

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-504171

(P2007-504171A)

(43) 公表日 平成19年3月1日(2007.3.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 403/06 (2006.01)	C O 7 D 403/06 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C O 6 5
C07D 409/06 (2006.01)	C O 7 D 409/06	4 C O 8 6
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 I O 4 Z	
A61K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-524953 (P2006-524953)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月30日 (2004. 8. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年4月26日 (2006. 4. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/028270
 (87) 国際公開番号 W02005/077344
 (87) 国際公開日 平成17年8月25日 (2005. 8. 25)
 (31) 優先権主張番号 60/498, 882
 (32) 優先日 平成15年8月29日 (2003. 8. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

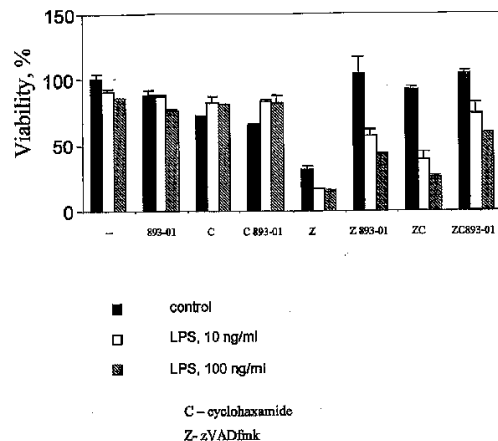
(71) 出願人 504412945
 ザ ブライハム アンド ウイメンズ ホ
 スピタル, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 1 5 ポストン, フランシス ストリ
 ート 7 5
 (71) 出願人 592257310
 プレジデント・アンド・フェロウズ・オブ
 ・ハーバード・カレッジ
 アメリカ合衆国 O 2 1 3 8 マサチューセツ
 ツ州ケンブリッジ、クウィンシー・ストリ
 ート 1 7
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞壊死インヒビター

(57) 【要約】

本発明は、化合物および薬学的調製物、ならびに細胞死と関連する外傷、虚血、発作および変性疾患を予防または処置する治療におけるそれらの使用に関する。本発明の方法および組成物は、特に細胞壊死と関連する神経系疾患の処置に有用である。具体的な壊死細胞疾患としては、外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、およびH I V関連痴呆が挙げられる。

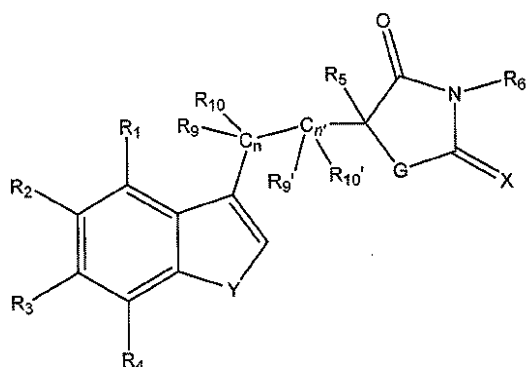


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式の化合物：

【化 1】



10

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

X は、O を表し；

Y は、S を表し；

G は、O または NR_7 を表し；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_4 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立して H または低級アルキルを表し； R_8 は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_9 、 R_{10} 、 $\text{R}_{9'}$ 、 $\text{R}_{10'}$ は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは $\text{C}_{n'}$ を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物。

20

30

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的調製物。

【請求項 3】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される、請求項 2 に記載の薬学的調製物。

【請求項 4】

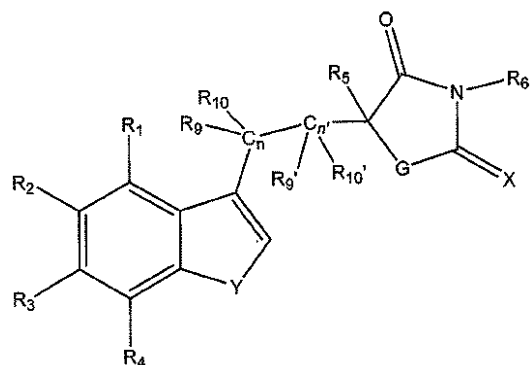
請求項 2 に記載の薬学的調製物であって、前記薬学的に受容可能なキャリアが、糖、デンプン、セルロース、粉末化トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤、オイル、グリコール、ポリオール、エステル、寒天、緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張生理食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、pH 緩衝溶液、ポリエステル、ポリアンヒドリドおよびポリカーボネートから選択される、調製物。

40

【請求項 5】

壊死細胞疾患を有する被験体に下式の化合物：

【化 2】



10

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

Xは、Oを表し；

Yは、Sを表し；

Gは、OまたはNR₇を表し；

R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

20

R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、低級アルキル置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；

nおよびn'は、0～5の整数である、化合物

30

を投与する工程を包含する、壊死細胞疾患を処置する方法であって、ここで該化合物を、壊死細胞疾患を処置するために有効な量投与する、方法。

【請求項 6】

前記壊死細胞疾患が外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、および敗血症からなる群より選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記壊死細胞疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、およびHIV関連痴呆から選択される神経変性疾患である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記化合物が経口経路、非経口経路、局所経路、眼経路、経皮経路および鼻経路から選択される経路で投与される、請求項 5 に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記化合物が、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射または硬膜外注射により投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアとの組合わせで投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化合物が、別の化合物との組合わせで投与される、請求項 5 に記載の方法。

50

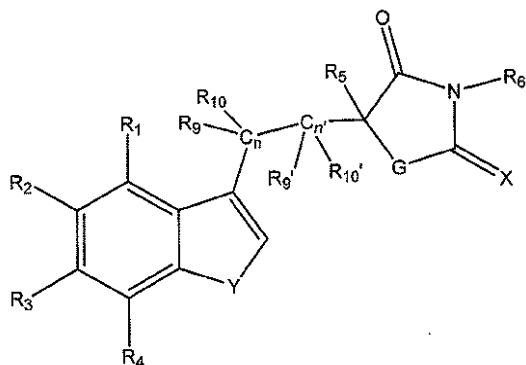
【請求項 1 2】

前記化合物が、アポトーシスインヒビター、PARPインヒビター、Srcインヒビター、発作を処置する物質、心臓血管系障害を処置する物質および抗菌剤からなる一覽より選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

下式の化合物：

【化 3】



10

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

20

X は、O を表し；

Y は、NR₈ を表し；

G は、O または NR₇ を表し；

R₁、R₂、および R₃ は、独立して H、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₄ は、独立して H、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

30

R₅、R₆、および R₇ は、独立して H または低級アルキルを表し；

R₈ は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的調製物。

【請求項 1 5】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される、請求項 1 4 に記載の薬学的調製物。

40

【請求項 1 6】

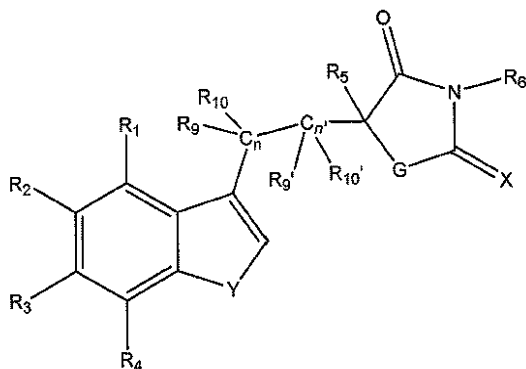
請求項 1 4 に記載の薬学的調製物であって、前記薬学的に受容可能なキャリアが、糖、デンプン、セルロース、粉末化トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤、オイル、グリコール、ポリオール、エステル、寒天、緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、pH 緩衝溶液、ポリエステル、ポリアンヒドリドおよびポリカーボネートから選択される、調製物。

【請求項 1 7】

壊死細胞疾患を有する被験体に下式の化合物：

50

【化 4】



10

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって、ここで

X は、O を表し；

Y は、NR₈ を表し；

G は、O または NR₇ を表し；

R₁、R₂、および R₃ は、独立して H、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

20

R₄ は、独立して H、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

R₅、R₆、および R₇ は、独立して H または低級アルキルを表し；

R₈ は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに

30

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物

を投与する工程を包含する、壊死細胞疾患を処置する方法であって、ここで該化合物を、壊死細胞疾患を処置するために有効な量投与する、方法。

【請求項 18】

前記壊死細胞疾患が外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、および敗血症からなる群より選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記壊死細胞疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、および HIV 関連痴呆から選択される神経変性疾患である、請求項 17 に記載の方法。

40

【請求項 20】

前記化合物が経口、非経口、局所、眼、経皮および鼻から選択される経路で投与される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記化合物が、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射により投与される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】

前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアとの組合わせで投与される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 23】

50

前記化合物が、別の化合物との組合せで投与される、請求項 17 に記載の方法。

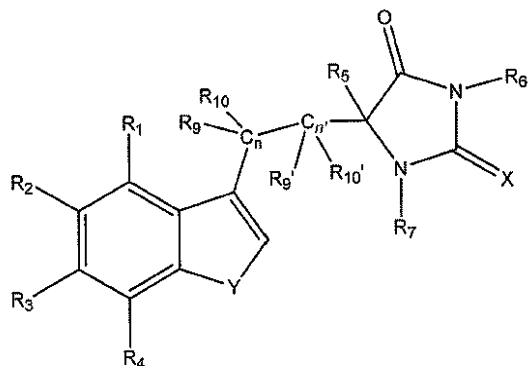
【請求項 24】

前記化合物が、アポトーシスインヒビター、PARP インヒビター、Src インヒビター、発作を処置する物質、心臓血管系障害を処置する物質および抗菌剤からなる一覽より選択される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

下式の化合物：

【化 5】



10

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

20

X は、O を表し；

Y は、NH を表し；

R₁、R₂、および R₃ は、独立して H、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₄ は、独立して H、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

30

R₅、R₆、および R₇ は、独立して H または低級アルキルを表すが、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、および R₇ が H の場合、R₆ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび t-ブチルではあり得ないことを除き；

R₈ は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R_{9'}、R_{10'} は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_{n'} を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物。

【請求項 26】

40

R₄ が、ハロゲン、好ましくは Cl または F を表す、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R₄ が、メチルまたはメトキシを表す、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

R₆ が、メチル基を表す、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 29】

R₄ が、Cl を表す、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 30】

R₄ が、メチルを表す、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 31】

50

R₄ が、メトキシを表す、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 32】

請求項 25 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的調製物。

【請求項 33】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される、請求項 32 に記載の薬学的調製物。

【請求項 34】

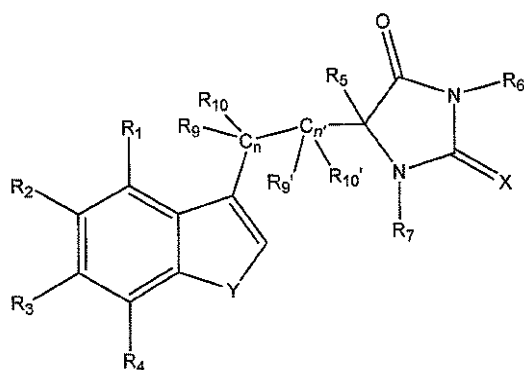
請求項 32 に記載の薬学的調製物であって、前記薬学的に受容可能なキャリアが、糖、デンプン、セルロース、粉末化トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤、オイル、グリコール、ポリオール、エステル、寒天、緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、pH 緩衝溶液、ポリエステル、ポリアンヒドリドおよびポリカーボネートから選択される、調製物。

10

【請求項 35】

壊死細胞疾患を有する被験体に下式の化合物：

【化 6】



20

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

X は、O を表し；

Y は、NH を表し；

R₁、R₂、および R₃ は、独立して H、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₄ は、独立して H、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

R₅、R₆、および R₇ は、独立して H または低級アルキルを表すが、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、および R₇ が H の場合、R₆ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび t-ブチルではあり得ないことを除き；

R₈ は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R_{9'}、R_{10'} は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_{n'} を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物

を投与する工程を包含する、壊死細胞疾患を処置する方法であって、ここで該化合物を、壊死細胞疾患を処置するために有効な量投与する、方法。

30

40

【請求項 36】

50

R₄ が、ハロゲン、好ましくは Cl または F を表す、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

R₄ が、メチルまたはメトキシを表す、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 38】

R₆ が、メチル基を表す、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 39】

R₄ が、Cl を表す、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

R₄ が、メチルを表す、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

R₄ が、メトキシを表す、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 42】

前記壊死細胞疾患が外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、および敗血症からなる群より選択される、請求項 35 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

前記壊死細胞疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、および HIV 関連痴呆から選択される神経変性疾患である、請求項 35 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

前記化合物が経口、非経口、局所、眼、経皮および鼻から選択される経路で投与される、請求項 35 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

前記化合物が、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射により投与される、請求項 35 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアとの組合わせで投与される、請求項 35 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

前記化合物が、別の化合物との組合わせで投与される、請求項 35 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

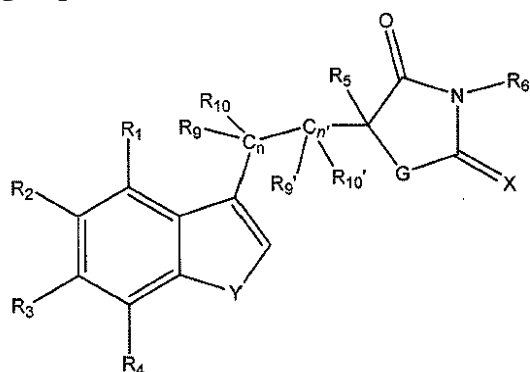
【請求項 48】

前記化合物が、アポトーシスインヒビター、PARP インヒビター、Src インヒビター、発作を処置する物質、心臓血管系障害を処置する物質および抗菌剤からなる一覽より選択される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

下式の化合物：

【化 7】



その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

10

20

30

40

50

X は、S を表し；

Y は、S を表し；

G は、O または NR_7 を表し；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_4 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立して H または 低級アルキル を表し；

R_8 は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物。

10

【請求項 50】

請求項 49 に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的調製物。

【請求項 51】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される、請求項 50 に記載の薬学的調製物。

20

【請求項 52】

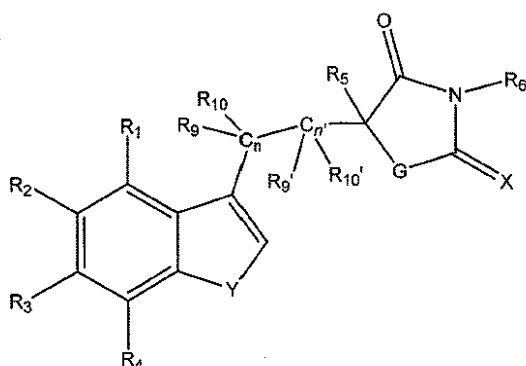
請求項 50 に記載の薬学的調製物であって、前記薬学的に受容可能なキャリアが、糖、デンプン、セルロース、粉末化トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤、オイル、グリコール、ポリオール、エステル、寒天、緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、pH 緩衝溶液、ポリエステル、ポリアンヒドリドおよびポリカーボネートから選択される、調製物。

【請求項 53】

壊死細胞疾患を有する被験体に下式の化合物：

30

【化 8】



40

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

X は、S を表し；

Y は、S を表し；

G は、O または NR_7 を表し；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

50

R_4 は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立してHまたは低級アルキルを表し；

R_8 は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_n および/あるいはC_n' を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；

nおよびn' は、0～5の整数である、化合物

を投与する工程を包含する、壊死細胞疾患を処置する方法であって、ここで該化合物を、壊死細胞疾患を処置するために有効な量投与する、方法。

【請求項54】

前記壊死細胞疾患が外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、および敗血症からなる群より選択される、請求項57に記載の方法。

【請求項55】

前記壊死細胞疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、およびHIV関連痴呆から選択される神経変性疾患である、請求項57に記載の方法。

【請求項56】

前記化合物が経口、非経口、局所、眼、経皮および鼻から選択される経路で投与される、請求項57に記載の方法。

【請求項57】

前記化合物が、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射により投与される、請求項57に記載の方法。

【請求項58】

前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアとの組合わせで投与される、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記化合物が、別の化合物との組合わせで投与される、請求項57に記載の方法。

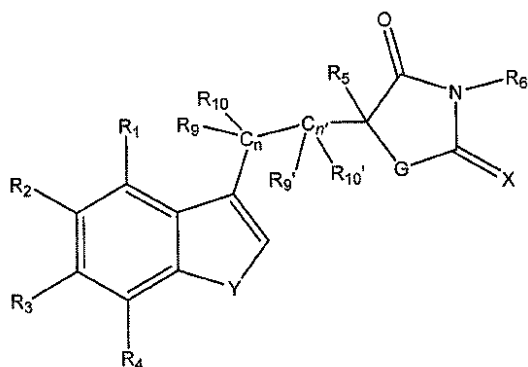
【請求項60】

前記化合物が、アポトーシスインヒビター、PARPインヒビター、Srcインヒビター、発作を処置する物質、心臓血管系障害を処置する物質および抗菌剤からなる一覽より選択される、請求項57に記載の方法。

【請求項61】

下式の化合物：

【化9】



その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；

10

20

30

40

50

ここで

Xは、Sを表し；

Yは、NR₈を表し；

Gは、OまたはNR₇を表し；

R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3~6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに

nおよびn'は、0~5の整数である、化合物。

【請求項62】

請求項61に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的調製物。 20

【請求項63】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される、請求項62に記載の薬学的調製物。

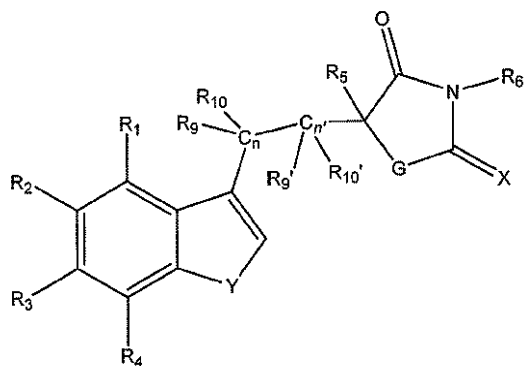
【請求項64】

請求項62に記載の薬学的調製物であって、前記薬学的に受容可能なキャリアが、糖、デンプン、セルロース、粉末化トラガcant、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤、オイル、グリコール、ポリオール、エステル、寒天、緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、pH緩衝溶液、ポリエステル、ポリアンヒドリドおよびポリカーボネートから選択される、調製物。

【請求項65】

壊死細胞疾患を有する被験体に下式の化合物：

【化10】



40

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

Xは、Sを表し；

Yは、NR₈を表し；

Gは、OまたはNR₇を表し；

R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

50

ルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；
 R_4 は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立してHまたは低級アルキルを表し； R_8 は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_n および/あるいはC_n' を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し、

n および n' は、0～5の整数である、化合物

を投与する工程を包含する、壊死細胞疾患を処置する方法であって、ここで該化合物を、壊死細胞疾患を処置するために有効な量投与する、方法。

【請求項66】

前記壊死細胞疾患が外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、および敗血症からなる群より選択される、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

前記壊死細胞疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、およびHIV関連痴呆から選択される神経変性疾患である、請求項65に記載の方法。

【請求項68】

前記化合物が経口、非経口、局所、眼、経皮および鼻から選択される経路で投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項69】

前記化合物が、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射により投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項70】

前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアとの組合わせで投与される、請求項65に記載の方法。

【請求項71】

前記化合物が、別の化合物との組合わせで投与される、請求項65に記載の方法。

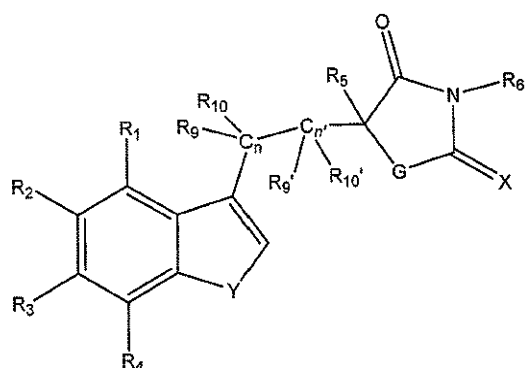
【請求項72】

前記化合物が、アポトーシスインヒビター、PARPインヒビター、Srcインヒビター、発作を処置する物質、心臓血管系障害を処置する物質および抗菌剤からなる一覧より選択される、請求項65に記載の方法。

【請求項73】

下式の化合物：

【化11】



その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

Xは、Sを表し；

Yは、NHを表し；

Gは、Oまたは NR_7 を表し；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立してH、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_4 は、独立してH、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン、メチルとメトキシとを除く低級アルキルならびに置換低級アルキルを表し；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立してHまたは低級アルキルを表すが、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_7 がHの場合、 R_6 は、メチルではあり得ないことを除き； R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_9 、 R_{10} 、 $R_{9'}$ 、 $R_{10'}$ は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および/あるいは C_n' を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに

n および n' は、0～5の整数である、化合物。

【請求項74】

R^4 が、ハロゲン、好ましくはClまたはFを表す、請求項73に記載の化合物。

【請求項75】

R^4 が、Clを表し、そして R_6 がメチルを表す、請求項74に記載の化合物。

【請求項76】

請求項73～75のいずれか1項に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的調製物。

【請求項77】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される、請求項76に記載の薬学的調製物。

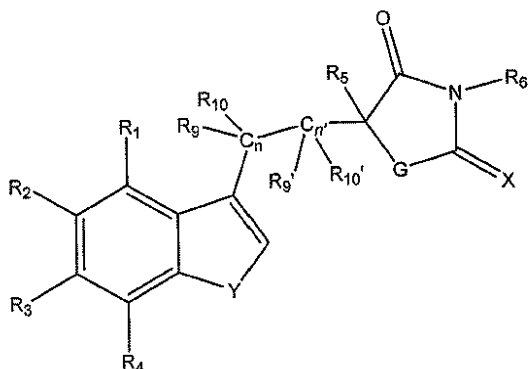
【請求項78】

請求項76に記載の薬学的調製物であって、前記薬学的に受容可能なキャリアが、糖、デンプン、セルロース、粉末化トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤、オイル、グリコール、ポリオール、エステル、寒天、緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、pH緩衝溶液、ポリエステル、ポリアンヒドリドおよびポリカーボネートから選択される、調製物。

【請求項79】

壊死細胞疾患を有する被験体に下式の化合物：

【化12】



10

20

30

40

50

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

X は、S を表し；

Y は、NH を表し；

G は、O または NR_7 を表し；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して H、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $N(R_8)_2$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $NHC(O)R_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_4 は、独立して H、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $N(R_8)_2$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $NHC(O)R_8$ 、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン、メチルおよびメトキシを除く低級アルキルならびに置換低級アルキルを表し；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立して H または低級アルキルを表すが、G が NR_7 である場合であって、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_7 が H の場合、 R_6 は、メチルではあり得ないことを除き；

R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し、

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物

を投与する工程を包含する、壊死細胞疾患を処置する方法であって、ここで該化合物を、壊死細胞疾患を処置するために有効な量投与する、方法。

【請求項 80】

R_4 が、ハロゲン、好ましくは Cl または F を表す、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

R_4 が、Cl そして R_6 がメチルを表す、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 82】

前記壊死細胞疾患が外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、および敗血症からなる群より選択される、請求項 79 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 83】

前記壊死細胞疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、および HIV 関連痴呆から選択される神経変性疾患である、請求項 79 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 84】

前記化合物が経口、非経口、局所、眼、経皮および鼻から選択される経路で投与される、請求項 79 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 85】

前記化合物が、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射により投与される、請求項 79 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 86】

前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアとの組合わせで投与される、請求項 79 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 87】

前記化合物が、別の化合物との組合わせで投与される、請求項 79 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 88】

前記化合物が、アポトーシスインヒビター、PARP インヒビター、Src インヒビター、発作を処置する物質、心臓血管系障害を処置する物質および抗菌剤からなる一覽より選択される、請求項 87 に記載の方法。

10

20

30

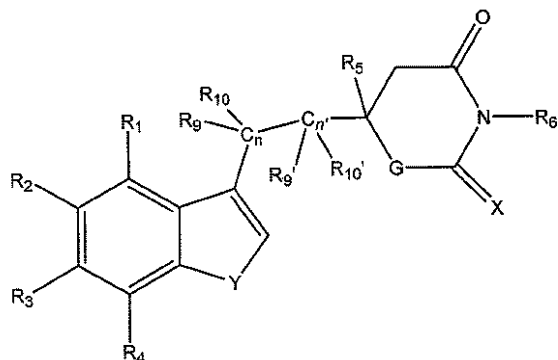
40

50

【請求項 89】

下式の化合物：

【化 13】



10

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

X は、S または O を表し；

Y は、NH または NR_8 を表し；

G は、O または NR_7 を表し；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して H、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

20

R_4 は、独立して H、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン、メチルおよびメトキシを除く低級アルキルならびに置換低級アルキルを表し；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立して H または低級アルキルを表し； R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し、

30

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物。

【請求項 90】

R_4 が、ハロゲン、好ましくは Cl または F を表す、請求項 89 に記載の化合物。

【請求項 91】

R_4 が、Cl そして R_6 がメチルを表す、請求項 89 に記載の化合物。

【請求項 92】

請求項 89 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的調製物。

40

【請求項 93】

前記薬学的に受容可能なキャリアが、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される、請求項 92 に記載の薬学的調製物。

【請求項 94】

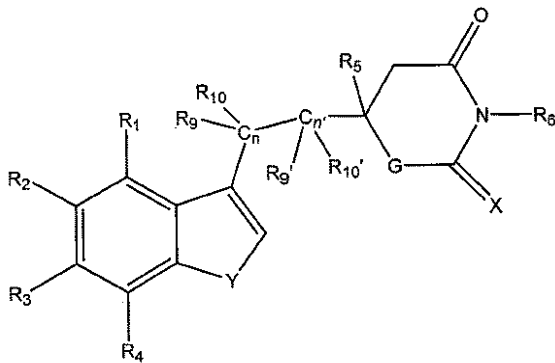
請求項 92 に記載の薬学的調製物であって、前記薬学的に受容可能なキャリアが、糖、デンプン、セルロース、粉末化トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤、オイル、グリコール、ポリオール、エステル、寒天、緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、pH 緩衝溶液、ポリエステル、ポリアンヒドリドおよびポリカーボネートから選択される、調製物。

【請求項 95】

50

壊死細胞疾患を有する被験体に下式の化合物：

【化 1 4】



10

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

X は、S または O を表し；

Y は、NH または NR₈ を表し；

G は、O または NR₇ を表し；

R₁、R₂、および R₃ は、独立して H、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

20

R₄ は、独立して H、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン、メチルおよびメトキシを除く低級アルキルならびに置換低級アルキルを表し；

R₅、R₆、および R₇ は、独立して H または低級アルキルを表し；R₈ は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し、

30

n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物

を投与する工程を包含する、壊死細胞疾患を処置する方法であって、ここで該化合物を、壊死細胞疾患を処置するために有効な量投与する、方法。

【請求項 9 6】

R₄ が、ハロゲン、好ましくは Cl または F を表す、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

R₄ が、Cl そして R₆ がメチルを表す、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記壊死細胞疾患が外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染、および敗血症からなる群より選択される、請求項 9 5 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(連邦助成研究)

本発明は、国立衛生研究所助成金番号 GM - 6 4 7 0 3 の基で政府の支援によりなされた。政府は、本発明に関し特定の権利を有し得る。

【0002】

(優先権情報)

本出願は、2003年8月29日に出願された米国仮出願番号第 60 / 4 9 8 , 8 8 2

50

号の出願日の優先権を米国特許法第119条(e)のもとで主張し、これは、本明細書で参考として援用される。

【0003】

(発明の分野)

本発明は、細胞死に関連する疾患を予防および処置するための組成物ならびに方法に関する。特に、本発明は、細胞死と関連する神経系疾患を処置するための治療化合物および方法に関する。

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

急性および慢性の神経系疾患は、多くの異なる要因に起因し得る。しかしながら、これらの疾患の多くは中枢神経系の特定の領域における細胞死に特徴づけられる。

【0005】

神経系疾患は人類の人口のかなりの部分を悩ます1群の疾患である。これらの疾患の医学的および社会経済的衝撃は、重要である。急性および慢性神経系疾患の各々の病因は、おそらく異なるが、多くが共有している1つの共通の特徴は、中枢神経系の特定の領域における、速いまたは進行性の不可逆的細胞死である(Standaert, D. G.; Young, A. B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, Hardman, J. G.; Limbird, L. E., 編; McGraw-Hill: New York, 2001; 第22章, pp 549~568; Mattson, M. P. Nature Rev. Mol. Cell. Biol. 2000, 1, 120~129)。発作および外傷のような急性の神経系疾患(Raghupathi, R.; Graham, D. I.; McIntosh, T. K. J. Neurotrauma 2000, 17(10), 927~38)およびパーキンソン病-PD(Vila, M.; Wu, D. C.; Przedborski, S. Trends in Neuroscience 2001, 24(11) S49~S55)、ハンチントン病-HD(McMurry, C. T. Trends in Neuroscience 2001, 24(11), S32~S38)、筋萎縮性側索硬化症-ALS(Beckman, J. S.; Esteves, A. G.; Crow, J. P. Trends in Neuroscience 2001, 24(11), S15~S20)、およびヒト免疫不全ウイルス関連痴呆-HAD(Kaul, M.; Garden, G. W.; Lipton, S. A. Nature 2001, 410, 988~994)のような神経変性疾患において神経細胞死が起こるといふ注目すべき証拠が、明らかになってきている。研究はまた、アルツハイマー病-AD(Eldadah, B. A.; Faden, A. I. J. Neurotrauma 2000, 17(10), 811~829)において細胞死が起こることを示唆している。とはいえ、ADに存在するニューロンは、必ずしも能動的な細胞死に至らなくとも慢性的に機能不全になり得る(Selkoe, D. J. Nature 1999, 399(補), A23~A30)。

【0006】

神経系疾患(例えば、発作、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病(HD)、およびHIV関連痴呆(HAD)の処置を開発する現在の殆どのアプローチは、疾患の初期において関連すると仮定されている機構を標的にする。例えば、現在のアプローチは、PDにおけるシヌクレインの凝集、またはADにおけるアミロイド、タウおよび/もしくはApoEの凝集、またはHDにおけるハンチントンタンパク質の凝集、またはALSにおける反応性酸素種からの酸化ストレス、または発作もしくは外傷における過剰な細胞外エキシトトキシン(例えばグルタメート)に起因する毒性の開始を阻害することを企てる化合物を使用することが含まれる。別のアプローチは、細胞傷害の結果として活性化され得る、基本的細胞死機構を標的にすることである。現在のアプローチは、カスパーゼと呼ばれるシステインプロテア

10

20

30

40

50

ーゼと関連する、ポトースと呼ばれる特定の死のプロセスに関する。しかしながら多くの最近研究は、多くの細胞死パラダイム、特に神経変性に関連するパラダイムが、非アポトース的/カスパーゼ非依存性機構と関連することを確証した。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従って、神経変性に関連する細胞壊死を含む細胞壊死を予防または処置する組成物および方法についての必要性が、当該分野で存在する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

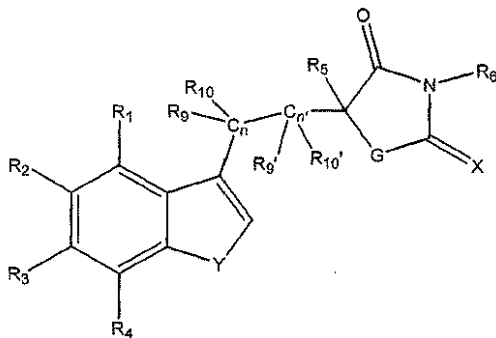
本発明は、細胞壊死と関連する障害を処置するのに有用な化合物および薬学的調製物を提供する。

【0009】

本発明の1つの局面に従って、上記化合物は下記式：

【0010】

【化15】



【0011】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Oを表し；Yは、Sを表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン(piperazine)を表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3~6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；nおよびn'は、0~5の整数である、式を有する。

【0012】

別の局面では、上記化合物は下記式：

【0013】

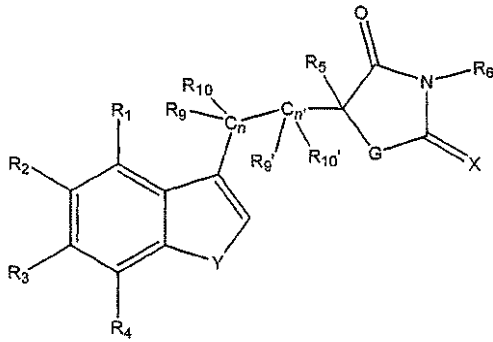
10

20

30

40

【化16】



10

【0014】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Oを表し；Yは、 NR_8 を表し；Gは、Oまたは NR_7 を表し； R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立してH、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_4 は、独立してH、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 COOH 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し； R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立してHまたは低級アルキルを表し； R_8 は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および/あるいは C_n' を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、式を有する。

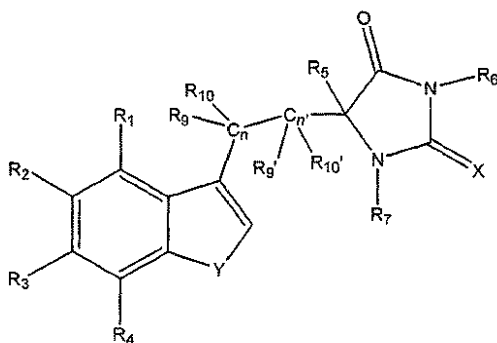
20

【0015】

本発明の別の局面では、上記化合物は、下記式：

【0016】

【化17】



30

40

【0017】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Oを表し；Yは、NHを表し； R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立してH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_4 は、独立してH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ 、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し； R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立してHまたは低級アルキルを表すが、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_7 がHの場合、 R_6 は、メチル、エチ

50

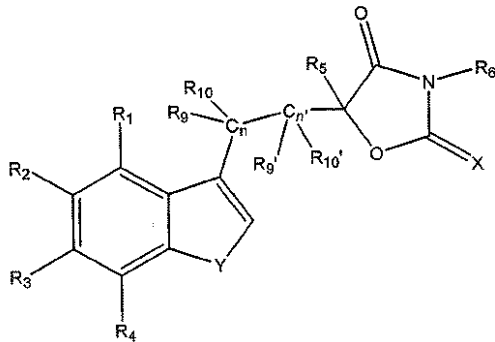
ル、プロピル、イソプロピルおよび *t*-ブチルではあり得ないことを除き； R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに n および n' は、0 ~ 5 の整数である、式を有する。

