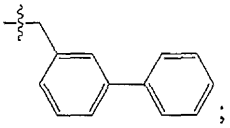
好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

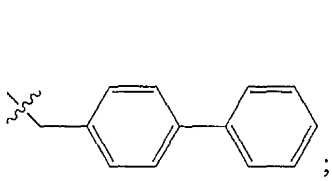


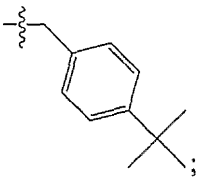
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

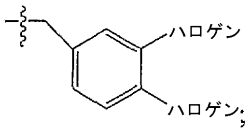
【０１８５】

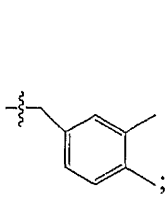
好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

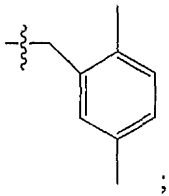

;

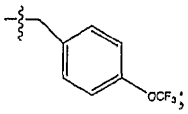

;

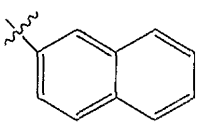

;

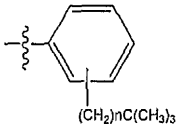


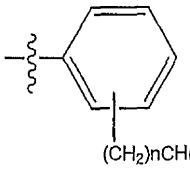

;


;



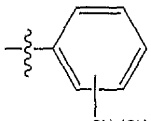

;



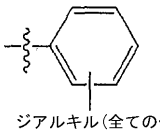

式中、n=0～5;

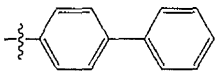
(CH2)nCH(CH3)2

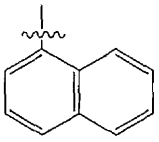
式中、n=0～5;

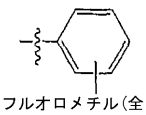

CH2(CH2)nCH3

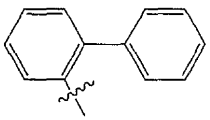
式中、


n=0～5; ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;

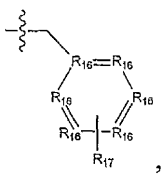

ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

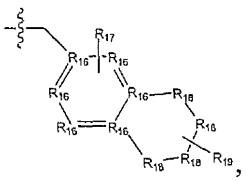

;

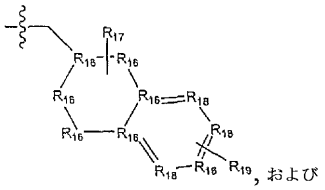
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

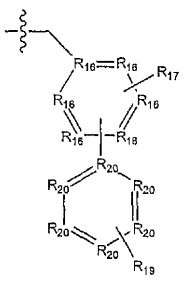
【０１８６】

他の好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：


,


,


, および

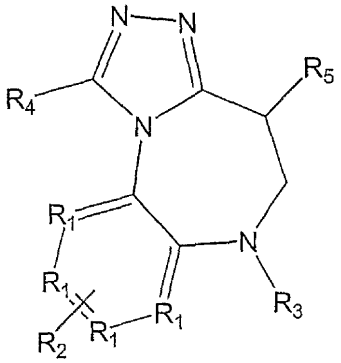


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素

であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【０１８７】

ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



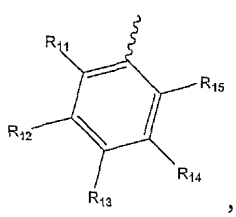
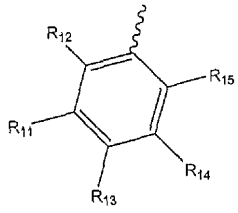
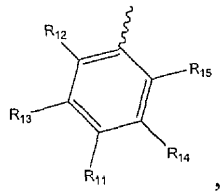
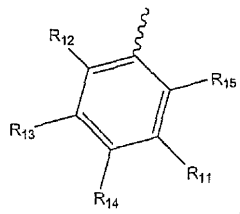
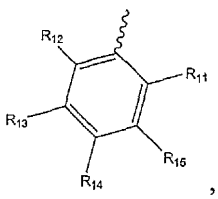
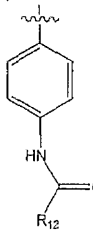
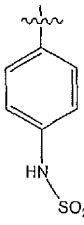
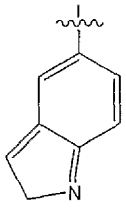
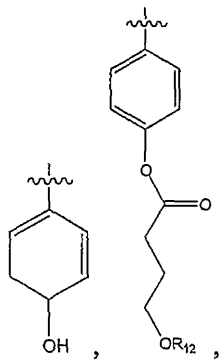
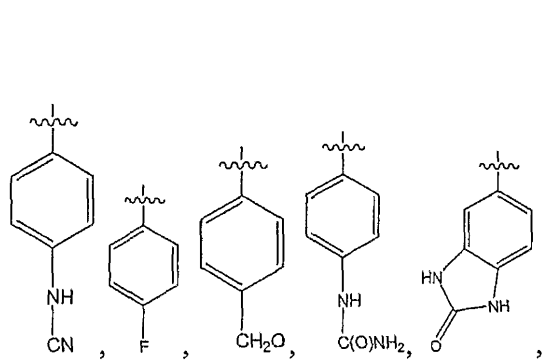
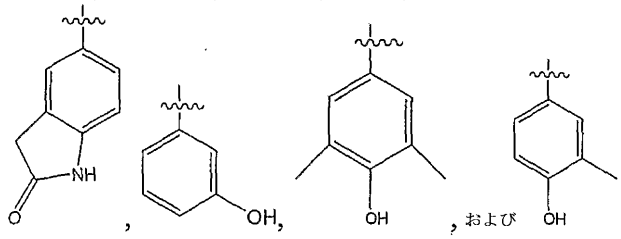
。

【０１８８】

このような好ましい態様では、R1は、炭素もしくは窒素であり；R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖から選択され；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR5は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分であると定義される。

【０１８９】

好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

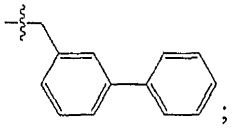












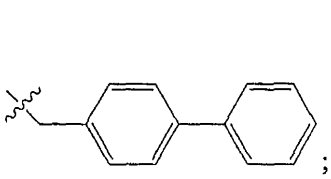
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族

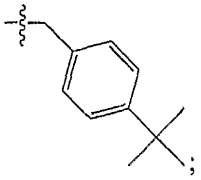
鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

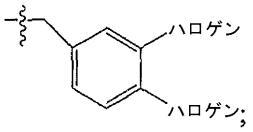
【０１９０】

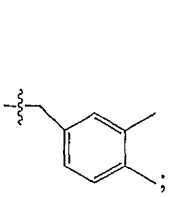
好ましい態様では、R4またはR5は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

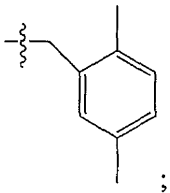

;

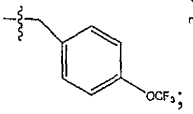

;

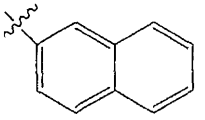

;

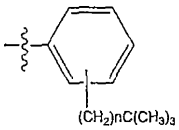


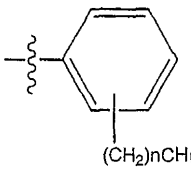

;

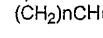

;



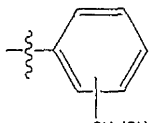

;



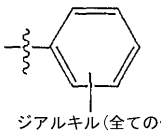

式中、n=0～5;

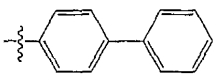


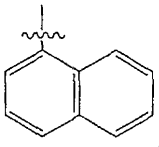
式中、n=0～5;

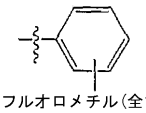


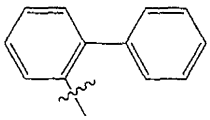
式中、


n=0～5; ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;


ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

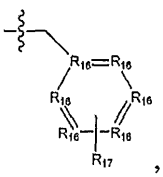


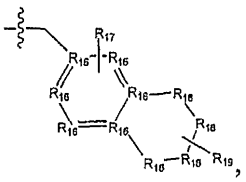
;

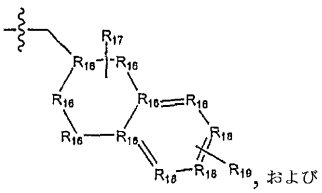
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

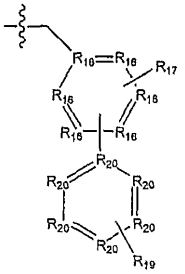
【０１９１】

他の好ましい態様では、R4もしくはR5は、以下からなる群より選択される；


,


,


, および



式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化

学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【０１９２】

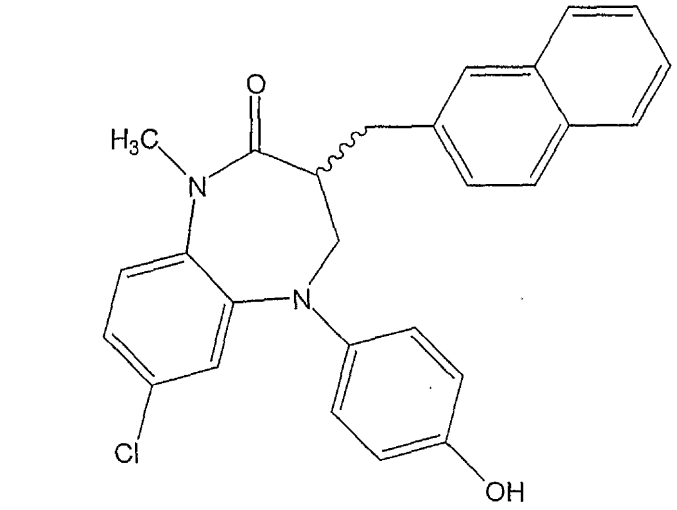
以上の説明から、多くの特異的な例が、上記の一般式で表されることが明らかである。個々の置換位置における特定の基の選択によって生じる、さまざまな小組み合わせが可能であり、およびこのような組み合わせの全てが本発明の範囲に含まれる。

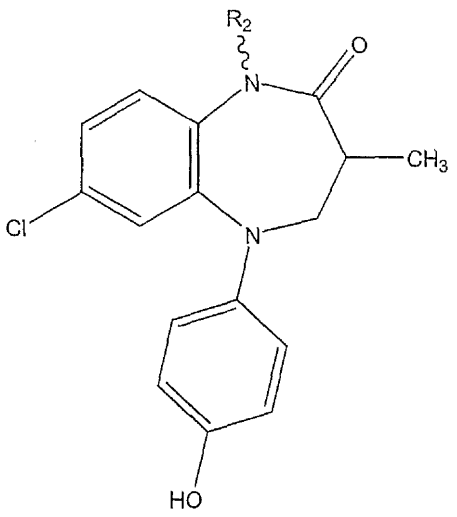
【０１９３】

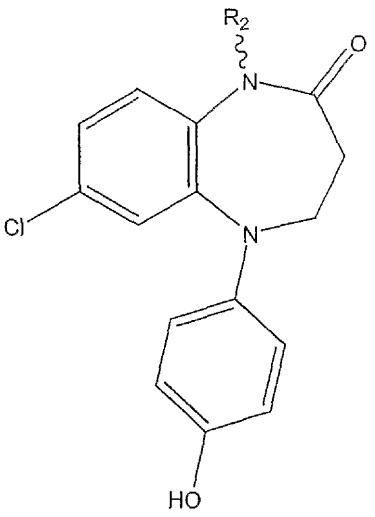
さらに、本開示の全体で使用される数値域が、対象範囲内の任意の可能な部分的範囲を想定する柔軟な範囲であると解釈されると理解すべきである。例えば、1～10個の炭素を有する基と言う時は、例えば1～3個、1～5個、1～8個、または2～3個、2～5個、2～8個、3～4個、3～5個、3～7個、3～9個、3～10個などの炭素の部分的範囲を有する基も想定している。したがって、1～10個の範囲は、その内部に、多くの可能な部分的範囲が明瞭に想定される対象範囲の、より外側の境界を示すと理解すべきである。他の文脈における範囲を想定する他の例は、本開示の全体で見出され得る(このような範囲は、類似の部分的範囲を内部に含む)。

【０１９４】

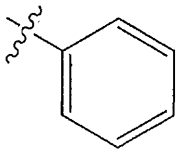
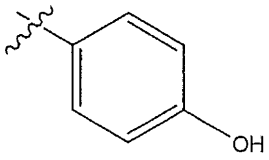
本発明の化合物のいくつかの特異的な例は、以下を含むが、これらに限定されない：