【0018】

本発明の別の局面では、上記化合物は、下記式：

【0019】

【化18】



10

20

【0020】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここで X は、O を表し；Y は、NH を表し； R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $N(R_8)_2$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $NHC(O)R_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_4 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $N(R_8)_2$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $NHC(O)R_8$ 、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し； R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立して H または低級アルキルを表し； R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに n および n' は、0 ~ 5 の整数である、式を有する。

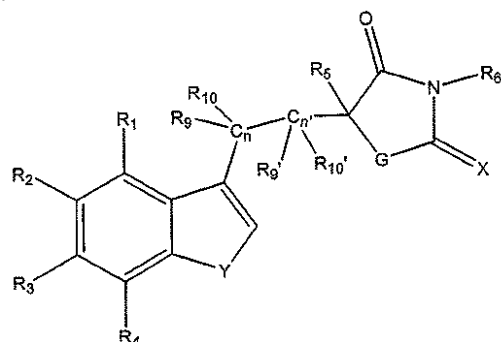
30

【0021】

本発明の別の局面では、上記化合物は、下記式：

【0022】

【化19】



40

50

【0023】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Sを表し；Yは、Sを表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、式を有する。

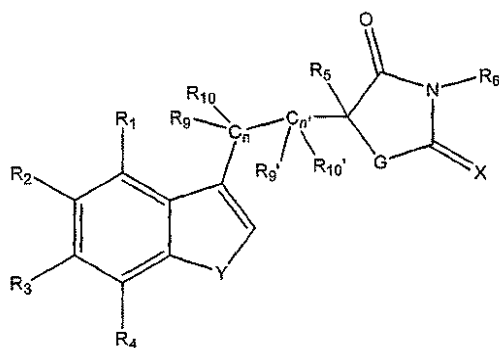
10

【0024】

本発明の別の局面では、上記化合物は、下記式：

【0025】

【化20】



20

【0026】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Sを表し；Yは、NR₈を表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、式を有する。

30

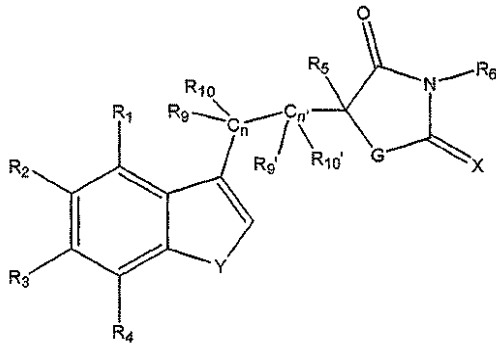
40

【0027】

本発明の別の局面では、上記化合物は、下記式：

【0028】

【化 2 1】



10

【 0 0 2 9】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Sを表し；Yは、NHを表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン、メチルとメトキシとを除く低級アルキルおよび置換低級アルキルを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表すが、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₇がHの場合、R₆は、メチルではあり得ないことを除き；R₈は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、式を有する。

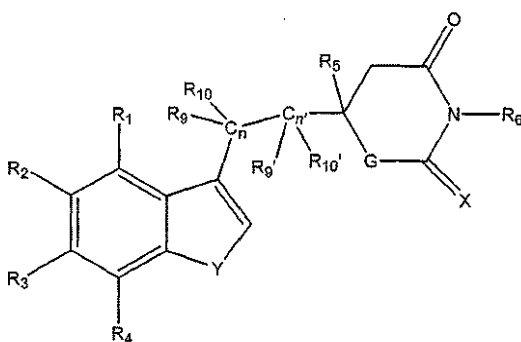
20

【 0 0 3 0】

本発明の別の局面では、上記化合物は、下記式：

【 0 0 3 1】

【化 2 2】



40

【 0 0 3 2】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、SまたはOを表し；Yは、S、NHまたはNR₈を表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン、メチルとメトキシとを除く低級アルキルおよび置換低級アルキルを

50

表し； R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立してHまたは低級アルキルを表し； R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および/あるいは C_n' を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに n および n' は、0～5の整数である、式を有する。

【0033】

本発明の別の局面は、上記化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的調製物に関する。本発明の好ましい実施形態では、薬学的に受容可能なキャリアは、希釈剤、固体賦形剤および溶媒をカプセル化する物質から選択される。

10

【0034】

本発明のさらなる局面は、外傷、虚血、発作、心筋梗塞、感染および敗血症を含む壊死細胞疾患を処置するための上記化合物の使用に関する。好ましい実施形態では、壊死細胞疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病およびHIV関連痴呆のような神経変性疾患である。

【0035】

本発明のさらなる局面は、本発明の処置方法に従って細胞壊死を阻害する2以上の化合物（複素環式チオヒダントイン、ヒダントイン、オキサゾリジノン、チオキソ-オキサゾリジノン、ピリミジノン、オキサジナノン化合物またはそれらの組み合わせ）の組み合わせによる使用に関する。

20

【0036】

本発明のさらなる局面は、1以上の上記化合物と、本明細書に記載される化合物のような1以上のさらなる化合物または物質との組み合わせによる使用に関する。本発明の好ましい実施形態では、さらなる化合物は、アポトーシスインヒビター、PARPインヒビター、Srcインヒビター、心臓血管系疾患を処置するための物質、および抗菌剤から選択される。

【0037】

本発明のさらなる局面は、チオヒダントイン、ヒダントイン、オキサゾリジノン、チオキソ-オキサゾリジノン、ピリミジノンまたはオキサジナノン部分を含む1以上の複素環式化合物を生成するためのプロセスに関する。

30

【0038】

本発明のさらなる局面は、チオヒダントイン、ヒダントイン、オキサゾリジノン、チオキソ-オキサゾリジノン、ピリミジノンまたはオキサジナノン部分を含む複素環式化合物のコンビナトリアルライブラリーの合成、および例えば、細胞死（アポトーシス、壊死または両方の組み合わせ）を基礎にしたアッセイおよび疾患（外傷、虚血（例えば発作、筋萎縮性側索硬化症など）、および神経変性疾患（例えば、パーキンソン病（PD）、アルツハイマー病（AD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病（HD）、感染性脳症、痴呆およびHIV関連痴呆（HAD）などが挙げられる）の動物モデルにおけるこれらのライブラリーの生物学的活性についてのスクリーニングに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0039】

（詳細な説明）

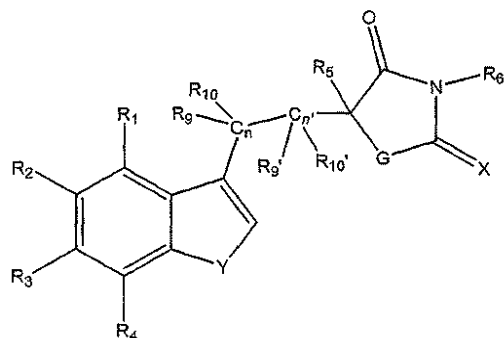
本発明は細胞死を防止し、そして細胞死疾患（例えば、外傷、虚血、神経系疾患および特に神経変性疾患）で悩まされる被験体を処置する治療物質として有用な化合物を提供する。本発明の化合物はまた、これらの疾患の病理-生理学を理解するために有用である。

【0040】

本発明の化合物は、下記式：

【0041】

【化 2 3】



10

【0042】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

Xは、OまたはSを表し；

Yは、S、NHまたはNR₈を表し；

Gは、OまたはNR₇を表し；

R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

20

R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表すが、好ましくはCl、Fまたはメトキシを表し；

R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；

R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3~6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；

30

nおよびn'は、0~5の整数であって；

以下の代替的实施形態上の制限：

i) Xは、Oを表し、Yは、NHを表し、そしてGはNR₇を表す場合、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₇がHの場合、R₆は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルではあり得ない；

ii) Xは、Sを表し、Yは、NHを表し、そしてGはNR₇を表す場合、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₇がHの場合、R₆は、メチルではあり得ない；

iii) Xは、Sを表し、Yは、NHを表し、そしてGはNR₇を表す場合、R₄は、メチルまたはメトキシではあり得ない、制限を有する式の低分子量分子である。

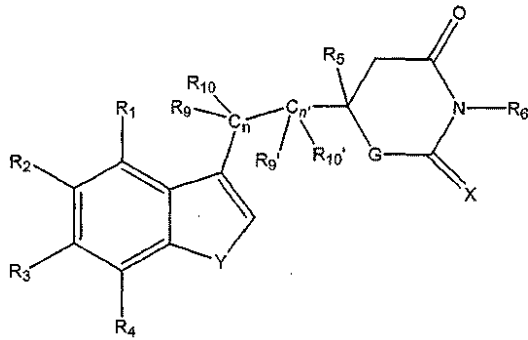
【0043】

40

本発明の別の局面では、本発明の化合物は、下記式：

【0044】

【化24】



10

【0045】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；
ここで

Xは、OまたはSを表し；

Yは、S、NHまたはNR₈を表し；

Gは、OまたはNR₇を表し；

R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

20

R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表すが、好ましくはClまたはFを表し；

R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；

R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；

R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3~6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；

30

nおよびn'は、0~5の整数である、式の低分子量分子である。

【0046】

1つの局面では、本発明の化合物は、細胞死開始事象の後に活性化されるカスパーゼ非依存性機構を阻害することにより壊死性細胞死を阻害する。本発明に従って、カスパーゼ非依存性細胞死機構の阻害は、限定するわけではないが、外傷、虚血および神経系疾患などの多くの疾患に対する高い治療的有効性および広い利用性を含む、いくつかの利点を提供する。さらに、本発明の化合物は、カスパーゼ非依存性誘導細胞死と関連する新規な分子標的についてのアッセイにも使用され得る。

【0047】

細胞は、形態学的に異なる二つの様式で死ぬ(Wyllie、A.H.；Kerr、J.F.R.；Currie、A.R. Int. Rev. Cytol. 1980、68、251~306)。これらのプロセスの1つは、アポトーシスと呼ばれ、核および細胞質の同時凝縮(細胞質オルガネラは、最初は元のままであるが)、DNA分解、膜プレビングおよび種々の細胞因子のカスパーゼ媒介性分解を含む、多くの保存された高度に制御された工程により特徴づけられる。アポトーシスは、一般的にアポトーシス小体への細胞性断片化で完結し、その小体は、マクロファージを含む隣接細胞に貪食される。従って、このプロセスは炎症性応答には導かない。アポトーシスは、生物体の発達中および恒常性維持に必要な遺伝学的に制御されたプロセス(Yuan、J.；Yankner、B.A. Nature 2000、407、802~809；Cryns、V.；Yuan、J. Genes & Develop. 1998、12、1551~1570)である。しかし

40

50

ながら特定の病理学的条件において、このプロセスは、正常には抑制されるが、細胞死および不全に導くよう開始される。このカスケードにおける多くの主要な細胞標的が同定され、そしていくつかは治療的介入のための潜在的標的として作用する。例えば、このプロセスにおける肝要な役割を果たすことが発見された一群の酵素は、カスパーゼであり、それはシステインプロテアーゼ (Talanian, R. V.; Brady, K. D.; Cryns, V. L. J. Med. Chem. 2000, 43 (18), 3351~3371) である。

【0048】

細胞が死ぬ第2の形態学的に異なる様式は、壊死 (Syntichaki, P.; Tavernarakis, N. EMBO Rep. 2002, 3 (7), 604~609) と呼ばれ、細胞膜破壊、オルガネラ破壊、細胞膨潤、ミトコンドリア傷害、それに続く細胞溶解 (Martin, L. J., Al-Abudulla, N. A.; Brambrink, A. M.; Kirsch, J. R.; Sieber, F. E.; Portera-Cailliau, C. Brain Res. Bull. 1998, 46 (4), 281~309) により特徴づけられる。クロマチンの凝縮は、起こるが瀰漫性の不規則な形をした塊状物が形成されるだけである。細胞溶解はまた、代表的には炎症応答を伴う。このプロセスにおける根底にある生化学的事象は、良く理解されていないが、壊死細胞死は多くの病理学的条件、特に神経変性の間において非常に重要な役割を果たすことが知られている (Nicotera, P., Leist, M.; Ferrand-May E. Biochem. Soc. Symp. 1999, 66, 69~73)。アポトーシスの阻害は、多くの場合完全に細胞死を遮断するとは限らず、むしろアポトーシス機構から壊死機構への細胞のスイッチングという結果になると考えられる。従って、壊死細胞死を防止する低分子量分子を同定し、そして調製することはこのプロセスの基礎的理解に役立ち、そして治療介入のための有用な化合物を提供する。本発明の化合物は、現在の戦略で扱われていない神経変性の重要な局面を標的にする。

【0049】

本発明に従って、壊死は、感染、トキシン、毒、放射線、物理的外傷、炎症、栄養または酸素供給の欠乏、化学的不均衡、血液供給の障害、細胞死もしくは組織死を生じる他の条件または上記の2以上の組み合わせを含む条件と関連し得るが、それらに限定されない。例えば、細胞壊死もしくは組織壊死は、以下：膿瘍、悪寒、貧血、強直、無酸素症、無呼吸、関節炎、窒息、喘息、運動失調、萎縮、背痛、出血、膿漏、悪液質、カリエス、仙痛、便秘、痙攣 (convulsion)、咳、チアノーゼ、下痢、めまい (dizziness)、水症、乾性壊疽、赤痢、消化不良、呼吸困難、浮腫、痩せ、失神、疲労、熱、線維攣縮、ガス壊疽、遺伝学的疾患、高血圧 (high blood pressure)、水症、高血圧 (hypertension)、低血圧 (hypotension)、黄疸 (icterus)、消化障害、炎症、不眠症、そう痒 (itching)、黄疸 (jaundice)、低血圧 (low blood pressure)、腰痛、消耗症、湿性壊疽、水癌、疼痛、麻痺、そう痒 (pruritus)、皮疹、水性排泄、硬化症、発作、ショック、皮膚発疹、糜爛、痙攣 (spasm)、壊疽、癩、頻拍、歯のう蝕、腫瘍、胃不調、めまい (vertigo)、吐き気またはるいそうを含む条件のいずれか1つ以上と関連し得る。

【0050】

従って、壊死は1群の生存細胞に局在化し得るか、または1以上の組織領域全般に広がり得る。いくつかの実施形態では、壊死は、壊疽、壊死組織、虚血性壊死、無血管壊死 (例えば、骨の壊死)、髄膜炎および本明細書に記載される条件が挙げられるがそれらに限定されない他の条件と関連し得る。

【0051】

用語「壊死性細胞疾患」は、外傷、虚血、発作、心筋梗塞、炭素致死トキシン誘導敗血症ショック、敗血症、LPSに誘導される細胞死および免疫不全に繋がるHIV誘導T細胞死を含むが、これらに限定されない急性疾患をいう。用語「壊死性細胞疾患」とはまた

10

20

30

40

50

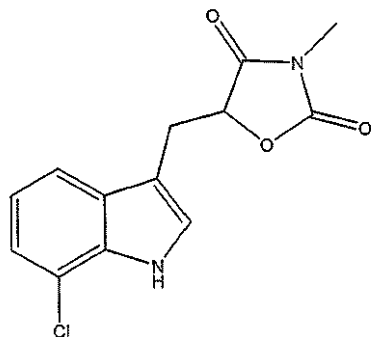
、慢性神経変性疾患（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、感染性脳症（*i n f e c t i o u s e n c e l o p a t h y*）、H I V 関連痴呆のような痴呆が挙げられるが限定されない。

【0052】

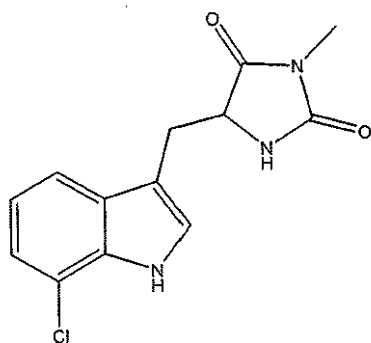
本発明は、以下を含む、一連の化合物が細胞壊死のインヒビターとして作用するという発見を、一部基礎にしているが、これらに限定されない：

【0053】

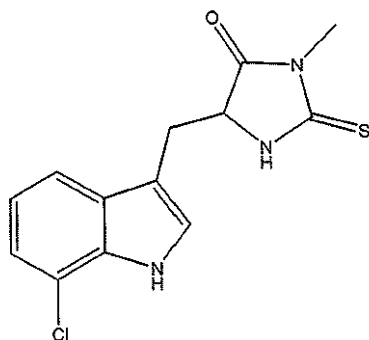
【化25】



10



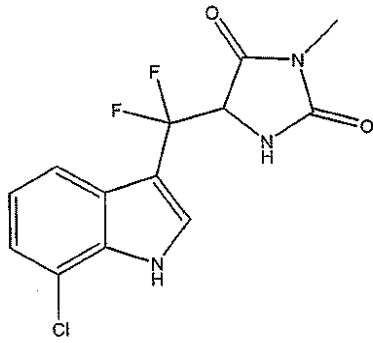
20



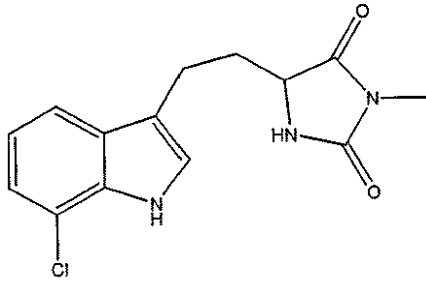
30

【0054】

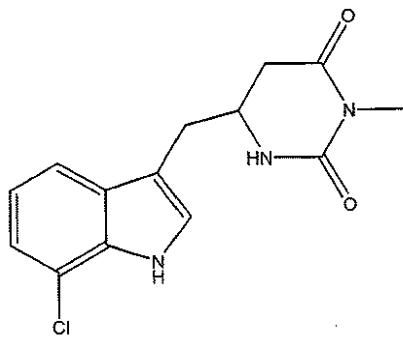
【化 2 6】



10



20



【0055】

30

本発明に従って、これらの化合物およびそれらの特定の誘導体は、例えば外傷、虚血（例えば発作、心筋梗塞など）および神経変性疾患のような疾患を処置するのに有用である。有用なチオヒダントイン、ヒダントイン、オキサゾリジノン、チオキソ - オキサゾリジノン、ピリミジノン、またはオキサジナノン化合物誘導体は、好ましくはインドール環の7位に、例えばハロゲン、メチルおよびメトキシのような小さい置換基、ならびに（チオ）ヒダントインイミド窒素に、例えばメチル基および他の低級アルキル基を有する。

【0056】

用語「アルキル」とは、直鎖アルキル基、分枝アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基の遊離基をいう。好ましい実施形態では、直鎖アルキルまたは分枝アルキルは、その骨格に12個以下の炭素原子（例えば、直鎖については $C_1 \sim C_{12}$ 、分枝については $C_3 \sim C_{12}$ ）およびより好ましくは、6個以下、さらにより好ましくは4個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、その環構造において3～10個の炭素原子、より好ましくは、環構造において5個、6個または7個の炭素原子を有する。

40

【0057】

炭素の数を他で特定しない限り、本明細書で使用される場合、「低級アルキル」は、上で規定されたような、ただし1～10個の炭素、より好ましくはその骨格構造に1～6個の炭素原子、さらにより好ましくはその骨格構造に1～4個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は同様な鎖長を有する。好ましいアルキル基は、低級アルキルである。好ましい実施形態では、アルキルと

50

して本明細書で示された置換基は、低級アルキル基である。

【0058】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲン」とは - F、- Cl、- Br、または - I を示し；用語「スルフヒドリル」は、- SH を意味し；および用語「ヒドロキシ」は、- OH を意味する。

【0059】

用語「メチル」は、一価の遊離基 - CH₃ をいい、用語「メトキシ」は、一価の遊離基 CH₂OH をいう。

【0060】

本明細書で使用される場合、用語「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリール基（例えば、芳香族基またはヘテロ芳香族基）で置換されたアルキル基をいう。

10

【0061】

用語「アルケニル」および「アルキニル」とは、上述のアルキル基に長さおよび可能な置換で類似しているが、それぞれ少なくとも1つ以上の二重結合または三重結合を含む、不飽和脂肪族基をいう。

【0062】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」とは、0～4個のヘテロ原子を含み得る、例えばベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどのような5員、6員および7員単環芳香族基が挙げられる。環構造にヘテロ原子を有するアリール基はまた、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」ともいわれ得る。その芳香環は1以上の環の位置で上述のような置換基（例えば、ハロゲン部分、アジド部分、アルキル部分、アラルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、ヒドロキシ部分、アルコキシ部分、アミノ部分、ニトロ部分、スルフヒドリル部分、イミノ部分、アミド部分、リン酸部分、ホスフィン酸部分、カルボニル部分、カルボキシ部分、シリル部分、エーテル部分、アルキルチオ部分、スルホニル部分、スルホンアミド部分、ケトン部分、アルデヒド部分、エステル部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分、- CF₃、- CN など）で置換され得る。用語「アリール」はまた、2個以上の炭素が、環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の環系環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/または複素環である、2つの隣接する環（これらの環は、「縮合環」である）に共通する2以上の環を有する多環式環系を含む。

20

30

【0063】

用語オルト、メタ、およびパラは、それぞれ1, 2-ジ置換ベンゼン、1, 3-ジ置換ベンゼンおよび1, 4-ジ置換ベンゼンに適用される。例えば、1, 2-ジメチルベンゼンという名称は、オルト-ジメチルベンゼンという名称と同義である。

【0064】

用語「複素環」または「複素環式環基」または「ヘテロアリール」とは、環構造が1～4個のヘテロ原子を含む、3～10員環構造、より好ましくは、3～7員環をいう。複素環はまた、多環であり得る。複素環基としては、例えばチオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサテン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ペペラジン、ペペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム（例えば、アゼチジノンおよびピロリジノン）、スルタム、スルトンなどが挙げられる。複素環式環は、上述のような、例えば、ハロゲン部分、アルキル部分、アラルキル部分、アルケニル部分、アルキ

40

50

ニル部分、シクロアルキル部分、ヒドロキシ部分、アミノ部分、ニトロ部分、スルフヒドリル部分、イミノ部分、アミド部分、リン酸部分、ホスフィン酸部分、カルボニル部分、カルボキシ部分、シリル部分、エーテル部分、アルキルチオ部分、スルホニル部分、ケトン部分、アルデヒド部分、エステル部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などの置換基で、1以上の位置で置換され得る。

【0065】

本明細書で使用される場合、各表現、例えばアルキル、 m 、 n などの定義は、任意の構造で1回より多く出現する場合、同じ構造で他のところでの定義とは独立するよう意図される。

【0066】

「置換」または「で置換された」は、そのような置換が、置換される原子および置換基の許容される原子価に従うということ、およびその置換が安定な化合物（例えば自発的に転移、環化、脱離などのような変換を受けない）を生じるとする暗黙の仮定が含まれることが理解される。

【0067】

本明細書で使用される場合、「置換された」は、有機化合物の全ての許容可能な置換基を含むよう企図される。広い局面では、その許容可能な置換基としては、有機化合物の、非環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が挙げられる。例示的な置換基としては、例えば本明細書の上述の置換基が挙げられる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物について1以上であり得、そして同じまたは異なり得、例えばハロゲン部分、アルキル部分、アラキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、ヒドロキシ部分、アミノ部分、ニトロ部分、スルフヒドリル部分、イミノ部分、アミド部分、リン酸部分、ホスフィン酸部分、カルボニル部分、カルボキシ部分、シリル部分、エーテル部分、アルキルチオ部分、スルホニル部分、ケトン部分、アルデヒド部分、エステル部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが挙げられる。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基および/またはこのヘテロ原子の原子価を満足する本明細書に記載される有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。本発明は、有機化合物の許容可能な置換基により、いかなる様式でも限定されるように意図されていない。

【0068】

本発明の特定の化合物は、特定の幾何的形態または立体異性形態で存在し得る。本発明は、本発明の範囲に入る、シス-異性体およびトランス-異性体、 R -鏡像異性体および S -鏡像異性体、ジアステレオ異性体、 (D) -異性体、 (L) -異性体、それらのラセミ体混合物、およびその他の混合物が挙げられる、このような全ての化合物を包含する。さらなる不斉炭素原子は、アルキル基のような置換基に存在し得る。そのような異性体の全ておよびそれらの混合物は、本発明に含まれるよう意図される。特定の実施形態では、本発明は、化合物が単一の立体異性体である、本明細書で概述された構造の任意のものにより表される化合物に関する。

【0069】

例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が所望される場合、それは、不斉合成またはキラル補助基による誘導体化により調製され得るが、ここで得られるジアステレオ異性体は分離され、そして補助基は切断されて所望の純粋な鏡像異性体を提供する。あるいは、上記分子が、例えばアミノのような塩基性官能基またはカルボキシのような酸性官能基を含む場合、ジアステレオ異性体塩が適切な光学活性の酸または塩基で形成され、このように形成されたジアステレオ異性体を、引き続いて、当該分野で周知の分別結晶またはクロマトグラフィーにより分離し、そして引き続き純粋な鏡像異性体を回収する。

【0070】

上述の化合物の企図される等価物としては、そうでなければそれに対応し、そしてそれらの同じ一般的な性質（例えば細胞壊死のインヒビターとして機能する）を有し、ここで置換基の1以上の単純な改変が、その化合物の有効性に有害な影響を与えないようになさ

10

20

30

40

50

れる化合物を含む。一般的に本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬および従来の合成手順を使用して、例えば下記のような一般的な反応スキームに図示される方法により、またはそれらの改変により調製され得る。これらの反応において、それら自身は公知であるが、本明細書では言及されていない異なる方法を利用することもまた、可能である。

【0071】

本発明の目的のために、化学元素は、元素の周期律表 (the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1967 ~ 1987, 中側カバー) に従って同定される。

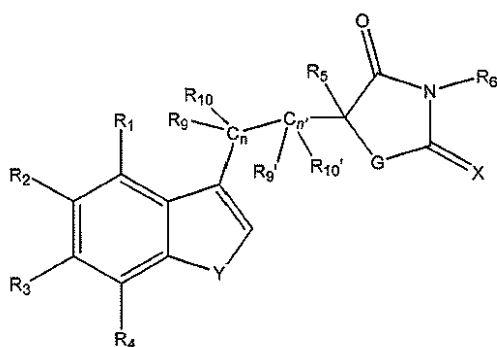
10

【0072】

従って、特定の実施形態では、本発明は下記式：

【0073】

【化27】



20

【0074】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Oを表し；Yは、Sを表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン (piperazine) を表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R_{9'}、R_{10'}は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_{n'}を含む3~6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；nおよびn'は、0~5の整数である、化合物を提供する。

30

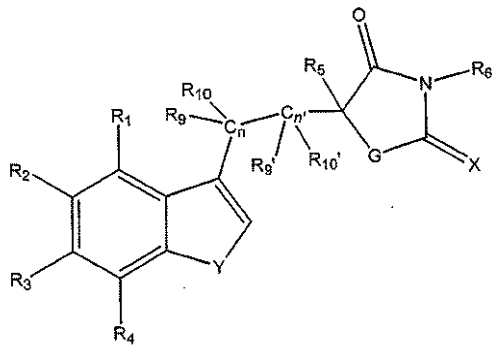
40

【0075】

特定の実施形態では、本発明は、下記式：

【0076】

【化28】



10

【0077】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Oを表し；Yは、NR₈を表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、化合物を提供する。

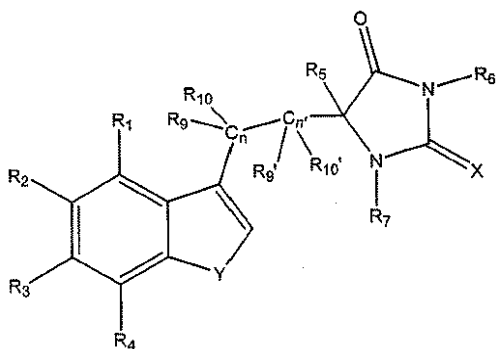
20

【0078】

特定に実施形態では、本発明は、下記式：

【0079】

【化29】



30

【0080】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Oを表し；Yは、NHを表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表すが、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₇がHの場合、R₆は、メチル、エチ

40

50

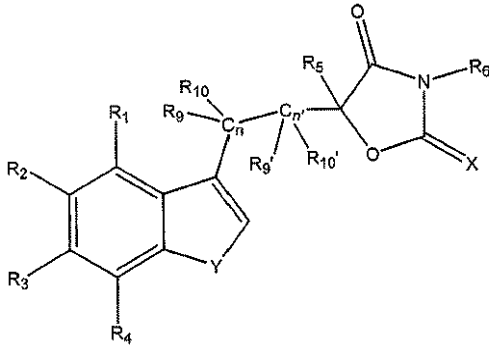
ル、プロピル、イソプロピルおよび *t*-ブチルではあり得ないことを除き； R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物を提供する。

【0081】

特定の実施形態では、本発明は、下記式：

【0082】

【化30】



10

20

【0083】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここで X は、O を表し；Y は、NH を表し； R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $N(R_8)_2$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $NHC(O)R_8$ 、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_4 は、独立して H、OH、 OR_8 、F、Cl、Br、I、 $N(R_8)_2$ 、 $COOH$ 、 CO_2R_8 、 NO_2 、 $NHC(O)R_8$ 、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し； R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立して H または低級アルキルを表し； R_8 は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および / あるいは C_n' を含む 3 ~ 6 員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに n および n' は、0 ~ 5 の整数である、化合物を提供する。

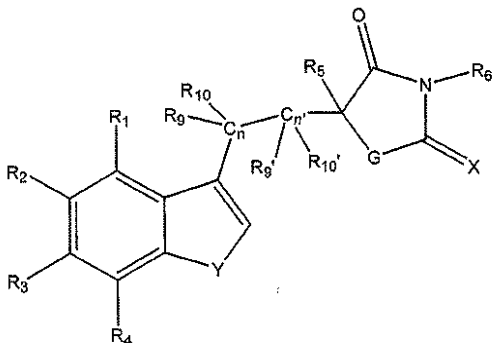
30

【0084】

特定の実施形態では、本発明は、下記式：

【0085】

【化31】



40

【0086】

50

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Sを表し；Yは、Sを表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、化合物を提供する。

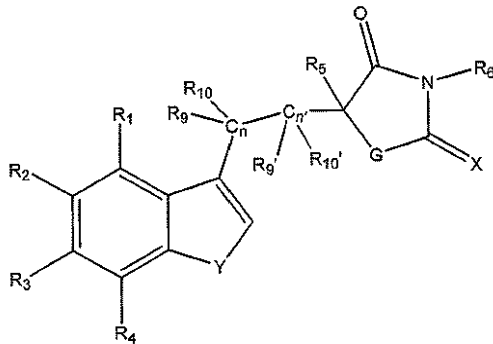
10

【0087】

特定の実施形態では、本発明は、下記式：

【0088】

【化32】



20

【0089】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Sを表し；Yは、NR₈を表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、COOH、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、メチル、メトキシ、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジンを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表し；R₈は、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、化合物を提供する。

30

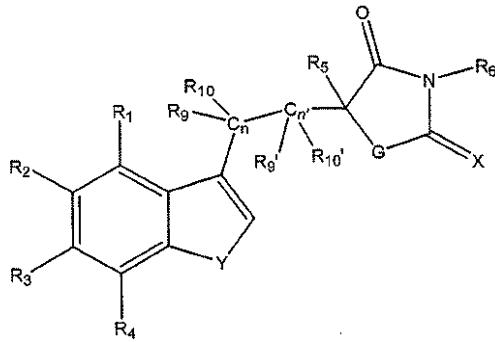
40

【0090】

特定の実施形態では、本発明は、下記式：

【0091】

【化33】



10

【0092】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、Sを表し；Yは、NHを表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、アミン、ピペラジン、メチルおよびメトキシを除く低級アルキルならびに置換低級アルキルを表し；R₅、R₆、およびR₇は、独立してHまたは低級アルキルを表すが、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₇がHの場合、R₆は、メチルではあり得ないことを除き；R₈は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₉、R₁₀、R₉'、R₁₀'は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいはC_nおよび/あるいはC_n'を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびにnおよびn'は、0～5の整数である、化合物を提供する。

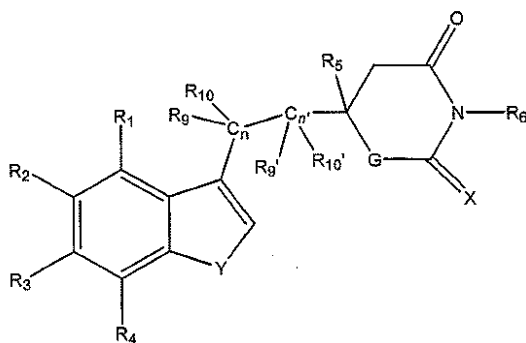
20

【0093】

特定の実施形態では、本発明は、下記式：

【0094】

【化34】



40

【0095】

その立体異性体形態、その薬学的に受容可能な酸付加塩、または塩基付加塩であって；ここでXは、SまたはOを表し；Yは、S、NHまたはNR₈を表し；Gは、OまたはNR₇を表し；R₁、R₂、およびR₃は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し；R₄は、独立してH、OR₈、F、Cl、Br、I、N(R₈)₂、CO₂R₈、NO₂、NHC(O)R₈、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、

50

アミン、ピペラジン、メチルおよびメトキシを除く低級アルキルならびに置換低級アルキルを表し； R_5 、 R_6 、および R_7 は、独立してHまたは低級アルキルを表し； R_8 は、H、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを表し； R_9 、 R_{10} 、 R_9' 、 R_{10}' は独立して、H、F、Cl、Br、I、低級アルキル、置換低級アルキル、あるいは C_n および/あるいは C_n' を含む3～6員シクロアルキルまたは置換シクロアルキルを表し；ならびに n および n' は、0～5の整数である、化合物を提供する。

【0096】

別の局面では、本発明は薬学的に受容可能な組成物を提供し、この組成物は、1以上の薬学的に受容可能なキャリア（添加物）および/または希釈剤と一緒に処方される、本明細書に記載される1以上の化合物の治療有効量を含む。詳細に記載されるように、本発明の薬学的組成物は、以下：経口投与、例えば水薬（水性もしくは非水性の溶液または懸濁液）、錠剤（例えば、頬、舌下および全身系吸収に標的化されたもの）、ポーラス、散剤、顆粒剤；舌に適用のペースト剤；非経口投与、例えば皮下、筋肉内、静脈内、硬膜外、例えば滅菌溶液または懸濁液、あるいは徐放性処方物として；局所適用、例えば皮膚に適用されるクリームもしくは軟膏または放出制御貼付剤またはスプレー；腔内または直腸内、例えばペッサリー、クリームもしくはフォームとして；舌下的に；眼に；経皮的に；鼻に、肺および他の粘膜表面に適合できる処方物を含む、固体形態または液体形態で投与されるために、特別に処方され得る。

【0097】

語句「薬学的に受容可能な」とは、本明細書で、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物との接触において使用に適切で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応または他の問題も合併症なしで、合理的な利点とリスクの比率のバランスがよい化合物、物質、組成物および/または投薬形態をいうときに使用される。

【0098】

本明細書で使用される場合、語句「薬学的に受容可能なキャリア」とは、本発明の化合物を一つの器官、もしくは身体の一部から、別の器官もしくは別の身体の一部へ運搬もしくは輸送することに関与する、例えば液剤、固形賦形剤、希釈剤、添加剤または溶媒をカプセル化する物質のような薬学的に受容可能な物質、組成物またはビヒクルを意味する。各キャリアは、上記処方物の他の成分と適合し、そして患者に対して傷害性でないという意味で「受容可能」でなければならない。薬学的に受容可能なキャリアとして役立つ物質のいくつかの例としては、ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖；コーンスターチおよびジャガイモデンプンのようなデンプン；例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースのようなセルロースおよびその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；添加剤（例えばココアバター、坐剤ワックス）；オイル（例えば落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油）；グリコール（例えばプロピレングリコール）；ポリオール（例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水、リンゲル溶液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネートおよび/またはポリアンヒドリド；ならびに薬学的処方物に使用される他の非毒性の適合性物質が挙げられる。そのような処方物の例としては、DMSO、10mM DMSO、PBS中で8%ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、プロピレングリコール等が挙げられるが、DMSOに限定されない。

【0099】

例えば、本発明の化合物の特定の実施形態では、例えば893-54は、非経口投与のためにPBS中で8%ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン中で4mM溶液として使用され得る。別の実施形態では、893-54（0.40mg/mL）は、以下のよ

10

20

30

40

50

うに処方された：5.975 mgの893-54を、予めきれいにしていた20 mLガラスバイアルに計り入れ、1.49 mLのプロピレングリコールをそのバイアルに添加し、ボルテックスし15分間超音波をかけ、そして13.4 mLの滅菌通常食塩水を添加し、全容量4.9 mLにしてボルテックスした。

【0100】

本明細書で示されるように、本化合物の特定の実施形態は、例えばアミノまたはアルキルアミノのような塩基性官能基を含み得、従って、薬学的に受容可能な酸と薬学的に受容可能な塩を形成することが出来る。この点に関して用語「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物の比較的非毒性の無機酸付加塩および有機酸付加塩をいう。これらの塩は、投与ビヒクルまたは投与形態製造プロセスにおいてインサイチュにおいてか、または遊離塩基の形態での本発明の精製された化合物と適切な有機酸または無機酸とを別々に反応させ、引き続く精製の間このように形成される塩を単離することにより調製され得る。代表的な塩としては、臭化水素塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプシラート(naphthylate)、メシレート、グルコヘプトナート、ラクトビオナート、ラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。(例えば、Berger, (1977)「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 66: 1~19を参照のこと)

10

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、例えば非毒性の有機酸または無機酸由来の化合物の、従来の非毒性の塩または第四級アンモニウム塩が、挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などのような無機酸から誘導される塩；酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンサルホン酸、メタンサルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸(isothionnic)などの有機酸から調製される塩が挙げられる。

20

【0101】

他の場合、本発明の化合物は、1以上の酸性官能基を含み得、従って薬学的に受容可能な塩基と薬学的に受容可能な塩を形成することが出来る。これらの例において、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機塩基付加塩および有機塩基付加塩をいう。これらの塩は、同様に投与ビヒクルまたは投与形態製造プロセスにおいてインサイチュにおいてか、または遊離酸の形態での本発明の精製された化合物と適切な塩基(例えば薬学的に受容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩)、アンモニアまたは薬学的に受容可能な第1級アミン、第2級アミンまたは第3級アミンとを別々に反応させて調製され得る。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。

30

40

【0102】

湿潤剤、乳化剤および例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤、芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた上記組成物に存在し得る。

【0103】

薬学的に受容可能な抗酸化剤の例としては：水溶性抗酸化剤(例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど)；油溶性抗酸化剤(例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、

50

- トコフェロールなど；金属キレート剤（クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など）が挙げられる。

【0104】

本発明の処方物は、経口投与、鼻投与、局所投与（頬および舌下も含む）、直腸投与、膣投与および/または非経口投与に適切な処方物を含む。上記処方物は、好都合には、単位投与形態で提供され得、そして薬学分野で周知の任意の方法により調製され得る。単一投薬形態を産生するためにキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主、および投与の特定の様式に依存して変化し得る。単一投薬形態を産生するキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、一般的には、治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、この量は、約1%～約99%、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%の範囲の活性成分である。

10

【0105】

特定の実施形態では、本発明の処方物は、シクロデキストリン、リポソーム、例えば胆汁酸のようなミセル形成剤、例えばポリエステルおよびポリアンヒドリドのようなポリマー性キャリア；ならびに本発明の化合物からなる群より選択される添加剤を含む。特定の実施形態では、前述の処方物は本発明の化合物を経口的に生体利用可能にする。

【0106】

これらの処方物または組成物を調製する方法は、本発明の化合物とキャリアとそして必要に応じて1以上の補助的成分と合わせる工程を含む。一般に、その処方物は、均一にかつ緊密に本発明の化合物と液体キャリアまたは微細に分割された固体キャリア、または両方とを合わせる工程、および次いで必要であれば製品の形状を作る工程により調製される。

20

【0107】

経口投与に適切な本発明の処方物は、カプセル、カシェ剤、丸薬、錠剤、トローチ剤（香り付けベースで、通常スクロース、アカシアもしくはトラガカント）、散剤、顆粒剤、または水性液体もしくは非水性液体における溶液または懸濁液、または水中油滴乳剤もしくは油中水滴乳剤、またはエリキシル剤またはシロップ、またはパステル剤（不活性塩基、例えばゼラチン、グリセリンまたはスクロースおよびアカシアを使用する）、および/またはうがい薬などで、それぞれは、本発明の化合物を活性成分として所定の量を含む形態であり得る。本発明の化合物はまた、ポーラス、練薬またはペースト剤として投与され得る。

30

【0108】

経口投与のための本発明の固体投薬形態（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）において、上記活性成分は、1以上の薬学的に受容可能なキャリア（例えばクエン酸ナトリウム、リン酸二カルシウムおよび/または以下のいずれか：例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸のような賦形剤または増量剤；例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアのような結合剤、例えばグリセロールのような湿潤剤（humectant）；例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムのような崩壊剤；例えば、パラフィンのような溶解遅延剤；例えば、四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤；例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、非イオン性界面活性剤のような湿潤剤（wetting agent）；例えば、カオリンおよびベントナイトクレイのような吸収剤；例えば、タルク、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物のような滑沢剤ならびに着色剤）と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、薬学的組成物はまた、緩衝剤も含み得る。同様なタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用して、軟殻ゼラチンカプセルおよび硬殻ゼラチンカプセルにおける賦形剤として使用され得る。

40

【0109】

50

錠剤は、必要に応じて1以上の補助成分とともに圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えばグリコール酸ナトリウムデンプンまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、粉末化された化合物の混合物が不活性液体希釈剤で湿らせられる適切な機械の中で作られ得る。

【0110】

本発明の薬学的組成物の錠剤および他の固体投薬形態（例えば糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒剤）は、必要に応じて、薬学的処方分野において周知の、例えば腸溶コーティングおよび他のコーティングのようなコーティングおよび殻に刻み目を入れ得るか、または調製され得る。それらはまた、例えば所望の放出プロフィール、他のポリマーマトリックス、リボソームおよび/またはマイクロスフェアを提供するように比率を変えたヒドロキシプロピルセルロースを使用して、その中の活性成分の徐放または制御された放出を提供するように処方され得る。それらは例えば凍結乾燥のように、速い放出のために処方され得る。それらは、例えば細菌保持フィルターを通したる過により、または滅菌水もしくは他の滅菌注射可能な媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を、使用直前に取り込むことにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、必要に応じて不透明化剤を含み得、そしてそれらが活性成分のみを、または好ましくは、必要に応じて遅延した様式で消化管の特定の部分で放出する組成物であり得る。使用され得る包埋型組成物の例は、ポリマー性物質およびワックスを含む。活性成分はまた、もし適切である場合、1以上の上述の添加剤を有するマイクロカプセル化形態であり得る。

10

20

【0111】

本発明の化合物の経口投与のための液体投薬形態としては、薬学的に受容可能な乳剤、微乳剤、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。上記活性成分に加えて、上記液体投薬形態は当該分野で通常使用される、例えば水または他の溶媒のような不活性希釈剤、溶解剤または乳剤（例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、オイル（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルおよびそれらの混合物）を、含

30

【0112】

不活性希釈剤の他に、上記経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、香味剤および保存剤のようなアジュバントを含み得る。

【0113】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカントならびにその混合物のような懸濁剤を含み得る。

【0114】

直腸投与または腔投与のための本発明の薬学的組成物の処方物は、1以上の本発明の化合物と1以上の適切な非刺激性の添加剤またはキャリア（例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含み、これは、室温では固体であるが体温で液体であり、従って直腸または腔で融け、そして活性化合物を放出する）と混合することにより調製され得る坐剤として提供され得る。

40

【0115】

腔投与に適切な本発明の処方物はまた、当該分野で適切であることが公知のキャリアを含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト剤、フォームまたはスプレー処方物を含む。

【0116】

50

本発明の化合物の局所的投与または経皮投与の投薬形態としては、散剤、スプレー、軟膏、ペースト剤、クリーム、ローション、ゲル、溶液、貼付剤および吸入剤が挙げられる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に受容可能なキャリアおよび必要とされ得る任意の保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合され得る。

【0117】

上記軟膏、ペースト剤、クリームおよびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、例えば動物脂肪および植物脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛またはそれらの混合物のような添加剤を含み得る。

【0118】

散剤およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末ならびにこれらの物質の混合物などの添加剤を含み得る。スプレーは、さらに例えばクロロフルオロ炭化水素ならびに例えばブタンおよびプロパンのような揮発性の非置換炭化水素などの、通常の噴射剤を含み得る。

10

【0119】

経皮貼付剤は、本発明の化合物の身体への制御された送達を提供するという、さらなる利点を有する。適切な媒体に上記化合物を溶解または分散する工程は、そのような投薬形態を作製し得る。吸収促進剤はまた、皮膚を経由する化合物の流れを増加させるのに使用され得る。速度制御膜を提供する工程が、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させる工程のいずれかは、そのような流れの速度を制御し得る。

20

【0120】

眼用処方物、眼の軟膏、散剤、溶液などはまた、本発明の範囲内になるよう企図される。

【0121】

非経口投与のための適切な本発明の薬学的組成物は、1以上の薬学的に受容可能な滅菌等張水性溶液、非水性溶液、分散液、乳化液、または使用直前に滅菌された注射可能な溶液または分散剤に再構成され得る滅菌散剤との組み合わせによる本発明の1以上の化合物を含み、この溶液または分散剤は、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、処方物を意図された受容者の血液と等張化させる溶質、または懸濁剤、または濃厚剤を含み得る。

30

【0122】

本発明の薬学的組成物に使用され得る、適切な水性キャリアおよび非水性キャリアの例としては、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）および適切なそれらの混合物、例えば、オリーブオイルのような植物油、オレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルが挙げられる。適当な流動性は、例えばコーティング物質（例えばレシチン）の使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、そして界面活性剤の使用により維持され得る。

【0123】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のようなアジュバントを含み得る。本発明の化合物に対する微生物の作用を防止するためには、種々の抗細菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸など）の封入により、保証され得る。上記組成物に、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を封入することもまた、望ましい。さらに、注射可能な薬学的形態は、長期間の吸収がモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収遅延剤により、もたらされ得る。

40

【0124】

ある場合、薬物の効果を延長させるために皮下注射または筋肉内注射から薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水に対する溶解性の低い結晶物質または非晶性物質の液体分散液の使用により達成される。薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、代わりに結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口投与薬物形態の遅延した吸収は、その薬物を油性ビヒクルに溶解するか、または懸濁することにより達成される

50

【0125】

注射可能なデポ製剤形態はポリ乳酸 - ポリグリコール酸のような生分解性ポリマーに本発明の化合物のカプセル化マトリックスを形成することにより、作製される。薬物のポリマーに対する比率および用いられる特定のポリマーの性質に依存して、薬物の放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーとしては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(アンヒドリド)が挙げられる。注射可能なデポ処方物はまた、リポソームまたはミクロエマルジョンに薬物を包埋することにより調製される。

【0126】

別の局面では、本発明は、細胞性壊死と関連する疾患を処置する方法に関する。特に、本発明は、哺乳動物における細胞性壊死と関連する障害を予防または処置する方法に関し、この方法は、治療的に有効な量の本発明の化合物または治療的調製物を投与する工程を包含する。特定の実施形態では、細胞性壊死と関連する疾患は、外傷、虚血または発作のような神経系疾患である。他の実施形態では、神経系疾患は、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病(HD)、およびHIV関連痴呆(HAD)である。他の実施形態では、疾患は、脳、心臓、腎臓および肝臓を含む、器官の虚血性疾患である。特定の実施形態では、哺乳動物は霊長類、イヌまたはネコの被験体である。他の実施形態では、上記哺乳動物は、ヒト被験体である。

【0127】

本明細書で使用される場合、句「治療的に有効な量」とは、如何なる医療的処置にも適用可能である合理的な利点/リスクで、動物において少なくとも細胞の下部集団において、ある望ましい治療的効果を生じるのに効果的である本発明の化合物を含む化合物、物質または組成物の量をいう。神経系障害を処置するのに治療的に有効な量とは、細胞死開始事象に暴露された細胞の少なくとも1サブセットにおける壊死を阻害するのに十分な量である。従って、治療的に有効な量は、細胞性壊死と関連する疾患の進行を防止または最小化する。疾患の進行は、集団研究、個別に制御された観察、またはその両方の組み合わせに基づき、予想された疾患の進行に関連してモニターされ得る。

【0128】

特定の実施形態では、化合物または薬学的調製物は、経口的に投与される。他の実施形態では、上記化合物または薬学的調製物は、静脈内に投与される。投与の代替的経路は、舌下投与、筋肉内投与および経皮的投与を含む。

【0129】

特定の実施形態では、本発明は、細胞死を阻害するリガンドに関し、ここでそのリガンドは、上で概述された構造のうち任意のもの、およびそれらの構造の1つと関連する任意のセットの定義により表される。特定の実施形態では、本発明のリガンドは、細胞死のインヒビターである。如何なる事象においても、本発明のリガンドは、好ましくは約50マイクロモル未満、より好ましくは約10マイクロモル未満、そして最も好ましくは1マイクロモル未満の濃度で、細胞死を阻害することに効果を発揮する。

【0130】

本発明の化合物は、Hara、H.ら、Proc Natl Acad Sci USA、1997、94(5):2007~12に記載されるように、発作の標準的動物モデルおよび標準的プロトコールにおいて試験され得る。

【0131】

本発明の化合物が医薬品としてヒトおよび動物に投与される場合、それらは、それ自体でか、または例えば0.1%~99.5%(より好ましくは0.5%~90%)の活性成分と薬学的に受容可能なキャリアとの組み合わせを含有する医薬品組成物として与えられ得る。

【0132】

本発明の調製物は、経口的に、非経口的に、局所的にまたは直腸から与えられ得る。それらは、もちろん各投与経路に適切な形態で与えられ得る。例えば、それらは、錠剤形態

10

20

30

40

50

またはカプセル形態で、注射、吸入、点眼薬、軟膏、坐剤などにより投与される（注射、注入または吸入による投与；ローションまたは軟膏による局所投与；および坐剤による直腸投与）。経口投与が好ましい。

【0133】

本明細書で使用される場合、句「非経口投与」および「非経口的に投与される」とは、経腸投与および局所投与以外の投与様式で、通常注射による投与を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、気管経由、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊椎内、胸骨内への、注射および注入が挙げられる。

【0134】

本明細書で使用される場合、句「全身投与」、「全身的に投与される」、「末梢投与」および「末梢に投与される」とは、中枢神経系への直接的投与以外、ならびに他の同様なプロセス、例えば皮下投与による化合物、薬物または他の物質の投与を意味し、そしてそれは、患者の系に入り、その後、代謝を受ける。

【0135】

これらの化合物は、ヒトおよび他の動物に治療のために、任意の適切な投与経路で投与され得、これらの経路としては、例えば、スプレーとして経口的に、鼻に、そして散剤、軟膏またはドロップとして、直腸に、腔内に、非経口的に、槽内に及び局所的に、頬および舌下に挙げられる。

【0136】

選択される投与経路にかかわらず、本発明の化合物は、適切な水和形態で使用し得、そして/または本発明の薬学的組成物は、当業者に公知の従来により薬学的に受容可能な投薬形態に処方される。

【0137】

本発明の薬学的組成物における活性成分の実際の投薬レベルは、患者への毒性無しで、特定の患者、組成および投与の様式について所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量が得られるように変化し得る。

【0138】

選択される投薬レベルは、用いられる本発明の特定の化合物、またはそれらのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与の時間、用いられる特定の化合物の排泄速度または代謝速度、処置の期間、用いられる特定の化合物との組合わせで使用される他の物質、化合物および/もしくは物質、年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態および処置される患者の以前の医療履歴、および医薬分野で周知の類似の要因を含む、種々の要因に依存する。毎日、毎週、毎月（または他の時間間隔）の投与が使用され得る。

【0139】

当該分野で通常の技術を有する医師または獣医は、必要とされる薬学的組成物の有効量を容易に決定および処方し得る。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要な量より低いレベルの薬学的組成物に用いられる本発明の化合物の用量で開始し、そして所望の効果が達成されるまで、その投薬量を次第に増加させる。

【0140】

一般に、本発明の化合物の適切な1日あたりの用量は、治療効果を生じる有効な最低用量である化合物のその量である。そのような有効量は、一般的には上述の要因に依存する。一般的に、患者のための本発明の化合物の用量は、示された効果のために使用される場合、体重1kgあたり1日に約0.0001~約100mgの範囲である。好ましくは1日の用量は、体重1kgあたり0.001~50mgの化合物の範囲であり、さらにより好ましくは体重1kgあたり0.01~10mg化合物の範囲である。

【0141】

所望の場合、上記活性化合物の有効な1日の用量は、1日の間の適切な間隔で、必要に応じて単位投薬形態で、別々に2、3、4、5、6またはそれ以上の分けた用量で投与され得る。

10

20

30

40

50

【0142】

単独で本発明の化合物が投与されることが可能であるが、その化合物は薬学的処方物（組成物）として投与されることが好ましい。

【0143】

別の局面では、本発明は、上述のように1以上の薬学的に受容可能なキャリア（添加物）および/または希釈剤と共に処方される治療有効量の1以上の本発明の化合物を含む、薬学的に受容可能な組成物を提供する。下に詳細に記載されるように、本発明の薬学的組成物は、特別に固体形態または液体形態での投与のために処方され得、以下：例えば水薬（水性もしくは非水性溶液または懸濁液）、錠剤、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のペースト剤などの経口投与；例えば滅菌溶液または懸濁剤として、例えば皮下注射、筋肉内注射または静脈内注射による非経口投与；例えば皮膚、肺または口腔に適用されるクリーム、軟膏またはスプレーとしての局所投与；あるいは例えばペッサリー、クリームもしくはフォームとして腔内投与または直腸内（*intravectally*）投与；舌下に；眼に；経皮的に；鼻に；肺にまたは他の粘膜表面への投与に適合した形態を含む。

10

【0144】

本発明の化合物は、他の医薬品を類推して、ヒト医薬または獣医薬に使用のため任意の便利な方法での投与のために処方され得る。

【0145】

用語「処置」とは、予防、治療および治癒もまた含むよう意図される。この処置を受ける患者は、そのような処置が必要な、霊長類特にヒトおよび例えば、ウマ、ウシ、ブタおよびヒツジなどの哺乳動物；ならびに一般に家禽およびペットの他の動物を含む任意の動物である。

20

【0146】

本発明の別の局面では、上記化合物は、アポトーシスインヒビターである化合物との組合せで投与され得る。用語「アポトーシスインヒビター」とは、アポトーシスを阻害する化合物をいい、可逆性および非可逆性カスパーゼインヒビターを含むが、それらに限定されない。アポトーシスインヒビターの例としては、zVAD（N-ベンジルオキシカルボニル-Va1-Ala-Asp-(OMe)フルオロメチルケトン）、IETD（N-アセチル-Ile-Glu-Thr--Asp-アル）、YVAD（N-ベンジルオキシカルボニル-Tyr-Va1-Ala-Asp-(OMe)フルオロメチルケトン）、DEV D（N-[2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテン-9-イル)ベンゾイル]-L--アスパルチル-L--グルタミル-N-[(1S)-1-(カルボキシメチル)-3-フルオロ-2-オキソプロピル]-L-パリンアミド）およびLEHD（N-アセチル-Leu-Glu-His-Asp-アル）が挙げられる。

30

【0147】

いくつかの好ましい実施形態では、本発明の化合物は、RARPPポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼインヒビターとの組合せで投与される。PARPPインヒビターの非限定的な例としては、6(5H)-フェナントリジノン、4-アミノ-1,8-ナフタルイミド、1,5-イソキノリンジオールおよび3-アミノベンズアミドが挙げられる。

【0148】

さらに他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、Srcインヒビターとの組合せで投与される。Srcタンパク質は、シグナル伝達において重要な役割を果たす哺乳動物の細胞質チロシンキナーゼである。Srcインヒビターの例としては、限定されないが：PP1（1-(1,1-ジメチルエチル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン）、PP2（3-(4-クロロフェニル)-1-(1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン）、ダムナカンタル（3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-アントラキノンカルボキシアルデヒド）およびSU-5565が挙げられる。

40

【0149】

本明細書で使用される場合、用語「外傷」とは、暴行、事故、骨折などの原因による、

50

身体への何らかの物理的損傷をいう。用語「虚血」とは、通常は動脈の血液供給の障害または組織における、低酸素症につながる不適切な血流に起因した低酸素状態により特徴づけられる心臓血管系の障害をいう。用語「発作」とは、脳における血餅または出血、最も良くあるのは、血餅が血管を遮断することによる脳における血流の中断が原因で起きる心臓血管系の障害をいい、本発明の特定の実施形態では、用語発作は虚血性発作または出血性発作をいう。用語「心筋梗塞」は、血液供給の障害から生じる局在化した壊死により特徴づけられる心臓血管系の障害をいう。

【0150】

本発明の方法は、いくつかの局面において細胞性壊死の阻害剤である化合物（例えば複素環式チオヒダントイン、ヒダントイン、オキサゾリジノン、チオキソ - オキサゾリジノン、ピリミジノン、またはオキサジナノン化合物もしくはそれらの組み合わせ）と心臓血管系処置のための物質との組合せを含む。用語「心臓血管系障害を処置する物質」としては、抗炎症剤、抗血栓剤、抗血小板剤、フィブリン溶解剤、脂質低減剤、直接的トロンビンインヒビター、グリコプロテインIIb/IIIaレセプターインヒビター、細胞接着分子に結合し、白血球がそのような分子に連結する能力を阻害する物質（例えば抗細胞接着分子抗体）カルシウムチャンネルブロッカー、 α -アドレナリン作動性レセプター遮断剤、シクロオキシゲナーゼ-2-インヒビター、アンジオテンシン系インヒビター、および/またはそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物が挙げられる。

【0151】

1つの好ましい物質はアスピリンである。

【0152】

「抗炎症」剤としては、アクロフェナク；ジプロピオン酸アクロメタゾン；アルガストンアセトニド；アミラーゼ；アムシナファル；アムシナフィド；アムフェナクナトリウム；塩酸アミプリロース；アナキンラ（Anakinra）；アニロラク；アニトラザフェン；アパゾン（Apazone）；バルサラジド二ナトリウム；ベンダザック；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；プロメライン；プロベラモール；ブデソニド；カルプロフェン；シクロプロフェン；シントゾン（Cintazone）；クリプロフェン；プロピオン酸クロベタゾール；酪酸クロベタゾール；クロピラク；プロピオン酸クロチカゾン；酢酸コルメタゾン；コルトドキソン；デブラザコルト（Deflazacort）；デソニド；デスオキシメタゾン；ジプロピオン酸デキサメタゾン；ジクロフェナクカリウム；ジクロフェナクナトリウム；酢酸ジフロラゾン；ジフルミドンナトリウム；ジフルニザル；ジフルプレドナート；ジフタロン；ジメチルスルホキシド；ドロシノニド；エンドリゾン；エンリモマブ（Enlimomab）；エノリカムナトリウム；エピリゾール；エトドラク；エトフェナマート；フェルビデク；フェナモール；フェンブフェン；フェンクロフェン；フェンクロラク；フェンドサール；フェンピパロン；フェンチアザク；フラザロン；フルアザコルト；フルフェナム酸；フルミゾール；酢酸フルニソリド；フルニキシン；フルニキシンメグルミン；フルオコルチンブチル；酢酸フルオロメトロン；フルカゾン；フルルビプロフェン；フルレトフェン；プロピオン酸フルチカゾン；フラプロフェン；フロブフェン；ハルシノニド；プロピオン酸ハロベタゾール；酢酸ハロプレドン；イブフェナック；イブプロフェン；イブプロフェンアルミニウム；イブプロフェンピコノール；イロニダブ；インドメタシン；インドメタシンナトリウム；インドプロフェン；インドキソール；イントラゾール；酢酸イソフルプレドン；イソキセパック；イソキシカム；ケトプロフェン；塩酸ロフェミゾール；ロルノキシカム；ロテプレドノルエタボナート（Loteprednol Etabonate）；メクロフェナム酸ナトリウム；メクロフェナム酸；二酪酸メクロリゾン；メフェナム酸；メサラミン（Mesalamine）；メセクラゾン；スレプタン酸メチルプレドニゾロン；モルニフルマート；ナブメトン；ナプロキセン；ナプロキセンナトリウム；ナプロキソール；ニマゾン；オルサラジンナトリウム；オルゴテイン；オルパノキシン；オキサプロジン；オキシフェンブタゾン；塩酸パラニリン；ペントザンポリスルファートナトリウム；フェンブタゾングリセラートナトリウム；ピルフェニドン；ピロキシカム；桂皮酸ピロキシカム；ピロキシカムオラミン；

ピルプロフェン；プレドナザート；プリフェロン；プロドール酸；プロカゾン；プロキサゾール；クエン酸プロキサゾール；リメキソロン；ロマザリト（Romazarit）；サルコレクス；サルナセジン；サルサラート；サリチル酸（Salicylates）；サンギナリウム（Sanguinarium）クロリド；セクラゾン；セルメタシン；スドキシカム；スリンダク；スプロフェン；タルメタシン；タルニフルマート；タロサラート；テブフェロン（Tebufelone）；テニダブ；テニダブナトリウム；テノキシカム；テシカム；テシミド；テトリダミン（Tetrydamine）；チオピナク；ピバル酸チキソコルト；トルメチン；トルメチンナトリウム；トリクロニド；トリフルミダート；ジドメタシン；グルココルチコイド；ゾメピラクナトリウムが挙げられる。

【0153】

10

「抗血栓」および/または「フィブリン溶解」剤としては、プラスミノゲン（プラスミンに対して、プレカリクレイン、キニノーゲン、第XII因子、第XIIIa因子、プラスミノゲンプロアクチベーターおよび組織プラスミノゲンアクチベーター〔TPA〕の相互作用を介する）、ストレプトキナーゼ；ウロキナーゼ；アニソール化プラスミノゲン-ストレプトキナーゼアクチベーター複合体；プロウロキナーゼ；（Pro-UK）；rTPA（アルテプラゼまたはアクチパーゼ；r：組換えを示す）；rPro-UK；アボキナーゼ；エミナーゼ（Eminase）；塩酸スレプターゼアナグレリド（Streptase Anagrelide）；ビバリルジン（Bivalirudin）；デルテパリンナトリウム；ダナパロイド（Danaparoid）ナトリウム；塩酸ダゾキシベン（Dazoxiben）；硫酸エフェガオラン（Efgatran）；エノキサパリン（Enoxaparin）ナトリウム；イフェトロバン（Iftetroban）；イフェトロバンナトリウム；チンザパリン（Tinzaparin）ナトリウム；レタプラゼ（retaplase）；トリフェナグレレル（Trifenaagrel）；ワーファリン；デキストランが挙げられる。

20

【0154】

「抗血小板」剤としては、クロピリドグレル（Clopidogrel）；スルフィンピラゾン；アスピリン；ジピリダモール；クロフィブレート；ピリジノールカルバメート；PGE；グルカゴン；抗セロトニン薬；カフェイン；テオフィリン；ペントキシフィリン；チクロピジン；アナグレリドが挙げられる。

【0155】

30

「脂質低減」剤としては、ゲミフィブロジル、コリスチラミン（cholystryramine）、コレスチポール；ニコチン酸；プロブコール；ロバスタチン；フルバスタチン；シンバスタチン；アトロバスタチン（Atorvastatin）；パラバスタチン；シリバスタチン（civastatin）が挙げられる。

【0156】

「直接的トロンピンインヒビター；としては、ヒルジン（hirudin）、ヒルゲン（hirugen）、ヒルログ（hirulog）、アガトロバン（agatroban）、PPACK、トロンピンアプタマーが挙げられる。

【0157】

「グリコプロテインIIb/IIIaレセプターインヒビター」としては、抗体および非抗体の両方があり、限定されないが、Reopro（アブシカマブ（abciximab））、ラミフィバン（lamifiban）、チロフィバン（tirofiban）が挙げられる。

40

【0158】

「カルシウムチャネル遮断剤」は、高血圧、アンギナおよび不整脈などのいくつかの心臓血管系の障害を含む種々の疾患の制御に重要な治療価値を有する、化学的に多様な種類の化合物である（Fleckenstein、Cir, Res, v. 52、（補遺1）、p 13-16（1983）；Fleckenstein、Experimental Facts and Therapeutic Prospects、John Wiley、New York（1983）；McCall, D., Curr Pract Car

50

diol、v. 10、p 1~11 (1985)。カルシウムチャンネル遮断剤は、細胞性カルシウムチャンネルを調節することにより、カルシウムを細胞に入れるのを防止したり遅延させたりする不均質な群の薬物である (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p 963 (1995))。現在入手でき、本発明に従った有用なカルシウム遮断剤の殆どは、薬物の3つの主要な化学群、例えばニフェジピンのようなジヒドロピリミジン、例えばベラパミルのようなフェニルアルキルアミン、およびジルチアゼルのようなベンゾチアゼピンのうちの1つに属する。本発明に従った有用な他のカルシウムチャンネル遮断剤としては、限定されないが、アムリノン、アムロジピン、ベンシクラン、フェロジピン、フェンジリン、フルナリジン、イスラジピン；ニカルジピン、ニモジピン、ペルヘキシレン、ガロパミル、チアパミル、およびチアパミルアナログ (例えば、1993 RO-11-2933)、フェニトイン、バルピツール酸塩、ならびに上記ペプチド、ダイノルフィン、オメガ-コトキシニン、オメガ-アガトキシニンなどならびに/または薬学的に受容可能なそれらの塩が挙げられる。

10

【0159】

「アドレナリン作動性レセプター遮断薬」は、狭心症、高血圧および不整脈においてカテコールアミンの心臓血管系に対する効果を拮抗する1種の薬物である。アドレナリン作動性レセプター遮断薬としては、限定されないが、アテノロール、アセブトール、アルプレノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ブニトロロール、カルテオロール、セリプロロール、ヘドロキサロール、インデネロール、ラベタロール、レボブノール、メピンドール、メチプラノール、メチンドール、メトプロロール、メトリゾラノロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、プラクトロール、ソタロルナドール、トリプレノロール、トマロロール、チモロール、ブプラノロール、ペンブトロール、トリメプラノール、2-(3-(1,1-ジメチルエチル)-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-ピリデンカルボニトリルHCl、1-ブチルアミノ-3-(2,5,-ジクロロフェノキシ)-2-プロパノール、1-イソプロピルアミノ-3-(4-(2-シクロプロピルメトキシエチル)フェノキシ)-2-プロパノール、3-イソプロピルアミノ-1-(7-メチルインダン-4-イルオキシ)-2-ブタノール、2-(3-t-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピルチオ)-4-(5-カルバモイル-2-チエニル)チアゾール、7-(2-ヒドロキシ-3-t-ブチルアミノプロポキシ)フタリドが挙げられる。上で同定された化合物は、異性体混合物として、またはそれぞれの左旋性形態もしくは右旋性形態で使用され得る。

20

30

【0160】

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) は、最近同定された、新しい形態のシクロオキシゲナーゼである。「シクロオキシゲナーゼ」は、アラキドン酸から種々のプロスタグランジンおよびトロンボキサンを産生する殆どの組織に存在する酵素複合体である。非ステロイド性抗炎症剤が、シクロオキシゲナーゼ (プロスタグランジン G/H シンターゼおよび/またはプロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼとしても知られている) の阻害により抗炎症活性、鎮痛活性、解熱活性の殆どを発現し、そしてホルモン誘導子宮収縮および特定のタイプの癌増殖を阻害する。最初、シクロオキシゲナーゼの一つの形態のみが知られていて、「構成型酵素」または「シクロオキシゲナーゼ-1」(COX-1) である。そしてそれは、もともとウシの精囊で同定された。

40

【0161】

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) は、最初トリ、マウスおよびヒト起源からクローン化され、配列決定され、そして特性分析された (例えば、Cromlishらに対して1996年8月6日に発行され、Merk Frosst Canada, Inc.、Kirkland、CAに譲渡され、発明の名称が「ヒトシクロオキシゲナーゼ-2 cDNA およびシクロオキシゲナーゼ-2 活性を評価するアッセイ」である米国特許第5,543,297号を参照のこと)。この酵素は、COX-1とは異なる。COX-2は、