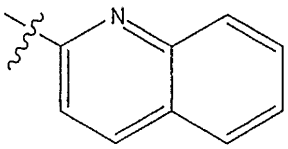


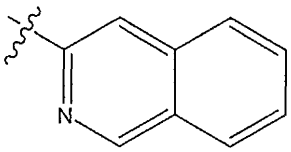


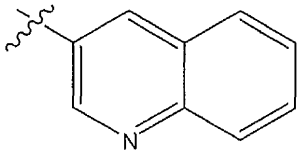


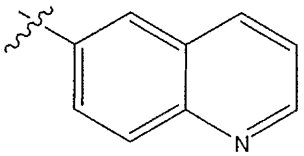
式中、R_2は、

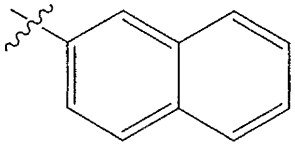









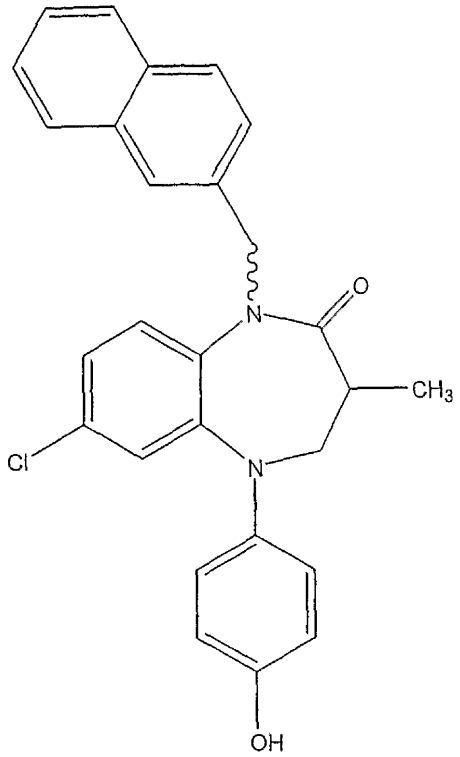


および


、ならびにジメチルフェニル(全ての異性体)、およびジトリフルオロメチル(全ての異性体)である。

【０１９５】

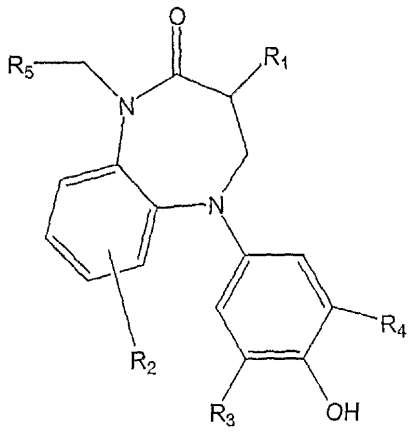
以下の化合物(GD-423)も想定される：



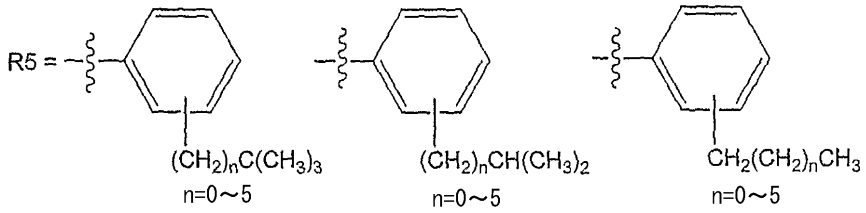
。

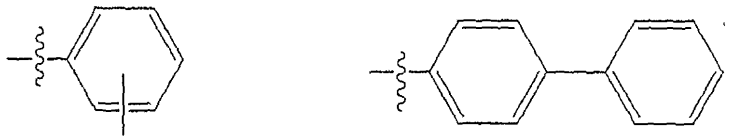
【０１９６】

以下の化合物も想定される：

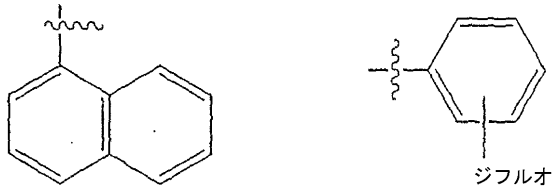


R1=H、アルキル、または置換アルキル
R3=H、アルキル、または置換アルキル
R4=H、アルキル、または置換アルキル
立体化学的配置は、R、S、またはラセミ体
R2は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、およびヘテロ環から選択される。

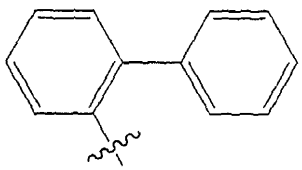


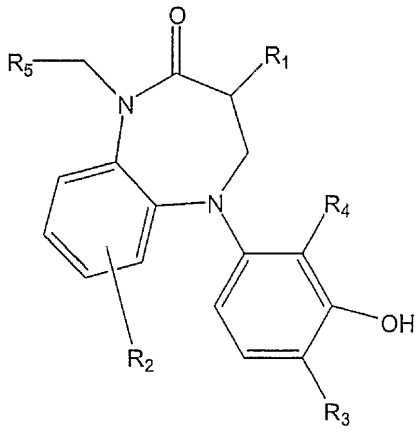


ジアルキル(全ての位置異性体)

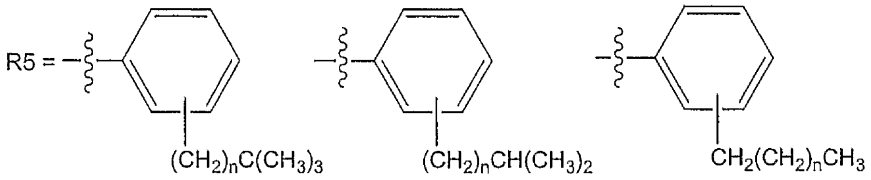


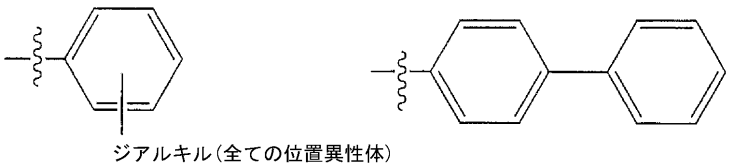
ジフルオロメチル(全ての位置異性体)



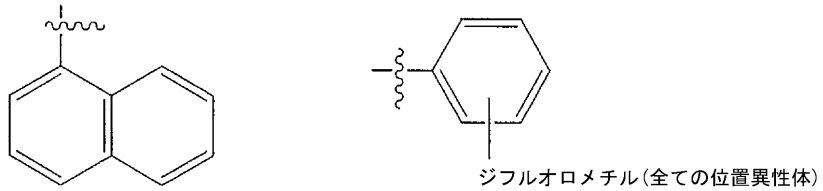


R1=H、アルキル、または置換アルキル
R3=H、アルキル、または置換アルキル
R4=H、アルキル、または置換アルキル
立体化学的配置は、R、S、またはラセミ体
R2は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、およびヘテロ環から選択される。

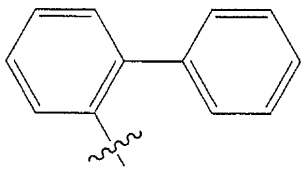


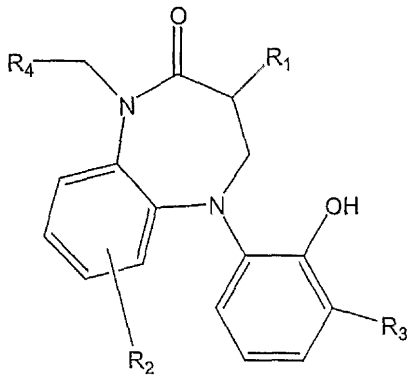


ジアルキル(全ての位置異性体)

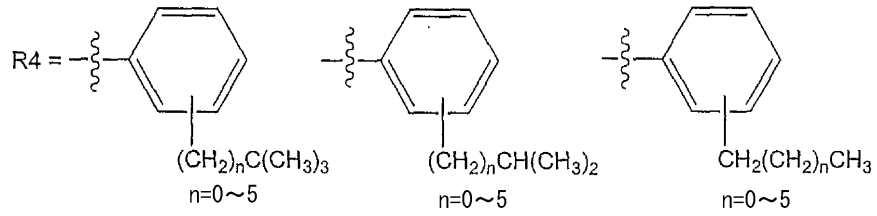


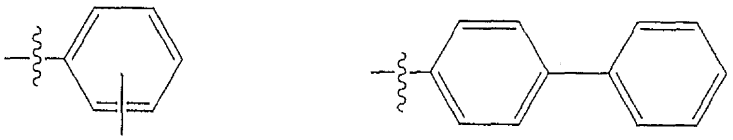
ジフルオロメチル(全ての位置異性体)



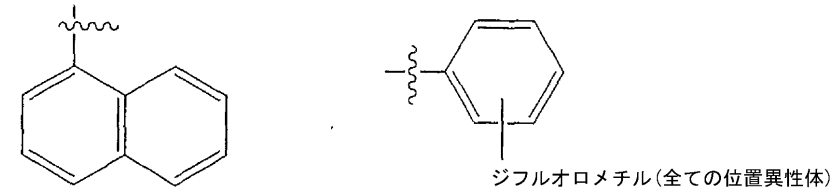


R1=H、アルキル、または置換アルキル
R3=H、アルキル、または置換アルキル
立体化学的配置は、R、S、またはラセミ体
R2は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、およびヘテロ環から選択される。

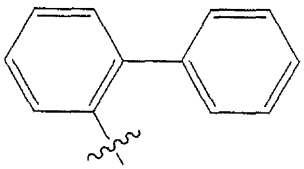


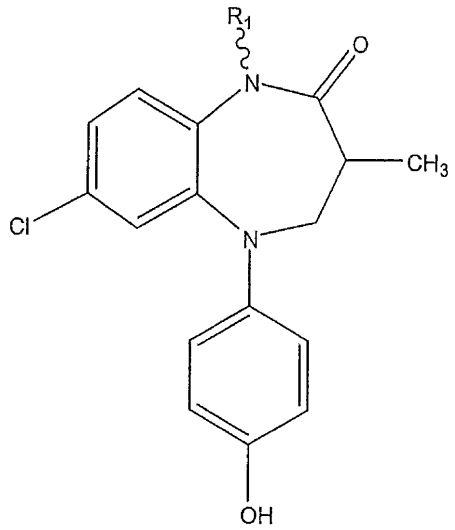


ジアルキル(全ての位置異性体)

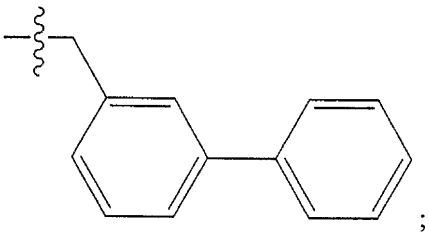


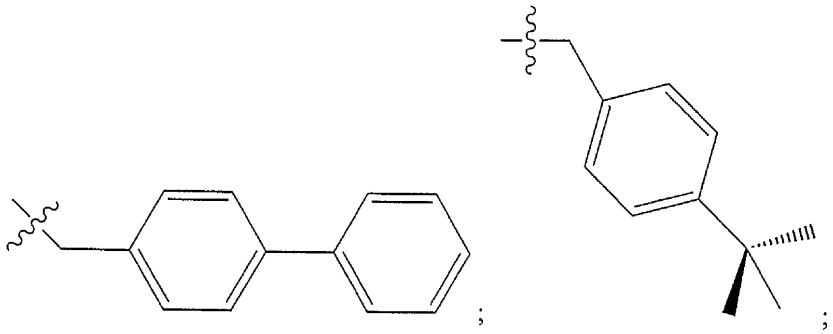
ジフルオロメチル(全ての位置異性体)

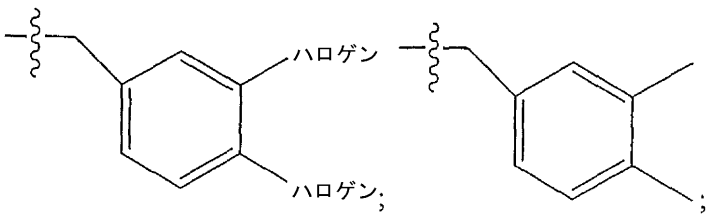




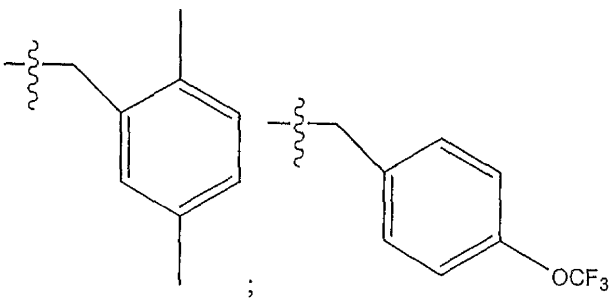
式中、R_1は、以下から選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；


;


;



;

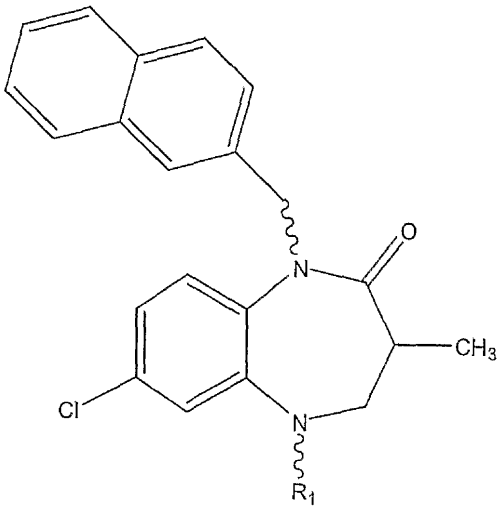


;