50

マイトジェン、エンドトキシン、ホルモン、サイトカインおよび成長因子を含む、多くの因子により、速く、容易に誘導し得る。プロスタグランジンは生理学および病理学的役割の両方を有するので、構成型酵素であるCOX-1は、プロスタグランジンの内因性の基底の放出の大部分を担当しており、従って消化管の統合性および腎臓の血流の維持などの生理学的な機能において重要である。反対に、誘導型酵素であるCOX-2は、炎症性因子、ホルモン、成長因子およびサイトカインなどの因子に応答して、上記酵素の速い誘導が起こるところでプロスタグランジンの病理学的な効果を主に担当する。従って、COX-2の選択的阻害剤は、従来非ステロイド性抗炎症剤と類似して抗炎症的性質、解熱的性質、および鎮痛的性質を有し、さらにホルモン誘導の子宮収縮を阻害し、そしてまた副作用を低減して潜在的抗癌効果を有すると考えられる。特に、そのようなCOX-2インヒビターは、消化管毒性を潜在的に低減し、腎の副作用についても潜在的に低減し、出血時間を減少させる効果およびアスピリン感受性喘息発作の誘導を潜在的に減少させると考えられ、従って本発明により有用である。

10

【0162】

多くの選択的COX-2インヒビターが、当該分野では公知である。これらとしては、限定しないが、米国特許第5,474,995号「cox-2インヒビターとしてのフェニル複素環」；米国特許第5,521,213号「シクロオキシゲナーゼ-2インヒビターとしてのジアリール二環複素環」；米国特許第5,536,752号「COX-2インヒビターとしてのフェニル複素環」；米国特許第5,550,142号「COX-2インヒビターとしてのフェニル複素環」；米国特許第5,552,422号「抗炎症剤としてのアリール置換5,5縮合芳香族窒素化合物」；米国特許第5,604,253号「シクロオキシゲナーゼインヒビターとしてのN-ベンジルインドール-3-イルプロピオン酸誘導体」；米国特許第5,604,260号「シクロオキシゲナーゼ-2のインヒビターとしての5-メタンスルホアミド-1-インダノン」；米国特許第5,639,780号「シクロオキシゲナーゼインヒビターとしてのN-ベンジルインドール-3-イル酪酸誘導体」；米国特許第5,677,318号「抗炎症剤としてのジフェニル-1,2,3-チアジアゾール」；米国特許第5,691,374号「COX-2インヒビターとしてのジアリール-5-酸化-2-(5H)フラノン」；米国特許第5,698,584号「COX-2阻害剤プロドラッグとしての3,4-ジアリール-2-ヒドロキシ-2,5-ジヒドロフラン」；米国特許第5,710,140号「COX-2インヒビターとしてのフェニル複素環」；米国特許第5,733,909号「COX-2インヒビターのプロドラッグとしてのジフェニルスチルベン」；米国特許第5,789,413号「COX-2インヒビターのプロドラッグとしてのアルキル化スチレン」；米国特許第5,817,700号「シクロオキシゲナーゼインヒビターとしてのビスアリーールシクロブテン誘導体」；米国特許第5,849,943号「シクロオキシゲナーゼ-2インヒビターとして有用なスチルベン誘導体」；米国特許第5,861,419号「選択的シクロオキシゲナーゼインヒビターとしての置換ピリジン」；米国特許第5,922,742号「選択的シクロオキシゲナーゼ-2インヒビターとしてのピリジニル-2-シクロペンテン-1-オン」；米国特許第5,925,631号「COX-2インヒビターのプロドラッグとしてのアルキル化スチレン」（これらの全ては同一人であるMerk Frosst Canada, Inc. (Kirkland, CA)に譲渡されている)に記載されているCOX-2インヒビターが挙げられる。さらなるCOX-2インヒビターはまた、G.D. Searle & Co. (Skokie, IL)に譲渡され、発明の名称が「シクロオキシゲナーゼ-2インヒビターおよび5-リポキシゲナーゼインヒビターとしての置換スルホニルフェニル複素環」である米国特許第5,643,933号に記載されている。

20

30

40

【0163】

上で同定された多くのCOX-2インヒビターは、選択的COX-2インヒビターのプロドラッグであり、活性型および選択的COX-2インヒビターへのインヒボでの変換により、それらの作用を発揮する。上で同定されたCOX-2インヒビターのプロドラッグから形成される、活性型および選択的COX-2インヒビターは、1995年1月5日に

50

公開された国際公開第95/00501号、1995年7月13日に公開された国際公開第95/18799号、および1995年12月12日に発行された米国特許第5,474,995号に詳細が記載されている。発明の名称が「ヒトシクロオキシゲナーゼ-2 cDNAおよびシクロオキシゲナーゼ-2活性を評価するためのアッセイ」である米国特許第5,543,297号の教示を考慮して、当業者は、物質が選択的COX-2インヒビターであるか、またはCOX-2インヒビターの前駆体であるかを決定し得、従って、本発明の一部である。

【0164】

「アンジオテンシン系インヒビター」とは、アンジオテンシンIIの機能、合成または異化を妨害する物質である。これらの物質とは、限定されないが、アンジオテンシン変換酵素(ACE)インヒビター、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、アンジオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、アンジオテンシンIIの異化を活性化する物質およびアンジオテンシンIIが究極的には誘導されるアンジオテンシンIの合成を防止する物質が挙げられる。レニン-アンジオテンシン系は、血行動態、ならびに水および電解質バランスの調節に関連する。血液容量、腎灌流圧、または血漿中のNa⁺の濃度を低下させる因子は、その系を活性化するが、一方これらのパラメータを増加させる因子はその機能を抑制する。

10

【0165】

アンジオテンシンIおよびアンジオテンシンIIは、酵素的なレニン-アンジオテンシン経路により合成される。その合成プロセスは、血漿中のプソイドグロブリンである酵素レニンがアンジオテンシノゲンに作用し、デカペプチドアンジオテンシンIを産生すると、開始する。アンジオテンシンIは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)によりアンジオテンシンII(アンジオテンシン[1-8]オクタペプチド)に変換される。後者は、種々の哺乳動物腫、例えばヒトにおいて高血圧の種々の形態で原因物質として関連する活性な昇圧物質である。

20

【0166】

アンジオテンシン(レニン-アンジオテンシン)系インヒビターは、アンジオテンシノゲンもしくはアンジオテンシンIからのアンジオテンシンIIの産生を妨害する、またはアンジオテンシンIIの活性を妨害する化合物である。そのようなインヒビターは、当業者には周知であり、レニンおよびACEを含むアンジオテンシンIIの究極的な産生に関連する酵素を阻害するように作用する化合物を含む。それらはまた、一度産生されるとアンジオテンシンIIの活性を妨害する化合物を含む。そのようなクラスの化合物の例としては、抗体(例えばレニンに対して)、アミノ酸およびそれらのアナログ(より大きい分子に結合したものを含む)、ペプチド(アンジオテンシンおよびアンジオテンシンIのペプチドアナログも含む)、プロレニン関連アナログなどが挙げられる。最も強力で有用なレニン-アンジオテンシン系インヒビターは、レニンインヒビター、ACEインヒビターおよびアンジオテンシンIIアンタゴニストである。本発明の好ましい実施形態では、レニン-アンジオテンシン系インヒビターは、レニンインヒビター、ACEインヒビターおよびアンジオテンシンIIアンタゴニストである。

30

【0167】

「アンジオテンシンIIアンタゴニスト」は、アンジオテンシンIIレセプターに結合することにより、アンジオテンシンIIの活性を妨害する化合物であって、その活性を妨害する。アンジオテンシンIIアンタゴニストは周知であり、ペプチド化合物および非ペプチド化合物を含む。殆どのアンジオテンシンIIアンタゴニストは、8位のフェニルアラニンがいくつかの他のアミノ酸と置換されアゴニスト活性が減衰されている僅かに改変された同種であり；安定性はインビボでの分解を遅延する他の置換により増進され得る。アンジオテンシンIIアンタゴニストの例としては：ペプチド化合物(例えばサララシン、[(S^{an}¹)(V^{al}⁵)(A^{la}⁸)]アンジオテンシン-(1-8)オクタペプチドおよび関連アナログ)；N-置換イミダゾール-2-オン(米国特許第5,087,634号)；2-N-ブチル-4-クロロ-1-(2-クロロベンジル)イミダゾール-

40

50

5 - 酢酸 (Longら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 247 (1)、1 ~ 7 (1988) を参照のこと) を含む酢酸イミダゾール誘導体; 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸およびアナログ誘導体 (米国特許第 4, 816, 463 号); N2 - テトラゾール - グルクロニドアナログ (米国特許第 5, 085, 992 号); 置換ピロール、置換ピラゾールおよび置換トリアゾール (米国特許第 5, 081, 127 号); 1, 3 - イミダゾールのようなフェノールおよびヘテロシクリル誘導体 (米国特許第 5, 073, 566 号); イミダゾ縮合 7 員複素環 (米国特許第 5, 064, 825 号); ペプチド (例えば、米国特許第 4, 772, 684 号); アンジオテンシン II に対する抗体 (米国特許第 4, 302, 386 号); ならびにピフェニルメチル置換イミダゾールのようなアラルキルイミダゾール化合物 (例えば、欧州特許第 253, 310 号、1988 年 1 月 20 日); ES 8891 (N - モルホリノアセチル - (-1 - ナフチル) - L - アラニル - (4, チアゾリル) - L - アラニル (35, 45) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - シクロヘキサペントニル - N - ヘキシルアミド、Sankyo Company, Ltd., Tokyo, Japan); SKF 108566 (E - 2 - [2 - ブチル - 1 - (カルボキシフェニル) メチル] 1H - イミダゾール - 5 - イル [メチラン] - 2 - チオフェンプロピオン酸、Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, PA); ロサルタン (DUP 753 / MK 954)、DuPont Merck Pharmaceutical Company); レミキリン (RO 42 - 5892、F. Hoffman La Roche AG); A₂ アゴニスト (Marion Merrell Dow) および特定の非ペプチド複素環 (G. D. Searle and Company) が挙げられる。

【0168】

「アンジオテンシン変換酵素 (ACE)」とは、アンジオテンシン I のアンジオテンシン II への変換を触媒する酵素である。ACE インヒビターとしては、アミノ酸およびそれらの誘導体、ジペプチドおよびトリペプチドを含むペプチド、ACE の活性を阻害することによりレニン - アンジオテンシン系を妨害し、それにより昇圧物質アンジオテンシン II の形成を減少させたり除去したりする ACE に対する抗体が挙げられる。ACE インヒビターは、医療的に高血圧、うっ血性心不全、心筋梗塞および腎臓疾患を処置するために使用されている。ACE インヒビターとして有用であることが知られている化合物の種類は、例えばカプトリルのようなアシルメルカプトおよびメルカプトアルカノイルプロリン (米国特許第 4, 105, 776 号) およびゾフェノプリル (米国特許第 4, 316, 906 号)、例えばエナラプリルのようなカルボキシアシルキルジペプチド (米国特許第 4, 374, 829 号)、リジノプリル (米国特許第 4, 374, 829 号) キナプリル (米国特許第 4, 344, 949 号)、ラミプリル (米国特許第 4, 587, 258 号)、およびペリンドプリル (米国特許第 4, 508, 729 号)、例えばシラザプリル (米国特許第 4, 512, 924 号) およびベナザプリル (米国特許第 4, 410, 520 号) のようなカルボキシアシルキルジペプチド模倣物、例えばホシノプリル (米国特許第 4, 337, 201 号) およびタンドロプリルのようなホスフィニルアルカノイルプロリンが挙げられる。

【0169】

「レニンインヒビター」は、レニンの活性を妨害する化合物である。レニンインヒビターとしては、アミノ酸およびそれらの誘導体、ペプチドおよびそれらの誘導体ならびにレニンに対する抗体が挙げられる。米国特許の主題になっているレニンインヒビターの例としては、以下: ペプチドの尿素誘導体 (米国特許第 5, 116, 835 号); 非ペプチド結合により結合されるアミノ酸 (米国特許第 5, 114, 937 号); ジペプチド誘導体およびトリペプチド誘導体 (米国特許第 5, 106, 835 号); アミノ酸およびそれらの誘導体 (米国特許第 5, 104, 869 号および同第 5, 095, 119 号); ジオールスルホンアミドおよびスルフィニル (米国特許第 5, 098, 924 号); 改変ペプチド (米国特許第 5, 095, 006 号); ペプチジル アミノアシルアミノジオールカル

バメート（米国特許第5,089,471号）；ピロールイミダゾロン（米国特許第5,075,451号）；フッ素スタチンおよび塩素スタチンまたはスタチン含有ペプチド（米国特許第5,066,643号）；ペプチジルアミノジオール（米国特許第5,063,208号および同第4,845,079号）；N-モルホリノ誘導体（米国特許第5,055,466号）；ペプスタチン誘導体（米国特許第4,980,283号）；N-複素環式アルコール（米国特許第4,885,292号）；レニンに対するモノクローナル抗体（米国特許第4,780,401号）；ならびに種々の他のペプチドおよびそれらのアナログ（米国特許第5,071,837号、同第5,064,965号、同第5,063,207号、同第5,036,054号、同第5,036,053号、同第5,034,512号ならびに同第4,894,437号）が挙げられる。

10

【0170】

細胞接着分子と結合し、そしてそのような分子に連結する白血球細胞の能力を阻害する因子としては、ポリペプチド因子が挙げられる。そのようなポリペプチドとしては、従来の方法論に従って調製されるポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体が挙げられる。そのような抗体はすでに当該分野では公知であり、抗ICAM1抗体および他のそのような抗体が挙げられる。重要なことに、当該分野で周知のように、抗体分子のほんの僅かの部分、パラトープが、抗体のエピトープへの結合に関連する（一般に、Clark, W. R. (1986) *The Experimental Foundations of Modern Immunology*, Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991) *Essential Immunology*, 7th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxfordを参照のこと）。pFc'領域およびFc領域は、例えば補体カスケードのエフェクターであるが抗原結合とは関連しない。pFc'領域が酵素的に切断される、またはpFc'領域無しで産生される抗体（F(ab')₂フラグメントと指定される）は、インタクトの抗体の抗原結合部位の両方を維持する。同様にFc領域が酵素的に切断されるか、またはFc領域無しで産生される抗体（Fabフラグメントとして指定される）は、インタクトな抗体分子の1つの結合部位を保持する。さらに進んで、Fabフラグメントは、共有結合で結合した抗体L鎖とFdと示される抗体H鎖の一部分からなる。そのFdフラグメントは、抗体特異性（単一のFdフラグメントは抗体の特異性を変化させずに10までの異なるL鎖と関連し得る）の主要な決定基であり、Fdフラグメントはエピトープ結合能力を孤立して保持する。

20

30

【0171】

抗体の抗原決定部分内では、当該分野で周知であるように、相補性決定領域（CDR）があり、それは抗原のエピトープおよびフレームワーク領域（Fr）と直接的に相互作用し、パラトープの3次構造を維持する（一般的に、Clar, 1986; Roitt, 1991を参照のこと）。IgG免疫グロブリンのH鎖FdフラグメントおよびL鎖の両方において、3つの相補性領域（CDR1~CDR3）によりそれぞれ分けられた4つのフレームワーク領域（FR1~FR4）が存在する。上記CDR、特にCDR3領域およびより特定してH鎖CDR3は、抗体特異性に大きく貢献する。

【0172】

哺乳動物抗体の非CDR領域は、もともとの抗体のエピトープの特異性を保持しながら、同種特異的または異種特異的抗体の相同な領域と置換し得ることは今や確立されたことである。これは、非ヒトCDRが、共有結合的にヒトFRおよび/またはFc/pFc'領域へ結合され機能的抗体を産生する「ヒト化」抗体の開発および使用において非常に明確に明らかにされた。従って、例えば国際出願公開番号第92/04381号は、少なくともマウスFR領域の一部がヒト起源のFR領域で置換されているヒト化マウスRSV抗体の産生と使用を教示する。そのような抗体は、抗原結合能力を有するインタクトな抗体のフラグメントを含み、多くの場合「キメラ」抗体という。

40

【0173】

従って、当業者には明らかなように、本発明はまた、F(ab')₂、Fab、Fvお

50

よび F d フラグメント ; F c および / もしくは F r 領域、 C D R 1 領域および / もしくは C D R 2 領域ならびに / または L 鎖 C D R 3 領域が、 相同なヒトまたは非ヒトの配列で置換されたキメラ抗体 ; 上記 F R 領域および / もしくは C D R 1 領域および / もしくは C D R 2 領域ならびに / または L 鎖 C D R 3 が、 相同なヒトまたは非ヒトの配列で置換されたキメラ F (a b ') フラグメント抗体 ; 上記 F R 領域および / もしくは C D R 1 領域および / もしくは C D R 2 領域ならびに / または L 鎖 C D R 3 が、 相同なヒトまたは非ヒトの配列で置換されたキメラ F a b フラグメント抗体 ; 上記 F R 領域および / もしくは C D R 1 領域および / もしくは C D R 2 領域が、 相同なヒトまたは非ヒトの配列で置換されたキメラ F d フラグメント抗体を、 提供する。 本発明はまた、 いわゆる単鎖抗体も含む。

【 0 1 7 4 】

従って、 本発明は、 細胞接着分子に特異的に結合する多くのサイズおよびタイプのポリペプチドを包含する。 これらのポリペプチドはまた、 抗体技術以外の供給源から誘導され得る。 例えば、 そのようなポリペプチド結合物質は、 溶液で、 固定された形態でまたはファージディスプレイライブラリーとして容易に調製され得る縮退したペプチドにより提供され得る。 コンビナトリアルライブラリーはまた、 1 以上の酸を含有するペプチドを合成し得る。 ライブラリーはさらに、 ペプチド性および非ペプチド性合成部分を合成し得る。

【 0 1 7 5 】

ファージディスプレイは、 本発明に従って有用な結合ペプチドを同定するのに特に効果的である。 簡単にいうと、 ファージライブラリーを調製し (例えば m 1 3、 f d、 またはファージを使用して)、 従来の手順を使用して 4 ~ 約 8 0 個のアミノ酸残基の挿入をディスプレイする。 上記挿入は、 例えば完全に縮退したまたは偏向したアレイを表す。 次いで、 細胞接着分子に結合するファージを担持する挿入を選択し得る。 このプロセスは、 細胞接着分子に結合するファージの数回の再選択により、 繰り返され得る。 繰り返されたラウンドでは、 特定の配列を担持するファージが多くなる。 D N A 配列分析は、 発現されたポリペプチドの配列を同定するように実施され得る。 細胞接着分子に結合する配列の最小直線部分が、 決定され得る。 その上流または下流に最小直線部分の全ての部分と 1 以上のさらなる縮退した残基を含有する挿入を含有する偏向したライブラリーを使用して手順を繰り返し得る。 酵母の 2 ハイブリッドスクリーニング方法はまた、 細胞接着分子へ結合するポリペプチドを同定するために使用され得る。 従って、 細胞接着分子、 またはそれらのフラグメントは、 細胞接着分子のパートナーと結合するペプチドを同定し、 そして選択するために、 ファージディスプレイライブラリーを含むペプチドライブラリーをスクリーニングするために使用され得る。

【 0 1 7 6 】

本明細書で使用される場合、 「感染」 または 「感染性疾患」 とは、 感染性微生物により表面的に、 局所的にまたは全身的に宿主の侵襲から発生する障害をいう。 感染性微生物としては、 細菌、 ウイルス、 寄生虫および真菌が挙げられる。 用語 「敗血症」 とは、 感染性因子 (細菌、 病原性真菌) または感染の生成物 (バクテリアトキシン) が血液循環に入り、 患者の血圧、 心拍数および体温に大いに影響する臨床状態をいう。

【 0 1 7 7 】

細菌は、 二分列により無性的に増殖する単細胞生物体である。 それらは、 それらの形態学、 染色反応、 栄養要求性、 代謝要求性、 抗原構造、 化学組成および遺伝的相同性を基礎にして分類され命名されている。 細菌は、 形態学的形態を基礎にして 3 つの群、 球状 (球菌)、 桿体 (桿菌)、 湾曲あるいは螺旋体 (ビブリオ、 カンピロバクター、 スピリルム、 スピロヘータ) に分類され得る。 細菌はまた、 染色反応に基づいて、 より普通に 2 種類の生物体、 グラム陽性およびグラム陰性に特徴づけられる。 グラムは、 微生物学の実験室で普通に良く実施される染色の方法をいう。 グラム陽性生物体は、 染色操作後も染色を保持し、 濃い紫色になる。 グラム陰性生物体は、 染色を保持せず、 対比染色を利用して、 ピンクになる。

【 0 1 7 8 】

細菌は、 二つの主要な構造成分、 硬い細胞壁、 プロトプラスト (細胞壁により囲まれて

10

20

30

40

50

いる物質)を有する。そのプロトプラストは、細胞質および遺伝物質を含む。そのプロトプラストの周りは、細胞呼吸酵素を含む細胞質の膜であり、細菌の透過性および多くの小分子量物質の輸送を担っている。細胞質膜およびプロトプラストの周辺の細胞壁は、アミノ酸のペプチド鎖により架橋される糖の複雑なポリマーを含むムコペプチドから構成される。この壁は、多糖とタイコ酸から構成される。

【0179】

感染性細菌としては、限定されないが、グラム陰性細菌およびグラム陽性細菌が挙げられる。グラム陽性細菌としては、限定されないが、*Pasteurella*種、*Staphylococci*種および*Streptococcus*種が挙げられる。グラム陰性細菌としては、限定されないが、*Escherichia coli*、*Pseudomonas*種および*Salmonella*種が挙げられる。感染性細菌の特定の例としては、限定されないが、以下が挙げられる：

10

【0180】

【化35】

Helicobacter pyloris, *Borelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacteria* 種 (例えば、*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. goodii*), *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (群A *Streptococcus*), *Streptococcus agalactiae* (群B *Streptococcus*), *Streptococcus (viridans* 群), *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus* (嫌気性種), *Streptococcus pneumoniae*, 病原性 *Campylobacter* 種, *Enterococcus* 種, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides* 種, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenuis*, *Leptospira* 種, *Rickettsia* 種, および *Actinomyces israelii*. さらなる例示的な細菌としては、*Mycoplasma*, 例えば、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, 例えば、*Chlamydia pneumoniae*, *Bartonella* 種 および *Tropheryma whippelii*.

20

30

【0181】

が挙げられる。さらなる例示的な細菌は、*Mycoplasma* (例えば、*Mycoplasma pneumoniae*)、*Chlamydia* (例えば、*Chlamydia pneumoniae*)、*Bartonella*種、および *Tropheryma whippelii* である。

【0182】

ウイルスは、核酸コアおよびタンパク質コートを含む小さい感染性因子であるが、独立して生存する生物体ではない。ウイルスは、それを複製することが出来る生存細胞の不存在下では生存することは出来ない。ウイルスは、エンドサイトーシスかまたはDNAの直接注入(ファージ)により、特定の生存細胞に入り、増殖して疾患の原因になる。増殖したウイルスは、次いで放出され得、そしてさらなる細胞に感染する。いくつかのウイルスは、DNA含有ウイルスであり、そして他は、RNA含有ウイルスである。

40

【0183】

ウイルスが1度細胞に入ると、それは種々の生理学的効果を引き起こし得る。1つの効果は、細胞変性であり、そこでは細胞内にウイルスが蓄積し細胞を死に至らしめ細片化させ、そしてウイルスを放出する。別の効果は細胞融合であり、そこでは感染細胞が隣接する細胞と融合しシンシチウムを生成する。ウイルスの他のタイプは、腫瘍形成に繋がる細

50

胞増殖を引き起す。

【0184】

ヒトで発見されたウイルスの例としては、限定されないが：Retroviridae（例えば、HIV-1（HTLV-II、LAV、またはHTLV-II/LAVまたはHIV-IIともいう）のようなヒト免疫不全ウイルス；および例えば、HIV-LPのような他の単離物）；Picornaviridae（例えば、ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス、エンテロウイルス、ヒトコクサッキーウイルス、ライノウイルス、エコーウイルス）；Calciviridae（例えば、胃腸炎の原因になる株）；Togaviridae（例えば、ウマ脳炎ウイルス、風疹ウイルス）；Flaviridae（例えば、デングウイルス、脳炎ウイルス、黄熱ウイルス）；Coronaviridae（例えば、コロナウイルス）；Rhabdoviridae（例えば、水疱性口炎ウイルス、狂犬病ウイルス）；Filoviridae（例えば、エボラウイルス）；Paramyxoviridae（例えば、パラインフルエンザ、ムンプスウイルス、風疹ウイルス、RSウイルス）；Orthomyxoviridae（例えば、インフルエンザウイルス）；Bunyaviridae（例えば、ハンタ（Hantaan）ウイルス、ブニヤウイルス、フレボウイルスおよびナイロウイルス）；Arenaviridae（出血熱ウイルス）；Reoviridae（例えば、レオウイルス、オルビウイルスおよびロタウイルス）；Birnaviridae；Hepadnaviridae（B型肝炎ウイルス）；Parvoviridae（パルボウイルス）；Papovaviridae（パピローマウイルス、ポリオーマウイルス）；Adenoviridae（殆どのアデノウ

ウイルス）；Herpesviridae（単純ヘルペスウイルス（HSV）1および2、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、ヘルペスウイルス）；Poxviridae（痘瘡ウイルス、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス）；Iridoviridae（例えば、アフリカブタコレラウイルス）；ならびに分類されないウイルス（例えば、デルタ肝炎の因子（B型肝炎ウイルスの欠損衛生ウイルスと考えられている）、非A型肝炎ウイルスの因子、非B型肝炎ウイルスの因子（クラス1 = 経口伝染；クラス2 = 非経口伝染（即ち、C型肝炎）；ノーウォークウイルスおよび関連ウイルスならびにアストロウイルス）

【0185】

ヒトおよび非ヒト脊椎動物の両方の感染性ウイルスとしては、レトロウイルス、RNAウイルスおよびDNAウイルスが挙げられる。レトロウイルスのこの群としては、単純レトロウイルス（simple retrovirus）および複合レトロウイルス（complex retrovirus）の両方が挙げられる。この単純レトロウイルスとしては、B型のレトロウイルス、C型のレトロウイルス、およびD型のレトロウイルスのサブグループが挙げられる。B型のレトロウイルスの例は、マウス乳腺癌ウイルス（MMTV）である。C型のレトロウイルスとしては、C型のA群のサブグループ（ラウス肉腫ウイルス（RSV）、トリ白血病ウイルス（ALV）、およびトリ骨髄芽球症ウイルス（AMV）が挙げられる）ならびにC型のB群のサブグループ（マウス白血病ウイルス（MLV）、ネコ白血病ウイルス（FeLV）、マウス肉腫ウイルス（MSV）、テナガザル白血病ウイルス（GALV）、脾臓壊死ウイルス（SNV）、細網内皮症ウイルス（RV）およびサル肉腫ウイルス（SSV）が挙げられる）が挙げられる。D型のレトロウイルスとしては、メイソンファイザーサルウイルス（MPMV）およびサルレトロウイルス1型（SRV-1）が挙げられる。複合レトロウイルスとしては、レンチウイルス、T細胞白血病ウイルス、および泡沫状ウイルスのサブグループが挙げられる。レンチウイルスとしては、HIV-1が挙げられるが、HIV-2、SIV、ビスナウイルス、ネコ免疫不全

ウイルス (FIV)、およびウマ感染性貧血ウイルス (EIAV) もまた挙げられる。T細胞白血病ウイルスとしては、HTLV-I、HTLV-II、サルT細胞白血病ウイルス (STLV) およびウシ白血病ウイルス (BLV) が挙げられる。泡沫状ウイルスとしては、ヒト泡沫状ウイルス (HFV)、サル泡沫状ウイルス (SFV)、およびウシ泡沫状ウイルス (BFV) が挙げられる。

【0186】

脊椎動物において病原体であるRNAウイルスの他の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：Reoviridae科の要素 (member) (オルトレオウイルス属 (哺乳動物およびトリの両方の多数の血清型のレトロウイルス)、オルピウイルス属 (ブルータングウイルス、ユーゲナンジー (Eugenangee) ウイルス、ケメロボウイルス、アフリカ馬疫ウイルス、およびコロラドダニ熱ウイルス)、ロタウイルス属 (ヒトのロタウイルス、ネブラスカ仔牛下痢ウイルス (Nebraska calf diarrhea virus)、マウスのロタウイルス、シミアンロタウイルス (simian rotavirus)、ウシまたはヒツジのロタウイルス、トリのロタウイルス) が挙げられる)；Picornaviridae科 (エンテロウイルス属 (ポリオウイルス、コクサッキーウイルスAおよびB、エコー (ECHO) ウイルス、A型肝炎ウイルス、サルエンテロウイルス、マウス濃脊髄炎 (ME) ウイルス、ポリオウイルスムリス (muris)、ウシエンテロウイルス、ブタエンテロウイルスが挙げられる)、カルジオウイルス属 (脳心筋炎ウイルス (EMC)、メンゴウイルス)、ライノウイルス属 (少なくとも113のサブタイプを包含するヒトのライノウイルス；他のライノウイルス) 20、アフトウイルス (Apthovirus) 属 (口蹄疫 (FMDV))；Calciviridae科 (ブタ小水疱性発疹ウイルス、サンミグエルアザラシウイルス、ネコピコルナウイルスおよびノーウォークウイルスが挙げられる)；Togaviridae科 (アルファウイルス属 (東部ウマ脳炎ウイルス、セムリキ森林ウイルス、シンドビスウイルス、チクングニヤウイルス、オニョンニョンウイルス (O'Nyong-Nyong virus)、ロス川ウイルス、ベネズエラウマ脳脊髄炎ウイルス、西部ウマ脳脊髄炎ウイルス) が挙げられる)、フラビウイルス属 (蚊borne黄熱ウイルス、デング熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マリーバレー脳炎ウイルス、西ナイルウイルス、クンジンウイルス、中央ヨーロッパダニウイルス (Central European tick borne virus)、極東ダニウイルス (Far East 30 ern tick borne virus)、キャサヌール森林ウイルス、跳躍病ウイルス (Louping III virus)、ポーワッサンウイルス、オムスク出血性熱ウイルスが挙げられる)；ルビウイルス属 (風疹ウイルス)、ペスチウイルス属 (粘膜病ウイルス、豚コレラウイルス、ポーター病ウイルス)；Bunyaviridae科 (ブンヤウイルス属 (ブンヤムウェラウイルス (ブンヤンベラウイルス) およびその関連ウイルス、カリフォルニア脳炎群ウイルス)、フレボウイルス属 (サシチョウバエ熱シシリ型ウイルス (Sandfly fever Sicilian virus)、リフトバレー熱ウイルス)、ナイロウイルス属 (クリミア-コンゴ出血性熱ウイルス、ナイロビヒツジ病ウイルス)、ならびにウウクウイルス属 (ウウクニエミーウイルスおよび関連ウイルス) が挙げられる)；Orthomyxoviridae科 (インフルエンザウイルス属 (インフルエンザA型、ヒトの多くのサブタイプ)；ブタインフルエンザウイルスおよびトリインフルエンザウイルスおよびウマインフルエンザウイルス；インフルエンザB型 (ヒトの多くのサブタイプ) およびインフルエンザC型 (恐らく別個の属)；Paramyxoviridae科 (パラミクソウイルス属 (パラインフルエンザウイルス1型、センダイウイルス、血球吸着性ウイルス (Hemadsorption virus)、パラインフルエンザウイルス2型~5型、ニューカッスル病ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルスが挙げられる)、麻疹ウイルス属 (麻疹ウイルス、亜急性硬化性汎脳ウイルス、ジステンパーウイルス、牛疫ウイルス)、肺炎ウイルス属 (RSウイルス (RSV)、ウシRSウイルスおよびマウス肺炎ウイルス) が挙げられる)；Rhabdoviridae科 (ベシクロウイルス属 (VSV)、チャンティプラウイルス、フランダースハートパー 50

クウイルス、リッサウイルス属（狂犬病ウイルス）、魚類ラブドウイルスおよびラブドウイルスとほぼ認められる2種のラブドウイルス（マルブルクウイルスおよびエボラウイルス）が挙げられる）；*Arenaviridae*科（リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（LCM）、タカリベウイルス群（Tacaribe virus complex）、およびラッサウイルスが挙げられる）；*Coronoviridae*科（感染性気管支炎ウイルス（IBV）、マウス肝炎ウイルス、ヒト腸内コロナウイルスおよびネコ感染性腹膜炎（ネココロナウイルス）が挙げられる）。

【0187】

脊椎動物に感染する例示的なDNAウイルスとしては、*Poxviridae*科（オルトボックスウイルス属（大痘瘡、小痘瘡、サル痘、ワクシニア、牛痘、水牛痘（*Buffalopox*）、家兎痘、エクトロメリア（*Ectromelia*）、レポリボックスウイルス属（ミクソーマ、繊維腫）、アピボックスウイルス属（鶏痘、他のトリボックスウイルス）、カプリボックスウイルス属（ヒツジボックス、ヤギボックス）、スイボックスウイルス属（ブタ痘）、パラボックスウイルス属（伝染性膿疱性口内炎ウイルス、偽牛痘ウイルス、ウシ丘疹性口内炎ウイルス）が挙げられる）；*Iridoviridae*科（アフリカブタコレラウイルス、カエルウイルス2およびカエルウイルス3、魚類リンパ囊腫ウイルス（*Lymphocytosis virus of fish*）、ヘルペスウイルス科（アルファヘルペスウイルス（単純ヘルペス1型および単純ヘルペス2型、水痘 帯状疱疹ウイルス、ウマ流産ウイルス、ウマヘルペスウイルス2およびウマヘルペスウイルス3、仮性狂犬病ウイルス、感染性ウシ角結膜炎ウイルス、感染性ウシ鼻気管炎ウイルス、ネコ鼻気管炎ウイルス、感染性喉頭気管炎ウイルス）、 β -ヘルペスウイルス（ヒトサイトメガロウイルスおよびブタ、サルおよびげっ歯類のサイトメガロウイルス）； γ -ヘルペスウイルス（エプスタインバーウイルス（EBV）、マレク病ウイルス、サイミリヘルペス、クモザルヘルペスウイルス、ワタオウサギヘルペスウイルス、モルモットヘルペスウイルス、リュッケ腫瘍ウイルス）が挙げられる）；*Adenoviridae*科（マストアデノウイルス属（ヒトサブグループA、B、C、D、Eおよび分類されないもの）；サルアデノウイルス（少なくとも23の血清型）、感染性イヌ肝炎、およびウシ、ブタ、ヒツジ、カエル、および他の多くの種のアデノウイルス、アピアデノウイルス属（トリアデノウイルス）；ならびに培養不可能なアデノウイルスが挙げられる）；パポバウイルス科（乳頭腫ウイルス属（ヒト乳頭腫ウイルス、ウシ乳頭腫ウイルス、シヨーブウサギ乳頭腫ウイルス、および他の種の様々な病原性乳頭腫）、ポリオーマウイルス属（ポリオーマウイルス、サル空胞形成因子（SV40）、ウサギ空胞形成因子（RKV）、Kウイルス、BKウイルス、JCウイルス、および他の霊長類ポリオーマウイルス（例えば、リンパ球向性乳頭腫ウイルス）が挙げられる）；パルボウイルス科（アデノ随伴ウイルス属、パルボウイルス属（ネコ汎白血病減少症ウイルス、ウシパルボウイルス、イヌパルボウイルス、ミンクアリューション病ウイルスなどが挙げられる）が挙げられる）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0188】

寄生生物は、生存するために、他の生物体に依存する生物体であり、従って、別の生物体の中に入るか、またはこれに感染し、自らの生活環を継続しなければならない。感染された生物体（すなわち、宿主）は、この寄生生物に、栄養および生育場所（*habitat*）の両方を提供する。本明細書中で用いられる場合、用語「寄生生物」とは、原生動物、蠕虫、および外部寄生生物節足動物（*ectoparasitic arthropod*）（例えば、マダニ、ダニなど）をいう。原生生物は、細胞内および細胞外の両方（特に、血液中、腸管内または組織の細胞外マトリックス内）で複製し得る単細胞生物体である。蠕虫は、ほぼ常に細胞外にいる多細胞生物（*Trichinella*を除く）である。蠕虫は、複製するために、通常は、一次宿主（*primary host*）から出て第二宿主（*secondary host*）に伝播することを必要とする。これらの前述の網とは対照的に、外部寄生生物節足動物は、宿主体の外部表面と寄生関係を形成する。

【0189】

10

20

30

40

50

宿主生物は、これらが細胞内であるか細胞外であるかに基づいて分類され得る。本明細書中で用いられる場合、「細胞内寄生生物」は、生活環全体が細胞内である寄生生物である。ヒト細胞内寄生生物の例としては、*Leishmania*、*Plasmodium*、*Trypanosoma cruzi*、*Toxoplasma gondii*、*Babesia*、および *Trichinella spiralis* が挙げられる。本明細書中で用いられる場合、「細胞外寄生生物」は、生活環全体が細胞外である宿主生物である。ヒトに感染し得る細胞外宿主生物としては、*Entamoeba histolytica*、*Giardia lamblia*、*Enterocytozoon bienersi*、*Naegleria* および *Acanthamoeba* ならびにほとんどの蠕虫が挙げられる。寄生生物のなお別の網は、生活環の重大な段階で真正の細胞内の存在となるが主として細胞外として定義される。このような宿主生物は、本明細書中で「真正の細胞内寄生生物」と呼ばれる。これらの寄生生物は、生涯のほとんどまたはごく一部のみを細胞外の環境で存在し得るが、これらはすべて、生活環において少なくとも1つの真正の細胞内段階を有する。宿主生物のこの後者のカテゴリーとしては、*Trypanosoma rhodesiense* および *Trypanosoma gambiense*、*Isospora*、*Cryptosporidium*、*Eimeria*、*Neospora*、*Sarcocystis*、および *Schistosoma* が挙げられる。一局面では、本発明は、感染の予防および処置に関し、この感染は、生活環の少なくとも1段階が細胞内である、細胞内寄生生物および真正の細胞内寄生生物から生ずる。いくつかの実施形態において、本発明は、優勢的に細胞内にいる真正の細胞内寄生生物からの感染の予防に関する。本発明のいくつかの局面の寄生生物の例示的かつ非限定的なリストは、本明細書中に記載される。

10

20

【0190】

血液運搬された寄生生物および/または組織寄生生物としては、*Plasmodium*、*Babesia microti*、*Babesia divergens*、*Leishmania tropica*、*Leishmania*、*Leishmania braziliensis*、*Leishmania donovani*、*Trypanosoma gambiense* および *Trypanosoma rhodesiense* (アフリカ睡眠病)、*Trypanosoma cruzi* (シャーガス病) および *Toxoplasma gondii* が挙げられる。ウマに感染する代表的な寄生生物は、*Gasterophilus*；*Eimeria leuckarti*、*Giardia*；*Tritrichomonas equi*；*Babesia* (RBC)、*Theileria equi*；*Trypanosoma*；*Klossiella equi*；*Sarcocystis* である。

30

【0191】

ブタに感染する代表的な寄生生物としては、*Eimeria bebliecki*、*Eimeria scabra*、*Isospora suis*、*Giardia*；*Balantidium coli*、*Entamoeba histolytica*；*Toxoplasma gondii* および *Sarcocystis*、および *Trichinella spiralis* が挙げられる。

40

【0192】

乳牛および食用牛の主要な寄生生物としては、*Eimeria*、*Cryptosporidium*、*Giardia*；*Toxoplasma gondii*；*Babesia bovis* (RBC)、*Babesia bigemina* (RBC)、*Trypanosoma* (血漿)、*Theileria* (RBC)；*Theileria parva* (リンパ球)；*Tritrichomonas foetus*；および *Sarcocystis* が挙げられる。

【0193】

ヒツジおよびヤギに感染する代表的な寄生生物としては、*Eimeria*、*Cryptosporidium*、*Giardia*；*Toxoplasma gondii*；*Bab*

50

esia (RBC)、*Trypanosoma* (血漿)、*Theileria* (RBC) および *Sarcocystis* が挙げられる。

【0194】

家禽における代表的な寄生生物の感染としては、*Eimeria acervulina*、*E. necatrix*、*E. tenella*、*Isospora* および *Eimeria truncata* により引き起こされるコクシジウム症；*Histomonas meleagridis* および *Histomonas gallinarum* により引き起こされるヒストモナス症；*Trichomonas gallinae* により引き起こされるトリコモナス症；ならびに *Hexamita meleagridis* により引き起こされるヘキサミタ症が挙げられる。家禽はまた、*Eimeria maxima*、*Eimeria meleagridis*、*Eimeria adenoeides*、*Eimeria meleagrimitis*、*Cryptosporidium*、*Eimeria brunetti*、*Eimeria adenoeides*、*Leucocytozoon*、*Plasmodium*、*Hemoproteus meleagridis*、*Toxoplasma gondii* および *Sarcocystis* により感染され得る。

10

【0195】

寄生生物の感染はまた、動物コロニーを伴う研究室の研究環境に深刻な問題を提示する。本発明の方法により、処置されることが意図される研究室の動物のいくつかの例または寄生生物の感染が予防されることが要求される動物のいくつかの例としては、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、非ヒト霊長類、および前述のブタおよびヒツジが挙げられる。

20

【0196】

マウス中の代表的な寄生生物としては、*Leishmania*、*Plasmodium berghei*、*Plasmodium yoelii*、*Giardia muris*、*Hexamita muris*；*Toxoplasma gondii*；*Trypanosoma duttoni* (血漿)；*Klossiella muris*；*Sarcocystis* が挙げられる。ラット中の代表的な寄生生物としては、*Giardia muris*、*Hexamita muris*；*Toxoplasma gondii*；*Trypanosoma lewisi* (血漿)；*Trichinella spiralis*；および *Sarcocystis* が挙げられる。ウサギ中の代表的な寄生生物としては、*Eimeria*；*Toxoplasma gondii*；*Nosema cuniculi*；*Eimeria stiedae* および *Sarcocystis* が挙げられる。ハムスター中の代表的な寄生生物としては、*Trichomonas*；*Toxoplasma gondii*；*Trichinella spiralis*；および *Sarcocystis* が挙げられる。モルモット中の代表的な寄生生物としては、*Balantidium caviae*；*Toxoplasma gondii*；*Klossiella caviae*；および *Sarcocystis* が挙げられる。

30

【0197】

真菌は、真核生物体であり、そのうちの僅かのものが脊椎哺乳動物において感染の原因になる。真菌は真核生物体であるので、それらは原核細菌とはサイズ、構造組織、ライフサイクルおよび増殖機構において著しく異なる。真菌は、一般的に形態学的特徴、生殖の様式および培養特性を基礎にして分類されている。真菌は、被験体において異なるタイプの疾患、例えば真菌抗原の吸入後の呼吸器系アレルギー、例えば毒性きのこが産生するアマトキシン (*amatoxin*) およびファロトキシンならびにアスペルギルス種が産生するアフラトキシン (*aflatoxin*) などの毒性物質の摂取による真菌中毒の原因になるが、全ての真菌が感染性疾患の原因になるわけではない。

40

【0198】

感染性真菌は、全身性または表面的な感染の原因になり得る。主要な全身性感染は、健全な被験体に起こり得、日和見感染は、免疫低下被験体に非常に多く見られる。主要な全

50

身性感染の原因になる最もよくある真菌因子は、*Blastomyces*、*Coccidioides* および *Histoplasma* が挙げられる。免疫低下被験体および免疫抑制被験体において日和見感染の原因になる通常真菌は、限定されないが、*Candida albicans* (気道叢の正常な部分である生物体)、*Cryptococcus neoformans* (ときどき気道の正常な叢) および種々の *Aspergillus* 種が挙げられる。全身性真菌感染は、内部器官の侵襲性感染である。上記生物体は、通常、肺、消化管または静脈内ラインを通して身体に入る。これらのタイプの感染は、主要な病原性真菌または日和見性真菌により起こる。

【0199】

表面的な真菌感染は、内部組織の侵襲無しで外部表面上での真菌の増殖を含む。代表的な表面真菌感染は、皮膚、髪または爪を含む皮膚の真菌感染を含む。皮膚感染の例としては、例えば白癬のような *Tinea* 感染がある。それは、例えば *Microsporum* 種または *Trichophyton* 種、即ち *Microsporum canis*、*Microsporum gypsum*、*Trichofitin rubrum* のような *Dermatophytes* が原因となる。真菌の例としては、*Cryptococcus neoformans*、*Histoplasma capsulatum*、*Coccidioides immitis*、*Blastomyces dermatitidis*、*Chlamydia trachomatis*、*Candida albicans* が挙げられる。

10

【0200】

真菌感染と関連する疾患としては、アスペルギルス症、ブラストミセス症、カンジダ症、クロモブラストミコーシス症、コクシジオイデス症、クリプトコックス症、真菌性眼感染、真菌性毛髪感染、真菌性爪感染、真菌性皮膚感染、ヒストプラスマ症、ロボミコーシス、菌腫、オトミコーシス、パラコクシジオイデス症、ペニシリウム症、マルネフェイ型、フェオハイフォミコーシス、リノスポリジウム症、スポロトリウム症、および接合菌症が挙げられる。

20

【0201】

アスペルギルス症は、アスペルギルス属の真菌が原因となる疾患であり、それは緩和なまたは重篤な疾患になり得、一般的には例えば、宿主の免疫系の状態などの要因に依存する。アスペルギルスは免疫抑制的疾患を有する患者または化学療法で処置された患者において日和見感染としてよく見られる。アスペルギルスのいくつかの形態は、プレドニゾン、クロモグ酸二ナトリウム、ナイスタチン、アムホテリシン B、イトラコナゾール、ポリコナゾールで処置され得る。

30

【0202】

ブラストミセス症は、生物体 *Blastomyces dermatitidis* から起こる真菌性感染である。上記感染は、肺において開始し、そして通常、他の身体部位、特に皮膚および骨に伝播する。それは、アムホテリシン B、ヒドロキシステルバミジン、イトラコナゾールおよびポリコナゾールにより処置される。アムホテリシン B が使用される場合、再発を避けるために少なくとも 1.5 グラムが与えられなければならない。しかしながら、薬物がアジリジノ化合物との組み合わせで投与される場合、より低い用量で再発無しで与えられ得る。一般的にヒドロキシステルバミジンは、上記疾患の皮膚形態を処置するために使用されてきているが、他の形態では使用されていない。本発明の組み合わせ組成物におけるアジリジノ化合物との組み合わせの場合、それはまた、他の形態の処置および上記皮膚形態よりもより低い用量で使用され得る。

40

【0203】

カンジダ症は、*Candida* 属のメンバーが原因となる真菌性感染症である。上記疾患はアレルギー性カンジダ症、皮膚性カンジダ症、粘膜皮膚性カンジダ症または全身性カンジダ症の形態であり得る。ナイスタチンは、皮膚疾患、粘膜皮膚疾患およびアレルギー疾患の処置に使用される。アムホテリシン B は、この全身性疾患の処置に有用である。上記処置に有用な他の薬物としては、5-フルオロシトシン、フルコナゾール、イトラコナ

50

ゾールおよびポリコナゾールが挙げられる。

【0204】

クロモブラストミコーシスとは、皮膚および皮下組織の慢性的感染である。感染は通常局在化しているが、一部は全身的に、特に脳に伝播し得る。イトラコナゾールおよびテルビナフィン、この感染を処置するために使用される薬物である。この感染の原因となる主要な真菌は、*Cladophialophora*, *Carrionii*, *Fonsecaea*, *Compacta*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora*, *Verrucososa*, *Rhinocladiella* および *Aquasbera* である。

【0205】

コクシジオイデス症とは、急性、慢性、重篤または致死的であり得る呼吸器系の真菌性疾患である。この疾患は、主に *Coccidioides immitis* が原因となるものである。アムホテリシンB、イトラコナゾール、フルコナゾール、ケタコナゾール、およびポリコナゾールが、この疾患の処置に使用される、抗真菌剤である。

10

【0206】

クリプトコックス症とは、*Cryptococcus norformans* または *Filobasidiella neoformans* が原因となる真菌性障害である。この疾患は、肺における1次感染の後、慢性、亜急性、急性、肺、全身性または髄膜炎性疾患の形態をとり得る。もしこの疾患が肺から中枢神経系に拡がる場合、直ちにアムホテリシンBおよび/または5-フルオロシトシン、ある場合には、フルコナゾールで通常処置される。

20

【0207】

眼の真菌性感染は、真菌性角膜炎および内因性眼真菌症または拡張性眼真菌症が挙げられる。真菌性角膜炎は、*Acremonium*, *Aspergillus*, *Bipolaris*, *Candida albicans*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Fusarium* および *Lasiodiplodia* を含む種々の真菌が原因となっている。アムホテリシンBは処置では使用されず、何故ならそれは感染した組織を刺激するからである。真菌性角膜炎を処置するのに有用な薬物としては、ピマリシンおよびフルコナゾールが挙げられる。眼真菌症は、一般的に *Candida albicans* または *rhizopus*, *arrhizus* が原因となっている。アムホテリシンBは、処置に使用される抗真菌剤である。

30

【0208】

毛髪、爪および皮膚の真菌感染症としては、爪甲真菌症、砂毛症、癬風、須毛白癬、頭部白癬、体部白癬、下腺白癬、黄癬 (*tinea faosa*)、黒色輪癬、爪白癬が挙げられる。爪甲真菌症は、一般的には例えば *Acremonium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Onychocola* および *Scytalidium* などの真菌が原因となっており、イトラコナゾール、タービニフィン (*turbinifine*)、アムホテリシンB、ゲンチアナ紫 (*gentian violet*)、レゾルシン、ヨウ素、ナイスタチン、チアベンダゾール、およびグルタルアルデヒドで処置され得る。砂毛症は、毛幹の *Piedraia* と *Trichosporin* のような菌生菌生物体への転移増殖であり、角質溶解剤、緩和な殺真菌剤、フルコナゾールおよびイトラコナゾールで処置され得る。白癬は、異なる身体領域に集落化する白癬の種々の形態である。これらの疾患は、一般的に例えば *Microsporum*, *Trichophyton* および *Epidermophyton* のような真菌が原因となっている。この白癬は、角質溶解剤、イトラコナゾール、タービニフィン、トルナフテート、クロトリマゾール、ミコナゾール、エコナゾール、およびケタコンゾール (*ketaconazole*) で処置され得る。

40

【0209】

ヒストプラズム症 (カプスラーツム型およびズボアジ型) は、*Histoplasma* および *Ajellomyces* が原因となる真菌性感染である。 *Histoplasma*

50

*sis capsulati*は、アムホテリシンB、イトラコナゾールおよびボリコナゾールで適切に処置され得る。処置される被験体がAIDSの場合は、フルコナゾールが通常使用される。*Histoplasmosis duboisii*は、(特に肝臓および脾臓に)1度伝播されると、処置するのが非常に難しい。アムホテリシンB、イトラコナゾール、フルコナゾールおよびボリコナゾールが使用される。これらの化合物は本発明のアジリジノ化合物と組み合わせられる場合、予後が改善される。

【0210】

口ボミコーシスは、*Lacazia loboi*が原因となる真菌性感染である。口ボミコーシスは手術で除去され得る病巣に発症する皮膚感染である。この疾患に使用される特別の薬物は存在しない。菌腫は、*Eumycotic*、*Acromonium*、*Aspergillus*、*Exophiala*、*Leptosphaeria*、*Madurella*、*Neotestudina*、*Pseudallesheria*および*Pyrenochaeta*を含む種々の真菌が原因となる感染である。上記疾患は、皮膚組織および皮下組織の病巣を含み、破裂して周辺組織に拡がり得る。菌腫は、手術との組み合わせでケトコナゾールで処置され得る。

10

【0211】

オトミコーシスは、*Aspergillus*または*candida*が原因である耳真菌性感染である。その感染は、外耳孔の表面的な感染であり、炎症、そう痒、スケーリングおよび激しい不快感で特徴づけられる。それは慢性的に再発する真菌症である。

【0212】

パラコクシジオイデス症は、*Paracoccidioides brasiliensis*が原因となる真菌性感染である。この疾患は肺系感染として始まり、そして鼻、頬および消化管の粘膜に伝播され得る。アムホテリシンBおよびスルホンアミドがこの疾患を処置するのに一般的に使用される。

20

【0213】

フェオハイフォミコーシスは、*Cladophialophora*、*Curvularia*、*Bipolaris*、*Exserohilum*、*Exophiala*、*Scedosporium*、*Ochroconis*、*Coniothyrium*、*Phialophora*、*Wangiella*および*Lasiodiplodia*を含む種々の真菌が原因である真菌性感染である。上記感染は、局在化され得、脳、骨、眼および皮膚を含む種々の組織を侵襲し得る。脳または骨の侵襲は、致死的である。一般的に、フェオハイフォミコーシスは、アムホテリシンBおよびファイフルオロシトジンまたはイタコナゾール(*intaconazole*)で処置される。リノスポリジウム症は、*Rhinosporidium seeberi*が原因である粘膜の感染である。アムホテリシンBの局所注入が処置として使用される。

30

【0214】

スポロトリウム症は、皮膚組織、皮下組織、リンパ系の慢性的な感染である。その感染はまた、骨、筋肉、CNS、肺および/または尿生殖器系のような組織に拡がり得る。一般的に真菌*Sporothrix schenckii*は、吸入され、そして皮膚の病巣を通過する。スポロトリウム症は、通常、経口でヨウ化カリウム、アムホテリシンBまたは5-フルオロシトジンで処置される。

40

【0215】

接合菌症は、*Conidobolus*および*Basidiobolus ranarum*が原因となる慢性的感染症である。この疾患はヨウ化カリウムおよび/またはアムホテリシンBにより処置される。

【0216】

他の医学的に関連する微生物およびそれらが原因となる疾患は、文献(例えば、C. G. A. Thomas、*Medical Microbiology*、Bailliere Tindall、Great Britain 1983、を参照のこと)に広範に記載され、それらの全体の内容は、本明細書により参考として援用される。前述のリストの

50

各々は、例示的であり、限定するよう意図されていない。

【0217】

本発明の方法は、いくつかの局面では、細胞性壊死のインヒビターである化合物（例えば複素環式チオヒダントイン、ヒダントイン、オキサゾリジノン、チオキソオキサゾリジディノン、ピリミジノンもしくはオキサジナノンの化合物またはそれらの組み合わせ）と、感染性疾患の処置または予防のための抗菌剤との組み合わせを含む。本明細書で使用される場合、「抗菌剤」とは、感染性微生物を殺すか、または阻害する能力を有する天然に存在する化合物または合成化合物をいう。本発明に従って、有用なタイプの抗菌剤とは、被験体が感染するかまたは感染する危険のある微生物のタイプに依存する。いくつかの異なる種類の抗菌剤が、多因子性の疾患（例えば、真菌性日和見感染を伴うHIV感染）を処置

10

【0218】

1つのタイプの抗菌剤は、抗細菌剤である。抗細菌剤は、細菌を殺すかまたは細菌の増殖および機能阻害する。大きなクラスの抗細菌剤は抗生物質である。抗生物質は、広い範囲の細菌を殺すか、または阻害するのに効果的であり、広いスペクトルの抗生物質をいう。他のタイプの抗生物質は、グラム陽性またはグラム陰性のクラスの細菌に対して主に有効である。これらのタイプの抗生物質は、狭いスペクトルの抗生物質という。単一の生物体または疾患に対して効果的で、他のタイプの細菌に対してはそうではない他の抗生物質は、限られたスペクトルの抗生物質という。

20

【0219】

抗菌剤は、ときどき作用の主要な様式を基礎にして分類される。一般的に抗菌剤は、細胞壁合成インヒビター、細胞膜インヒビター、タンパク質合成インヒビター、核酸合成インヒビターまたは核酸機能インヒビターおよび競争的インヒビターである。細胞壁合成インヒビターは、細胞壁合成のプロセスにおける1つの工程、一般的には細菌のペプチドグリカンの合成を阻害する。細胞壁合成インヒビターとしては、ラクタム系抗生物質、天然ペニシリン類、半合成ペニシリン類、アンピシリン、クラブラン酸、セファロsporin類およびバシトラシンが挙げられる。

【0220】

ラクタム類は、ペプチドグリカン合成の最後の工程を阻害する4員ラクタム環を含む抗生物質である。ラクタム抗生物質は、合成されても、天然のものであってもよい。天然の抗生物質は、一般的に2群の真菌、PenicilliumおよびCephalosporiumというカビから産生される。Penicilliumから産生されたラクタム抗生物質は、例えばペニシリンGまたはペニシリンVのような天然ペニシリン類である。これらは、Penicillium chrysogenumの発酵により産生される。上記天然ペニシリン類は狭いスペクトルの活性を有し、一般的には、Streptococcus、GonococcusおよびStaphylococcusに対して有効である。天然ペニシリン類の他のタイプとしては、グラム陽性細菌に対してもまた有効であるが、ペニシリンF、ペニシリンX、ペニシリンKおよびペニシリンOが挙げられる。

30

40

【0221】

半合成ペニシリン類としては、一般的にカビにより産生される分子6-アミノペニシリン酸の改変である。上記6-アミノペニシリン酸は、天然のペニシリン類より広いスペクトルの活性および種々の他の有利な性質を有するペニシリン類を産生する側鎖の付加により改変され得る。半合成ペニシリン類のいくつかのタイプは、グラム陽性細菌およびグラム陰性細菌に対して広いスペクトルを有するが、ペニシリナーゼにより不活性化される。これらの半合成ペニシリン類としては、アムピシリン、カルペニシリン、オキサシリン、アズロシリン、メズロシリン、およびピペラシリンが挙げられる。半合成ペニシリン類の他のタイプは、グラム陽性細菌に対してより狭い活性を有するが、ペニシリナーゼにより不活性化されないように開発された性質を有する。これらとしては、例えばメチシリン、

50

ジクロキサシリン、およびナフシリンが挙げられる。広いスペクトルの半合成ペニシリン類のいくつかは、例えばクラブラン酸およびスルバクタムのようなラクタマーゼインヒビターとの組合わせで使用され得る。上記ラクタマーゼインヒビターは、抗菌作用を有さないがペニシリナーゼを阻害するよう機能し、従って、半合成ペニシリンを分解から保護する。

【0222】

ラクタム抗生物質の別のタイプは、セファロスポリン類である。セファロスポリン類は、*Cephalosporium*カビにより産生され、ペニシリンと類似した様式の作用を有する。それらは、細菌のラクタマーゼによる分解に感受性であり、従って単独では必ずしも有効ではない。しかしながら、セファロスポリン類は、ペニシリナーゼに対して耐性である。それらは、種々のグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌に対して有効である。セファロスポリン類としては、セファロチン、セファピリン、セファレキシン、セファマンドール、セファクロル、セファゾリン、セフロキシム、セフォキシチン、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフスロジン、セフェタメト、セフィキシム、セフトリアキソン、セフォペラゾン、セフトジジムおよびモキサラクタムが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0223】

バシトラシンは、細胞壁合成を阻害する抗生物質の別の種類である。これらの抗生物質は、*Bacillus*種により産生されるが、ムラミルペプチド(*muropeptide*)サブユニットの放出または膜の外側へそのサブユニットを送達する分子からペプチドグリカンの放出を阻害することにより、細胞壁の成長を防止する。バシトラシンは、グラム陽性細菌に対しては有効であるが、その使用は、一般的にはその高い毒性故に局所投与に限られる。より低い有効用量のバシトラシンは、本発明に従って上記化合物が、上記アジリジノ化合物と共に投与される場合に使用され得るので、この化合物は、全身性に使用され得、毒性を低減し得る。

20

【0224】

カルバペネム類は、広いスペクトルのラクタム抗生物質の別のタイプであって、それは細胞壁合成を阻害する能力を有する。カルバペネム類の例としては、限定されないが、イミペネムが挙げられる。モノバクテム類はまた、広いスペクトルのラクタム抗生物質であり、オイットレオナム(*euztreonam*)が挙げられる。*Streptomyces*により産生される抗生物質、バンコマイシンはまた、細胞膜合成を阻害することによりグラム陽性細菌に対して有効である。

30

【0225】

抗細菌剤の別の種類は、細胞膜インヒビターである抗細菌剤である。これらの化合物は、細菌膜の構造を解体し、細菌膜の機能を阻害する。細菌の細胞質膜の変化は、細胞からの細胞性物質の漏出という結果になる。細胞膜を阻害または妨害する化合物は、細胞死の原因となる。何故なら、細胞質膜および外側の膜の統合性は、細菌にとって極めて重要である。細胞膜インヒビターである、抗細菌剤に関するひとつの問題は、細菌膜と真核生物膜の中のリン脂質が類似するために、細菌における効果と同様、真核細胞にも効果を生じ得る。従って、これらの化合物は、これらの化合物を全身性に使用されるのを許容したり、高用量の局所投与の使用を妨げるのに特に十分であることはほとんどない。

40

【0226】

細胞膜インヒビターである1つの臨床的に有用な抗細菌剤は、ポリミキシンであって、*Bacillus polymyxis*により産生される。ポリミキシン類は、膜のリン脂質に結合することにより膜機能を妨害する。ポリミキシンは、主にグラム陰性細菌に対して有効であり、そして一般的に重篤な*Pseudomonas*感染またはより毒性の低い抗生物質に対して耐性である*Pseudomonas*感染に使用される。それはまた、いくつかの限定された例に局所的に使用される。この薬剤の限定される使用は、全身性投与に関連する、例えば腎臓および他の器官への損傷のような重篤な副作用に起因する。

【0227】

50

他の細胞膜インヒビターとしては、細菌 *Streptomyces* により産生されるアムホオテリシン B およびナイスタチンが挙げられ、それらはまた、抗真菌剤でもあり、それぞれ全身性真菌感染および *Candida* 酵母感染の処置に主に使用される。イミダゾールは、細菌 *Streptomyces* により産生され、これは、細胞膜インヒビターである別の種類の抗生物質である。イミダゾールは、抗細菌剤および抗真菌剤として使用され、例えば、酵母感染、皮膚感染および全身性真菌感染の処置に使用される。イミダゾールとしては、限定されないが、クロトリマゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾールおよびフルコナゾールが挙げられる。

【0228】

多くの抗細菌剤は、タンパク質合成インヒビターである。これらの化合物は、細菌が構造タンパク質および酵素を合成することを防止し、従って細菌の細胞増殖もしくは機能の阻害または細胞死の原因となる。一般的にこれらの化合物は、転写および翻訳のプロセスを妨害する。転写を遮断する抗細菌剤は、限定されないが、細菌 *Streptomyces* により産生されるリファンピン類および合成化学品であるエタンブトールが挙げられる。リファンピン類は、酵素 RNA ポリメラーゼを阻害し、これは、広いスペクトル活性を有し、グラム陽性細菌およびグラム陰性細菌ならびに *Mycobacterium tuberculosis* に対して有効である。エタンブトールは、*Mycobacterium tuberculosis* に対して有効である。

【0229】

翻訳を遮断する抗細菌剤は、mRNA がタンパク質に翻訳されるのを防止するように細菌リボソームを妨害する。一般的にこの種類の化合物は、限定されないが、テトラサイクリン類、クロラムフェニコール、マクロリド類（例えば、エリスロマイシン）およびアミノグリコシド類（例えば、ストレプトマイシン）が挙げられる。

【0230】

これらの化合物のいくらか、例えばアミノグリコシド類は、30S リボソームサブユニットに不可逆的に結合し、mRNA の読み取り間違いの原因になる。そのアミノグリコシド類は、細菌 *Streptomyces* により産生される抗生物質の1つの種類であり、例えば、ストレプトマイシン、カナマイシン、トブラマイシン、アミカシンおよびゲンタマイシンである。アミノグリコシド類は、グラム陽性細菌およびグラム陰性細菌が原因となる幅広い種々の細菌感染に対して使用される。ストレプトマイシンは、肺炎の処置における主要な薬剤として広く使用されてきた。ゲンタマイシンは、*Pseudomonas* 感染と含むグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌の多くの株に対して、特にトブラマイシンとの組み合わせで使用される。カナマイシンは、ペニシリン耐性 *Staphylococcus* を含む、多くのグラム陽性細菌に使用される。臨床でそれらの使用が限定されてきたアミノグリコシド類の1つの副作用は、有効性に必須の用量において、長期間の使用が腎臓機能を傷害し、そして聴覚神経の損傷を引き起こし、難聴の原因になる。

【0231】

翻訳インヒビター抗細菌剤の別のタイプは、テトラサイクリン類である。テトラサイクリン類は、可逆的に30S リボソームサブユニットに結合して、荷電した tRNA が細菌のリボソームに結合するのを妨害する。そのテトラサイクリン類は、細菌 *Streptomyces* により産生される抗生物質の1つの種類であって、広いスペクトルであり、種々のグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌に有効である。テトラサイクリン類の例としては、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリンおよびクロロテトラサイクリンが挙げられる。それらは、細菌の多くのタイプの処置に重要であるが、ライム病の処置においては、特に重要である。

【0232】

マクロリド類のような抗細菌剤は、可逆的に50S リボソームサブユニットへ結合し、ペプチジルトランスフェラーゼによるタンパク質の伸長を阻害するか、または細菌リボソームから荷電していない tRNA の放出を防止するかあるいはその両方をする。上記マクロリド類は、グリコシド結合を介してアミノ糖と結合した大きなラクトン環を含む。これ

10

20

30

40

50

らの化合物としては、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、オレアンドマイシンおよびアジスロマイシンが挙げられる。エリスロマイシンは、*Neisseria*、*Legionella*、および*Haemophilus*のような殆どのグラム陽性細菌に対して活性であるが、*Enterobacteriaceae*に対してはそうではない。タンパク質合成の間のペプチド結合形成を遮断するリンコマイシンおよびクリンダマイシンは、グラム陽性細菌に対して使用される。

【0233】

翻訳インヒビターの別のタイプは、クロラムフェニコールである。クロラムフェニコールは、70Sリボソームと結合し、細菌酵素のペプチジルトランスフェラーゼを阻害し、それによりタンパク質合成の間のポリペプチド鎖の成長を防止する。クロラムフェニコールは、*Streptomyces*から調製され得るか、または完全な化学合成により産生され得る。クロラムフェニコールと関連する1つの重篤な副作用は、再生不良性貧血である。再生不良性貧血は、患者の少ない比率(1/50,000)において、細菌を処置するのに有効なクロラムフェニコールの用量で、進行する。かつては非常に処方された抗生物質であったクロラムフェニコールは、貧血から死亡する結果として、現在は滅多に使用されない。その有効性故に、生命にかかわる事態(例えば、腸チフス)では、まだ使用される。本明細書に記載されるように、クロラムフェニコールとアジリジノ化合物とを組み合わせることにより、クロラムフェニコールは、再び抗細菌剤として使用され得る。何故ならアジリジノ化合物の作用は、使用されるクロラムフェニコールのより低い用量での使用が可能であり、これは、副作用を生じない用量である。

10

20

【0234】

いくつかの抗細菌剤は、核酸合成または機能を分断し、例えばDNAまたはRNAへ結合し、それらのメッセージは読まれ得なくなる。これらは、限定されないが、キノロンおよびコ・トリモキサゾール(両方とも合成化学品)、およびリファマイシン(天然または半合成化学品)が挙げられる。キノロンは、それらの環状DNAを産生する細菌に必要とされる酵素であるDNAジャイレースを阻害することにより細菌DNA複製を遮断する。それらは、広いスペクトルであり、例としては、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、ナリジクス酸およびテマフロキサシンが挙げられる。ナリジクス酸は、DNA複製には必須のDNAジャイレース酵素(トポイソメラーゼ)に結合し、スーパーコイル構造を緩和し、そして再編成しDNAジャイレース活性を阻害する殺菌剤である。ナリジクス酸の主な使用は、下部尿路感染(UTI)の処置においてである。何故ならそれは、例えば、UTIの共通の原因である*E. coli*、*Enterobacter aerogenes*、*K. pneumoniae*および*Proteus*のような数タイプのグラム陰性細菌に対して有効であるからである。コ・トリモキサゾールは、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの組合わせで、DNAヌクレオチドを作るのに必要な葉酸の細菌合成を遮断する。リファンピシンは、グラム陽性細菌(*Mycobacterium tuberculosis*および*Neisseria meningitidis*が原因の髄膜炎)およびいくつかのグラム陰性細菌に対して活性なリファマイシンの誘導体である。リファンピシンは、ポリメラーゼのサブユニットに結合し、ポリメラーゼを活性化するのに必要な最初のヌクレオチドの付加を遮断し、それによりmRNA合成を遮断する。

30

40

【0235】

抗細菌剤の別の種類は、細菌酵素との競争的インヒビターとして機能する化合物である。その競争的インヒビターは、細菌成長因子と殆どすべて構造的に類似しており、結合で競争するが、細胞において代謝機能は果たさない。これらの化合物としては、スルホンアミドおよび、より高くかつより広い抗細菌活性を有するスルファニルアミドの化学的に改変された形態が挙げられる。上記スルホンアミド(例えば、ガントリシンおよびトリメトプリム)は、*Streptococcus pneumoniae*、*beta-hemolytic streptococci*および*E. coli*の処置に有用であり、*E. coli*が原因の複雑でないUTIの処置、およびmeningococcal髄膜炎の処置

50

に使用されてきている。

【0236】

抗ウイルス剤としては、ウイルスによる細胞の感染または細胞内におけるウイルスの複製を防止する化合物である。抗細菌薬より少ない抗ウイルス薬物が多く存在する。何故ならウイルス複製のプロセスは、宿主細胞内でのDNA複製と緊密に関連するので、非特異的抗ウイルス剤は、しばしば、宿主に毒性があるからである。抗ウイルス剤により遮断され得るか、または阻害され得るウイルス感染のプロセスの中でいくつかの段階が存在する。これらの段階は、ウイルスの宿主細胞への付着（免疫グロブリンまたは結合ペプチド）、ウイルスのアンコーティング（例えば、アマンタジン）、ウイルスmRNAの合成または翻訳（例えば、インターフェロン）、ウイルスRNAまたはDNA複製（例えばヌクレ

10

【0237】

ヌクレオチドアナログは、ヌクレオチドと同様な合成化合物であるが、不完全または異常なデオキシリボースまたはリボース基を有する。ヌクレオチドアナログが1度細胞内に入ると、それらはリン酸化され、ウイルスDNAまたはRNAへの取り込みを正常なヌクレオチドと競争する形成された3リン酸化体を産生する。1度ヌクレオチドアナログの3リン酸化形態が、成長している核酸鎖に取り込まれると、それはウイルスポリメラーゼと不可逆的な連結が生じ、従って鎖は停止する。ヌクレオチドアナログは、限定されないが、アシクロビル（単純ヘルペスおよび水痘帯状疱疹の処置に使用される）、ガンシクロビル（サイトメガロウイルスの処置に有用である）、イドキシウリジン、リバビリン（RSウイルスの処置に有用である）、ジデオキシイノシン、ジデオキシシチジンおよびジドブジン（アジドチミジン）が挙げられる。

20

【0238】

インターフェロンは、ウイルス感染細胞および免疫細胞から分泌されるサイトカインである。インターフェロンは、感染細胞に隣接する細胞上の特異的レセプターに結合することにより機能し、ウイルスによる感染からそれを保護する細胞における変化を生じさせる。インターフェロンおよびインターフェロンはまた、感染細胞の表面上にクラスIおよびクラスII MHC分子の発現を誘導し、宿主の免疫細胞認識のための抗原提示が増加する。インターフェロンおよびインターフェロンは組換え形態として入手できるし、

30

【0239】

B型慢性肝炎およびC型感染の処置に使用されてきている。抗ウイルス治療に有効である用量で、インターフェロンは、例えば、発熱、倦怠および体重減少などの重篤な副作用を有する。

免疫グロブリン療法は、ウイルス感染の予防に使用される。ウイルス感染についての免疫グロブリン療法は、細菌感染と異なる。何故なら抗原特異的であるというよりむしろ、免疫グロブリン療法は、細胞外ビリオンに結合し、ウイルス感染感受性の細胞にウイルスが付着し、そして入り込むことを防止することにより機能する。上記療法は、抗体が宿主に存在する期間はウイルス感染の防止に有用である。一般的に2つのタイプの免疫グロブリン療法があり、それらは正常免疫グロブリン療法および免疫グロブリン大量療法である

40

50

置に有用である)が挙げられる。

【0240】

免疫グロブリン療法の別のタイプは、能動免疫である。これは、ウイルス表面タンパク質に対する抗体または抗体フラグメントの投与を包含する。B型肝炎の能動免疫用に入手できる2つのタイプのワクチンは、血清由来B型肝炎抗体、および組換えB型肝炎抗体が挙げられる。両方とも、HBsAgから調製される。これらの抗体は、例えばヘルスケア関連作業従事者、慢性キャリアのセックスパートナーおよび幼児などのB型肝炎ウイルスの感染の危険が高い被験体に、3用量で投与する。

【0241】

本発明の治療組成物において、アジリジノ化合物と組み合わせ得るような抗ウイルス剤は、ヌクレオシドアナログ、ヌクレオシド逆転写インヒビター、プロテアーゼインヒビター、インテグラーゼインヒビターが挙げられる。抗ウイルス化合物の特定の例として、以下：
 アセマンナン；アシクロビル；アシクロビルナトリウム；アデボビル；アロブジン；アルビルセプト・ストクス (Alvircept Sudotox)；塩酸アマンタジン；アラノチン；アシルドン；メシル酸アテビルジン；アブリジン；シドホビル；シパムフィリン (Cipamfylline)；塩酸シタラピン；メシル酸デラビルジン；デスシクロビル；ジダノシン；ジソキサリル；エドクスジン；エンピラデン；エンピロキシム；ファミシクロビル；塩酸ファミチン；フィアシタピン；フィアルリジン；ホサリラート；ホスカルネットナトリウム；フォスフォネットナトリウム；ガンシクロビル；ガンシクロビルナトリウム；イドクスウリジン；インジナビル；ケトキサール；ラミブジン；ロブカビル；塩酸メモチン；メチサゾン；ネルフィナビル；ネビラピン；ペニシクロビル；ピロダビル (Pirodavir)；リバビリン；塩酸リマンタジン；リトナビル；メシル酸サキナビル；塩酸ソマンタジン；ソリブジン；スタトロニン (statolon)；スタブジン；塩酸チロニン；トリフルリジン；塩酸バラシクロビル；ビタラピン；リン酸ビタラピン；リン酸ビダラピナトリウム；ピロキシム；ザルシタピン；ジドブゾン；ジンピロキシムおよびインテグラーゼインヒビターが挙げられる。

【0242】

殺寄生虫薬としては、寄生虫を直接殺す薬剤である。そのような化合物は、当該分野で公知であり、一般的には市販されている。人への投与に有用な殺寄生虫薬の例としては、アルペンダゾール；アムホテリシンB；ベンズニダゾール；ピチオハル；塩酸クロロキニン；リン酸クロロキニン；クリンダマイシン；デヒドロメチン；ジエチルカルバマジン；フロ酸ジロキサニド；エフロルニチン；フラゾリダオン；グルココルチコイド；ハロファントリン；ヨードキノール (iodoquinol)；イベルメクチン；メベンダゾール；メフロキニン；アンチモン酸メグルミン；メラルソプロール；メトリホナート；メトロニダゾール；ニクロサミド；ニフルチモックス；オキサムニキン；パロモマイシン；イセチオン酸ペンタミジン；ピペラジン；プラジカンテル；リン酸プリマキン；プログアニル；パモ酸ピランテル；ピリメタミン-スルホンアミド；ピリメタミン-スルファドキシニン；塩酸キナクリン；硫酸キニーネ；グルコン酸キニーネ；スピラマイシン；スチボグルコン酸ナトリウム (アンチモン型グルコン酸ナトリウム)；スラミン；テトラサイクリン；ドキシサイクリン；チアベンダゾール；チニダゾール；トリメトプリム-スルファメトキサゾールおよびトリパルサミドが挙げられるが、これらに限定されず、それらのいくつかは単独または他との組み合わせで使用される。

【0243】

非ヒト被験体に使用される殺寄生虫薬としては、ピペラジン、ジエチルカルバマジン、チアベンダゾール、フェンベンダゾール、アルペンダゾール、オキシフェンダゾール、オキシベンダゾール、フェバンテル、レバミゾール、酒石酸ピランテル、パモ酸ピランテル、ジクロルボス、イベルメクチン、ドラメクチン、メルベマイシンオキシム、イプリノメクチン (iprinomectin)、モキシデクチン、N-塩化ブチル、トルエン、ハイグロマイシンB、チアセタルセミド (thiacetarsamide) ナトリウム、メラルソミン、プラジカンタル、エブシプランテル、ベンズイミダゾール (例えば、フェ

10

20

30

40

50

ンベンダゾール、アルベンダゾール、オキシフェンダゾール、クロルスロン、アルベンダゾール、アムプロリウム)；デコキナート、ラサロシド、モネンシンスルファジメトキシシン；スルファメタジン、スルファキノキサリン、メトロニダゾールが挙げられる。

【0244】

ウマで使用される殺寄生虫薬としては、メベンダゾール、オキシフェンダゾール、フェバンテル、ピランテル、ジクロルボス、トリクロルホン、イベルメクチン、ピペラジン；S. westeri に対しては：イベルメクチン、ベンズイミダゾール（例えば、チアベンダゾール、カムベンダゾール、オキシベンダゾールおよびフェンベンダゾール）が挙げられる。イヌにおける有用な殺寄生虫薬としては、ミルベマイシンオキシム、イベルメクチン、パモ酸ピランテルおよびイベルメクチンとピランテルの組み合わせが挙げられる。ブタにおける寄生虫の処置は、レバミゾール、ピペラジン、ピランテル、チアベンダゾール、ジクロルボスおよびフェンベンダゾールの使用を含み得る。ヒツジおよびヤギにおける駆虫薬としては、レバミゾールまたはインベルメクチンが挙げられる。カパルソレートは、ネコにおいてD. immitis（イヌ糸状虫）の処置にいくらかの有効性を示した。

10

【0245】

家禽の原虫疾患、特にtrichomonasの予防および処置において使用される薬剤は、餌または飲料水で投与され得、例えば、アミノニトロチアゾール、ジメトリダゾール（Emtry）、ニチアジド（Hepzide）およびエンヘプチン（Enhепtin）のような原虫殺傷物質を含み得る。

20

【0246】

抗真菌剤は、感染性真菌の処置および予防に有用である。抗真菌剤は、ときどきその作用機構により分類される。いくつかの抗菌剤はグルコース合成を阻害することにより細胞壁合成インヒビターとして機能する。これらは、限定されないが、バシウンギン（basilingin）/ECBが、含まれる。他の抗真菌剤は、膜の統合性を不安定化することにより機能する。これらは、限定されないが、イミダゾール（例えば、クロトリマゾール、セルタコンゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、およびポリコナコール）ならびにFK463、アムホテリシンB、BAY38-9502、MK991、ブラジマイシン、UK292、ブテナフィン、およびテルピナフィンが挙げられる。他の抗真菌剤は、キチン（例えば、キチナーゼ）を破壊することまたは免疫抑制（501クリーム）により機能する。

30

【0247】

いくつかの例示的な抗真菌剤としては、イミダゾール、FK463、アムホテリシンB、BAY38-9502、MK991、ブラジマイシン、UK292、ブテナフィン、キチナーゼおよび501クリーム；アクリソルシン；アムブルチシン（Ambruticin）；アモロルフィン；アムホテリシンB；アザコナゾール；アザセリン；バシウンギン；ピフォナゾール、塩酸ピフェナミン；ビスピリチオンマグスルフェックス；硝酸プトコナゾール；ウンデシレン酸カルシウム；カンジシジン；カルボール-フクシン；クロルダントイン；シクロピロックス；シクロピロックスオラミン；シロウンギン；シスコナゾール；クロトリマゾール、クプリミキシン；デノウンギン；ジピリチオン；ドコナゾール、エコナゾール；硝酸エコナゾール；エニルコナゾール；硝酸エトナム；硝酸フェンチコナゾール；フィリピン；フルコナゾール；フルシトシン；フンギマイシン；グリセオフルビン；ハマイシン；イソコナゾール；イトラコナゾール；カラウンギン；ケトコナゾール；ロモウンギン；リジマイシン；メパルトシン；ミコナゾール；硝酸ミコナゾール；モネンシン；モネンシンナトリウム；塩酸ナフチフィン；ウンデシル酸ネオマイシン；ニフラテル；ニフルメロン；塩酸ニトラミン；ナイスタチン；オクタ酸；硝酸オルコナゾール；硝酸オキシコナゾール；塩酸オキシウンギン；塩酸パルコナゾール；パルトリン；ヨウ化カリウム；プロクロノール；亜鉛ピリチオン；ピロールニトリン；ルタマイシン；塩化サンガイナトリウム；サベルコナゾール；スコパウンギン；硫化セレニウム；シネウンギン；硝酸スルコナゾール；テルピナフィン；テルコナゾール；チラム；チクラトン；チオ

40

50

コナゾール；トルシクラート；トリンダート；トリアセチン；トリアフンギン；ウンデシレン酸；ピリドフルビン；ウンデシル酸亜鉛；塩酸ジノコナゾールが挙げられる。

【0248】

本発明はまた、細胞性壊死を阻害する2以上の化合物の組合せを提供する。本発明はまた、1以上の付加的因子または化合物（例えば、疾患、状態または感染を処置する他の治療化合物）と組み合わせた、細胞性壊死を阻害する1以上の化合物の組合せを提供する。

【0249】

本発明はまた、本発明の1以上の化合物または組み合わせ（例えば、複素環式チオヒダントイン、ヒダントイン、オキサゾリジノン、チオキソ-オキサゾリジノン、ピリミジノン、オキサジナノンの化合物またはそれらの組み合わせ）を含むキットを提供する。キットはまた、本明細書に記載される1以上の付加的因子または化合物を含み得る。上記キットの異なる成分は、異なる容器で提供され得る。上記キットは、容器を隙間なく収容できるように区画化され得る。上記キットはまた、本発明による化合物を使用する説明書を含み得る。

10

【0250】

本明細書で使用されるように、区画化されたキットのようなキットは、化合物または因子が別々の容器に含まれるキットを含む。そのような容器の例示的な例として、限定されないが、小さいガラス容器、プラスチック容器あるいはプラスチックまたは紙の小片が挙げられる。容器の特に好ましいタイプは、サンプルおよび試薬が相互汚染しないように熟練者が効率的に試薬を1つの区画から別の区画に移すことを可能にし、そして各容器の因子または溶液が、定量的な様式で1つの区画から別の区画へ添加され得る。そのような容器としては、限定されないが、本発明の化合物または本発明の化合物および/もしくは他の因子の組み合わせを受容する容器が挙げられる。1以上の化合物または因子は、粉末（例えば、凍結乾燥された粉末）または沈殿として提供され得る。そのような化合物は、キットの一部として提供され得る溶液中に投与前に再懸濁され得るか、または別々に入手し得る。キットは、本明細書に記載されるように例えば液体、ゲル、固体のような他の形態の中に化合物または因子を含み得る。異なる化合物および/または因子は単一のキットで異なる形態で提供され得る。

20

【0251】

用語「ED₅₀」は、その最大の応答または効果の50%を生じる薬物の用量を意味する。あるいは、「ED₅₀」は、試験被験体または試験調製物の50%に所定の応答を生じる用量を意味する。

30

【0252】

用語「LD₅₀」は、試験被験体の50%が致死する用量を意味する。

【0253】

用語「EC₅₀」は、試験アッセイにおいてその最大応答または効果の50%を生じる薬物の濃度を意味する。あるいは、「EC₅₀」は、試験アッセイの50%に所定の応答を生じる、有効濃度である。

【0254】

用語「治療指標」は、LD₅₀/ED₅₀として規定される薬物の治療指標をいう。

40

【0255】

用語「構造活性相関(SAP)」は、薬物の分子構造を変えることがレセプター、酵素などとのそれらの相互作用を変えるという様式をいう。

【0256】

本発明は、以下の説明で述べられるか、または図面に示される成分の構成および配置の詳細への適用において限定されない。本発明は、他の実施形態でもできるし、実施もできるまたは種々の方法で実行できる。また、本明細書で使用される表現法および専門用語は、説明を目的とするものであって、決して限定するものと見なすべきではない。本明細書での「挙げられる(including)」、「含む(comprising)」、「有する(having)」、「含有する(containing)」、「関連する(involve)

50

ng)」およびそれらの変形の使用は、その後挙げられる項目およびそれらの等価物ならびに付加的項目を含むよう意味されている。

【実施例】

【0257】

(実施例1)

(細胞性壊死のインヒビターを同定するために使用されるスクリーニングアッセイ)

細胞は、最初の攻撃を受けた後、細胞死のアポトーシスの機構、壊死の機構のいずれか、またはアポトーシスの機構および壊死の機構の両方が、活性化され得る。本実施例は、壊死性経路に焦点を絞る。腫瘍壊死因子 (TNF-)、Fasリガンド、またはアミロイドタンパク質への曝露を含むいくつかの化学的攻撃を、細胞死を誘導するのに使用した。ヒト神経芽腫 (SH-SY5Y) およびヒト Jurkat T細胞を含む、種々の細胞タイプをまた、使用した。アポトーシス機構を遮断するために、一般的なカスパーゼインヒビター、N-ベンジルオキシカルボニル-バリン-アラニン-アスパラギン酸-(OMe)フルオロメチルケトン (zVAD、Polverino、A. J. ; Patterson、S. D. J. *Bioorg. Chem.* 1997、272、7013-7021) を使用した。この化合物は、全てのカスパーゼを阻害し、結果としてアポトーシス経路を分断する。その結果の細胞死は、壊死様機構で起こる (Holler、N.ら、*Nature Immunol.* 2000、1、489-495; Kawahara、A.ら、*J. Cell Biol.* 1998、143、1353-1360)。細胞を壊死性死から救出する試みにおいて、実験化合物をこの細胞に適用した。従って、このプロトコルを使用して細胞生存率を回復することが分かった化合物は、壊死性経路のインヒビターである。

10

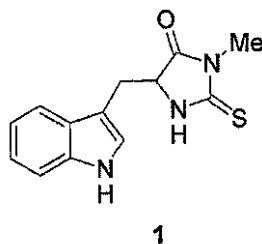
20

【0258】

化合物ライブラリーを、ヒトB細胞株U-937においてzVADの存在下でTNF-により誘導された細胞死の阻害についてスクリーニングした。壊死のインヒビターとして同定された1つの化合物は下記式の1であった。

【0259】

【化36】



1

30

【0260】

化合物をまた、ヒト Jurkat T細胞、Fasリガンドを使用して細胞死を誘導し、そしてzVADでアポトーシス経路を阻害して、別の壊死アッセイで試験した。36時間後、細胞生存率を市販のCell Titer ATP細胞生存率アッセイ (Promega) により測定した。

40

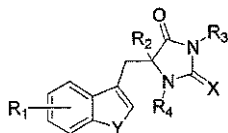
【0261】

構造活性相関 (SAR) 研究を、抗壊死活性を増加するために実施した。表1の化合物を、図2および図3に概述する手順に従って調製した。

【0262】

【表 1 - 1】

表 1



10

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
893-01	H	H	Me	H	S	NH
893-02	H	Me	Me	H	S	NH
893-03	H	H	Me	Me	S	NH
893-04	H	H	Et	H	O	NH
893-05	6-F	H	Me	H	S	NH
893-06	5-OMe	H	Me	H	S	NH
893-07	5-OH	H	Me	H	S	NH
893-08	H	H	Me	H	S	NMe
893-09	7-F	H	Me	H	S	NH
893-10	7-Cl	H	Me	H	S	NH
893-11	6-Cl	H	Me	H	S	NH
893-12	7-Br	H	Me	H	S	NH
893-13	7-OMe	H	Me	H	S	NH
893-14	5-Cl	H	Me	H	S	S
893-15	7-Cl	H	Me	H	S	NMe
893-16	6-SO ₂ Me;	H	Me	H	S	NH

10

20

【 0 2 6 3 】

【表 1 - 2】

	7-Cl					
893-17	H	H	CH ₂ CH ₂ - モルホリン	H	S	NH
893-18	H	H	H	H	S	NH
893-19	H	H	H	H	O	NH
893-20	H	H	Me	H	O	NH
893-21	H	H	Me	H	S	S
893-22	H	H	Me	H	O	NH
893-23	7-Me	H	Me	H	O	NH
893-24	5-Cl	H	Me	H	O	NH
893-25	7-OMe	H	Me	H	O	NH
893-26	5-OMe	H	Me	H	O	NH
893-27	6-Cl	H	Me	H	O	NH
893-28	7-F	H	Me	H	O	NH

Me = メチル , Et = エチル

30

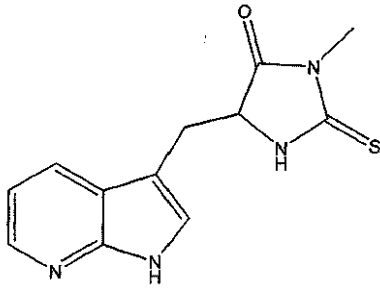
40

【 0 2 6 4 】

他の誘導体もまた、同様の手順を使用して調製した：

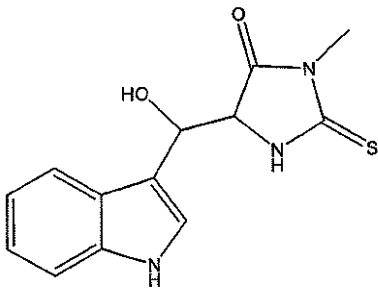
【 0 2 6 5 】

【化 3 7】



893-29

10



893-30

20

【 0 2 6 6】

化合物を、Fasリガンドでチャレンジし、そしてzVADで処理し、アポトーシス経路を阻害したJurkat T細胞を使用して抗壊死活性についてスクリーニングした。表2は、細胞の生存率についての選択した化合物のEC₅₀ (μM)を示す。

【 0 2 6 7】

【表 2】

表 2

30

化合物番号	EC ₅₀ (μM)
893-01	6.0
893-04	10.0
893-05	2.3
893-08	35
893-09	4.0
893-10	1.5
893-11	67.0
893-12	1.8
893-13	10.3
893-21	8.0
893-20	6.0

40

【 0 2 6 8】

化合物を、ヒトTNF-αでチャレンジしたヒトFADD欠損Jurkat T細胞を使用して、抗壊死活性についてスクリーニングした。FADD-/- Jurkat細胞 (Juo Pら、Cell Growth Differ. 1999、10(12):797-804) を、5 × 10⁵ 個の細胞/mLの密度で96ウェル白プレート (Costar) に100 μL/ウェルで播いた。細胞を、2連で10 ng/mLのヒトTNF-α (Ce 50

50

ll Sciences) の存在下または非存在下で、種々の濃度の試験化合物で処理した。30時間後に細胞の生存率を、蛍光ATPベース細胞生存率アッセイ (CellTiter-Glo、Promega) を使用して決定した。上記化合物による防御の%を、試験化合物とTNF で処理したウェルのcps (カウント数/秒) 値を、化合物単独で処理したウェルのcps値に対する比率として計算した。表3は、細胞生存率に関する選択された化合物のEC₅₀ (μM) 値を示す。

【0269】

【表3-1】

表 3

化合物番号	EC ₅₀ (μM)
893-22	0.439
893-23	0.095
893-24	6.8
893-25	0.229
893-26	>300
893-27	1.12
893-28	0.324
893-31	0.303
893-32	0.078
893-33	> 10
893-34	0.154
893-35	0.448
893-36	> 10
893-37	1.8
893-38	> 10
893-39	5.4

10

20

【0270】

【表3-2】

893-40	> 10
893-41	> 10
893-42	> 10
893-43	> 10
893-44	> 10
893-45	> 10
893-46	5.3
893-47	> 10
893-48	> 10
893-49	4.3
893-50	> 10
893-51	> 10
893-52	> 10
893-53	0.359
893-21	0.845
893-54	0.200

40

【0271】

50

(L P S 誘導壊死の阻害)

RAW264.7細胞を、抗生物質 - 抗真菌剤混合物および10% FBSを有するRPMI1640中で維持した。実験1日前に、細胞を96ウェルプレートに5000細胞/ウェルの密度で播いた。細胞を所定の用量のLPSおよび100 μM zVAD-fmk (marked「Z」、Q-Biogene)、0.25 μg/mlシクロヘキサミド(「C」、それはTNF、Sigmaにより誘導されるアポトーシス性壊死を増強する)および30 μMの化合物893-01で処理した。細胞生存率を、24時間後にCell Titer-Glo ATPアッセイ(Promega)を使用して決定した。生存率を、処理されたウェルの中で生存しているRAW264.7マクロファージの未処理コントロールに対する%で表し、未処理コントロールは図1(LPS、アポトーシスインヒビターzVAD(図1で「Z」と符合したもの)および/またはシクロヘキサミド、アポネクロシス(aponecrosis)増強剤(図1で「C」と符合したもの)処理された細胞)に示されるように100%生存率として設定する。

10

【0272】

従って、本発明の化合物は、細胞性壊死のインヒビターである。上記化合物は、細胞がトキシン(例えば、TNF、LPS)でチャレンジされそしてアポトーシス経路がzVADにより妨害される場合、細胞生存率を維持するのに有効である。この防御は、例えばヒトニューロン細胞、ヒトT細胞およびマクロファージのような異なる細胞タイプにおいて見出された。本明細書に記載される化合物は、急性および慢性の疾患に悩まされるヒトの処置のための治療剤(単独または他の化合物との組み合わせ)に有用であり得る。さら

20

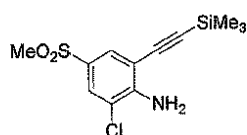
【0273】

(実施例 2)

(2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - 6 - トリメチルシラニルエチニルフェニルアミンの調製)

【0274】

【化38】



30

【0275】

ジクロロメタン(10 mL)中の2-クロロ-4-メタンスルホニルアニリン(822.6 mg、4.0 mmol)溶液に、アルゴン下で、ビス(ピリジン)ヨードニウム(iodinium)テトラフルオロホウ酸(2.970 g、8 mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸(2.40 g、16 mmol)を添加した。反応混合物を、約16時間室温で攪拌した。それを水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出、乾燥および濃縮した。残渣を、カラムで0~40%酢酸エチル-ヘキサンを使用して精製し、2-クロロ-6-ヨード-4-メタンスルホニルアニリン(969 mg、73%)を得た：¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 3.03(s、3H)、5.12(s、2H)、7.81(s、1H)、8.09(s、1H)。

40

【0276】

2-クロロ-6-ヨード-4-メタンスルホニルアニリン(886.9 mg、2.7 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(94.5 mg、0.13 mmol)およびCuI(24.3 mg、0.13 mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン(2 mL)を添加し、0でその懸濁液をゆっくりと(トリメチルシリル)アセチレン(0.22 mL、0.16 mmol)で処理した。その反応混合物を室温で約16時間攪拌した。溶媒を

50

真空下で除去した。その残渣を酢酸エチルで希釈しCeliteでろ過した。そのろ液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。その残渣を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-4-メタンシルホニル-6-トリメチルシラニルエチニルフェニルアミンを得た(632mg、78%)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 0.27(s、9H)、3.01(s、3H)、5.17(s、2H)、7.77(d、J=2.5Hz、1H)、7.78(d、J=2.5Hz、1H)であった。

【0277】

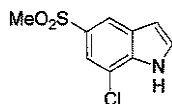
(実施例3)

(7-クロロ-4-メタンシルホニル-1H-インドールの調製)

10

【0278】

【化39】



【0279】

2-クロロ-4-メタンシルホニル-6-トリメチルシラニルエチニルフェニルアミン(100mg、0.33mmol)およびCuI(126.2mg、0.66mmol)の混合物に、アルゴン下DMF(2mL)を添加し、その反応混合物を100℃で2時間加熱した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈しCeliteでろ過した。そのろ液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥および濃縮した。その残渣を30%酢酸エチル-ヘキサンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、7-クロロ-4-メタンシルホニル-1H-インドールを得た(38mg、50%): mp 160~162、¹H NMR(500MHz、CDCl₃)スペクトルは: 3.09(s、3H)、6.75(m、1H)、7.43(m、1H)、7.75(d、J=2.5Hz、1H)、8.19(d、J=2.5Hz、1H)、8.84(s、1H)であった。

20

【0280】

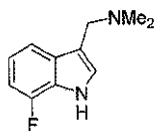
(実施例4)

(1H-インドール-3-イルメチル-ジメチルアミンの一般的調製手順で、7-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチル)ジメチル-アミンについて例示する)

30

【0281】

【化40】



【0282】

酢酸(13.6mL)とホルムアルデヒド(0.340mL、4.5mmol、37%溶液)の混合物に、アルゴン下でジメチルアミン(2.05mL、16.3mmol、40%溶液)を添加した。その反応混合物を10分間攪拌し、次いで7-フルオロインドール(540mg、4.0mmol)で処理した。得られた混合物を、室温で約16時間攪拌した。その反応混合物を、最初にK₂CO₃で中和し、次いでNaOH(2N)で塩基性にし、次いで酢酸エチルで抽出し、水で洗浄、乾燥および濃縮した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶し、(7-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチル)ジメチルアミン(570mg、74%)を得た: mp 133~137、

40

【0283】

【化 4 1】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.31 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 6.88 – 6.92 (dd, $J = 8.0$ および 8.0 Hz, 1H), 7.00 – 7.04 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

(7-プロモ-1H-インドール-3-イルメチル)ジメチルアミン: 収率 81%, mp 113 - 118 °C,

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.30 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.0$ および 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H).

(7-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)ジメチルアミン: 収率 86%, mp 136 - 138 °C,

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.27 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.0$ および 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

(7-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)ジメチルアミン: 収率 81%, mp 99 - 102 °C,

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 収率 81%, 2.27 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.0$ および 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H).

(7-クロロ-5-メタンсульホニル-1H-インドール-3-イルメチル)ジメチルアミン: 収率 82%, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

10

【 0 2 8 4 】

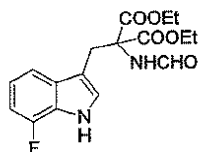
(実施例 5)

(2 - (1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル の調製のための一般的手順。 2 - (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル の調製)

20

【 0 2 8 5 】

【化 4 2】



30

【 0 2 8 6 】

トルエン (20 mL) 中 (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - ジメチルアミン (550 mg、0.0028 mol)、2 - ホルミル - マロン酸ジエチルエステル (640 mg、0.0031 mol) および NaOH (30 mg) の懸濁液を、アルゴン下で 3 日間還流した。この反応混合物を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで 40 % 酢酸エチル - ヘキサンを使用して精製し、2 - (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル (1.0 g m、99 %) を得た: mp 164 ~ 166 。

【 0 2 8 7 】

40

【化 4 3】

mp 164 - 166 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

1.28 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 3.87 (s, 2H), 4.17 - 4.31 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.86 - 6.89 (dd, J = 8.0 および 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).

2-(7-ブromo-1H-インドール-3-イルメチル)-2-ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル:
収率, 98%, mp 159 - 162 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 3.85 (s, 2H), 4.18 - 4.31 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.5 および 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H).

2-(7-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-2-ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル:
収率 65%, mp 170 - 174 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 3.87 (s, 2H), 4.17 - 4.31 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5 および 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

2-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-2-ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル:
ester: 収率 73% (未反応の出発化合物に基づく), mp 149 - 153 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 3.85 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.17 - 4.31 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.5 および 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H).

2-(7-クロロ-5-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル: 収率 66%, mp 206 - 209 °C, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.09 - 4.17 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).

10

20

【 0 2 8 8 】

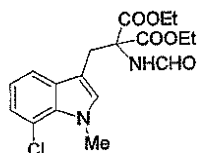
(実施例 6)

(2 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステルの調製)

30

【 0 2 8 9 】

【化 4 4】



【 0 2 9 0 】

DMSO (5 mL) および KOH (229 mg、4.1 mmol) の懸濁液に、2 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル (500 mg、1.4 mmol) を添加し、次いで MeI (0.127 mL、2 mmol) を添加した。その反応混合物を 4 時間攪拌した。通常の後処理をした後、その生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで 30% 酢酸エチル - ヘキサンを使用して精製し、2 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル (402 mg、77%) を得た: mp 83 ~ 87 : ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 1.28 (t、J = 7.5 Hz、6 H)、3.81 (s、2 H)、4.08 (s、3 H)、4.17 - 4.31 (m、4 H)、6.71 (s、1 H)、6.93 (dd、J = 7.5 および 7.5 Hz、1 H)、7.10 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.35 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、8.18 (d、J = 1.0 Hz、1 H)

40

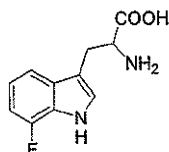
50

(実施例7)

(トリプトファンの調製の一般的手順、DL-7-フルオロ-トリプトファンについて例示する)

【0291】

【化45】



10

【0292】

THF中の2-(7-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチル)-2-ホルミルアミノマロン酸ジエチルエステル溶液を、室温で24時間NaOH(10mLの水に300mg)で処理した。その混合物を、酢酸(5mL)でゆっくりと酸性化し、次いで、24時間還流した。その反応混合物を真空下で濃縮し、希塩酸(10mL、3M)で処理し、その後約16時間再び還流した。上記反応を室温まで冷却した。そのpHを2MKOHで6.0に調整した。形成した白色固体をろ過し、水で洗浄し真空化で乾燥し、7-フルオロ-トリプトファンを得た(282mg、52%)：mp 256~261、

【0293】

20

【化46】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆):

2.92 - 2.97 (dd, J = 8.5 および 15 Hz, 1H), 3.25 - 3.29 (dd, J = 4.0 および 15 Hz, 1H), 3.38 - 3.41 (dd, J = 4.0 および 8.5 Hz, 1H), 6.87 - 6.96 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 11.36 (s, 1H).

DL-7-プロモ-トリプトファン：収率 92%, mp >260 °C, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.95 - 3.00 (dd, J = 8.5 および 15 Hz, 1H), 3.25 - 3.29 (dd, J = 4.0 および 15 Hz, 1H), 3.40 - 3.42 (dd, J = 4.0 および 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.0 および 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).

DL-7-クロロ-トリプトファン：収率 83%, mp 236 - 239 °C, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.95 - 3.00 (dd, J = 8.5 および 15 Hz, 1H), 3.24 - 3.28 (dd, J = 4.0 および 15 Hz, 1H), 3.41 - 3.43 (dd, J = 4.0 および 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.5 および 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 11.18 (s, 1H).

30

DL-7-クロロ-N-メチル-トリプトファン：収率 71%, mp 208 - 211 °C, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.95 - 3.43 (m, 3H) 4.02 (s, 3H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.50 - 7.73 (dd, J = 7.5 および 7.5 Hz, 1H).

DL-7-メトキシ-トリプトファン：収率 46%, 単離されずに次の反応に使用された。

DL-7-クロロ-5-メタンシルホニル-トリプトファン：収率 83%, mp 292 - 294 °C, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.04 - 3.08 (dd, J = 8.5 および 15.5 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.44 - 3.47 (dd, J = 4.5 および 8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 11.90 (s, 1H).

40

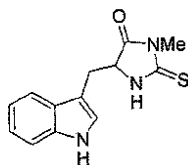
【0294】

(実施例8)

(トリプトファンエステルからの5-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オンの調製の一般的手順で、893-01について例示する)

【0295】

【化47】



【0296】

ジクロロメタン(10 mL)中のL-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(0.254 mg、0.001 mol)溶液に、トリエチルアミン(0.1 mL)を添加し、次いでメチルイソチオシアネート(0.074 gm、0.001 mol)を添加した。その反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでヘキサン中30%酢酸エチルを使用して精製し、893-01(230 mg、89%)を得た：mp 144~148

【0297】

【化48】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.97–3.02 (dd, J = 10.5

および 14.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.49–3.53 (dd, J = 3.5 および 14.5 Hz, 1H), 4.36–4.39 (m,

1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz,

1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

【0298】

(実施例9)

(トリプトファンからの5-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オンの調製の一般的手順で、893-01について例示する)

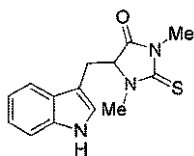
50%ピリジン水溶液(10 mL)中のL-トリプトファン(0.408 mg、0.002 mol)溶液に、メチルイソチオシアネート(0.175 mg、0.0024 mol)を添加し、ついでNaOH(0.5 N)を加えてpH(8~9)にした。その反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後石油エーテルで抽出した。水層を濃塩酸で酸性にした。その酸性溶液(pH 1.0)を、室温で2日間維持した。その酸性溶液を酢酸エチルで抽出、乾燥および濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで溶出液として30%酢酸エチル-ヘキサンを使用して精製し、893-01(42 mg、8%)を得た：mp 144~148。

【0299】

5-(1H-インドール-3-イルメチル)-1,3-ジメチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン(893-03)：

【0300】

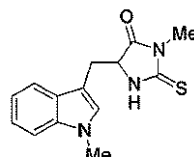
【化 4 9】



収率 15%, mp 132 - 135 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.04 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.37 - 3.39 (m, 2H), 4.23 - 4.25 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H).

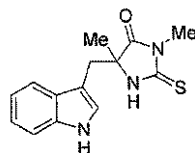
3-メチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン

(893-08):



収率 15%, mp 155 - 157 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.88 - 2.94 (dd, $J = 10.0$ および 14.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.50 (dd, $J = 4.0$ および 14.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.34 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 - 7.31 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

5-(1H-インドール-3-イルメチル)-3, 5-ジメチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン(893-02):



収率 57%, mp 179 - 182 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.12 - 3.13 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H).

5-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン

(893-05):

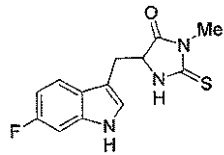
【 0 3 0 1 】

10

20

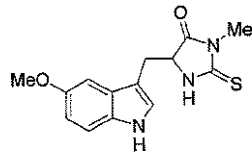
30

【化50】



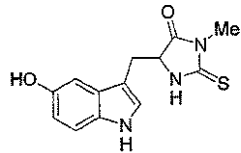
収率 24%, mp 126 - 129 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.94 - 3.00 (dd, $J = 10.0$ および 14.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.40 - 3.45 (dd, $J = 4.0$ および 14.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.34 (m, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 2H), 7.02 - 7.05 (m, 2H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 8.09 (s, 1H).

5-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン
(893-06):



収率 17%, mp 181 - 185 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.90 - 2.96 (dd, $J = 10.0$ および 14.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.41 - 3.46 (dd, $J = 4.0$ および 14.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.30 - 4.34 (m, 1H), 6.85 - 6.87 (dd, $J = 2.4$ および 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 3H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H).

5-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン
(893-07):



収率 17%, mp 166 - 168 °C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.87 - 2.93 (dd, $J = 10.0$ および 14.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.37 - 3.41 (dd, $J = 4.0$ および 14.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 6.76 - 6.79 (dd, $J = 2.4$ および 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 3H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

【0302】

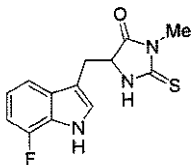
10

20

30

【化 5 1】

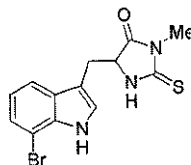
5-(7-フルオロ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン
(893-09):



収率 31%, mp 217 - 220 °C, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.00 - 3.05 (dd, $J = 9.5$ および 15.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.47 - 3.51 (dd, $J = 4.0$ および 15.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.39 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 1H), 7.06 - 7.10 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). 分析 計算値: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FIN}_3\text{OS}$: C, 56.30; H, 4.36; N, 15.15. 実測値: C, 56.12; H, 4.39; N, 14.88.

10

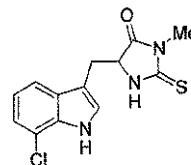
5-(7-ブロモ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン
(893-12):



収率 34%, mp 230 - 233 °C, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.99 - 3.05 (dd, $J = 10$ および 15.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.46 - 3.50 (dd, $J = 4.0$ および 15.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.38 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

20

5-(7-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン
(893-10):



30

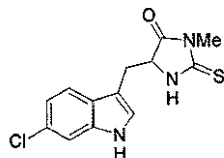
【 0 3 0 3 】

【化 5 2】

収率29%、mp 249-253 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 - CDCl_3): 3.02 (s, 3H), 3.18-3.22 (dd, $J = 5.5$ および 14.5 Hz, 1H), 3.30-3.34 (dd, $J = 4.5$ および 14.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 4.5$ および 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.45 (s, 1H). 分析 計算値: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$: C, 53.15; H, 4.12; N, 12.07. 実測値: C, 53.16; H, 4.21; N, 14.01.

5-(6-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン

(893-11):

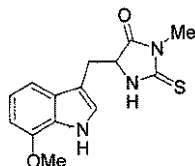


10

収率 31%, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 3.13 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.55-4.47 (m, 1H), 6.97-6.99 (dd, $J = 2.5$ および 8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

5-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン

(893-13):



20

収率 12%, mp 219-222 $^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.94-2.99 (dd, $J = 10$ and 15.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.48-3.52 (dd, $J = 4.0$ および 15.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.36-4.39 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

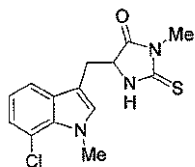
5-(7-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-3-メチル-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン

(893-15):

30

【 0 3 0 4 】

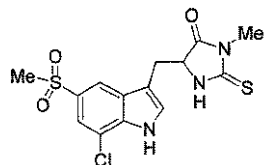
【化53】



収率10%, mp 128–131°C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.91–2.96 (dd, $J = 9.5$ および 15.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.43–3.47 (dd, $J = 4.0$ and 15.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.31–4.33 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.0$ および 9.5 Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

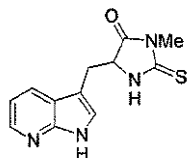
5-(7-クロロ-5-メタンホルホニル-1H-インドール-3-イルメチル-3-メチル-2-チオキノイミダゾリジン-4-オン(893-16):



収率26%, mp 242–245°C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.12 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.19–3.23 (dd, $J = 8.0$ および 15.0 Hz, 1H), 3.42–3.46 (dd, $J = 4.0$ および 15.0 Hz, 1H), 4.41–4.44 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).

3-メチル-5-(1H-ピロール[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-2-チオキノイミダゾリジン-4-オン (893-29):



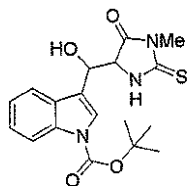
収率41%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 2.73 (s, 3H), 3.14–3.16 (m, 2H), 4.55–4.58 (m, 1H), 7.16–7.32 (m, 2H), 8.24–8.32 (m, 2H), 10.29 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).

【0305】

(3-[ヒドロキシ-1-(メチル-5-オキソ-2-チオキノイミダゾリジン-4-イル)メチル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(893-55))

【0306】

【化54】



収率18%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.69 (s, 9H), 2.30 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.26–7.41 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

10

20

30

40

50

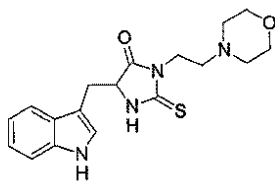
【0307】

(実施例10)

(5-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン(893-17)の調製)

【0308】

【化55】



10

【0309】

ジクロロメタン(10 mL)中のL-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(0.250 mg、0.001 mol)溶液に、トリエチルアミン(3.0当量)を添加し、次いで4-(2-イソチオシアナト-エチル)モルホリン(0.190 gm、0.0011 mol)を添加した。その反応混合物を室温で24時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで60%酢酸エチル-ヘキサンを使用して精製し、893-17(292 mg、83%)を得た：mp 167~169、

20

【0310】

【化56】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.45-2.51 (m, 6H), 3.02-3.07 (dd, J=9.5および15.0 Hz, 1H), 3.46-3.50 (dd, J=4.0および15.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.89 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.35-4.38 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.12 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.23-7.25 (dd, J=1.5および8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H).

【0311】

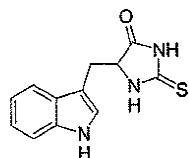
(実施例11)

(5-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-チオキソ-イミダゾリジン-4-オン(893-18)の調製)

30

【0312】

【化57】



40

【0313】

ジクロロメタン(10 mL)中のL-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(0.257 mg、0.001 mol)溶液に、DMA P(5.0 mg)、ジイソプロピルエチルアミン(10当量)を、次いでトリメチルシリルイソチオシアネート(1.3 gm、0.01 mol)を添加した。その反応混合物を室温で24時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残渣をAcOH(10 mL)に溶解し、6時間還流した。その反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥した。得られた固体をEtOAcに懸濁し、ろ過し、EtOAcで洗浄し、真空下で乾燥して893-18(230 mg、94%)を得た：mp 206~210、

【0314】

50

【化58】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 3.00 – 収率 34%, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.24 – 3.33 (m, 2H), 4.23 – 4.26 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0$ および 7.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.0$ および 7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).

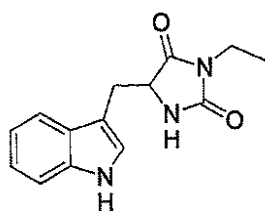
【0315】

(実施例12)

(3-エチル-5-(1H-インドール-3-イルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン(893-04)の調製) 10

【0316】

【化59】



20

【0317】

ジクロロメタン(10 mL)中のL-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(0.510 mg、0.002 mol)溶液に、トリエチルアミン(0.350 mL、0.0025 mol)を、次いでエチルイソチオシアネート(0.198 mL、0.0025 mol)を添加した。その反応混合物を室温で24時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残渣をジオキサン(10 mL)で希釈し、濃HCl(5 mL)を添加した。その混合物を3~4時間加熱還流した。上記反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで60%酢酸エチル-ヘキサンを使用して精製し、893-04(480 mg、93%)を得た：mp 167~170 (文献は163~164)、 30

【0318】

【化60】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.95 – 3.01 (dd, $J = 8.4$ および 14.8 Hz, 1H), 3.34 – 3.46 (m, 3H), 4.19 – 4.22 (dd, $J = 3.6$ および 8.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06 – 7.10 (dd, $J = 8.0$ および 6.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.2$ および 6.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H). 40

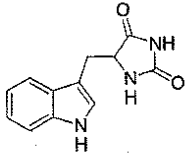
【0319】

(実施例13)

(5-(1H-インドール-3-イルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン(893-19)の調製)

【0320】

【化61】



【0321】

ジクロロメタン (10 mL) 中の L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (0.500 mg、0.002 mol) 溶液に、トリエチルアミン (3.0 mL) を、次いでトリメチルシリルイソチオシアネート (2.300 g、0.02 mol) を添加した。その反応混合物を室温で24時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残渣を AcOH (5 mL) に溶解し、5時間還流した。その反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。残渣を EtOH に溶解し、KOH で処理し、30分間攪拌した。次いでその反応物を濃縮し、真空下で乾燥すると 5-(1H-インドール-3-イルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンカリウム塩 (245 mg、46%) を得た。この固体 (50 mg、0.18 mg) を、0 で希塩酸で酸性化した。その残渣を酢酸エチルで抽出し、濃縮した。濃縮後得られた固体を、真空下で乾燥して 893-19 (42 mg、93%) を得た：mp 229 ~ 232、

【0322】

【化62】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.00–3.10 (m, 1H), 3.23–3.27 (dd, J=4.0 および 14.5 Hz, 1H), 4.24–4.26 (m, 1H), 7.01 (dd, J=7.5 および 7.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.0 および 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.34–7.36 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

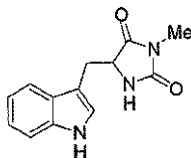
【0323】

(実施例14)

(3-メチル-(5-(1H-インドール-3-イルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン(893-20)の調製)

【0324】

【化63】



【0325】

上記反応で得られた 5-(1H-インドール-3-イルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンカリウム塩 (200 mg、0.75 mmol) を、DMF (5 mL) に溶解し、そして MeI (3当量) で処理した。その反応混合物を30分間室温で攪拌し、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥および濃縮した。濃縮後得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、893-20 (168 mg、92%) を得た：mp 207 ~ 210 (文献 mp 207 ~ 209)。

【0326】

10

20

30

40

【化 6 4】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆):

2.80 (s, 3H), 3.08 – 3.12 (dd, J = 7.0 および 14.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.31 (dd, J = 4.0 および 14.5 Hz, 1H), 4.25 – 4.28 (m, 1H), 7.00 – 7.10 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 10.39 (s, 1H). 元素分析計算値: C₁₃H₁₃N₃O₂: C, 64.19; H, 5.39; N, 17.27. 分析値: C, 63.98; H, 5.44; N, 17.24.

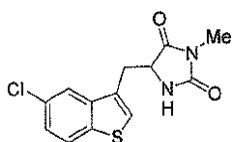
【 0 3 2 7 】

(実施例 1 5)

(5 - (5 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (8 9 3 - 1 4) の調製)

【 0 3 2 8 】

【化 6 5】



10

20

【 0 3 2 9 】

メタノール中の 2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - プロピオン酸 (2 5 5 . 7 m g 、 1 . 0 m m o l) の混合物に、0 で塩化チオニル (0 . 0 8 m L) を添加した。得られた混合物を 7 時間加熱還流し、室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、そして酢酸エチル (2 × 3 0 m L) で抽出した。有機抽出物を合わせて、ブライン (2 5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮して黄色の油 (2 - アミノ - 3 - (5 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - プロピオン酸メチルエステル)を得た。

【 0 3 3 0 】

その油 (2 5 7 m g 、 0 . 9 5 m m o l) を、ジクロロメタン (2 0 m L) に溶解し、そしてその後メチルチオイソシアネート (7 0 m g 、 0 . 9 5 m m o l) を添加した。その反応混合物を、24 時間加熱還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで濃縮した。その残渣をヘキサン / 酢酸エチル (7 5 : 2 5) を溶出剤として使用してカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油 (3 - (5 - クロロ - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 2 - (3 - メチル - チオウレイド) プロピオン酸メチルエステル)を得た。

30

【 0 3 3 1 】

その油 (1 9 3 m g 、 0 . 5 6 3 m m o l) を、ジオキサン (4 m L) 中で濃塩酸 (2 m L) と 1 0 0 で、3 時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してそして濃縮して、黄色の固体を得た。上記固体をカラムクロマトグラフィーでヘキサン / 酢酸エチル (8 0 : 2 0) を溶出剤として使用して精製し、8 9 3 - 1 4 を白色固体として得た。

40

【 0 3 3 2 】

【化 6 6】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.94 (s, 3H),

3.23 – 3.32 (m, 2H), 4.66 (dt, J = 1.0 および 5.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.0 および 8.5 Hz, 1H),

7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

10.96 (s, 1H).

【 0 3 3 3 】

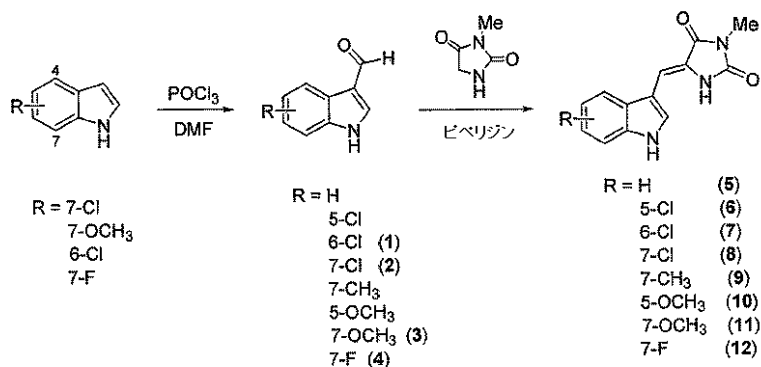
(実施例 1 6)

50

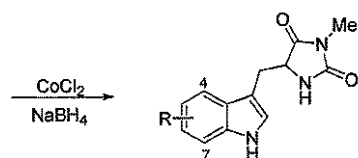
(1 ~ 4 の調製について使用される手順で、6 - クロロインドール - 3 - カルボキサリ
 デヒド (1) の調製の例示である)

【 0 3 3 4 】

【 化 6 7 】



10



20

R= H	893-22
5-Cl	893-24
6-Cl	893-27
7-Cl	893-54
7-CH ₃	893-23
5-OCH ₃	893-26
7-OCH ₃	893-28

【 0 3 3 5 】

30

オキシ塩化リン (0 . 6 6 m L 、 7 m m o l) を、アルゴン下 0 で無水 D M F (5 m L) に滴下して添加した。無水 D M F (1 5 m L) 中の 7 - クロロインドール (1 g 、 6 . 6 m m o l) 溶液を、室温で滴下しながら添加して、得られた混合物を 2 時間攪拌した。その反応混合物を、氷と飽和 N a H C O ₃ の中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機溶液を、飽和 N a C l (1 0 m L x 3) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥し、ろ過して濃縮すると、9 9 0 m g の生成物 1 を、黄色 - オレンジ色の固体 (8 3 %) として得た。

【 0 3 3 6 】

【化68】

(1) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ 12.22 (1H, br s), 9.93 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 1.5), 7.25 (1H, dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz).(2) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (1H, br s), 9.97 (1H, s), 8.39 (1H, s),8.06 (1H, dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz), 7.37 (1H, dd, *J* = 1.0, 7.5), 7.23 (1H, t, *J* = 7.8 Hz).(3) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (1H, br s), 9.92 (1H, s), 8.17 (1H, d, *J* =2.5), 7.66 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.94

(3H, s).

(4) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (1H, br s), 9.97 (1H, s), 8.37 (1H, s),7.90 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.20 (1H, dt, *J* = 4.5, 8.0), 7.17 (1H, dd, *J* = 7.5, 10.5 Hz).

10

【0337】

(5-12の調製に使用される手順で、5-(1H-インドール-3-イルメチレン)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(5)の調製について例示する)

ピペリジン(2 ml)中のインドール-3-カルボキシアリド(146 mg, 1 mmol)と1-メチルイミダゾール-2,5-(1,3H)-ジオン(Eur. J. Org. Chem. 2002, 1763~1769の中で使用される方法に従って合成される)(250 mg, 2.5 mmol)との混合物を、110、4時間アルゴン雰囲気下で加熱した。その後、その反応混合物を冷蔵庫(約5)にエーテル(2 mL)を加えて冷却した。沈殿をろ過し、エーテルで洗浄して、5(171 mg, 71%)を黄色の個体として得た。

20

【0338】

【化69】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.84 (1H, br s), 10.29 (1H, br s), 8.15 (1H, s),7.79 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.18 - 7.12 (1H, m),7.13 (1H, td, *J* = 1.0, 7.8), 6.86 (1H, s), 2.97 (3H, s).

【0339】

備考：反応混合物から沈殿しなかった生成物については、酢酸エチル(200 ml)を添加した。得られた溶液を、順に1N HCl(50 mL x 2)、飽和NaHCO₃(50 mL x 2)、飽和NaCl(50 mL)で洗浄し、その後20 mLのMeOHを添加して、無水MgSO₄で乾燥した。上記混合物をろ過し、そして蒸発させ固体を得た。それから20~30%の酢酸エチル/ヘキサン溶液を添加した。その固体をろ過し、同じ溶媒で洗浄して、黄色の固体として生成物を得た。これらの固体を、さらに精製することなく使用した。

30

【0340】

【化 7 0】

(6) ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (1H, br s), 10.34 (1H, br s), 8.19 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 6.85 (1H, s), 2.97 (3H, s).

(7) ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.95 (1H, br s), 10.37 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 6.85 (1H, s), 2.97 (3H, s).

(8) ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (1H, br s), 10.26 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 7.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.13 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.82 (1H, s), 2.97 (3H, s).

(9) ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.80 (1H, br s), 10.35 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 6.85 (1H, s), 2.97 (3H, s).

(10) ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.71 (1H, br s), 10.27 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.30 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.81 (1H, dd, *J* = 2.5, 8.5 Hz), 3.82 (3H, s), 2.97 (3H, s).

(11) ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.94 (1H, br s), 10.33 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 6.85 (1H, s), 2.97 (3H, s).

(12) ¹NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.30 (1H, br s), 10.36 (1H, br s), 8.20 (1H, s), 7.63 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (1H, dt, *J* = 5.0, 8.0 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz), 6.82 (1H, s), 2.97 (3H, s).

10

20

【 0 3 4 1】

(5 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンの調製に使用される手順で、5 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (893 - 22) の調製について例示する)

無水 MeOH / THF (1 : 1、40 mL) の混合溶媒中の 5 - (1H - インドール - 3 - イルメチレン) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (5) (120 mg、0.5 mmol) の溶液に、CoCl₂ (130 mg、1.0 mmol) および NaBH₄ (380 mg、10 mmol) を、少しずつ添加した。その混合物を、室温で一晩攪拌し、そして酢酸エチルで (100 mL) 希釈した。その混合物を順に、飽和 NaHCO₃ (30 mL) 1N HCl (30 mL)、飽和 NaCl (30 mL) で洗浄し、次いで無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過後濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで 50% 酢酸エチル / nヘキサンを溶出剤として使用して生成して、893 - 22 を白色固体 (80 mg、66%) として得た。

30

【 0 3 4 2】

【化 7 1】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 8.14 (1H, br s), 7.61 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.22 – 7.25 (1H, m), 7.16 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 2.5), 5.32 (1H, br s), 4.30 (1H, ddd, *J* = 1.0, 3.5, 10.0 Hz), 3.50 (1H, dd, *J* = 4.0, 15.0 Hz), 2.99 (3H, s), 2.94 – 2.97 (1H, m).

(893-24) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (1H, br s), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 5.26 (1H, br s), 4.30 (1H, ddd, *J* = 1.0, 3.7, 9.4 Hz), 3.43 (1H, dd, *J* = 3.8, 14.8 Hz), 2.99 (3H, s), 2.94 – 3.00 (1H, m).

(893-27) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (1H, br s), 7.51 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 5.20 (1H, br s), 4.28 (1H, ddd, *J* = 2.5, 3.8, 9.0 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 3.5, 15.0 Hz), 2.99 (1H, dd, *J* = 9.0, 14.5 Hz), 2.97 (3H, s).

(893-54) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (1H, br s), 7.50 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.06 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 5.69 (1H, br s), 4.27 (1H, ddd, *J* = 1.0, 3.5, 8.8 Hz), 3.43 (1H, dd, *J* = 3.5, 14.5 Hz), 3.01 (1H, dd, *J* = 9.3, 14.8 Hz), 2.95 (3H, s).

(893-23) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (1H, br s), 7.46 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.03 – 7.10 (3H, m), 5.30 (1H, br s), 4.30 (1H, ddd, *J* = 1.0, 3.9, 10.1 Hz), 3.48 – 3.52 (1H, m), 3.00 (3H, s), 2.95 (1H, dd, *J* = 9.8, 14.8 Hz), 2.50 (3H, s).

(893-26) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (1H, br s), 7.27 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.89 (1H, dd, *J* = 2.5, 8.5 Hz), 5.45 (1H, br s), 4.28 – 4.30 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.44 (1H, dd, *J* = 3.3, 14.8 Hz), 2.98 (3H, s), 2.94 (1H, dd, *J* = 9.3, 14.8 Hz).

(893-25) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (1H, br s), 7.21 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.05 (1H, s), 6.68 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.22 (1H, br s), 4.29 (1H, dd, *J* = 3.5, 10.0 Hz), 3.97 (3H, s), 3.49 (1H, dd, *J* = 3.5, 14.5 Hz), 3.00 (3H, s), 2.93 (1H, dd, *J* = 10.3, 14.8 Hz).

(893-28) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (1H, br s), 7.36 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dt, *J* = 4.5, 8.0 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 7.5, 10.5 Hz), 5.38 (1H, s), 4.29 (1H, dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 3.5, 15.0 Hz), 2.99 (1H, dd, *J* = 9.0, 15.0 Hz), 2.97 (3H, s).

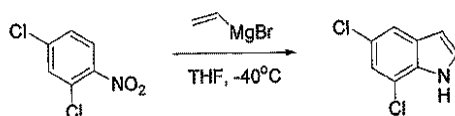
【 0 3 4 3 】

(実施例 1 7)

(インドールの調製)

【 0 3 4 4 】

【化 7 2】



【 0 3 4 5 】

必要ないくつかのインドールを、Bartoli合成 (Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Tetrahedron Lett., 1989, 2129) を使用して調製した。この合成の例は、5,7-ジクロロインドールについて示している (図6)。

10

20

30

40

50

【0346】

1.0 Mのビニルマグネシウムブロミド(45.0 mL、45.0 mmol)の溶液を、攪拌中の窒素下-40 で冷却した2,4-ジクロロニトロベンゼン(2.88 g、15.0 mmol)のTHF溶液(30.0 mL)に素早く添加した。その反応混合物を、20分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ込み、エーテルで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製後、インドールを収率46%(1.28 g)で得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 8.38(1H, brs)、7.49(1H, s)、7.52(1H, d, J=1.5 Hz)、7.28(1H, t, J=8.0 Hz)、7.20(1H, d, J=2.0 Hz)、6.54(1H, dd, J=2.5、3.5 Hz)。

10

【0347】

公知のインドール、6,7-ジクロロインドールおよび以前に報告されていないインドール、7-クロロ-2-メチルインドール(¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 8.07(1H, brs)、7.39(1H, d, J=7.5 Hz)、7.10(1H, d, J=7.5 Hz)、6.99(1H, t, J=8.0 Hz)、6.26~6.24(1H, m)、2.47(3H, m)を同様の方法で調製した。

【0348】

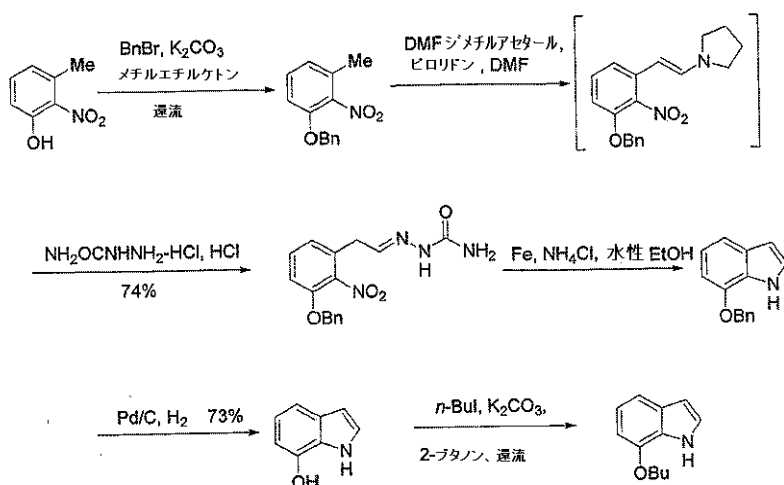
(実施例8)

(7位に酸素付加したインドールの調製)

【0349】

20

【化73】



30

【0350】

7-ベンジルオキシインドールを、Haradaら(Synthetic Communications 2003, 507)の刊行された手順に従って調製した。

【0351】

【化74】

40

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 8.39(1H, brs), 7.23(1H, d, J=8.0 Hz), 7.17(1H, t, J=3.0 Hz), 7.01(1H, t, J=7.5 Hz), 6.63(1H, d, J=7.0 Hz), 6.53(1H, t, J=2.5 Hz), 4.14(2H, t, J=6.5 Hz), 1.88-1.80(2H, m), 1.59-1.50(2H, m), 1.00(3H, t, J=7.0 Hz).

【0352】

さらに、EtOH(4.2 mL)中で、7-ベンジルオキシインドール(404 mg、1.81 mmol)を10%炭素担持パラジウム(40 mg)で、常圧、周辺温度で6時間水素化した。触媒をろ過して取り去り、EtOHで洗浄した。ろ液を濃縮して、青白い紫色の結晶として7-ヒドロキシインドールを得て、それを、すぐに直接次の反応に使用し

50

た。

【0353】

メチルエチルケトン(2.4 mL)中で7-ヒドロキシインドールと炭酸カリウム(325 mg、2.35 mmol)の攪拌中の溶液に、室温でヨードブタン(1.24 mL、10.8 mmol)を添加した。混合物を55℃に12時間加熱した後、溶媒を除去し、そして水を添加した。その混合物をEtOAcで(3回)抽出し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過後、蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィにより、7-n-ブトキシインドールを、90%の収率(310 mg)で得た。

【0354】

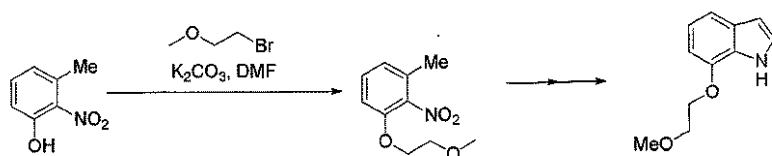
【化75】

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)

δ 8.39 (1H, brs), 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, t, J=3.0 Hz), 7.01 (1H, t, J=

7.5 Hz), 6.63 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.53 (1H, t, J=2.5 Hz), 4.14 (2H, t, J=5.2 Hz), 1.88-

1.80 (2H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz).



10

20

【0355】

7-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドールを、7-ベンジルオキシインドールについて上述されるのと同様に調製した。

【0356】

必要とされる1-(2-メトキシ-エトキシ)-3-メチル-2-ニトロベンゼンを、3-メチル-2-ニトロフェノールから調製した。DMF(65 mL)中のフェノールの攪拌溶液(2.0 g、13.1 mmol)に、炭酸カリウム(2.16 g、15.7 mmol)および臭化エチルメチルエーテル(1.47 mL、15.7 mmol)を、室温で添加した。その混合物を、50℃、48時間攪拌した後、水を添加した。その混合物を、EtOAc(3×)で抽出し、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し、そしてエバポレートした。シリカゲルクロマトグラフィによる精製後、1-(2-メトキシ-エトキシ)-3-メチル-2-ニトロベンゼンを、収率85%(2.34 g)で得た。

30

(¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.28 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.19 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.72 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.41 (3H, s), 2.30 (3H, s)。

【0357】

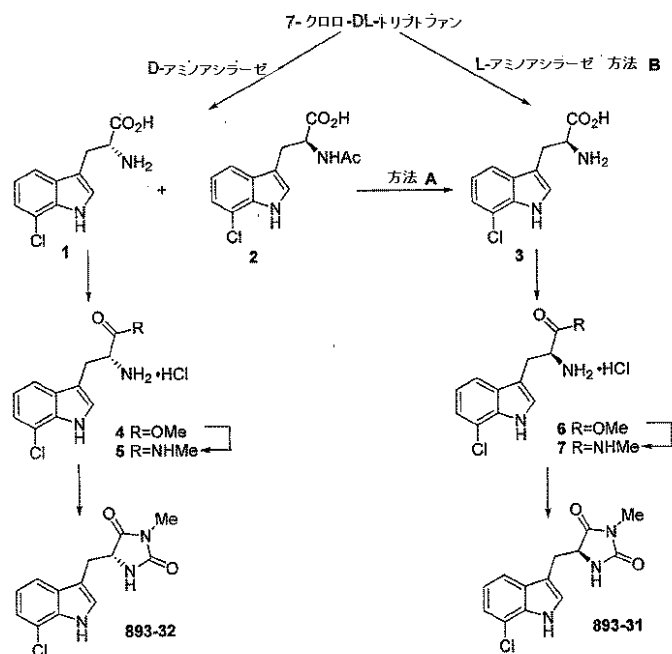
(実施例19)

((R)-7'-クロロトリプトファン、1および(S)-N-アセチル-7'-クロロトリプトファン、2の調製)

40

【0358】

【化 7 6】



10

20

【0359】

30 mL のリン酸緩衝液 (pH 7.8) 中の N - アセチル - 7' - クロロ - DL - トリプトファン (300 mg、1.08 mmol) と D - アミノアシラーゼ (10.1 MU/g、8 mg) と二塩化コバルト (1.2 mg) との混合物を、2 日間 37 °C で攪拌した。その反応混合物の pH を、10% HCl で 5 に調整し、その後セライトパッドでろ過した。ろ液を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。その水層を濃縮して青白い黄色の固体を得て、その水層をメタノール (4 × 2 mL) で抽出した。合わせたメタノール溶液を濃縮して 200 mg の粗 (R) - 7' - クロロトリプトファンを、いくらかの無機塩を含有する白色固体として得た。この粗生成物をさらに精製することなく、次の反応に直接使用した。酢酸エチル溶液を合わせて濃縮し、150 mg の (S) - N - アセチル - 7' - クロロトリプトファンを、淡黄色の固体 (100%) として得た。

30

【0360】

((S) - 7' - クロロトリプトファン、3)

方法 A : (S) - N - アセチル - 7' - クロロトリプトファンを、3 N HCl 中で 6 時間還流しアセチル基を除去した。上記反応混合物の濃縮により、x mg の (S) - 7' - クロロトリプトファン (x%) を得た。方法 B : (R) - 7' - クロロトリプトファンに関する記載と同じ手順を使用して、L - アミノアシラーゼで調製した。

【0361】

((R) - 7' - クロロトリプトファンメチルエステル塩酸塩、4)

塩化チオニル (0.09 mL、1.2 mmol) を、0 °C で 3 mL の無水メタノールに溶解し、そしてこの溶液を粗 (R) - 7' - クロロトリプトファン (200 mg、0.5 mmol) を含むフラスコに添加した。-5 °C で 4 時間攪拌した後、その反応混合物を室温まで加温し、濃縮前一晩攪拌した。その白色固体を回収し、酢酸エチルで洗浄し、真空中で乾燥した。上記生成物をさらに精製することなく直接使用した。

40

【0362】

((R) - 7' - クロロトリプトファンメチルアミド塩酸塩、5)

(R) - 7' - クロロトリプトファンメチルエステル塩酸塩に、4 mL の 2.0 M のメチルアミンのメタノール溶液を添加した。その混合物を、室温にてアルゴン雰囲気下で 3 日間攪拌した。上記反応混合物を濃縮して白色固体の粗生成物を得て、さらに精製することなく直接使用した。

50

【0363】

((R) - 5 - (7 ' - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン)

粗 (R) - 7 ' - クロロトリプトファンメチルアミド塩酸塩 (約 0 . 5 m m o l)、ピリジン (0 . 2 4 m L、3 . 0 m m o l)、およびジクロロメタン (6 m L) の混合物に、アルゴン下でトリホスゲン (1 7 8 m g、0 . 6 m m o l) を、0 でゆっくり添加した。その反応混合物を 0 で、1 時間攪拌し、その後冷却浴を取り除いた。攪拌をアルゴン下、室温で一晩続け、その後 1 2 0 m L の酢酸エチルで希釈した。有機溶液を 1 N H C l (2 × 4 0 m L) およびブライン (4 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥し、ろ過後濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、ヘキサン / 酢酸エチル (5 0 : 5 0) を使用して精製し、青白い黄色の固体として 2 7 m g の純粋な生成物を得た (全体として収率は 2 0 %)。 10

【0364】

【化77】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.98 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H, J=9.0, 14.5 Hz), 3.46 (dd, 1H, J=3.5, 14.5 Hz), 4.29 (ddd, 1H, J=1.0, 3.5, 9.0 Hz), 5.30 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.09 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.15 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.5 Hz), 8.35 (s, 1H).

【0365】

光学純度 (> 9 8 % e e) を、C D C l ₃ 中で生成物の 0 . 0 2 M 溶液を使用してキラルシフト試薬 (ユーロピウムトリス [3 - (トリフルオロメチルヒドロキシメチレン) - (+) - ショウノウ酸塩]、0 . 0 2 M) の存在下で ¹H N M R により決定した。 20

【0366】

((S) 5 - (7 ' - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン)

トリホスゲン (4 5 m g、0 . 1 5 m m o l) を、アルゴン下、0 で、(S) - 7 ' - クロロトリプトファンメチルアミド塩酸塩 (0 . 2 8 m m o l)、ピリジン (0 . 1 2 m L、1 . 5 m m o l) およびジクロロメタン (4 m L) の混合物に添加した。上記混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、1 N H C l (2 × 3 0 m L) およびブライン (3 0 m L) で洗浄した。有機層を、M g S O ₄ で乾燥し、ろ過後濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで、ジクロロメタン / 酢酸エチル (8 5 : 1 5) を使用して精製し、青白い黄色の固体として 2 0 m g の純粋な生成物 (2 6 %) を得た。 30

【0367】

【化78】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.98 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H, J=9.0, 14.5 Hz), 3.46 (dd, 1H, J=3.5, 14.5 Hz), 4.29 (ddd, 1H, J=1.0, 3.5, 9.0 Hz), 5.30 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.09 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.15 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.5 Hz), 8.35 (s, 1H). 40

【0368】

光学純度 (> 9 8 % e e) を、C D C l ₃ 中で生成物の 0 . 0 2 M 溶液を使用してキラルシフト試薬 (ユーロピウムトリス [3 (トリフルオロメチルヒドロキシメチレン) - (+) - ショウノウ酸塩]、0 . 0 2 M) の存在下で ¹H N M R により決定した。

【0369】

(実施例 2 0)

(5 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル - 3 - メチル - 2 - チオキソ - イミダゾリジン - 4 - オン、8 9 3 - 2 1 の調製)

4 m L のピリジン / 水 (1 : 1) 中の 2 - アミノ - 3 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - 50

イル - プロピオン酸 (2 2 1 m g 、 1 . 0 m m o l) 溶液に、メチルチオイソシアネート (8 0 . 4 m g 、 1 . 1 m m o l) 溶液を添加した。得られた混合物を、6 0 で 1 8 時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、1 N H C L (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 × 4 0 m L) で抽出した。その抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後濃縮し、黄色の固体を得た。その固体を酢酸エチル / ヘキサン / ジクロロメタンの混合物に溶解し、沈殿が生じるまで濃縮した。その混合物をろ過し、青白い黄色の固体として 8 9 3 - 2 1 を得た。

【 0 3 7 0 】

【 化 7 9 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃):

δ 3.08 (dd , 1 H , J ₁ = 15 H z , J ₂ = 10 H z) , 3.26 (s , 3 H) , 3.62 (dd , 1 H , J ₁ = 14.5 H z , J ₂ = 3.5 H z) , 4.42 (ddd , 1 H , J ₁ = 10 H z , J ₂ = 3 H z , J ₃ = 1.0 H z) , 6.90 (bs , 1 H) , 7.30 (s , 1 H) , 7.40 - 7.46 (m , 2 H) , 7.77 (d , 1 H , J = 8.0 H z) , 7.90 (d , 1 H , J = 8.0 H z) .

10

【 0 3 7 1 】

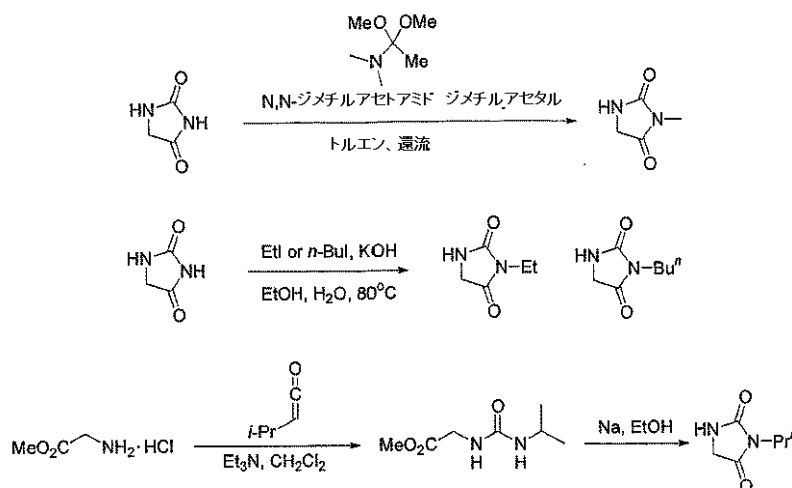
(実施例 2 1)

(ヒダントインの調製)

【 0 3 7 2 】

【 化 8 0 】

20



30

【 0 3 7 3 】

メチルヒダントインを、Janin、Y. L. らの方法 (Eur . J . Org . Chem . 、 2 0 0 2 、 1 7 6 3) に従って調製した。エチルヒダントインおよび n - ブチルヒダントインを、文献の手順 (Justus Liebigs Ann . Chem . 、 1 9 0 3 、 3 2 7 および 3 8 3) を用いて調製した。iso - プロピルヒダントインを、Park および Kurth の方法 (J . Org . Chem . 、 2 0 0 0 、 3 5 2 0) に従って調製した。

40

【 0 3 7 4 】

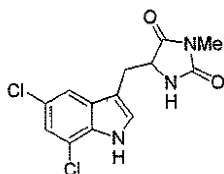
(実施例 2 2)

(ヒダントインインドール)

以下のヒダントインインドールを実施例 1 6 に記載の方法を用いて調製した。

【 0 3 7 5 】

【化 8 1】

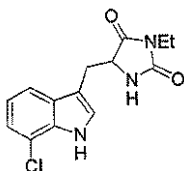


【 0 3 7 6】

【化 8 2】

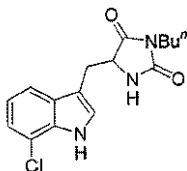
(893-33) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (1H, brs), 7.49 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.17 (1H, s), 5.43 (1H brs), 4.29 (1H, dd, $J = 3.5, 8.0$ Hz), 3.38 (1H, dd, $J = 4.0, 15.0$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 9.0, 15.0$ Hz), 2.97 (3H, s).

10



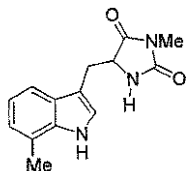
(893-34) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (1H, brs), 7.52 (1H, d $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, d $J = 7.5$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.25 (1H brs), 4.28 (1H, ddd, $J = 1.0, 3.0, 8.0$ Hz), 3.49 (2H, m), 3.42 (1H, dd, $J = 3.0, 14.5$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 9.0, 14.5$ Hz), 1.06 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

20



(893-35) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (1H, brs), 7.52 (1H, d $J = 7.5$ Hz), 7.22 (1H, d $J = 7.5$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.23 (1H brs), 4.28 (1H, ddd, $J = 1.5, 4.0, 8.0$ Hz), 3.48-3.36 (3H, m), 3.07 (1H, dd, $J = 8.0, 14.5$ Hz), 1.38 (2H, 五重線, $J = 7.5$ Hz), 1.20-1.09 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

30

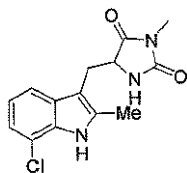


40

【 0 3 7 7】

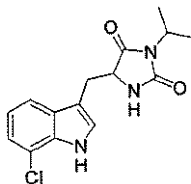
【化 8 3】

(893-38) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (1H, brs), 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11-7.02 (3H, m), 5.34 (1H, brs), 4.30 (1H, ddd, $J = 1.0, 4.0, 10.0$ Hz), 3.49 (1H, ddd, $J = 1.0, 4.0, 15.0$ Hz), 3.00 (3H, s), 2.95 (1H, dd, $J = 9.5, 15.0$ Hz), 2.49 (3H, s).



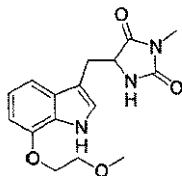
10

(893-43) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (1H, brs), 7.39 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 5.20 (1H, brs), 4.25 (1H, ddd, $J = 1.0, 4.0, 9.0$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J = 4.5, 18.5$ Hz), 3.00 (s, 3H), 2.92 (1H, dd, $J = 12.5, 18.5$ Hz), 2.45 (3H, s).



20

(893-44) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (1H, brs), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.32 (1H, brs), 4.24-4.15 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 9.0, 14.5$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 8.5, 15.5$ Hz), 1.26 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 7.5$ Hz).

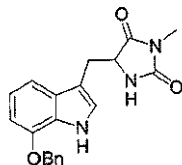


30

【 0 3 7 8 】

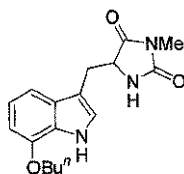
【化 8 4】

(893-41) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (1H, brs), 7.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07-7.03 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.20 (1H, brs), 4.32-4.26 (3H, m), 3.84-3.80 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 3.0, 15.0$ Hz), 3.00 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 10.0, 15.0$ Hz).



10

(893-0142) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (1H, brs), 7.50-7.34 (5H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.25 (1H, brs), 5.21 (2H, s), 4.29 (1H, ddd, $J = 1.0, 3.5, 9.5$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 3.0, 14.5$ Hz), 3.00 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 10.5, 15.5$ Hz).



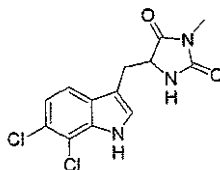
20

(893-47) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (1H, brs), 7.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08-7.03 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.22 (1H, brs), 4.29 (1H, ddd, $J = 1.0, 4.0, 9.5$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 3.0, 14.0$ Hz), 3.00 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 10.0, 14.5$ Hz), 1.88-1.80 (2H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

【 0 3 7 9 】

【化 8 5】

30



(893-50) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (1H, brs), 7.43 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 5.19 (1H, brs), 4.28 (1H, ddd, $J = 1.5, 4.0, 8.5$ Hz), 3.40 (1H, dd, $J = 3.0, 14.5$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 9.0, 15.0$ Hz), 2.96 (3H, s).

40

【 0 3 8 0 】

(実施例 2 3)

(4 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 1 - メチル - イミダゾリジン - 2 - オンおよび 5 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオンの合成)

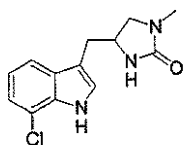
(4 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 1 - メチル - イミダゾリジン - 2 - オンおよび 5 - (7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオンの合成を、ベンジルアミンの代わりにメチルアミンを使用することを除いて、L e w i s、R . らの手順 (J . M e d . C h e m . 、 1 9

50

95, 923) に従って達成した。

【0381】

【化86】

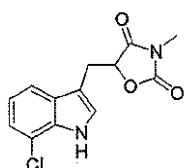


(893-52) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (1H, brs), 7.48 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.08 (1H, t, *J* = 10.0 Hz), 4.40 (1H, brs), 3.95 (1H, 五重線, *J* = 8.5 Hz), 3.53 (1H, t, *J* = 10.5 Hz), 3.19 (1H, dd, *J* = 6.5, 11.0 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 5.5, 17.5 Hz), 2.95 (1H, dd, *J* = 9.0, 18.0 Hz), 2.79 (3H, s).

10

【0382】

【化87】



(893-53) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (1H, brs), 7.53 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.08 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 5.06 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.48 (1H, dd, *J* = 4.5, 15.5 Hz), 3.36 (1H, dd, *J* = 5.5, 16.0 Hz), 2.84 (3H, s).

20

【0383】

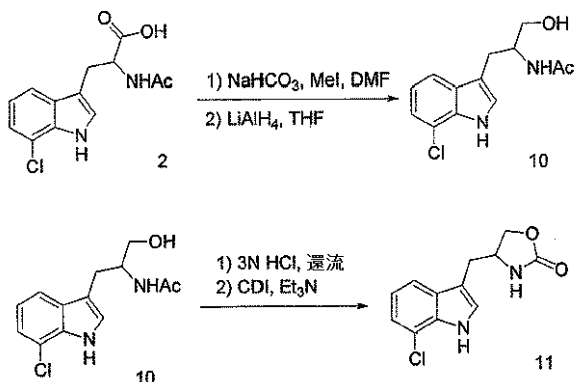
(実施例24)

(4-(7クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-オキサゾリジン-2-オン)の合成

30

【0384】

【化88】



40

【0385】

DMF溶液(18 mL)中の2(500 mg、1.78 mmol)の溶液に、重炭酸ナトリウム(299 mg、3.56 mmol)およびヨードメタン(0.554 mL、8.9 mmol)を添加した。その混合物を、室温で7時間攪拌した後、水を添加した。その混合物を酢酸エチル(3×)で抽出し、有機層を乾燥し(MgSO₄)、そしてエバポレートし、黄色の油としてエステルを得た。

50

【0386】

水素化アルミニウムリチウム (68 mg、1.78 mmol) をエーテル溶液 (15 mL) 中に懸濁した。エーテル (3 mL) 中のエステルを、0 で滴下しながら添加した。室温で1時間攪拌した後、その混合物を、0 にて水 (0.068 mL) でクエンチし、その後15%のNaOH溶液 (0.068 mmol) および水 (0.200 mL) を添加した。沈殿をろ過し、有機ろ液を濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、アルコール10 (370 mg、78%) を得た。

【0387】

3N HCl 溶液中のアルコール10 (60 mg、0.225 mmol) の溶液を、120 で12時間加熱した。室温まで冷却した後、その混合物をエバポレートして褐色の固体を得、それを精製することなく次の反応に使用した。

【0388】

上で得られた褐色の固体を、ジクロロメタン (2.25 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.063 mL、0.45 mmol) および1,1'-カルボニルイミダゾール (73 mg、0.45 mmol) を室温で添加した。12時間攪拌した後、この混合物を濃縮し、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-(7-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-オキサゾリジン-2-オン、11を白色固体として得た (24 mg、42%)。

【0389】

【化89】

(893-51) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 8.35 (1H, brs), 7.47 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.24 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.15

(1H, d, J=2.5 Hz), 7.10 (1H, t, J=10.0 Hz), 5.14 (1H, brs), 4.56-4.44 (1H, m), 4.24-

4.10 (2H, m), 3.08-2.96 (2H, m).

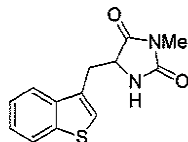
【0390】

(実施例25)

(5-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチル-3-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成)

【0391】

【化90】



【0392】

塩化チオニル (0.36 mL、4.8 mmol) を10 mLの無水メタノールに-5で溶解した。次いで、この溶媒を粗(R)-3-ベンゾチエニルアラニン (200 mg、0.5 mmol) を含有するフラスコに添加した。-5で4時間攪拌した後、反応混合物を一晩加熱し、その後濃縮した。白色固体[(R)-2-アミノ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩]を回収し、酢酸エチルで洗浄した。次いで、この物質を真空下で乾燥し、次の工程に直接使用した。

【0393】

粗(R)-2-アミノ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩に5 mLの2.0 Mのメチルアミンのメタノール溶液を添加した。その混合物を、アルゴン下で、2時間室温にて攪拌した。その混合物を濃縮して、粗生成物[(R)-2-アミノ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-N-メチル-プロピオンアミド塩酸塩] (600 mg) を白色固体として得、それをさらに精製することなく次の反応に直接

10

20

30

40

50

使用した。

【0394】

粗(R)-2-アミノ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-N-メチル-プロピオンアミド塩酸塩(600 mg、約2.0 mmol)、トリエチルアミン(0.6 mL、4.0 mmol)およびジクロロメタン(20 mL)の混合物にカルボニルジイミダゾール(2.44 g、15 mmol)を添加した。その反応混合物を一晩、アルゴン下、室温で攪拌し、次いで200 mLの酢酸エチルで希釈した。有機溶液を1N HCl(2×50 mL)およびブライン(60 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過後濃縮した。その残渣を、ヘキサン/酢酸エチル(50:50)を使用して、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、370 mgの5-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル-3-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンを白色固体として得た(収率は全体として71%)。その生成物は、この反応条件下ではラセミ化が起こることを示すラセミ体であったことは、特筆すべきことである。

10

【0395】

【化91】

(893-39) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 7.89 (1H, dd, J=1.5, 7.5 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.0, 7.0 Hz), 7.41 (2H, m),
7.27-7.24 (1H, m), 5.46 (1H, s), 4.33 (1H, ddd, J=1.0, 3.5, 9.5 Hz), 3.60 (1H, ddd, J=1.0, 3.5, 14.5 Hz), 3.03 (1H, dd, J=9.5, 14.5 Hz), 3.02(3H, s).

20

【0396】

(実施例26)

(一連のヒダントイン化合物およびチオヒダントイン化合物の細胞毒性)

FADD-/Jurkat細胞(Juoら、Cell Growth Differ. 1999、10(12):797~804)を、5×10⁵個の細胞/mLの密度で、各ウェル100 μLで、96ウェル白プレート(Costar)に播いた。細胞を2連で異なる濃度の893-10または893-54で処理した。30時間後に、蛍光ATPベース細胞生存率アッセイ(Cell Titer-Glo, Promega)を使用して、細胞の生存率を決定した。DMSOで処理したウェルの生存細胞に対する上記化合物で処理したウェルの生存細胞の比率として、毒性値を計算した(図11)。

30

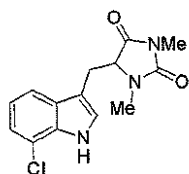
【0397】

(実施例27)

(5-(7-クロロ-1H-インドール-3-イルメチル)-1,3-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成)

【0398】

【化92】



40

【0399】

1-メチルヒダントイン(1.14 g、10 mmol)のメタノール(40 mL)溶液に、10N NaOH(1 mL)およびヨードメタン(0.8 mL、12.9 mmol)を添加した。その混合物を4時間還流し、その後冷却した。その反応混合物をEtOAc(200 mL)で希釈し、順に1N HCl(50 mL×3)、飽和NaHCO₃(50 mL×3)、飽和NaCl(50 mL×3)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過後

50

濃縮した。僅かに黄色の油の粗生成物（1, 3 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン）を、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【0400】

5 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イルメチレン) - 1, 3 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 ジオンを、実施例 16 に記載した手順と同じ手順を使用して、1, 3 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンから調製した。

【0401】

5 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イルメチレン) - 1, 3 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 ジオンを、実施例 16 に記載の手順と同じ手順を使用して 5 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 ジオンに変換した。

10

【0402】

【化93】

(893-36) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ 8.32 (1H, brs), 7.49 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.08-7.04 (2H, m), 4.14 (1H, t, $J=4.5$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J=3.5, 15.0$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J=5.0, 16.0$ Hz), 2.93 (3H, s), 2.84 (3H, s).

【0403】

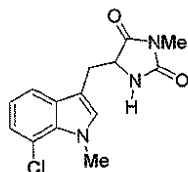
(実施例 28)

20

5 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 ジオンの合成)

【0404】

【化94】



30

【0405】

7 - クロロインドール (610 mg, 4 mmol) の無水 DMF (6 mL) 溶液に、NaH (170 mg, 60% 鉱油に分散、4.3 mmol) をアルゴン下、0 で添加した。その混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後ヨードメタン (240 mg, 4 mmol) を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。その反応混合物を、EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和 NaCl (10 mL x 3) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、ろ過後濃縮して、7 - クロロ - 1 - メチルインドールを得た。残渣をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.14 (s, 3H), 6.46 (d, 1H, $J=2.5$), 6.95 ~ 6.98 (m, 2H), 7.12 ~ 7.14 (m, 1H), 7.48 (1H, dd, $J=1.5, 7.5$)。

40

【0406】

7 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボキサリデヒドを、実施例 16 に記載の手順と同じ手順を使用して、7 - クロロ - 1 - メチルインドールから調製した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.23 (s, 3H), 7.19 (1H, t, $J=7.5$), 7.28 (1H, dd, $J=1.0, 7.5$), 7.62 (s, 1H), 8.22 ~ 8.24 (1H, m), 9.98 (s, 1H)。

【0407】

5 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イルメチレン) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 ジオンを、実施例 16 に記載の手順と同じ手順を使用して、7 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボキサリデヒドから調製した。この粗

50

物質をさらなる精製をせずに次の工程に使用した。

【0408】

5 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 ジオンを、実施例 16 に記載の手順と同じ手順を使用して、5 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチレン) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 ジオンから調製した。

【0409】

【化95】

(893-37) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J=1.0, 7.5 Hz), 7.01 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.88 (1H, s), 5.25 (1H, brs), 4.24 (1H, ddd, J=1.0, 3.5, 9.0 Hz), 4.11 (3H, s), 3.42 (1H, dd, J=4.5, 15.0 Hz), 2.99 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J=10.0, 15.0 Hz).

10

【0410】

このように、いくつかの本発明の局面を示したが、種々の代替、改変および改善を、当業者が容易に発想することは理解されるべきである。そのような代替、改変および改善は、本開示の一部と意図されており、本発明の精神および範囲内と意図される。従って、前述の記載および図面は例示のみの目的である。

【図面の簡単な説明】

20

【0411】

添付の図は、同一縮尺で描かれることは意図されていない。図面では、種々の図に図示される各同一または殆ど同一の構成要素のそれぞれは、同じ数字により表される。明確にするために、必ずしも全ての構成成分が、全ての図面において番号をつけられているわけではない。

【図1】図1は、抗壊死性化合物 893 - 01 の効果を示す棒グラフである。

【図2】図2は、チオヒダントインまたはヒダントイン部分を含む複素環式化合物の合成についての一般的なスキームを示す。

【図3】図3は、チオヒダントイン部分を含む複素環式化合物の合成についての一般的な合成スキームを示す。

30

【図4】図4は、ヒダントイン部分を含む化合物の複素環式化合物のごうせいについての一般的なスキームである。

【図5】図5は、インドールの調製のスキームである。

【図6】図6は、7 - 酸素化インドールの調製スキームを示す。

【図7】図7は、7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 H - インドールの調製スキームを示す。

【図8A】図8Aは、ヒダントイン部分を含む複素環式化合物のエナンチオ選択的合成についての一般的スキームを示す。

【図8B】図8Bは、化合物 893 - 31 および化合物 893 - 32 の合成スキームを示す。

40

【図9】図9は、ヒダントイン合成の一般的スキームを示す。

【図10】図10は、オキサゾリジノンの調製についての一般的スキームを示す。

【図11】図11は、ヒダントインおよびチオヒダントイン化合物の細胞傷害性を示すグラフである。

【 図 1 】

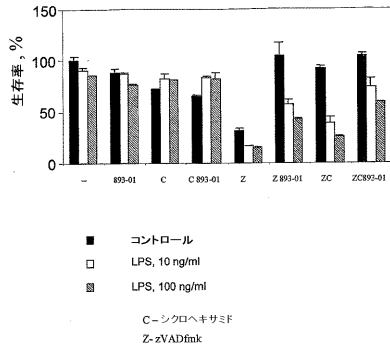


Figure 1

【 図 2 】

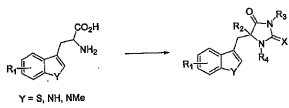


Figure 2

【 図 5 】

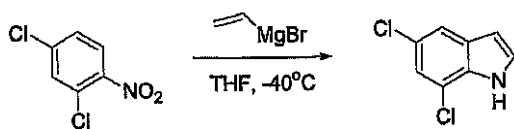


Figure 5

【 図 3 】

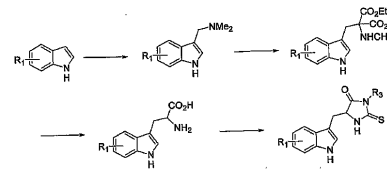


Figure 3

【 図 4 】

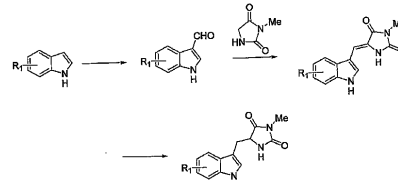


Figure 4

【 図 6 】

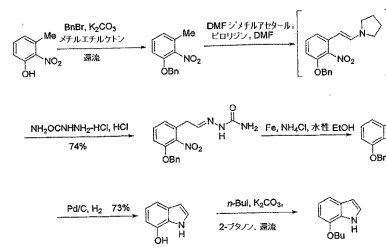


Figure 6

【 図 7 】

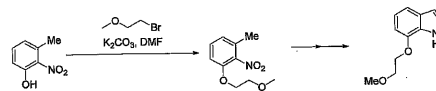


Figure 7

【 図 8 A 】

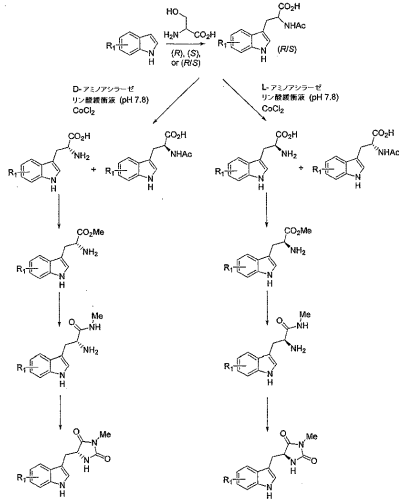


Figure 8A

【 図 8 B 】

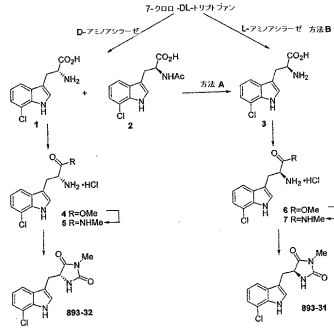


Figure 8B

【 図 9 】

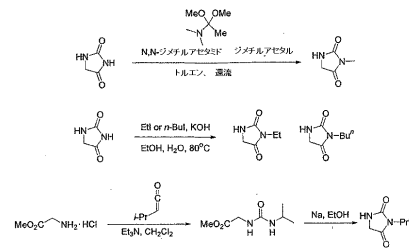


Figure 9

【 図 10 】

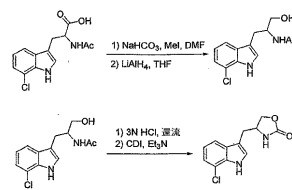
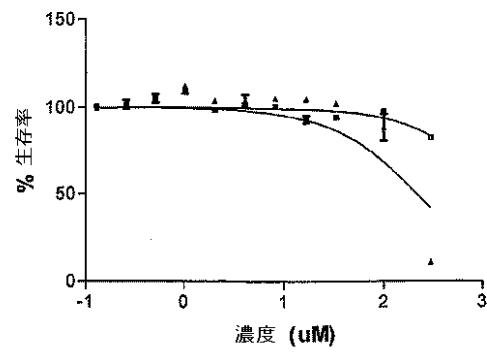


Figure 10

【 図 11 】



■ 893-54
▲ 893-10

Figure 11

【 国際調査報告 】

60601080031



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/028270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/4178 A61K31/422 A61P25/28 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) A61K 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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/28493 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 26 April 2001 (2001-04-26) claims 1,2,9,10,17-25,32-40	1-12
Y	EP 1 275 646 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER) 15 January 2003 (2003-01-15) claims 1-19	1-12
X	WO 01/85718 A (NOVARTIS-ERFINDUNGEN) 15 November 2001 (2001-11-15) claims 1-8	1-12
X	US 4 332 952 A (R. C. SCHNUR) 1 June 1982 (1982-06-01) claims 1-3,14-16; table I	1-4
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 October 2005		Date of mailing of the international search report 18. 01. 2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herz, C 24. 8. 2006

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/028270

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 080 803 A (PFIZER INC.) 10 February 1982 (1982-02-10) page 4, line 34; claims 1-19; example 41	1-4
P, X	WO 2004/070050 A (AVENTIS PHARMA S.A.) 19 August 2004 (2004-08-19) claims 1-75	1-4
T	A. DEGTAREV ET AL.: "Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury" NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 1, no. 2, 29 May 2005 (2005-05-29), pages 112-119, XP002349151 figures 1a, 3d	1-12
X	WO 98/39303 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 11 September 1998 (1998-09-11) claims 1-17; example 27	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/028270

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-12

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004/028270

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12

Benzothiophene-oxazolidiones and imidazolidinediones and their pharmaceutical use

2. claims: 13-24

N-Substituted indole-oxazolidiones and imidazolidinediones and their pharmaceutical use

3. claims: 25-48

Indole-imidazolidinediones and their pharmaceutical use

4. claims: 49-60

Benzothiophene-oxazonethions and imidazolidinonethions and their pharmaceutical use

5. claims: 61-72

N-Substituted indole-oxazonethions and imidazolidinonethions and their pharmaceutical use

6. claims: 73-88

Indole-oxazonethions and imidazolidinonethions and their pharmaceutical use

7. claims: 89-98

Indole-oxazinediones, oxazinonethions, tetrahydropyrimidinediones and tetrahydropyrimidinonethions and their pharmaceutical use

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/028270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0128493	A	26-04-2001	NONE
EP 1275646	A	15-01-2003	AU 4459601 A 15-10-2001 WO 0174807 A1 11-10-2001 US 2003087949 A1 08-05-2003
WO 0185718	A	15-11-2001	AU 7399801 A 20-11-2001 CA 2405968 A1 15-11-2001 EP 1282617 A1 12-02-2003 JP 2003532724 T 05-11-2003 US 2004110779 A1 10-06-2004
US 4332952	A	01-06-1982	NONE
GB 2080803	A	10-02-1982	AR 230281 A1 01-03-1984 AR 229958 A1 31-01-1984 AR 230053 A1 29-02-1984 AU 526733 B2 27-01-1983 AU 548932 B2 09-01-1986 CA 1161843 A1 07-02-1984 CH 653029 A5 13-12-1985 CS 8105646 A2 14-12-1984 DD 202555 A5 21-09-1983 DE 3129275 A1 22-04-1982 DK 334781 A 25-02-1982 ES 8301976 A1 01-04-1983 ES 8306147 A1 01-08-1983 ES 8306148 A1 01-08-1983 ES 8305760 A1 16-07-1983 FI 812339 A 29-01-1982 FR 2487350 A1 29-01-1982 GB 2134104 A 08-08-1984 GB 2134105 A 08-08-1984 GB 2131422 A 20-06-1984 GB 2128184 A 26-04-1984 GR 75303 A1 13-07-1984 HK 43886 A 20-06-1986 IE 51662 B1 04-02-1987 IL 63424 A 29-09-1985 IT 1138111 B 17-09-1986 JP 57064692 A 19-04-1982 JP 63035632 B 15-07-1988 KE 3624 A 16-05-1986 LU 83513 A1 17-02-1982 MY 59686 A 31-12-1986 NO 812559 A 29-01-1982 NZ 197854 A 09-11-1984 PH 21172 A 07-08-1987 PH 18925 A 11-11-1985 PL 232330 A1 26-09-1983 PT 73436 A 01-08-1981 SE 461039 B 18-12-1989 SE 8104543 A 29-01-1982 SG 30586 G 27-03-1987 YU 91983 A1 31-10-1983 YU 185481 A1 31-10-1983
WO 2004070050	A	19-08-2004	AU 2004209319 A1 19-08-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/028270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004070050	A	CA 2513631 A1	19-08-2004
		EP 1599464 A2	30-11-2005
		FR 2850652 A1	06-08-2004
WO 9839303	A	11-09-1998	
		AT 233738 T	15-03-2003
		AU 6541898 A	22-09-1998
		BG 103711 A	28-09-2001
		BR 9811260 A	08-08-2000
		CA 2278547 A1	11-09-1998
		CN 1249748 A	05-04-2000
		DE 69811867 D1	10-04-2003
		DE 69811867 T2	20-11-2003
		DK 966447 T3	23-06-2003
		EE 9900481 A	15-06-2000
		EP 0966447 A1	29-12-1999
		ES 2191286 T3	01-09-2003
		HU 0002347 A2	28-10-2000
		JP 2001513821 T	04-09-2001
		NO 994256 A	02-11-1999
		PL 336580 A1	03-07-2000
		PT 966447 T	31-07-2003
SK 117499 A3	16-05-2000		
TR 9902124 T2	21-06-2000		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 カニー, グレゴリー ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4, サマービル, ハイランド アベニュー 3
7 3, アpartment 3 0 4

(72)発明者 ユアン, ジュニエン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 8, ニュートン, フェアリー ロード 2 2

(72)発明者 ジャグタップ, プラカッシ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 1 5, ビバリー, パインハースト アベニュー
5

(72)発明者 デグタープ, アレクセイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 5, ブライトン, レイク ショア ロード 1
3 6 ナンバー 3

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC25 CC94 DD06 DD25 EE01

4C065 AA01 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK05 LL01 PP09

4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 CB05 GA04 GA07 MA01 MA04 MA52

MA55 MA58 MA59 MA65 MA66 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZA94

ZB31 ZB35