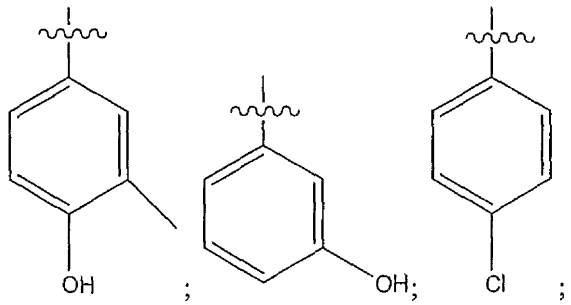
；およびキノリン。

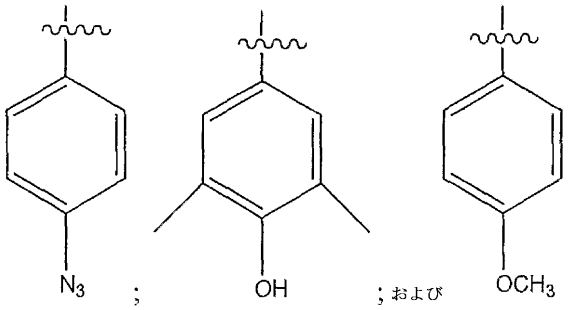
【０１９７】

以下の式を含む組成物：



式中、R_1は、以下から選択される：





。

【０１９８】

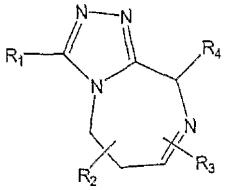
本発明で具体化される、全ての誘導体の立体化学的配置は、R、S、またはラセミ体である。

【０１９９】

他の態様では、本発明の化合物は、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられる米国特許出願第10/886,450号、第10/795,535号、第10/634,114号、第10/427,211号、第10/217,878号、第09/767,283号、および第09/700,101号、ならびに米国仮特許出願第60/607,599号、および60/565,788号に記載された1,4-ベンゾジアゼピン関連化合物とともに提供される場合がある。加えて、本発明は、以下の組成物および化合物を提供する。

【０２００】

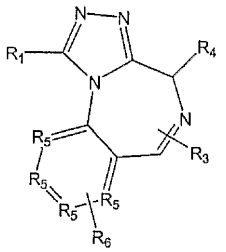
好ましい態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



式中、R1は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R2は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；R3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含み；ならびにR4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択される。

【０２０１】

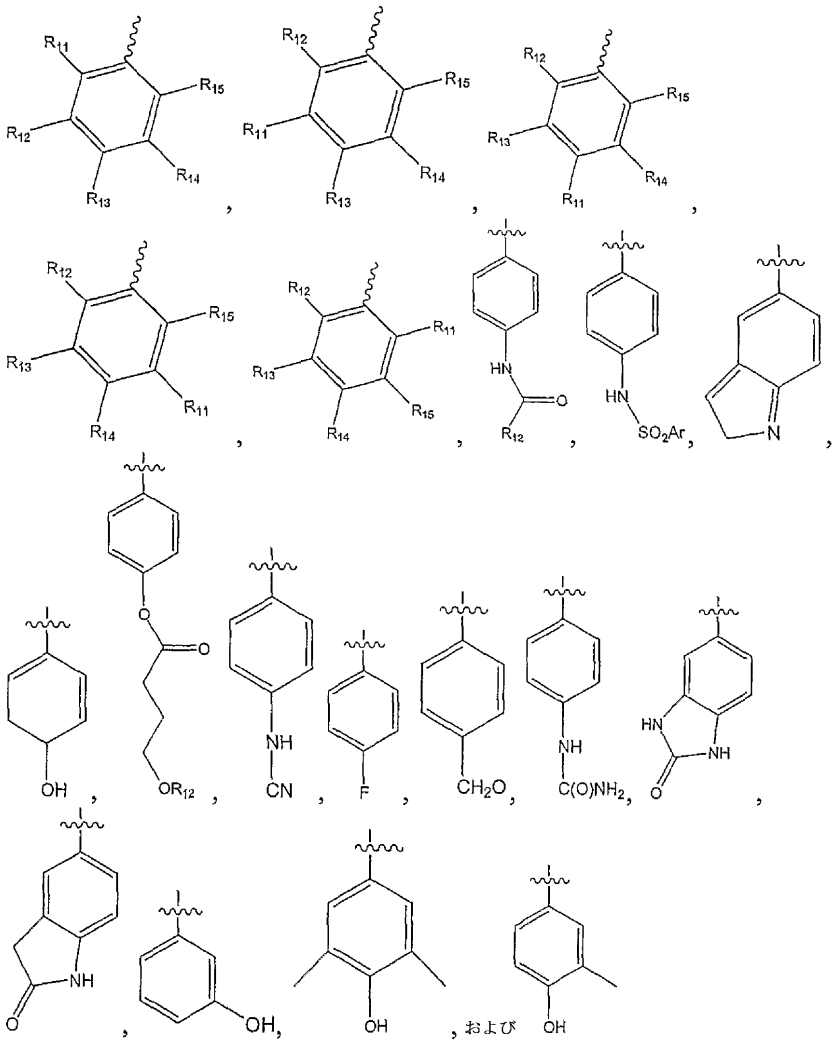
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R5は、炭素もしくは窒素であり；ならびにR6は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義される。

【０２０２】

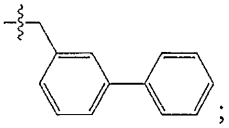
好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

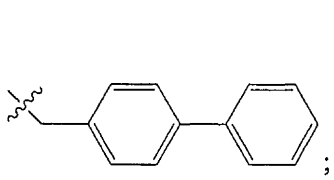


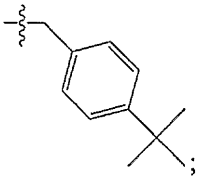
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

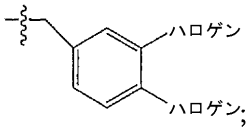
【０２０３】

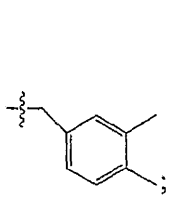
他の好ましい態様では、R1またはR4は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

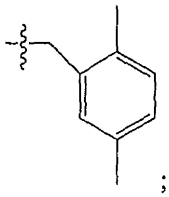

;

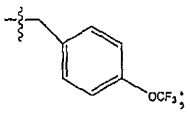

;

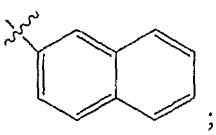

;

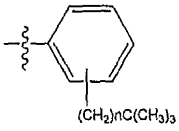


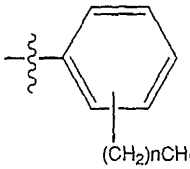

;


;

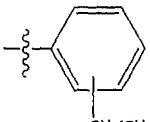



;



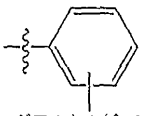

式中、n=0～5;

(CH2)nCH(CH3)2

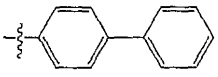

式中、n=0～5;

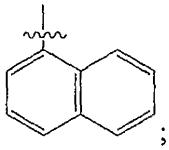
CH2(CH2)nCH3

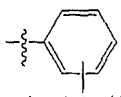
式中、

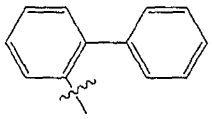

n=0～5;

ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;





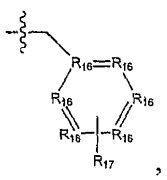
ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

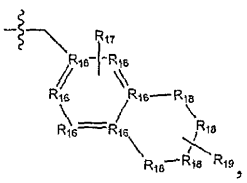
;

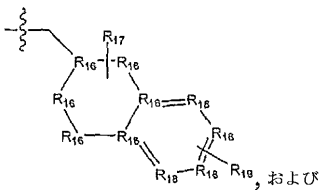
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

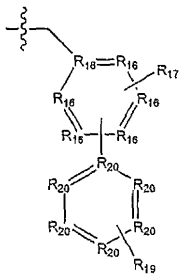
【０２０４】

好ましい態様では、R1もしくはR5は、以下からなる群より選択される：


,


,


, および

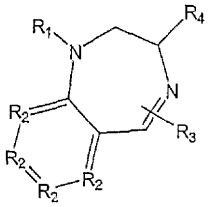


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19

は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【０２０５】

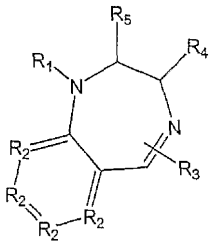
ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



式中、R1およびR4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；R2は、炭素もしくは窒素であり；ならびにR3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含む。

【０２０６】

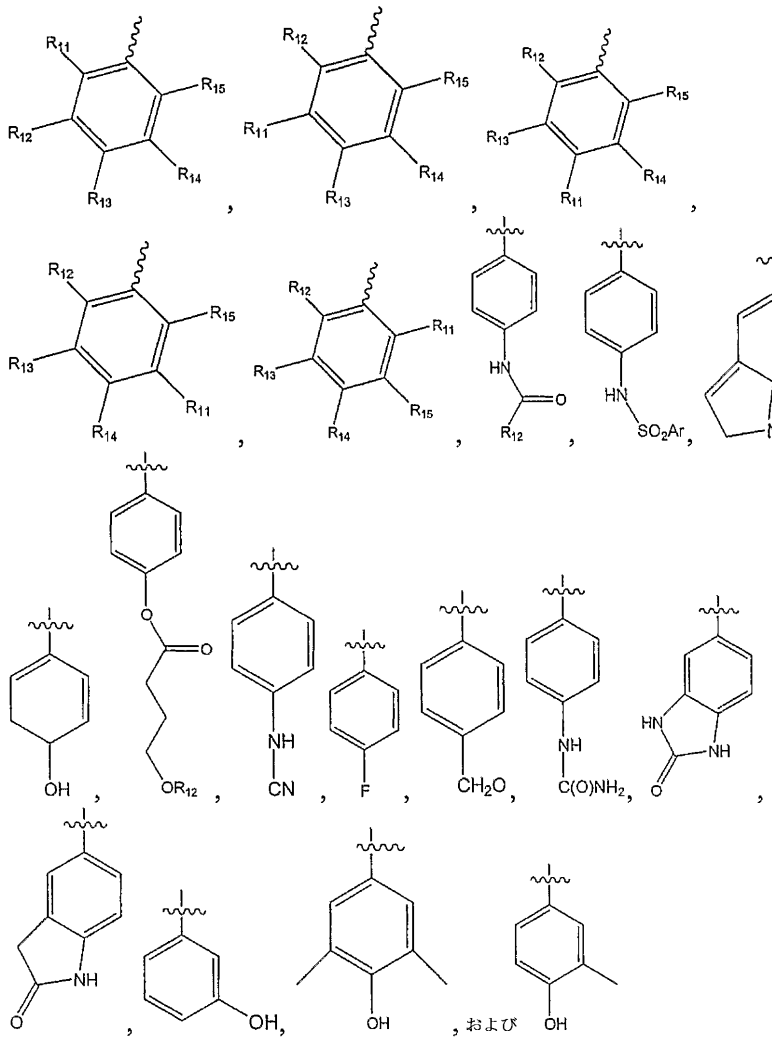
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R5は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【０２０７】

他の好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

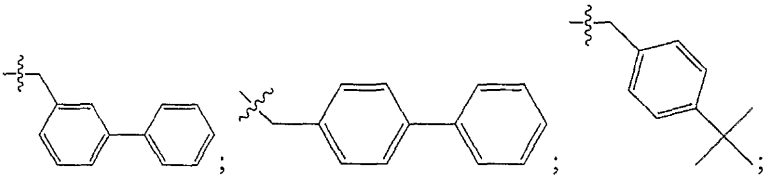


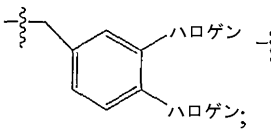
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

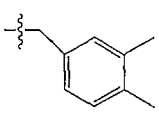
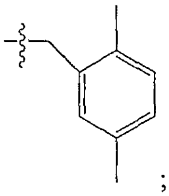
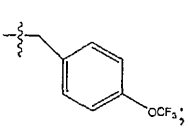
【０２０８】

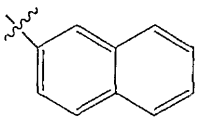
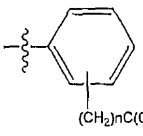
さらに他の好ましい態様では、R1またはR4は、以下からなる群より選択される：ナフタ

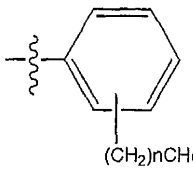
ルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

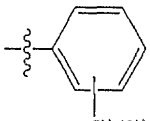


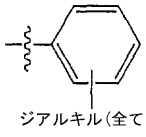


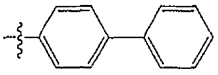
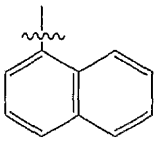
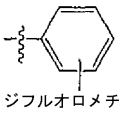




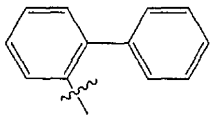









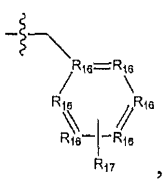
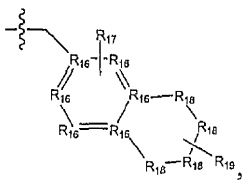
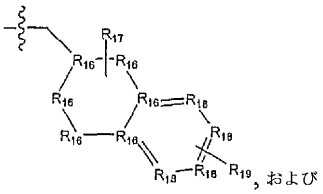
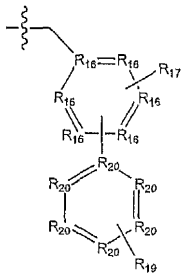






;
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

【０２０９】

好ましい態様では、R1もしくはR4は、以下からなる群より選択される：

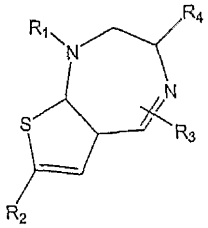

,

,

, および


式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽

和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【０２１０】

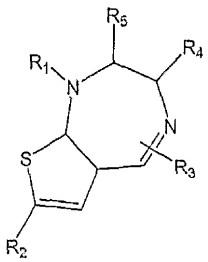
ある態様では、本発明は、RとSの両方の鏡像異性体、およびラセミ混合物を含む、以下の式を含む組成物を提供する：



式中、R1およびR4は、水素；ハロゲン；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より個別に選択され；R2は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、低級アルキル、置換アミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシアミノ、1～8個の炭素および1～20個の水素を有する脂肪族基、同等のサイズの置換脂肪族基、10個未満の炭素からなる環状脂肪族基、置換環状脂肪族基、アリール、複素環、NO_2；SR'；ならびにNR'_2から選択され、R'は、少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖であると定義され；ならびにR3は、3個もしくは3個以上の炭素原子を含む複素環基を含む化学的部分を含む。

【０２１１】

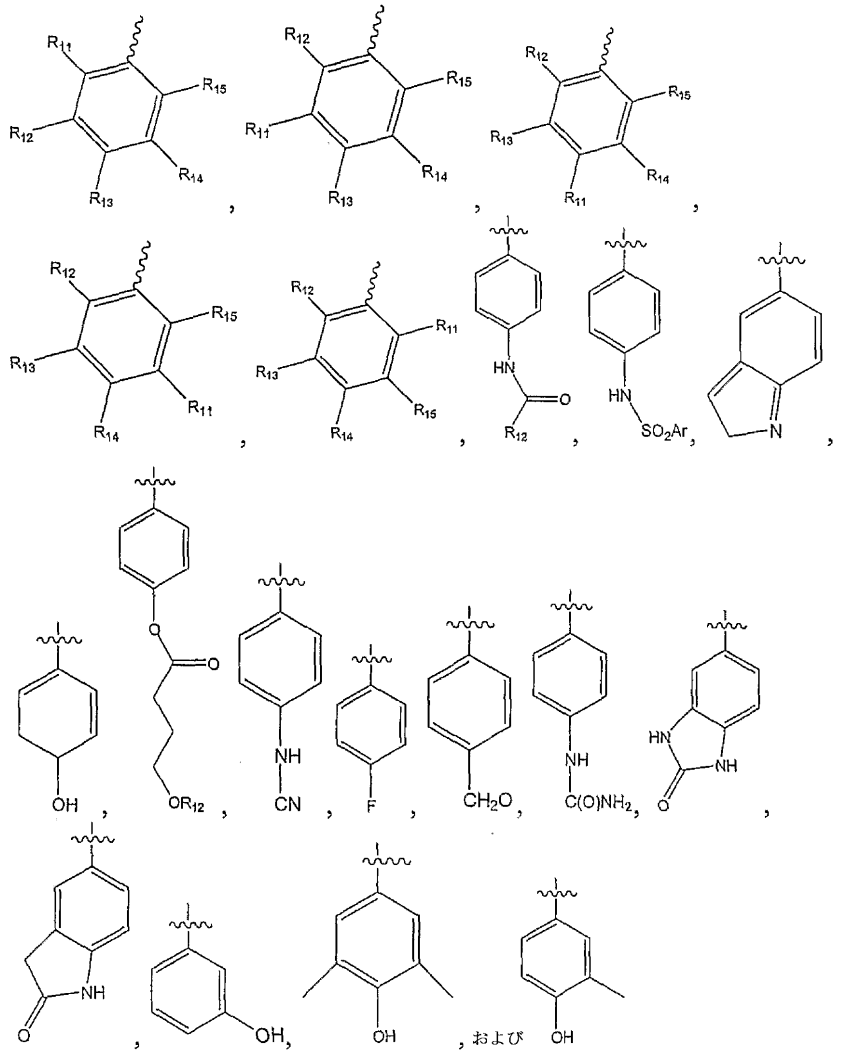
好ましい態様では、組成物は以下の式を含む：



式中、R5は、Hおよびケトンからなる群より選択される。

【０２１２】

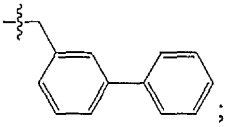
好ましい態様では、R3は、以下からなる群より選択される：

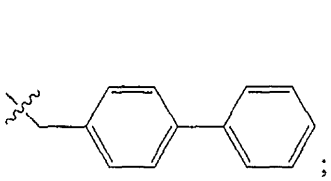


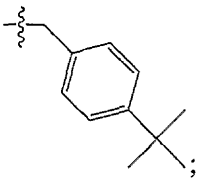
式中、R12、R13、R14、およびR15は、水素；CH_3；少なくとも1個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のヒドロキシ下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のチオール下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がアルデヒド下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のケトン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；末端がカルボン酸下位官能基である、少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミド下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアシル基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個の窒素含有部分を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のアミン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のエーテル下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のハロゲン下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；少なくとも2個の炭素を有し、および少なくとも1個のニトロニウム下位官能基を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖からなる群より選択され；ならびにR11はOHである。

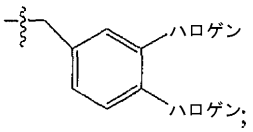
【０２１３】

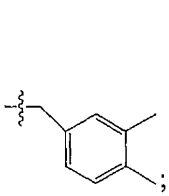
他の好ましい態様では、R1またはR4は、以下からなる群より選択される：ナフタルアラニン；フェノール；1-ナフタレノール；2-ナフタレノール；

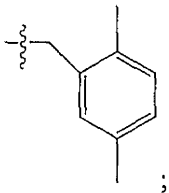

;

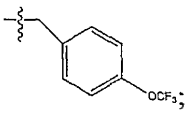

;

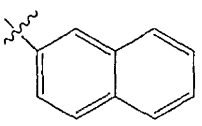

;

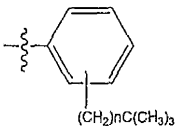


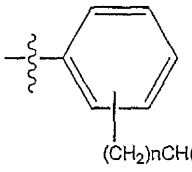

;


;

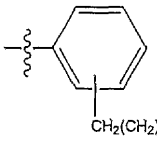



;



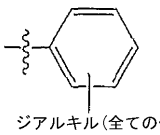


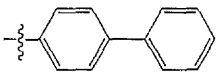
式中、n=0～5;

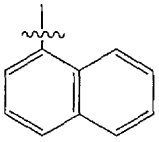


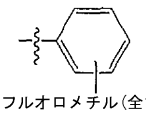
式中、n=0～5;

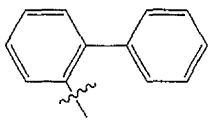
式中、n=0～5;


ジアルキル(全ての位置異性体);


;


;

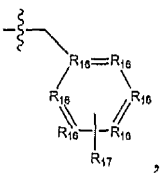

ジフルオロメチル(全ての位置異性体);

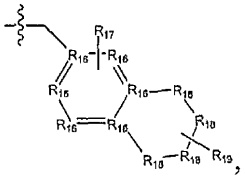

;

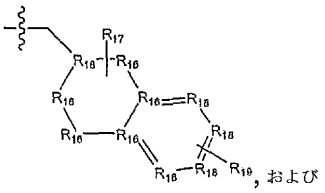
キノリン、および全ての芳香族位置異性体。

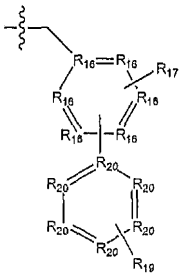
【０２１４】

好ましい態様では、R1またはR4は、以下からなる群より選択される：


,


,


, および



式中、R16は、炭素もしくは窒素であり；R17は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；

および疎水性化学的部分からなる群より選択され；R18は、炭素もしくは窒素であり；R19は、水素；CH_3；少なくとも2個の炭素を有する直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和の脂肪族鎖；ハロゲンを含む化学的部分；硫黄を含む化学的部分；窒素を含む化学的部分；芳香族化学的部分；親水性化学的部分；および疎水性化学的部分からなる群より選択され；ならびにR20は、炭素もしくは窒素である。

【０２１５】

要約すると、多数の化合物が本明細書に記載されている。これらの化合物の任意の1つまたは複数を、本明細書で説明した、細胞死に関連する、さまざまな調節異常障害の治療に使用することができる。上記の化合物は、薬物スクリーニングアッセイ法および他の診断法にも使用することができる。

【０２１６】

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与時の問題

想定されるさまざまな医用薬剤および薬学的組成物の例示的な態様を以下に示す。

【０２１７】

A．医用薬剤の調製

本発明の化合物は、細胞死の調節異常、異常な細胞成長、および過剰増殖に関連するさまざまな状態を治療するための医用薬剤の調製に有用なことが想定される。

【０２１８】

加えて、このような化合物は、化合物の有効性が公知または推定である他の疾患を治療するための医用薬剤の調製にも有用なことが想定される。このような疾患は、神経疾患(例えば、てんかん)、または神経筋障害を含むが、これらに限定されない。本発明の化合物の医用薬剤を調製する方法および手法は当技術分野で周知である。例示的な薬学的製剤および送達経路について以下に説明する。

【０２１９】

当業者であれば、多くの特定の態様を含む本明細書に記載された化合物の任意の1つまたは複数が、標準的な薬学的製造法を応用することで調製されることを理解するであろう。このような医用薬剤は、薬学分野で周知の送達法で対象に送達することができる。

【０２２０】

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態様では、組成物は単独で投与されるが、他のいくつかの態様では、組成物は好ましくは、既に定義された少なくとも1種類の活性成分/薬剤を、固体支持体とともに、または1種類または複数の薬学的に許容可能な担体、および任意で他の治療薬(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられる米国特許出願第10/886,450号、第10/795,535号、第10/634,114号、第10/427,211号、第10/217,878号、第09/767,283号、および第09/700,101号、ならびに米国仮特許出願第60/607,599号および第60/565,788号に記載されたベンゾジアゼピン化合物)とともに含む薬学的製剤中に存在する。個々の担体は、製剤の他の成分と適合し、かつ対象に有害でないという意味において、「許容可能」でなければならない。

【０２２１】

想定される製剤は、経口投与、直腸投与、経鼻投与、局所投与(経皮、口腔、舌下を含む)、膣内投与、非経口投与(皮下、筋肉内、静脈内、および皮内を含む)、ならびに肺内投与に適した製剤を含む。いくつかの態様では、製剤は、利便性を考慮して単位投与剤形で提示され、薬学分野で公知の任意の方法で調製される。このような方法は、1種類または複数の補助成分を構成する担体を活性成分に接触させる段階を含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体もしくは微粉化状の固体担体と、またはこの両方と均一かつ密接に接触させる(例えば混合する)ことで、ならびに必要であれば、続けて生成物を成形することで調製される。

【０２２２】

経口投与に適した本発明の製剤は、好ましくはそれぞれが所定の量の活性成分を；粉末もしくは顆粒として；水性液体もしくは非水性の液体中に溶液もしくは懸濁物として；ま

たは水中油滴型の液体乳濁液もしくは油中水滴型の液体乳濁液として含む、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤などの個別の単位として提示することができる。他の態様では、活性成分は、ボーラス、舐剤、またはペーストなどとして提示される。

【０２２３】

いくつかの態様では、錠剤は少なくとも1種類の活性成分を含み、および任意で1種類もしくは複数の補助剤/担体が、個々の薬剤を圧縮または形成することで作製される。好ましい態様では、圧縮錠剤は、活性成分が粉末または顆粒などの流動状に適切な機械で圧縮され、任意で結合剤(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)、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、グリコール酸ナトリウムデンプン、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性剤、または分散剤と混合することで作製される。成形された錠剤は、不活性な希釈液で湿らせた粉末状の化合物(例えば活性成分)の混合物を適切な機械で成形することで作製される。錠剤は任意で、コーティングしたり刻み目を入れたりすることが可能であり、および含まれる活性成分の遅延性もしくは徐放性の放出を、例えば所望の放出プロファイルを可能とするさまざまな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可能とするように製剤化することができる。錠剤は任意で、胃ではなく腸の一部における放出を可能とするために腸溶コーティングを施して提供される場合がある。

【０２２４】

口からの局所投与に適した製剤は、風味がつけられた基材、通常はショ糖およびアカシアまたはトラガカント中に活性成分を含むロセンジ；活性成分を、ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシアなどの不活性な基材中に含む香錠；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む洗口剤を含む。

【０２２５】

本発明による局所投与用の薬学的組成物は任意で、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾル、またはオイルとして製剤化される。他の態様では、局所投与用製剤は、活性成分を、および任意で1種類もしくは複数の添加剤または希釈剤を含浸させた絆創膏もしくは粘着性絆創膏などのパッチまたは包帯を含む。好ましい態様では、局所投与用製剤は、皮膚または他の患部を介して活性剤の吸収または浸透を促す化合物を含む。このような皮膚浸透促進剤の例には、ジメチルスルフォキシド(DMSO)、および関連類似物などがある。

【０２２６】

望ましい場合、クリーム基材の水相は例えば、少なくとも約30重量%の多水酸基アルコール、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、およびポリエチレングリコールなどの2個または2個以上のヒドロキシル基を有するアルコール、ならびにこれらの混合物を含む。

【０２２７】

いくつかの態様では、本発明の油相の乳濁液は、公知の成分から任意の手順で構成される。この相は典型的には、乳化剤(エマルジェント(emulgent)としても知られる)を含み、いくつかの態様では、この層が、少なくとも1種類の乳化剤と、脂肪もしくはオイルのいずれか、または脂肪とオイルの両方の混合物をさらに含むことが望ましい。

【０２２８】

好ましくは、親水性乳化剤には、安定剤として作用させるために脂溶乳化剤が添加される。いくつかの態様では、オイルと脂肪の両方を含めることも好ましい。以上を総合すると、安定剤を含むか、または含まない乳化剤は、いわゆる乳化ろうとなり、およびオイルおよび/または脂肪を含むろうは、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材となる。

【０２２９】

本発明の製剤化における使用に適したエマルジェントおよび乳濁液安定剤は、Tween 60、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を含む。

【０２３０】
製剤化に適切なオイルまたは脂肪の選択は、所望の特性(例えば、美容上の特性)が達成されることに基づく。というのは、薬学的乳濁液製剤中に使用される可能性の高い大半のオイル中の活性化合物/薬剤の可溶性は極めて低いからである。したがってクリームは好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるために適切な均質性を有する、ベタベタせず、色が付いておらず、かつ洗浄可能な製品とすべきである。ジイソアジピン酸、ステアリン酸イソセチル、ココナツの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-エチルヘキシルなどの、直鎖状または分枝状の鎖で、一塩基性または二塩基性のアルキルエステル、またはCrodamol CAPとして知られる分枝鎖エステルのブレンドを使用することが可能であり、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に依存して単独で、または組み合わせて使用することができる。または白色軟パラフィンおよび/または液体パラフィン、または他の鉱油などの高融点の脂質を使用することができる。

【０２３１】
目への局所投与に適切な製剤は点眼液も含む(活性成分は、適切な担体中に、特に薬剤の水性溶媒中に溶解または懸濁される)。

【０２３２】
経腸投与用の製剤は、例えばカカオバターまたはサリチル酸塩を含む適切な基材を含む坐剤として調製することができる。

【０２３３】
経膣投与に適した製剤は、薬剤に加えて、適切であることが当技術分野で周知の担体を含むペッサリー、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー状の製剤として提示することができる。

【０２３４】
担体が固体である、経鼻投与に適した製剤は、鼻から吸う様式で、すなわち鼻に接した粉末容器から鼻腔を介した速やかな吸入(例えば、強制的な吸入)によって投与される、例えば約20～約500ミクロンの粒子径の粗い粉末を含む。担体が投与用の液体である他の適切な製剤は、経鼻スプレー、ドロップ剤、またはネブライザーによるエアゾルを含むがこれらに限定されず、薬剤の水性もしくは油性の溶液を含む。

【０２３５】
非経口的投与に適切な製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を対象レシピエントの血液と等張とする溶質；ならびに懸濁剤、ならびに濃化剤、および対象化合物を、血液成分または1つまたは複数の器官へ導くように設計されているリポソームや他の微粒子(microparticulate)システムを含む場合のある水性および非水性の滅菌済みの懸濁液を含む場合がある、水性および非水性の等張性の滅菌済み注射溶液を含む。いくつかの態様では、製剤は、単回用量または複数回投与用の密封容器、例えばアンプルおよびバイアル内に収容/製剤化され、ならびに滅菌済みの液体担体、例えば注射の場合であれば水を使用直前に添加するだけでよい凍結乾燥状で保存される場合がある。使用時調製用の注射溶液および懸濁液は、既に述べた種類の滅菌済みの粉末剤、顆粒剤、および錠剤から調製可能である。

【０２３６】
好ましい単位用量製剤は、本明細書で上述した、薬剤の1日用量単位、1日以下の用量、またはその適切なフラクションを含む製剤である。

【０２３７】
具体的に上述した成分に加えて、本発明の製剤は、懸案の製剤のタイプに関する、当技術分野で既存の他の薬剤を含む場合があり、例えば経口投与に適した製剤は、甘味剤、濃化剤、および香料添加剤などの他の薬剤を含む場合があることを理解すべきである。本発明の薬剤、組成物、および方法に、他の適切な組成物および治療法が組み合わされることも意図される。さらに他の製剤は任意で、食品添加物(適切な甘味剤、香味料、着色剤な

ど)、植物栄養素(例えば亜麻油)、ミネラル(例えば、Ca、Fe、Kなど)、ビタミン、および他の許容可能な組成物(例えば共役リノール酸)、増量剤、および安定剤などを含む。

【０２３８】

C. 例示的な投与経路および投与上の問題

例えば、リポソームへの封入、微粒子、マイクロカプセル、受容体によるエンドサイトーシスなどの、さまざまな送達系が知られており、本発明の治療薬(例えば、上記のセクションIIIに記載された例示的な化合物)の投与に使用することができる。送達法は、動脈内経路、筋肉内経路、静脈内経路、鼻腔内経路、および経口経路を含むが、これらに限定されない。特定の態様では、これは本発明の薬学的組成物の、治療が必要とされる領域への局所的投与に望ましい場合があり；これは例えば、手術中における局所注入、注射、またはカテーテルの使用などの非制限的な方法で達成することができる。

【０２３９】

同定された薬剤が、標的細胞の病的な成長、および関連する状態を発現しやすいか、または発現するリスクのある対象または個体に投与可能であることが想定される。薬剤が、マウス、ラット、またはヒト患者などの対象に投与される際、薬剤に薬学的に許容可能な担体を添加して、全身的または局所的に対象に投与することができる。患者が有益に治療されるか否かを判定するためには、患者から組織試料を採取し、薬剤に対する細胞の感受性を調べる。

【０２４０】

治療的量は経験的に決定され、治療対象の病状、治療を受ける対象、ならびに薬剤の有効性および毒性に応じて変動する。動物に送達される場合は、このような方法は、薬剤の有効性をさらに確認するために有用である。動物モデルの一例は、MLR/MpJ-lpr/lpr(「MLR-lpr」)である(Jackson Laboratories, Bal Harbor, Maineから入手可能)。MLR-lprマウスは全身性の自己免疫疾患を発症する。または他の動物モデル、例えばヌードマウスの皮下に約10^5～約10^9個の過増殖性の癌、または本明細書で定義された標的細胞を接種して腫瘍の成長を誘導することで作製することができる。腫瘍が確立したら、本明細書に記載された化合物を例えば、腫瘍周辺へ皮下注射で投与する。腫瘍のサイズの縮小を判定するための腫瘍の測定は、ノギス(venier caliper)を用いて週2回、二次元的に行われる。適切であれば、他の動物モデルを使用することもできる。上記の疾患および状態に用いる、このような動物モデルは当技術分野で周知である。

【０２４１】

いくつかの態様では、治療過程の全体を通しての、1回の投与、連続的、または間欠的なインビボ投与が有効である。投与の最も有効な手段および用量を決定する方法は当業者に周知であり、治療に使用される組成物、治療の目的、治療対象の標的細胞、および治療を受ける対象に応じて変動する。単回または複数回の投与が、施行医によって選択される用量レベルおよびパターンで実施される。

【０２４２】

適切な投与製剤、および薬剤の投与法は、当業者によって容易に決定される。好ましくは、化合物は、約0.01 mg/kg～約200 mg/kgで、より好ましくは約0.1 mg/kg～約100 mg/kgで、さらにより好ましくは約0.5 mg/kg～約50 mg/kgで投与される。本明細書に記載された化合物が別の薬剤(例えば感作剤として)併用される時は、有効量は、薬剤が単独で使用される場合より少ない場合がある。

【０２４３】

薬学的組成物は、経口的に、鼻腔内に、非経口的に、または吸入療法で投与することが可能であり、錠剤、トローチ剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、アンプル剤、坐剤、またはエアロゾルの形状をとることができる。これらは、水性または非水性の希釈剤、シロップ、顆粒、または粉末中における活性成分の懸濁液、溶液、および乳濁液の形状をとる場合もある。本発明の薬剤に加えて、薬学的組成物は、他の薬学的に活性のある化合物、または本発明の複数の化合物を含む場合もある。

【０２４４】

より具体的には、本明細書で活性成分とも呼ばれる本発明の薬剤は治療目的で、経口、直腸内、経鼻、局所(経皮、エアゾル、口腔、および舌下を含むが、これらに限定されない)、膣内、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、および皮内を含むが、これらに限定されない)、ならびに肺内を含むが、これらに限定されない任意の適切な経路で投与することができる。好ましい経路が、レシピエントの状態および年齢、ならびに治療対象疾患に応じて変わることも理解される。

【０２４５】

理想的には、薬剤は、疾患部位で活性化合物のピーク濃度に達するように投与すべきである。これは例えば、任意で生理食塩水に含まれる薬剤の静脈内注射によって、または例えば活性成分を含むタブレット、カプセル、またはシロップとしての経口投与によって達成することができる。

【０２４６】

薬剤の望ましい血液レベルは、疾患組織内における活性成分の治療的量を提供するように持続注入することで維持できる。個々の治療用化合物または薬物が単独で使用される場合に必要とされる量より低い総用量の各成分の抗ウイルス剤を必要とすることで有害作用を低下させる治療的な組み合わせを提供するような、有効な組み合わせの使用が想定される。

【０２４７】

D. 例示的な併用経路および投与上の問題

本発明は、本明細書に記載された化合物と、1種類または複数の追加的な活性薬剤の併用を伴う方法も含む。実際に、本発明の化合物を併用することで、先行技術の治療法および/または薬学的組成物を増強する方法を提供することは、本発明の他の局面である。併用手順では、薬剤を同時に、または連続的に投与することができる。1つの態様では、本明細書に記載された化合物は、他の活性薬剤に先だって投与される。薬学的製剤および投与様式は、本明細書に記載された任意のものでよい。加えて、2種類もしくは2種類以上の併用される化学的薬剤、生物学的薬剤、または放射線を、さまざまな様式、またはさまざまな製剤を使用してそれぞれ投与することができる。

【０２４８】

併用される薬剤は、治療対象の状態のタイプに依存する。例えば、治療対象状態が癌の場合、追加される薬剤は、化学療法剤または放射線とすることができる。治療対象状態が自己免疫疾患の場合、追加される薬剤は、免疫抑制剤または抗炎症剤とすることができる。治療対象状態が慢性炎症の場合、追加される薬剤は、抗炎症剤とすることができる。抗癌剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などの併用される追加的薬剤は、臨床使用に現在使用されている薬剤を含むが、これらに限定されない、当技術分野で周知の任意の薬剤である場合がある。放射線療法の適切なタイプおよび線量の決定も当技術分野の範囲に含まれるか、または比較的に容易に決定可能である。

【０２４９】

異常なアポトーシスが関連する、さまざまな状態の治療は一般に2つの主要な因子：(1)薬物耐性の発現、および(2)公知の治療薬の毒性によって制限される。例えば、ある癌では、化合物および放射線療法に対する耐性が、アポトーシスの阻害と関連することが報告されている。一部の治療薬は、非特異的なリンパ球毒性、腎毒性、および骨髄毒性を含む有害な副作用を有する。

【０２５０】

本明細書に記載された方法は、この2つの問題を解決する。薬物耐性は、治療上の有益性を達成するために高投与量が必要な場合に、本明細書に記載された化合物を公知の薬剤と併用することで克服されることが想定される。本明細書に記載された化合物によって、標的細胞が公知の薬剤に対して(またはこの逆)感作されることで、治療上の有益性の達成に必要なこのような薬剤の量が少量で済むことが想定される。

【０２５１】

請求される化合物の感作機能は、公知の治療薬による毒性作用に関連する問題も解決す

ることが想定される。公知の薬剤に毒性がある場合、あらゆる症例において投与量を制限することが望ましく、特に、そのような症例では薬物耐性によって必要な投与量が高まる。請求される化合物が、公知の薬剤と併用される場合に、必要とされる投与量を減少させ、最終的に有害な作用が減じることが想定される。さらに、請求される化合物は、大用量で有効かつ毒性がないと想定されるので、毒性のある公知の治療薬より比例的に多いこれらの化合物の併用は、毒性作用を最小限に抑えながら所望の効果を達成すると考えられる。

【０２５２】

V. 薬物スクリーニング

本発明の好ましい態様では、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)部分との結合親和性に関してスクリーニングされる。特に好ましい態様では、化合物は、組換え型のOSCPタンパク質に対する結合親和性を測定することで、本発明の方法における使用に関して選択される。薬物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、いくつかの適切なスクリーニングが当技術分野で公知である。いくつかの態様では、結合親和性のスクリーニングは、インビトロ系で実施される。他の態様では、このようなスクリーニングは、インビボ系またはエクスビボ系で実施される。本発明の化合物の投与後のATPの細胞内レベルを定量するいくつかの態様では、対象となる方法の有効性の指標が得られるが、本発明の好ましい態様は、細胞内ATPまたはpHのレベルの定量を必要としない。

【０２５３】

他の態様は、細胞内および/または組織におけるスーパーオキシドのレベル(例えば細胞内レベル)を測定して、本発明の特定の想定された方法および化合物の有効性を測定する段階に関する。この点に関して当業者であれば、細胞および/または組織におけるスーパーオキシドレベルの測定に有用ないくつかのアッセイ法および方法を理解して提供することができるだろう。

【０２５４】

いくつかの態様では、構造ベースの仮想的スクリーニング法が、本発明の化合物とOSCPの結合親和性の推定に想定される。いくつかの好ましい態様では、化合物の構造は、分子モデリングソフトウェア(例えばMacroModel)で推定される。

【０２５５】

OSCPに対する本発明の例示的な化合物の結合速度または親和性の測定が可能な任意の適切なアッセイ法を使用することができる。例には、例示的な化合物を使用する競合結合、表面プラズモン共鳴(SPR)、および放射免疫沈殿アッセイ法(Lowman et al., J. Biol. Chem. 266: 10982 [1991])などがあるが、これらに限定されない。表面プラズモン共鳴法は、表面プラズモンと呼ばれる電磁波を、金属とガラスの界面への、表面プラズモン共鳴角と呼ばれる特定の角度における入射光によって誘導可能な、金、銀、クロム、またはアルミニウムなどの導通性金属の薄層でコーティングされた表面を対象とする。捕捉された巨大分子の結合後の、溶液と金属表面間の界面領域の屈折率の調節は、直接的に測定可能か、または金属表面の下面から反射される光量の変化を引き起こすSPR角の変化を生じる。このような変化は、SPR 装置表面に対する分子結合の質量および他の光学的特性と直接的に関連する場合がある。こうした原理に基づく複数のバイオセンサーシステムが開示されている(例えば、WO 90/05305を参照)。市販のSPRバイオセンサーもいくつか存在する(例えば、BiaCore, Uppsala, Sweden)。

【０２５６】

いくつかの態様では、化合物は、細胞培養物またはインビボ(例えば、非ヒト哺乳動物またはヒト)で、ミトコンドリアATP合成酵素活性を調節する能力に関してスクリーニングされる。細胞増殖アッセイ法(例えば、Promega, Madison, WIおよびStratagene, La Jolla, CAから販売)、および細胞ベースの二量体形成アッセイ法(例えば、Fuh et al., Science, 256: 1677 [1992]；Colosi et al., J. Biol. Chem., 268: 12617 [1993]を参照)を含むが、これらに限定されない、任意の適切なアッセイ法を利用することができる。本発

明とともに利用可能な他のアッセイ法のフォーマットは、細胞内ATPレベル、および細胞内スーパーオキシドレベルを測定するアッセイ法を含むが、これらに限定されない。

【０２５７】

本発明は、望ましい特性(例えば、結合親和性、活性など)を高めるか、または望ましくない特性(例えば、非特異的な反応性、毒性など)を最小化するために、本発明の組成物を修飾したり誘導体化したりする方法も提供する。化学的な誘導体化の原理は詳細に解明されている。いくつかの態様では、反復デザイン(iterative design)および化学的合成法で、親化合物から誘導体化された子化合物のライブラリーが作られる。他の態様では、合理的な設計法で、インシリコにおけるリガンド-受容体相互作用が推定されてモデル化された後に、ルーチンの実験法によって結果の確認が行われる。

【０２５８】

VI．治療的応用

ある態様では、本発明は、以下の段階を含む、細胞死を調節する方法を提供する(例えば治療的応用)：a)以下を提供する段階：i．ミトコンドリアを有する標的細胞；およびii．組成物(例えば、セクションIIIに記載されている例示的な化合物)；ならびにb)細胞死を引き起こす条件で、標的細胞を組成物に曝露させる段階。好ましい態様では、組成物は、標的細胞内におけるスーパーオキシドレベルを高めるか、または細胞ATPレベルを変化させるようにミトコンドリアと結合する。本発明の方法は、特定の標的細胞に制限されない。いくつかの好ましい態様では、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、および顆粒球からなる群より選択される。本発明は、特定の治療的応用に制限されない。本発明の治療的応用の非制限的な例については、以下のサブセクションで説明する。

【０２５９】

A．一般的な治療的応用

特に好ましい態様では、本発明の組成物は、いくつかの状態(例えば、細胞もしくは組織におけるネクローシス過程および/またはアポトーシス過程の調節異常を特徴とする疾患、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など)の任意の1つもしくは複数に罹患する患者に、影響を受けた細胞もしくは組織におけるミトコンドリアATP合成酵素(ミトコンドリアのF_0F_1 ATPアーゼと呼ばれる)複合体の活性を調節する(例えば、阻害するか促進する)ことで治療的な利益を提供すると想定される。他の好ましい態様では、本発明の組成物が、自己免疫/慢性炎症性状態(例えば乾癬)の治療に使用されることが想定される。さらに他の態様では、損なわれた(例えば閉塞した)血管を治療するために、本発明の組成物が狭窄療法と組み合わせて使用されることが想定される。

【０２６０】

特に好ましい態様では、本発明の組成物が、ミトコンドリアATP合成酵素の活性複合体を、このマルチサブユニットのタンパク質複合体の特定のサブユニットに結合することで阻害することが想定される。本発明は、任意の特定の機構に制限されず、投与薬剤の作用に関する任意の理解にも制限されないが、いくつかの態様では、本発明の組成物が、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)部分に結合することが想定されている。同様に、本発明の組成物がOSCPに結合時に、初期の影響が、ミトコンドリアATP合成酵素複合体の全体的な阻害であること、および結合の下流の結果が、ATPまたはpHのレベルの変化、および反応性酸素分子種(例えばO_2-)の産生の変化であることが、さらに想定される。さらに他の好ましい態様では、本発明は、任意の特定の機構にも、投与薬剤の作用に関する任意の理解にも制限されないが、フリーラジカルの発生が最終的に細胞の死滅を招くことが想定される。さらに他の態様では、本発明は、任意の特定の機構にも、投与薬剤の作用に関する任意の理解にも制限されないが、本発明の組成物および方法でミトコンドリアATP合成酵素複合体を阻害することが、細胞増殖の治療的に有用な阻害を提供することが想定される。

【０２６１】

したがって、本発明で実現される好ましい方法が、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)部分との結合を介して、罹患した細胞または組織におけるミトコンドリアATP合成酵素複合体の活性を調節する(例えば、阻害するか促進する)本発明の化合物を提供することで、治療的な利益を患者に提供することが想定される。重要な点は、OSCPそのものには生物学的活性が無いことである。

【０２６２】

したがって広い意味で、本発明の好ましい態様は、細胞もしくは組織におけるネクローシス過程および/またはアポトーシス過程の調節異常を特徴とする多くの疾患、または異常な細胞成長および/または過剰増殖などを特徴とする疾患を、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)成分との結合を含むが、これらに限定されない、同複合体の活性を調節することで治療可能であるという発見に関することが想定される。しかしながら本発明は、本明細書に明示的に記載された組成物および方法の実施に制限されることは意図されない。実際に、当業者であれば、本明細書に特に記載されなかった他のいくつかの化合物が、ミトコンドリアATP合成酵素の活性を調節する、本明細書に開示された方法における使用に適していることを理解するであろう。

【０２６３】

したがって本発明は特に、現時点で当技術分野において周知の、または後に開発された、任意の数の適切な化合物が、任意で本発明の方法に有用であると想定している。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)、バフィロミクシン(bafilomyxcin)、レスベラトロール(resveratrol)、ピセアタンノール(piceatannol)、およびジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)などを含むが、これらに限定されない化合物が、本発明の方法で有用である。しかしながら、本発明は、上述の方法または化合物に制限されることが意図されない。1つの態様では、本発明の方法における潜在的に有用な化合物を、学術文献に適切であるとして記載された化合物から選択することができる(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]を参照)。

【０２６４】

いくつかの態様では、本発明の方法における潜在的に有用な化合物は、米国立癌研究所の癌細胞系(NCI-60)に対して有効性のスクリーニングが行われる(例えば、A. Monks et al., J. Natl. Cancer Inst., 83: 757-766 [1991]；およびK.D. Paull et al., J. Natl. Cancer Inst., 81: 1088-1092 [1989]を参照)。他の適切なスクリーニング(例えば、自己免疫疾患モデルなど)は当技術分野の範囲に含まれる。

【０２６５】

1つの局面では、例示的な化合物または他の適切な化合物の誘導体(例えば、薬学的に許容可能な塩類、類似体、立体異性体など)も、本発明の方法で有用であると想定される。

【０２６６】

他の好ましい態様では、本発明の組成物が、損なわれた(例えば閉鎖した)血管の治療に狭窄療法とともに使用されることが想定される。他の態様では、本発明の組成物が、損なわれた心血管の治療に狭窄療法とともに使用されることが想定される。

【０２６７】

血管の狭窄は、血管(例えば大動脈弁)が狭くなると生じる状態である。例えば大動脈弁の狭窄は、心臓の下方左側の空間(左心室)と、大動脈と呼ばれる主要血管の間の弁が狭くなると発生する心臓の状態である。この狭隘化(例えば狭窄)によって、身体に流れる血管の体積が小さくなる。通常は左室が、酸素を多く含む血液を動脈系に枝分かれした大動脈を通して身体全体に汲み出す。心臓のポンプが動くと、大動脈弁の3枚のフラップすなわち小葉が一方方向に開いて、血液が心室から大動脈中へ流れる。心臓の鼓動の間にフラップが閉じて、緊密な密閉壁となり、血液は弁を通して逆方向に漏れなくなる。仮に大動脈弁が損なわれて狭くなる(狭窄する)と、心臓そのものを含む体内の器官へ至る血流が減少する恐れがある。大動脈弁狭窄患者の長期の経過は、ひとたび症状が発現すると不良となる。心不全の症状を発現した、大動脈弁狭窄が未治療の人々の余命は通常3年未満である

。

【０２６８】

損なわれた弁の治療には、複数のタイプの治療(例えば、バルーン拡張術、切除術、粥腫切除術、またはレーザー治療)が存在する。損なわれた心臓弁の1つのタイプの治療は、血管形成術である。血管形成術では、先端にバルーンのついたチューブすなわちカテーテルが、狭まった動脈または塞がれた動脈内に、これを開くために挿入される。医師は通常、バルーンを複数回、膨らませたりしぼませたりすることで動脈を広げることができる。

【０２６９】

血管形成術または弁拡張術に共通の制限は再狭窄である。再狭窄とは、末梢動脈または冠動脈が、例えばバルーン拡張術、切除術、粥腫切除、または動脈のレーザー治療などによって動脈のステント留置部分を開く処置によって引き起こされた動脈の外傷後に再閉鎖することである。このような血管形成術の手順に関しては、再狭窄は、定義、血管の位置、病変部の長さ、および他のいくつかの形態学的および臨床的な変数に依存して、約20～50%の割合で生じる。再狭窄は、血管形成術の実施によって引き起こされる動脈壁の損傷に対する自然の治癒反応であると考えられている。治癒反応は、損傷部位における血栓機構によって開始される。治癒過程の複雑な過程の最終的な結果は、内膜の過形成、制御不能の遊走、および細胞外マトリックスの産生を伴う内側の平滑筋細胞の増殖の場合があり、最終的に動脈が再び狭窄するか閉鎖する。

【０２７０】

再狭窄を防ぐ試みでは、金属製の血管内ステントが、冠血管または末梢血管に永久的に移植される。ステントは典型的には、カテーテルによって、膨張して動脈壁の疾患部分と接触することで、管腔に機械的な支持を提供する血管腔に挿入される。しかしながら、それでも再狭窄が、このようなステントの留置場所で生じる場合があることがわかっている。ステントそのものが望ましくない局所的な血栓症を引き起こす場合もある。血栓症の問題を解決するために、ステント手術を受ける人は、抗凝固薬および抗血小板薬による広範囲に及ぶ全身治療も受ける。

【０２７１】

再狭窄の問題を解決するために、内皮細胞が播種されたステントを提供することが提案されている(Dichek, D. A. et al; Circulation 1989; 80: 1347-1353)。この実験では、細菌のβ-ガラクトシダーゼか、またはヒト組織型プラスミノーゲンアクチベーターのいずれかについてレトロウイルスによる遺伝子導入が行われたヒツジ内皮細胞を、ステンレス鋼のステント上に播種し、ステントが覆われるまで成長させた。したがって、このような細胞が血管壁へ送達されると、そこで治療用タンパク質が提供されることになる。ステントを使用して治療用物質を血管壁に提供する他の方法も提案されている(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられる国際特許出願WO 91/12779およびWO 90/13332を参照)。これらの出願では、抗血小板剤、抗凝固剤、抗菌剤、抗炎症剤、代謝拮抗剤、および他の薬物がステント内に供給されることで、再狭窄の発生率を下げることが示唆されている。さらに、酸化窒素放出剤などの他の血管作動性薬剤(vasoreactive agent)を使用することもできる。

【０２７２】

再狭窄の他の原因は、処置組織の過剰な増殖である。好ましい態様では、本発明の抗増殖特性は再狭窄を抑制することが想定される。薬物溶出ステントは、当技術分野で周知である(例えば、それぞれが参照により本明細書に組み入れられる米国特許第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)。好ましい態様では、本発明の組成物は、損なわれた(例えば閉鎖した)血管の治療時に薬物溶出ステントから溶出される。他の態様では、本発明の組成物は、損なわれた心血管の治療時に薬物溶出ステントから溶出される。

【０２７３】

他の応用では、本発明の組成物および化合物は、抗老化(例えば延命)剤として使用される(例えば、参照により全体が本明細書に組み入れられるHowitz, KT (2003) Nature 425:

191-196を参照)。

【０２７４】

薬学的化合物および製剤の調製に関する当業者であれば、本明細書に記載された方法に使用する最適な化合物を選択する際に、適切性に関する問題に、特定の化合物の毒性、安全性、有効性、入手可能性、およびコストが含まれるが、これらに限定されないことを理解するであろう。

【０２７５】

B. 自己免疫疾患および慢性炎症性疾患に対する治療的応用

自己免疫疾患および慢性炎症性疾患は、細胞増殖の調節、および/または細胞のアポトーシスの調節の機能不全によって生じることがある。ミトコンドリアは、細胞のアポトーシスの制御および実行に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し、アポトーシス促進性粒子(proapoptotic particle)の調節に機能する孔である。一過性のMPTPの開口は、ミトコンドリアの膜間腔からのシトクロムcおよびアポトーシス誘導因子の放出を生じて、細胞のアポトーシスを招く。

【０２７６】

オリゴマイシン感受性付与タンパク質(OSCP)は、F_0F_1ミトコンドリアATP合成酵素/ATPアーゼのサブユニットであり、ミトコンドリア膜中の同酵素のF_0セクター内外のプロトン勾配の共役に機能する。好ましい態様では、本発明の化合物がOSCPに結合して、スーパーオキシドおよびシトクロムcのレベルを高め、細胞のアポトーシスを増加させ、ならびに細胞増殖を阻害することが想定される。アデニンヌクレオチド輸送体(ANT)は、ミトコンドリア内膜に存在する30 kDaのタンパク質であり、ミトコンドリア膜透過性遷移孔(MPTP)の中心的存在である。チオール酸化剤またはアルキル化剤は、ANTのマトリックス側で3つの対を形成していないシステインの1つまたは複数を修飾することで作用する、MPTPの強力な活性化因子である。4-(N-(S-グルタチオニルアセチル)アミノ)フェニルアルゼノオキシドはANTを阻害する。

【０２７７】

C. 表皮過形成の治療

厚くなった表皮の分断と関連する、表皮が有意に厚くなる表皮過形成(例えば、過剰な角質細胞の増殖)は乾癬(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるKrueger GC, et al., (1984) J. Am. Acad. Dermatol. 11: 937-947；Fry L. (1988), Brit. J. Dermatol. 119: 445-461を参照)などの疾患の特徴であり、生理学的条件(例えば創傷治癒中)でも生じる。

【０２７８】

全トランス型レチノイン酸(RA)、またはこの前駆体である全トランス型レチノール(ROL)による皮膚の局所治療も、表皮の過形成を生じる(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるVarani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol, 117: 1335-1341を参照)。基礎となる病因は異なるものの、このような過形成の全てにおいて、増殖性角質細胞における表皮成長因子(EGF)受容体の活性化が共通して起こる(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられる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)。表皮の正常な成長は、過形成の成長のようにEGF受容体の機能に依存しないようである(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるVarani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol 117: 1335-1341；Varani J, et al., (1998) Pathobiology 66: 253-259を参照)。同様に、損なわれていない皮膚の真皮の機能は、EGF受容体の機能に依存しない(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるVarani J, et al., (2001) J. Invest. Dermatol 117: 1335-1341を参照)。

【０２７９】

過形成性の上皮の成長の調節にEGF受容体が中心的な役割を果たすことから、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、同受容体の下流に関与する一連のシグナル伝達分子は、角質細胞の成長を妨げることのできる追加的な点となる。分裂促進物質活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)カスケードは、EGF受容体によって活性化される(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるMarques, S. A., et al., (2002) J Pharmacol Exp Ther 300, 1026-1035を参照)。過増殖性の表皮では、細胞外シグナルによって調節されるキナーゼ1/2(Erk 1/2)が基底層および基底上の角質細胞で活性化され、表皮の過剰増殖に寄与するが、正常な表皮ではこれは見られない(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるHaase, I., et al., (2001) J Clin Invest 108, 527-536; Takahashi, H., et al., (2002) J Dermatol Sci 30, 94-99を参照)。培養モデルでは、EGF受容体を介する角質細胞成長の調節は、MAPK活性の亢進につながる。角質細胞では、成長因子によって促進されるMAPK活性は、インテグリンの結合にも依存し、およびインテグリンに結合する細胞外マトリックス分子は、独立にMAPKを活性化して角質細胞の増殖を高めることができる(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるHaase, I., et al., (2001) J Clin Invest 108, 527-536を参照)。線維芽細胞を含む他の皮膚細胞の増殖は、Erk 1/2活性にそれほど依存しないので、Erkの阻害は、表皮過形成に対する潜在的な有用性に関してリード化合物を評価する際の潜在的に有用な特徴となる。

【０２８０】

好ましい態様では、本発明の化合物が、表皮過形成の治療に有用であることが想定される。

【０２８１】

好ましい態様では、本発明の化合物が、乾癬の治療に有用であることが想定される。乾癬は、一般的かつ慢性の表皮の過形成である。プラーク乾癬は、最も一般的なタイプの乾癬であり、銀色の鱗屑で覆われた赤色の皮膚、および炎症を特徴とする。かゆみや焦燥感を生じる円形～楕円形の赤色のプラークのパッチは、典型的なプラーク乾癬である。パッチは通常、腕、脚、胴体、または頭皮に見られるが、皮膚の任意の部分に見られることもある。最も典型的な領域は膝と肘である。乾癬は、接触伝染性ではなく、遺伝する場合がある。喫煙、日光曝露、アルコール依存症、およびHIV感染などの環境因子は、乾癬が生じる頻度、および紅斑が持続する期間に影響する恐れがある。

【０２８２】

乾癬の治療は、局所ステロイド、コールタール、角質溶解薬、ビタミンD-3類似体、および局所レチノイドを含む。局所ステロイドは、プラーク形成の減少に使用される薬剤である。局所ステロイド剤は抗炎症作用を有し、著明かつ多様な代謝活性を引き起こす場合がある。加えて局所ステロイド剤は、さまざまな刺激に対する身体の免疫応答を修飾する。局所ステロイドの例には、トリアムシノロンアセトニド(Artistocort, Kenalog)の0.1%クリーム、およびジプロピオン酸ベタメタゾン(Diprolene, Diprosone)の0.05%クリームなどがあるが、これらに限定されない。コールタールは、広範囲の関与部位に使用されるシャンプーまたはローションとして小売店を通して入手可能な安価な治療である。コールタールは特に、毛の生えている部位に有用である。コールタールの1例は、コールタール2～10%(DHS Tar, Doctar, Theraplex T)鎮痒薬である。角質溶解剤は、鱗屑を除去して皮膚を滑らかにするために、および角質増殖を治療するために使用される。角質溶解剤の1例は、アントラリン0.1～1%(Drithocreme, Anthra-Derm)である。ビタミンD-3類似体は、従来の治療法に耐性を示す病変を有する患者、または顔面や、皮膚が薄くなることが美容上の問題を生じる恐れのある露出部位に病変を有する患者に使用される。ビタミンD-3類似体の1例は、カルシポトリエン(calcipotriene)(Dovonex)である。局所レチノイドは、濾胞性上皮細胞の粘着性を低下させ、分裂活性を刺激することで、濾胞性上皮細胞のターンオーバーを高める薬剤である。局所レチノイドの例には、トレチノイン(Retin-A, Avita)、およびタザロテン(tazarotene)(Tazorac)などがあるが、これらに限定されない。

【０２８３】

米国民の約1～2%、すなわち約550万人がプラーク乾癬を抱えている。プラーク乾癬を抱

える人々の最大30%は乾癬性関節炎も有する。乾癬性関節炎を有する人は、関節に炎症を有し、および他の関節炎症状を有する場合がある。ときにプラーク乾癬が、膿疱性乾癬や紅皮症乾癬などの、より重度の疾患に進行する場合がある。膿疱性乾癬では、皮膚の発赤領域は、膿汁を含む水疱を含む。紅皮症乾癬では、広範囲に及ぶ発赤、および鱗状の皮膚が典型的であり、かゆみと焦燥感を伴うことがある。本発明は、滴状乾癬、爪の乾癬、インバース乾癬(inverse psoriasis)、および頭皮乾癬を含むが、これらに限定されない他のタイプの乾癬の治療に有用である。

【０２８４】

VII. ATPアーゼ阻害剤と、治療用阻害剤の同定法

本発明は、F_1F_0-ATPアーゼを標的とすることが想定される化合物を提供する。加えて本発明は、自己免疫疾患の治療としてF_1F_0-ATPアーゼを標的とすることが想定される化合物、特に毒性の低い化合物を提供する。本発明はさらに、F_1F_0-ATPアーゼを標的とすることが想定される化合物の同定法を提供する。加えて本発明は、F_1F_0-ATPアーゼを標的とすることが想定される化合物の治療的応用を提供する。

【０２８５】

真核細胞の大半のATPは、ミトコンドリアのF_1F_0-ATPアーゼによって合成される(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるC.T. Gregory et al., J. Immunol., 139: 313-318 [1987]；J.P. Portanova et al., Mol. Immunol., 32: 117-135 [1987]；M.J. Shlomchik et al., Nat. Rev. Immunol., 1: 147-153 [2001]を参照)。F_1F_0-ATPアーゼは、ATPを合成および加水分解するが、通常の生理的条件ではF_1F_0-ATPアーゼはATPの合成のみに関与する(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるNagyvary J, et al., Biochem. Educ. 1999；27: 193-99を参照)。ミトコンドリアのF_1F_0-ATPアーゼは、F_0、F_1、および末端の固定子の3つの主要ドメインから構成される。F_1は、触媒部位を含む酵素の一部であり、マトリックス中に位置する(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるBoyer, PD, Annu Rev Biochem. 1997；66: 717-49を参照)。このドメインは高度に保存されており、サブユニットの構成は$\alpha_3\beta_3\gamma\delta\varepsilon$である。ウシの$F_1$のランドマークX線構造から、$\alpha_3\beta_3$が、γサブユニットが中心に据えられた六角形の円柱部を形成することがわかっている。F_0は、ミトコンドリア内膜の内部に位置し、プロトンチャネルを含む。膜間腔からマトリックス内へのプロトンの移動は、ATP合成を駆動するためのエネルギーをもたらす。末端の固定子は、F_0とF_1を物理的および機能的に関連づける複数のタンパク質から構成される。固定子は、F_0から、ATP合成を調節する触媒ドメインへ構造変化を伝える(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるCross RL, Biochim Biophys Acta 2000; 1458: 270-75を参照)。

【０２８６】

ミトコンドリアのF_1F_0-ATPアーゼの阻害剤は、F_1F_0-ATPアーゼの機械的側面の研究に非常に有用なツールである(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるJames AM, et al., J Biomed Sci 2002; 9: 475-87を参照)。F_1F_0-ATPアーゼの阻害剤は細胞毒性を示すことがあるので、癌および他の過増殖性疾患の薬物として探索が行われている。マクロライド(例えば、オリゴマイシンやアポトリジン)は、F_1F_0-ATPアーゼの非競合的阻害剤である(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるSalomon AR, et al., PNAS 2000; 97: 14766-71；Salomon AR, et al., Chem Biol 2001; 8: 71-80を参照)。マクロライドはF_0に結合して、チャネルを介するプロトン流を阻害してF_1F_0-ATPアーゼを阻害する。マクロライドは強力であり(例えば、オリゴマイシンのIC_{50}は10 nM)、[ATP]の大きな低下を引き起こす。したがってマクロライドは、容認しがたいほど低い治療係数を有し、毒性が極めて高い(例えば、齧歯類におけるオリゴマイシンのLD_{50}は1日2回の投与で0.5 mg/kg)(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるKramar R, et al., Agents & Actions 1984, 15: 660-63を参照)。F_1F_0-ATPアーゼの阻害剤が、本発明の化合物を含むことが想定される。

【０２８７】

活発に呼吸している(ステート3の呼吸として知られる)細胞では、F_1F_0-ATPアーゼを阻

害すると、呼吸がブロックされ、ミトコンドリアを休止期に導く(ステート4として知られる)。ステート4ではMRCはステート3に対して還元される。これは複合体IIIにおけるO_2のO_2^-への還元を促す(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるN. Zamzami et al., J. Exp. Med., 181: 1661-1672 [1995]を参照)。例えば、細胞をオリゴマイシンか、想定される本発明の化合物のいずれかで処理すると、複合体Vの阻害の結果として細胞内O_2^-が上昇する。オリゴマイシンの場合、細胞にATPを添加すると細胞死が妨げられるが、抗酸化剤は細胞死を妨げないので、細胞死がATPの低下に起因することがわかる(例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるZhang JG, et al., Arch Biochem Biophys 2001; 393: 87-96；McConkey DJ, et al., The ATP switch in apoptosis. In: Nieminen La, ed. Mitochondria in pathogenesis. New York: Plenum, 2001 : 265-77を参照)。本発明の化合物によって誘導される細胞死は、抗酸化剤によってブロックされ、細胞へのATPの添加によって影響を受けないことが想定されることから、本発明の化合物が、ROS依存性の細胞死反応に関与することがわかる(例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるN.B. Blatt, et al., J. Clin. Invest., 2002, 110, 1123を参照)。したがって、F_1F_0-ATPアーゼの阻害剤は毒性を有するか(例えばオリゴマイシン)、または想定されるように治療に有効である(例えば本発明の化合物)かのいずれかである。

【０２８８】

本発明は、毒性のあるF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤を、治療に有効なF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤と区別する方法を提供する。効力のあるF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤(例えば本発明の化合物)は、新しい阻害様式を示す。具体的には、有益な特性を有するF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤(例えば本発明の化合物)が、高基質濃度では酵素-基質複合体のみと結合し、k_{cat}/K_m比を変化させない不競合的な阻害剤であることが想定される。この知見は、効力を有するF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤を同定する際、および毒性化合物と区別する際の基礎となる。

【０２８９】

本発明は、自己免疫疾患の治療としてF_1F_0-ATPアーゼを標的とすることが想定される化合物を提供する。特に本発明は、F_1F_0-ATPアーゼを標的とするがk_{cat}/K_m比を変化させない化合物の同定法を提供する。加えて本発明は、F_1F_0-ATPアーゼを標的とする化合物の治療的応用を提供する。

【０２９０】

A. ATPアーゼを阻害する化合物

本発明は、F_1F_0-ATPアーゼを阻害することが想定される化合物を提供する。いくつかの態様では、このような化合物は、遊離のF_1F_0-ATPアーゼには結合しないが、F_1F_0-ATPアーゼ-基質複合体には結合することが想定される。このような化合物は、高基質濃度で最大活性を示し、および低基質濃度で最小活性(例えばF_1F_0-ATPアーゼ阻害活性)を示すことが想定される。好ましい態様では、このような化合物がF_1F_0-ATPアーゼのk_{cat}/K_m比を変化させないことが想定される。本発明のF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤の特性が、実際に毒性を有し、かつ致死的に作用するF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤であるオリゴマイシンとは対照的であることが想定される。オリゴマイシンは、遊離のF_1F_0-ATPアーゼと、F_1F_0-ATPアーゼ-基質複合体の両方と結合し、かつk_{cat}/K_m比を変化させる非競合的な阻害剤である。

【０２９１】

F_1F_0-ATPアーゼを阻害するがk_{cat}/K_m比を変化させない本発明の化合物が、いくつかの態様では、本明細書に記載された構造を有することが想定される。しかしながら、本発明の方法によって治療用阻害剤であると同定される他の構造の化合物も本発明に含まれる。

【０２９２】

B. ATPアーゼ阻害剤の同定

本発明は、自己免疫疾患の治療に有用な化合物の同定法(例えばスクリーニング)を提供する。本発明は、特定のタイプの化合物に制限されない。好ましい態様では、本発明の化合物は、薬学的組成物、小分子、抗体、高分子、合成分子、合成ポリペプチド、合成ポリヌクレオチド、合成核酸、アプタマー、ポリペプチド、核酸、およびポリヌクレオチドを含むが、これらに限定されない。本発明は、自己免疫疾患の治療に有用な化合物の特定の

同定法に制限されない。好ましい態様では、自己免疫疾患の治療に有用な化合物は、F_1F_0-ATPアーゼを阻害する能力を有するが、k_{cat}/K_m比を変化させないものとして同定される。

【０２９３】

C. F_1F_0-ATPアーゼ阻害剤による治療的応用

本発明は、疾患(例えば、神経変性疾患、アルツハイマー病、虚血・再潅流傷害、神経支配障害(neuromotor disorder)、非ホジキンリンパ腫、リンパ性白血病、皮膚のT細胞白血病、自己免疫疾患、癌、固形腫瘍、リンパ腫、および白血病)を治療する方法を提供する。本発明は、特定の形式の治療に制限されない。好ましい態様では、治療は、症状の寛解、症状の予防、障害の予防、および障害の寛解を含むがこれらに限らない。本発明は、インビボ、インビトロ、および/またはエクスビボの条件で実施可能な、自己免疫疾患の治療法を提供する。

【０２９４】

いくつかの態様では、本発明は、標的細胞を阻害することで自己免疫疾患を治療する。本発明は、特定の形式の細胞阻害に制限されない。好ましい態様では、細胞の阻害は、細胞成長の阻止、細胞増殖の阻止、および細胞死を含むがこれらに限らない。好ましい態様では、標的細胞の阻害は、F_1F_0-ATPアーゼを阻害することが想定される化合物を標的細胞に接触させることで達成される。他の態様では、標的細胞の阻害は、F_1F_0-ATPアーゼを阻害することが想定される化合物によってF_1F_0-ATPアーゼを標的とすることで達成される。本発明は、特定のF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤に制限されない。好ましい態様では、F_1F_0-ATPアーゼ阻害剤は、F_1F_0-ATPアーゼを阻害する能力を有する一方で、k_{cat}/K_m比を変化させないことが想定される。

【０２９５】

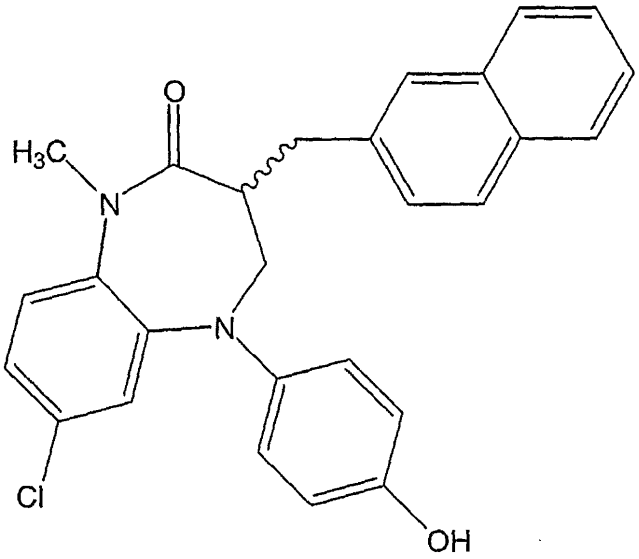
本発明はさらに、治療を必要とする対象における標的細胞の病変を選択的に阻害する方法を提供する。本発明は、標的細胞の病変の特定の阻害法に制限されない。好ましい態様では、標的細胞の病変が、有効量の本発明の化合物の投与によって阻害されることが想定される。本発明は、特定の化合物に制限されない。好ましい態様では、このような化合物はF_1F_0-ATPアーゼ阻害剤であることが想定される。他の好ましい態様では、このような化合物は、F_1F_0-ATPアーゼを阻害するが、k_{cat}/K_m比を変化させないことが想定される。

【０２９６】

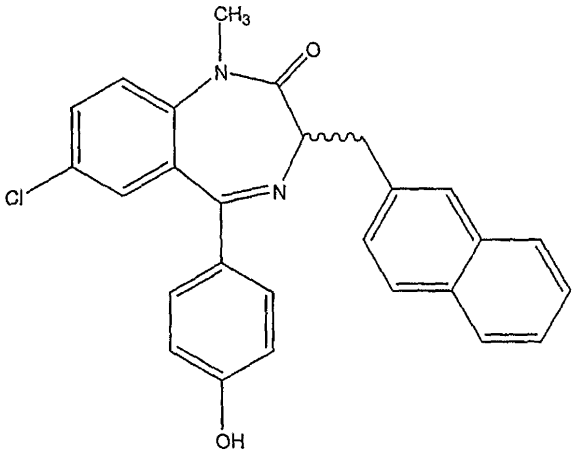
実施例

実施例1. 細胞死の検出

ラモス(Ramos)細胞を以下の化合物に曝露させた：



(GD-423) および



(Bz-423)

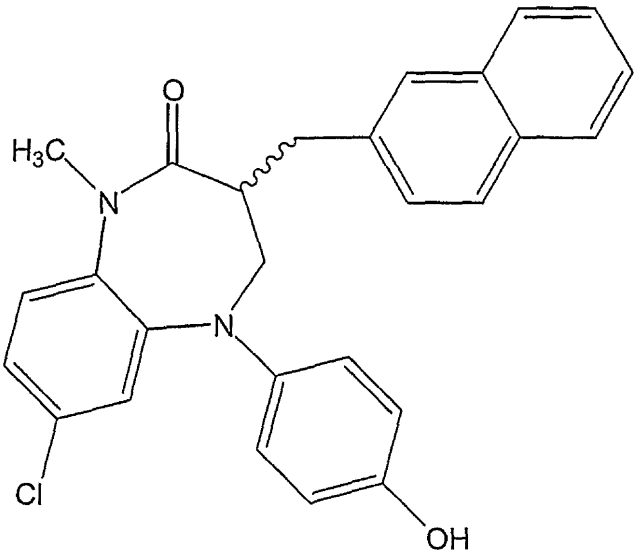
。

【０２９７】

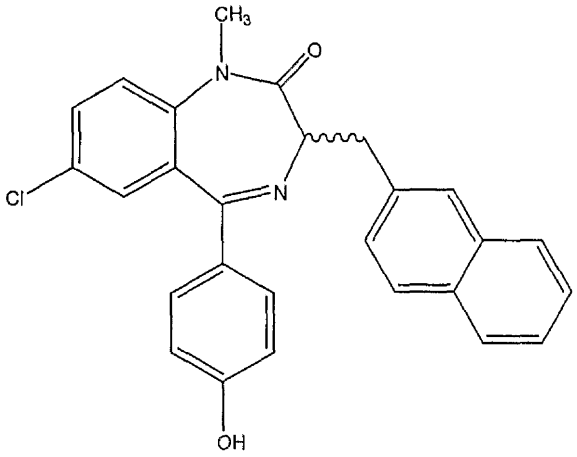
各化合物はラモス細胞の細胞死を、24時間の時点で2% FBSで引き起こした(図1参照)。細胞の生存率を、ヨウ化プロピジウム(PI、１μg/mL)による染色によって評価した。

【０２９８】

ラモス細胞を以下の化合物に曝露させた：



(GD-423) および



(Bz-423)

。

【０２９９】

各化合物はラモス細胞の細胞死を、1時間の時点で2% FBSで引き起こした(図2参照)。O_2^-を検出するために、細胞をジヒドロエチジウム(DHE)とインキュベートした。

【０３００】

本明細書で言及された全ての出版物および特許は、参照により本明細書に組み入れられる。本発明を、特定の好ましい態様との関連において説明したが、請求される発明が、このような特定の態様に過度に制限されるべきではないと理解されたい。実際に、関連分野の当業者には明らかな本発明を実施するための、記載された様式のさまざまな変更は、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

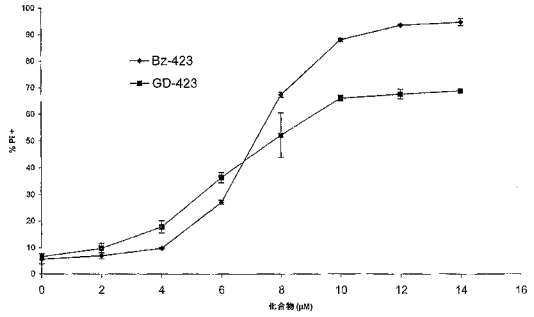
【図面の簡単な説明】

【０３０１】

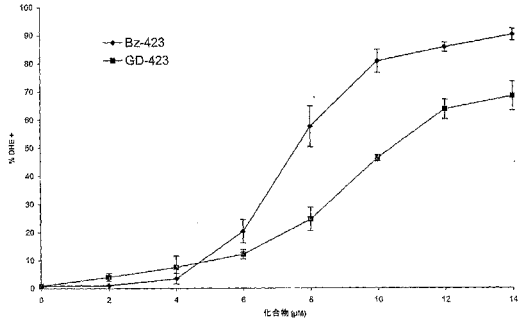
【図１】GD-423が細胞死を引き起こすことを示すデータを示す。

【図２】GD-423が細胞死を引き起こすことを示すデータを示す。

【図１】



【図２】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/00442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: A61K 31/55(2006.01);A61K 9/48(2006.01);A61K 9/20(2006.01)

USPC: 514/212.07,212.08,252.12,253.05,253.06;544/358,363;424/451,464
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/212.07,212.08,252.12,253.05,253.06; 544/358,363; 424/451,464

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 349 949 (FUJISAWA PHARM. CO. LTD.) 01 October 1990 (10.01.1990), page 2, lines 5-50 and page 9, lines 20-45.	1-45
Y	WO 99/29347 (LABORATOIRES UPSA) 17 June 1999 (17.06.1999), abstract and page 4, lines 5-15.	1-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 April 2006 (12.04.2006)

Date of mailing of the international search report
12 MAY 2006

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Devesh Khare
Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/00442

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAS online, EAST. Search terms used: benzodiazepine derivatives and treatment of autoimmune, cell death, inflammations and hyperproliferation.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ　29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
		Ａ６１Ｐ	29/00	

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

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC56 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB26