

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-542359

(P2008-542359A)

(43) 公表日 平成20年11月27日(2008.11.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 307/91 (2006.01)	C O 7 D 307/91	4 C O 3 7
C O 7 D 307/93 (2006.01)	C O 7 D 307/93 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04	4 C O 8 6
C O 7 D 407/12 (2006.01)	C O 7 D 407/12	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 127 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-514302 (P2008-514302)	(71) 出願人	503001735
(86) (22) 出願日	平成18年5月31日 (2006. 5. 31)		ファーマス コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月29日 (2008. 1. 29)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、アイ
(86) 国際出願番号	PCT/IL2006/000641		スリン、 ウッド アベニュー サウス
(87) 国際公開番号	W02006/129318		9 9
(87) 国際公開日	平成18年12月7日 (2006. 12. 7)	(74) 代理人	100066692
(31) 優先権主張番号	60/685, 374		弁理士 浅村 皓
(32) 優先日	平成17年5月31日 (2005. 5. 31)	(74) 代理人	100072040
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100143258
			弁理士 長瀬 裕子
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 治療的活性を有するベンゾフラン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、ベンゾフラン誘導体、これを含む薬剤組成物、及びこの使用方法に関する。本発明のある種の化合物は、カンナビノイドといくつかの薬理学的性質を共有し、一般的な広範囲の有益な治療的適応を有する。特に、本発明の化合物は、鎮痛、神経保護、免疫調節及び抗炎症剤として有用である。

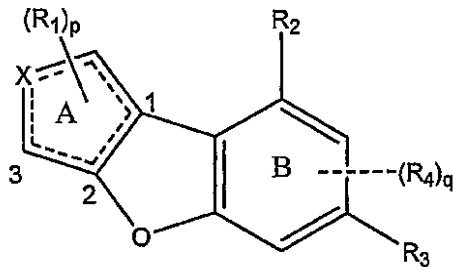
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

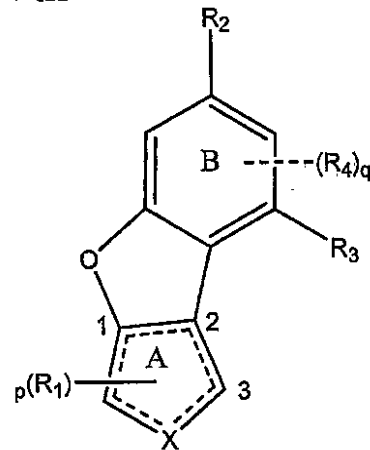
一般式 (I) 又は (II) :

【化 1】

式I



式II



10

[式中、

【化 2】

==

20

は単結合又は二重結合を表し、

Xは、 $(CH_m)_n$ (ここで、mは0～2の整数であり、nは0～4の整数である) であり、

R_1 は、各存在において、独立に、

30

- a) ハロゲン、
- b) カルボニル、
- c) アリール、

d) R_a (ここで、 R_a は、 R_b 、 OR_b 、 $C(O)OR_b$ 及び $OC(O)R_b$ (ここで、 R_b は、N、O及びSからなる群から選択される1つ又は複数のヘテロ原子で置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである) からなる群から選択される)、

e) R_c (ここで、 R_c は、 R 、 OR 、 $OC(O)OR$ 、 $C(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 及び $OC(O)N(R')_2$ (ここで、 R は、水素、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- OR' 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-(OR')₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)OR'$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)N(R')$ ₂ からなる群から選択され、 R' は、各存在において、独立に、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される) から選択される)、

40

f) オキシム、及び

g) $N(R')_2$ (ここで、 R' は、各存在において、先に定義された通りである) からなる群から選択され、

pは、0～14の整数であり、

R_2 は、

- a) 水素、

50

b) R_a 又は R_c (ここで、 R_a 及び R_c は、先に定義された通りである)、及び
 c) $OR''Z$ (ここで、 R'' は、直接結合、 $C(O)$ 、 R_e 及び $C(O)R_e$ (ここで、 R_e は、飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである) からなる群から選択され、 Z は、 $ON O_2$ 、ハロゲン、 $P(O)(OR')_2$ 、 SR' 、 $S(O)R'$ 、 $S(O)(O)R'$ 、 $N(R')_2$ (ここで、 R' は、先に定義された通りである)、並びに N 、 O 及び S からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 6 個までの原子の飽和又は不飽和複素環からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

R_3 は、

a) R_d (ここで、 R_d は、水素、 $C(O)OR'''$ 、 $C(O)R'''$ 、 CN 及び NO_2 (ここで、 R''' は、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される)、

b) 非置換又は先に定義された通りの飽和若しくは不飽和複素環で置換された、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、

c) アリールで置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、及び

d) 先に定義された通りの飽和又は不飽和複素環 (前記環は、非置換であるか又は少なくとも 1 つの飽和若しくは不飽和、直鎖、分枝若しくは環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記アルキルは非置換又はアリールで置換されていてよい) で置換されている)

からなる群から選択され、

R_4 は、各存在において、独立に、水素、 NO_2 及び NH_2 からなる群から選択され、 q は、0～2 の整数である] の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物であって、

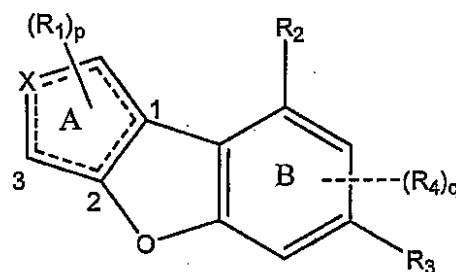
但し、 A はフェニル環ではなく、式 (I) の化合物において、(a) n が 1 の場合は、 R_1 は C_2 位置においてフェニルではなく、(b) n が 2 である場合は、 C_2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C_5 における R_1 はメチル以外であり、及び (c) n が 2 である場合は、 R_1 は C_3 においてメチル及びヒドロキシルであり、 C_6 においてイソプロペニルであり、従って R_2 は、 OH 、 OCH_3 及び $OC(O)CH_3$ 以外であり、式 (II) の化合物において、 n が 2 である場合は、 C_2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C_5 における R_1 はメチル以外である化合物。

【請求項 2】

式 (I) :

【化 3】

式 I



の構造により表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

n が 1～3 の整数であり、 p が 0～4 の整数であり、 q が 0～2 の整数であり、環 A が飽和又は不飽和 (環 A の任意の二重結合は、 C_1 と C_2 又は C_3 と C_4 の間に位置する) であり、 R_1 が、各存在において、独立に、水素、ハロゲン、カルボニル、オキシム、 NH_2 、 R 、 OR 及び $C(O)OR$ からなる群から選択され、 R_2 が、水素、 R_c 、 OR 、 $OR''Z$ 、 $OC(O)R_b$ 、 OR_b 及び $OC(O)R$ からなる群から選択され、 R_3 が、

C(O)R''、C(O)OR''、及び非置換又は複素環若しくはアリールで置換されている飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状C₁～C₁₂アルキルからなる群から選択され、R₄が、水素及びNO₂からなる群から選択され、R、R''、R''、R_b、複素環及びZが先に定義された通りである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

a) 式(I)の化合物(ここで、nは1であり、環Aは飽和であり、R₁は、各存在において、独立に、水素及びCH₃からなる群から選択され、R₂はOH及びOC(O)CH=CHC(O)OHからなる群から選択され、R₃は1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される)、

b) 式(I)の化合物(ここで、nは2であり、環Aは飽和又は不飽和(任意の二重結合は、C1とC2又はC3とC4の間に位置する)であり、R₁は、各存在において、独立に、水素、カルボニル、OH、イソプロピリデン、オキシム、ヨウ素及びCH₃からなる群から選択され、R₂は、OH、OCH₃、OCH₂C(O)OH、OCH₂SCH₃、OP(O)(OH)₂、OC(O)CH₃、OP(O)(OC₂H₅)₂、OCH₂-テトラゾール、OCH₂CH₂-モルホリン、OC(O)-ピペリジン、OC(O)(CH₂)₂NHCH₃、OCH₂CH(OH)CH₂OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、OC(O)(CH₂)₃Br及びOC(O)(CH₂)₃ONO₂からなる群から選択され、R₃は、2-フェネチル-[1, 3]-ジチオラン、2-メチル-[1, 3]-ジチオラン-2-イル、C(O)CH₃、C(O)OCH₃、1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄は、水素及びNO₂からなる群から選択される)、及び

c) 式(I)の化合物(ここで、nは3であり、環Aは飽和であり、R₁は、水素、OH、ヨウ素、オキシム、C(O)OCH₃、NH₂、OC(O)CH=CHC(O)OH、C(O)OCH₃、CH₂C(O)OCH₃、C(O)OH、CH₂OH、CH₃及びカルボニルからなる群から選択され、R₂は、水素、OH、OCH₂CH₂-モルホリン、OCH₂C(O)OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、OCH₂-テトラゾール、OP(O)(OH)₂、OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂、OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃及びO(CH₂)₃C(O)OHからなる群から選択され、R₃はペンチル、1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄は水素及びNO₂からなる群から選択される)

からなる群から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

a) 式(I)の化合物(ここで、nは1であり、環Aは飽和であり、

i) R₁は、水素、C2位置におけるCH₃、C2及びC3位置におけるCH₃からなる群から選択され、R₂はOHであり、R₃は1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R₁は、C2位置におけるCH₃であり、R₂はOHであり、R₃は1, 1-ジメチルペンチルである、又は

iii) R₁は、C2及びC3位置におけるCH₃であり、R₂は、OC(O)CH=CHC(O)OHであり、R₃は1, 1-ジメチルヘプチルである)、

b) 式(I)の化合物(ここで、nは2であり、環Aは飽和であり、

i) R₁は、C3位置における水素、OH、カルボニル、ヨウ素又はオキシム、C4位置におけるgem-ジメチル、C2位置におけるCH₃及びC5位置におけるイソプロピリデンの両方、C3位置におけるカルボニル及びC4位置におけるgem-ジメチルの両方、並びにC3位置におけるOH及びC4位置におけるgem-ジメチルの両方からなる群から選択され、R₂はOHであり、R₃は1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R₁は、C4位置における更なるgem-ジメチルを伴う又は伴わないC3位置における水素、OH、カルボニル又はオキシム、C3位置におけるヨウ素及びC4位置におけるgem-ジメチルからなる群から選択され、R₂はOHであり、R₃は1, 1-ジメチルペンチルである、

iii) R₁はC4位置における水素又はgem-ジメチルであり、R₂はOCH₂

C (O) OHであり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチル又は 1, 1-ジメチルペンチルである、

i v) R_1 は水素であり、 R_2 は、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 、 OCH_2 -テトラゾール、 $\text{OC}(\text{O})$ -ピペリジン、 $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ 及び $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$ からなる群から選択され、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

v) R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 2-メチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、及び $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ からなる群から選択される、

v i) R_1 は C 4 位置における更なる gem-ジメチルを伴う又は伴わない C 3 位置におけるカルボニル又はオキシムからなる群から選択され、 R_2 は OCH_2SCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

v i i) R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 又は $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

v i i i) R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は 2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イルである、又は

i x) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

c) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は C 3 と C 4 の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

d) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト、パラ、又はオルト及びパラの両方の位置における NO_2 である)、

e) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は C 1 と C 2 の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、

i) R_1 は水素であり、 R_2 は OH 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i i) R_1 は C 3 位置におけるカルボニル及び C 6 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH 又は OCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i i i) R_1 は C 3 位置におけるカルボニル及び C 5 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、又は

i v) R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

f) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 3 であり、環 A は飽和であり、

i) R_1 は水素、カルボニル及び C 3 位置における OH からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチル又はジメチルペンチルである、

i i) R_1 は C 3 位置におけるカルボニル又は C 3 及び C 4 の両方の位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

i i i) R_1 は水素であり、 R_2 は OCH_2CH_2 -モルホリンであり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i v) R_1 は水素であり、 R_2 は $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

v) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -モルホリン及び OCH_2 -テトラゾールからなる群から選択され、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

v i) R_1 は C 3 位置におけるヨウ素又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり

、 R_2 は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

v i i) R_1 は C 3 位置における水素又は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はペンチルである、

v i i i) R_1 は C 3 位置におけるオキシム、ヨウ素、又は NH_2 、C 7 位置における $C(O)OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 又は $C(O)OH$ 、並びに C 3 位置における OH 及び C 7 位置における $C(O)OH$ の両方からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i x) R_1 は C 3 位置における NH_2 であり、 R_2 は水素であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、又は

x) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト又はパラ位置における NO_2 である)

からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、6-(1, 1-ジメチルペンチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；ブト-2-エン二酸モノ-[6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-イル]エステル；3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-オール；3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-オール；3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 8, 9, 9a-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール；3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-オール；3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-オール；3-(1, 1-ジメチルペンチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-オール；3-(1, 1-ジメチルペンチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1, 6-ジオール；3-(1, 1-ジメチルペンチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1, 6-ジオール；[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸；3-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イルオキシ]-プロパン-1, 2-ジオール；3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1, 6-ジオール；3-(2-メチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-オール；4-{2-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イルオキシ]-エチル}-モルホリン；ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル；酢酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イルエステル；ジエチルリン酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル

10

20

30

40

50

;リン酸モノー〔3-(1,1-ジメチルペンチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル〕エステル;3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,7-ジメチル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール;〔3-(1,1-ジメチルヘプチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ〕-酢酸;3-(1,1-ジメチルヘプチル)-8-イソプロピリデン-5a-メチル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール;1-(1-ヒドロキシ-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-イル)-エタノン;1-ヒドロキシ-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル;5-〔3-(1,1-ジメチルペンチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-イルオキシメチル〕-1H-テトラゾール;ピペリジン-3-カルボン酸3-(1,1-ジメチルペンチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-イルエステル;4-プロモ酪酸3-(1,1-ジメチルペンチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル;4-ニトロオキシ-酪酸3-(1,1-ジメチルペンチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル;7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベン
 ズフラン-4-オン;7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン;7-(1,1-ジメチルヘ
 プチル)-9-ヒドロキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラ
 ン-4-オンオキシム;7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-メチルスルファニルメ
 トキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン;7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベン
 ズフラン-4-オン;7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-メチルスル
 ファニルメトキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン
 オキシム;7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-2,3,4a,9b-テ
 トラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;7-(1,1-ジメチルペン
 チル)-9-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-
 ジベンゾフラン-4-オン;7-(1,1-ジメチルペンチル)-3,3-ジメチル-
 9-メチルスルファニルメトキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベン
 ズフラン-4-オン;7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-3,3-ジメ
 チル-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;
 7-(1,1-ジメチルペンチル)-3,3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキ
 シ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;〔
 3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,7-ジメチル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-イルオキシ〕-酢酸;ブト-2-エン二酸モノー〔
 3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,7-ジメチル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-イル〕エステル;7,7-ジメチル-3-(2-フェネチル-〔1,3〕ジチオラン-2-イル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒ
 ドロ-ジベンゾフラン-1-オール;3-メチルアミノ-プロピオン酸3-(1,1-ジ
 メチル-ヘプチル)-7,7-ジメチル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-
 ジベンゾフラン-1-イルエステル;ブト-2-エン二酸モノー〔7,7-ジメチル-3-
 -(2-フェネチル-〔1,3〕ジチオラン-2-イル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-イル〕エステル;3-(1,1-ジメチルペンチル)-2,4-ジニトロ-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-オール;3-(1,1-ジメチルペンチル)-2-ニトロ-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-オール;3-(1,1-ジメチルペンチル)-4-ニトロ-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベン
 ズフラン-1-オール;2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-
 4bH-10-オキサ-ベンゾ〔α〕アズレン-4-オール;2-(1,1-ジメチル

10

20

30

40

50

-ヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベン
 ズ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7
 , 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-オ
 ール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-
 4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメ
 チルペンチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-
 オキサーベンズ[α]アズレン-9-オン; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒ
 ドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサーベンズ[α]ア
 ズレン-9-オン; 4-{2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8
 , 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-イルオ
 キシ]-エチル}-モルホリン; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8
 , 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-イルオ
 キシ]-酢酸; ブト-2-エン二酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6
 , 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4
 -イル]エステル; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7
 , 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-イル
 オキシ]-酢酸; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 9a-テトラヒド
 ロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-ジメチ
 ルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベン
 ズ[α]アズレン-4, 8, 9-トリオール; ブト-2-エン二酸モノ-[9-(3-カル
 ボキシ-アクリロイルオキシ)-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8
 , 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-イル]
 エステル; リン酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6
 , 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4
 -イル]エステル; 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-
 10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-オール; 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9
 , 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4, 9-ジオ
 ール; 4-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9,
 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-イルオキシ]
 -酪酸; 2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8,
 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-イルオキ
 シ]N, N-ジエチルアセトアミド; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2-モ
 ルホリン-4-イル-エトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-
 10-オキサーベンズ[α]アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)
 -4-(2H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサ
 ヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジ
 メチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-
 10-オキサベンズ[α]アズレン-5-カルボン酸メチルエステル; 2-(1, 1-
 ジメチルヘプチル)-4, 9-ジヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ
 -4bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-5-カルボン酸; 2-(1, 1-ジメ
 チルヘプチル)-5-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4
 bH-10-オキサーベンズ[α]アズレン-4-オール; [2-(1, 1-ジメチルヘ
 プ
 チル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オ
 キサーベンズ[α]アズレン-5-イル]-酢酸メチルエステル; 2-(1, 1-ジメチ
 ルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オ
 キサーベンズ[α]アズレン-9-オンオキシム; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-
 9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンズ
 [α]アズレン-4-オール; [2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸2
 -(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサ

10

20

30

40

50

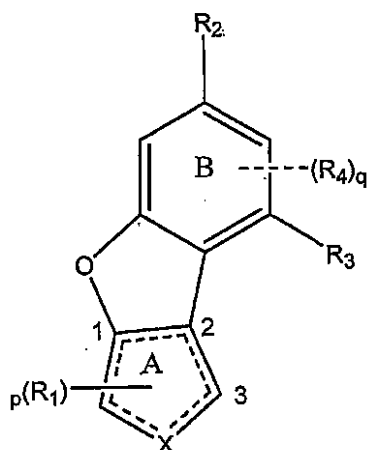
ヒドロ-4 b H-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4-イルエステル；ブト-2-
 エン二酸モノ-[2-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5,6,7,8,9,
 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4-イル]エス
 テル；2-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5,6,7,8,9,9 a-
 ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸；9-
 アミノ-2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9 a-ヘキサヒドロ
 -4 b H-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4-オール；9-アミノ-2-(1,1-
 ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-デス
 オキシーベンゾ[α]アズレン-4-オール；2-(1,1-ジメチルヘプチル)-3
 -ニトロ-5,6,7,8,9,9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4,
 9-ジオール；2-(1,1-ジメチルヘプチル)-1-ニトロ-5
 ,6,7,8,9,9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサベンゾ[α]アズレン
 -4,9-ジオール；3-(1,1-ジメチルヘプチル)-6,7,8,9-テトラヒド
 ロジベンゾフラン-1-オール；ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1,1-ジメチルヘ
 プチル)-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル；3-(
 1,1-ジメチルペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オ
 ール；7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-1,1-ジメチル-2,3-
 ジヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン；7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-
 メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン；ブ
 ト-2-エン二酸モノ-[3-(1,1-ジメチルペンチル)-6,7,8,9-テトラ
 ヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル；7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-
 ヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン
 ；及び3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,7-ジメチル-6,7,8,9-テトラ
 ヒドロジベンゾフラン-1-オールからなる群から選択される、請求項5に記載の化合
 物。

【請求項7】

式(I I)：

【化4】

式II



の構造により表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

nが1～3の整数であり、環Aが不飽和であり、R₁が水素、カルボニル、及びRから
 なる群から選択され、R₂がORであり、R₃が飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状C
 1～C₁₂アルキルであり、Rが先に定義された通りである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

nが2であり、環Aが不飽和であり、二重結合がC1とC2の間に位置し、R₁が水素

、カルボニル、及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 2 であり、環 A が不飽和であり、二重結合が C 1 と C 2 の間に位置し、 R_1 が C 6 位置におけるカルボニル及び C 3 又は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が、9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン、及び 9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンからなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

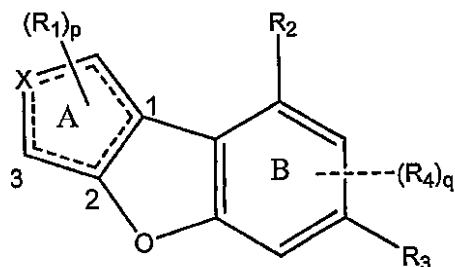
10

【請求項 12】

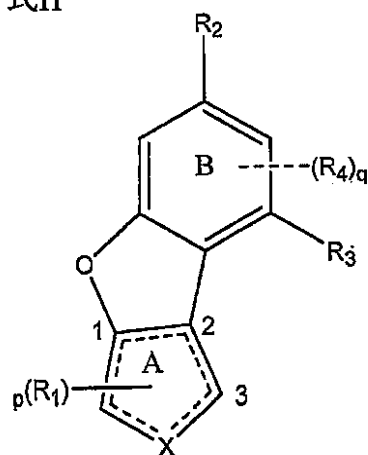
活性成分として、一般式 (I) 又は (II) :

【化 5】

式I



式II



20

30

[式中、

【化 6】

==

は単結合又は二重結合を表し、

X は、 $(\text{CH}_m)_n$ (ここで、 m は 0 ~ 2 の整数であり、 n は 0 ~ 4 の整数である) であり、

R_1 は、各存在において、独立に、

40

a) ハロゲン、

b) カルボニル、

c) アリール、

d) R_a (ここで、 R_a は、 R_b 、 OR_b 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 及び $\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$ (ここで、 R_b は、N、O 及び S からなる群から選択される 1 つ又は複数のヘテロ原子で置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルである) からなる群から選択される)、

e) R_c (ここで、 R_c は、 R 、 OR 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ (ここで、 R は、水素、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル- OR' 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル-(OR')

50

$_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)OR'$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)N(R')$ からなる群から選択され、 R' は、各存在において、独立に、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される) から選択される)、

f) オキシム、及び

g) $N(R')_2$ (ここで、 R' は、各存在において、先に定義された通りである) からなる群から選択され、

p は、0～14の整数であり、

R_2 は、

a) 水素、

b) R_a 又は R_c (ここで、 R_a 及び R_c は、先に定義された通りである)、及び

c) $OR''Z$ (ここで、 R'' は、直接結合、 $C(O)$ 、 R_e 及び $C(O)R_e$ (ここで、 R_e は、飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである) からなる群から選択され、 Z は、 ONO_2 、ハロゲン、 $P(O)(OR')_2$ 、 SR' 、 $S(O)R'$ 、 $S(O)(O)R'$ 、 $N(R')_2$ (ここで、 R' は、先に定義された通りである)、並びに N 、 O 及び S からなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む6個までの原子の飽和又は不飽和複素環からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

R_3 は、

a) R_d (ここで、 R_d は、水素、 $C(O)OR'''$ 、 $C(O)R'''$ 、 CN 及び NO_2 (ここで、 R''' は、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される)、

b) 非置換又は先に定義された通りの飽和若しくは不飽和複素環で置換された、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、

c) アリールで置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、及び

d) 先に定義された通りの飽和又は不飽和複素環 (前記環は、非置換であるか又は少なくとも1つの飽和若しくは不飽和、直鎖、分枝若しくは環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記アルキルは非置換又はアリールで置換されていてよい) で置換されている)

からなる群から選択され、

R_4 は、各存在において、独立に、水素、 NO_2 及び NH_2 からなる群から選択され、 q は、0～2の整数である」の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物の有効量を含み、更に、薬剤として許容される希釈剤又は担体を含む薬剤組成物であって、

但し、 A は、フェニル環ではなく、式 (I) の化合物において、(a) n が1の場合は、 R_1 は C_2 位置においてフェニルではなく、(b) n が2である場合は、 C_2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C_5 における R_1 はメチル以外であり、及び (c) n が2である場合は、 R_1 は C_3 においてメチル及びヒドロキシルであり、 C_6 においてイソプロベニルであり、従って R_2 は、 OH 、 OCH_3 及び $OC(O)CH_3$ 以外であり、式 (II) の化合物において、 n が2である場合は、 C_2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C_5 における R_1 はメチル以外である薬剤組成物。

【請求項13】

活性成分として、式 (I) :

10

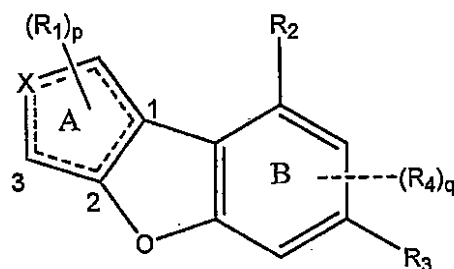
20

30

40

【化 7】

式I



10

の構造により表される化合物を含む、請求項 1 2 に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 4】

n が 1 ～ 3 の整数であり、環 p が 0 ～ 4 の整数であり、q が 0 ～ 2 の整数であり、A が飽和又は不飽和（環 A の任意の二重結合は、C 1 と C 2 又は C 3 と C 4 の間に位置する）であり、R₁ が、各存在において、独立に、水素、ハロゲン、カルボニル、オキシム、N H₂、R、OR 及び C (O) OR からなる群から選択され、R₂ が、水素、R_c、OR、OR^{''} Z、OC (O) R_b、OR_b 及び OC (O) R からなる群から選択され、R₃ が、C (O) R^{''}、C (O) OR^{''}、及び非置換又は複素環若しくはアリールで置換されている飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 C₁ ～ C₁₂ アルキルからなる群から選択され、R₄ が、水素及び NO₂ からなる群から選択され、R、R^{''}、R^{'''}、R_b、複素環及び Z が先に定義された通りである、請求項 1 3 に記載の薬剤組成物。

20

【請求項 1 5】

前記活性成分が、

a) 式 (I) の化合物（ここで、n は 1 であり、環 A は飽和であり、R₁ は、各存在において、独立に、水素及び CH₃ からなる群から選択され、R₂ は OH 及び OC (O) CH = CH C (O) OH からなる群から選択され、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される）、

b) 式 (I) の化合物（ここで、n は 2 であり、環 A は飽和又は不飽和（任意の二重結合は、C 1 と C 2 又は C 3 と C 4 の間に位置する）であり、R₁ は、各存在において、独立に、水素、カルボニル、OH、イソプロピリデン、オキシム、ヨウ素及び CH₃ からなる群から選択され、R₂ は、OH、OCH₃、OCH₂ C (O) OH、OCH₂ SCH₃、OP (O) (OH)₂、OC (O) CH₃、OP (O) (OC₂H₅)₂、OCH₂ テトラゾール、OCH₂ CH₂ モルホリン、OC (O) ピペリジン、OC (O) (CH₂)₂ NHCH₃、OCH₂ CH (OH) CH₂ OH、OC (O) CH = CH C (O) OH、OC (O) (CH₂)₃ Br 及び OC (O) (CH₂)₃ ONO₂ からなる群から選択され、R₃ は 2-フェネチル- [1, 3]-ジチオラン、2-メチル- [1, 3]-ジチオラン-2-イル、C (O) CH₃、C (O) OCH₃、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄ は、水素及び NO₂ からなる群から選択される）、及び

30

40

c) 式 (I) の化合物（ここで、n は 3 であり、環 A は飽和であり、R₁ は、水素、OH、ヨウ素、オキシム、C (O) OCH₃、NH₂、OC (O) CH = CH C (O) OH、C (O) OCH₃、CH₂ C (O) OCH₃、C (O) OH、CH₂ OH、CH₃ 及びカルボニルからなる群から選択され、R₂ は、水素、OH、OCH₂ CH₂ モルホリン、OCH₂ C (O) OH、OC (O) CH = CH C (O) OH、OCH₂ テトラゾール、OP (O) (OH)₂、OCH₂ C (O) N (C₂H₅)₂、OC (O) CH₂ OCH₂ CH₂ OCH₂ CH₂ OCH₃ 及び O (CH₂)₃ C (O) OH からなる群から選択され、R₃ はペンチル、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄ は水素及び NO₂ からなる群から選択される）

からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の薬剤組成物。

50

【請求項 16】

前記活性成分が、

a) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 1 であり、環 A は飽和であり、

i) R_1 は、水素、C 2 位置における CH_3 、C 2 及び C 3 位置における CH_3 からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R_1 は、C 2 位置における CH_3 であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、又は

iii) R_1 は、C 2 及び C 3 位置における CH_3 であり、 R_2 は、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

b) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は飽和であり、

i) R_1 は、C 3 位置における水素、OH、カルボニル、ヨウ素又はオキシム、C 4 位置における gem-ジメチル、C 2 位置における CH_3 及び C 5 位置におけるイソプロピリデンの両方、C 3 位置におけるカルボニル及び C 4 位置における gem-ジメチルの両方、並びに C 3 位置における OH 及び C 4 位置における gem-ジメチルの両方からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R_1 は、C 4 位置における更なる gem-ジメチルを伴う又は伴わない C 3 位置における水素、OH、カルボニル又はオキシム、C 3 位置におけるヨウ素及び C 4 位置における gem-ジメチルからなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

iii) R_1 は C 4 位置における水素又は gem-ジメチルであり、 R_2 は $OCH_2C(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチル又は 1, 1-ジメチルペンチルである、

iv) R_1 は水素であり、 R_2 は、 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OC_2H_5)_2$ 、 OCH_2 -テトラゾール、 $OC(O)$ -ピペリジン、 $OC(O)(CH_2)_3Br$ 及び $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$ からなる群から選択され、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

v) R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 2-メチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル、 $C(O)CH_3$ 、及び $C(O)OCH_3$ からなる群から選択される、

vi) R_1 は C 4 位置における更なる gem-ジメチルを伴う又は伴わない C 3 位置におけるカルボニル又はオキシムからなる群から選択され、 R_2 は OCH_2SCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

vii) R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 又は $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

viii) R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH 又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イルである、又は

ix) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

c) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は C 3 と C 4 の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

d) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト、パラ、又はオルト及びパラの両方の位置における NO_2 である)、

e) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は C 1 と C 2 の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、

i) R_1 は水素であり、 R_2 は OH 又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

10

20

30

40

50

i i) R_1 は C 3 位置におけるカルボニル及び C 6 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH 又は OCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i i i) R_1 は C 3 位置におけるカルボニル及び C 5 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、又は

i v) R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

f) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 3 であり、環 A は飽和であり、

i) R_1 は水素、カルボニル及び C 3 位置における OH からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチル又はジメチルペンチルである、

i i) R_1 は C 3 位置におけるカルボニル又は C 3 及び C 4 の両方の位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

i i i) R_1 は水素であり、 R_2 は OCH_2CH_2 -モルホリンであり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i v) R_1 は水素であり、 R_2 は $OCH_2C(O)OH$ 又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

v) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は、 $OCH_2C(O)OH$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $O(CH_2)_3C(O)OH$ 、 $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$ 、 $O(CH_2)_2$ -モルホリン及び OCH_2 -テトラゾールからなる群から選択され、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

v i) R_1 は、C 3 位置におけるヨウ素又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_2 は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

v i i) R_1 は C 3 位置における水素又は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はペンチルである、

v i i i) R_1 は C 3 位置におけるオキシム、ヨウ素、又は NH_2 、C 7 位置における $C(O)OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 又は $C(O)OH$ 、並びに C 3 位置における OH 及び C 7 位置における $C(O)OH$ の両方からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i x) R_1 は C 3 位置における NH_2 であり、 R_2 は水素であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、又は

x) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト又はパラ位置における NO_2 である)

からなる群から選択される、請求項 15 に記載の薬剤組成物。

【請求項 17】

活性成分として、6-(1, 1-ジメチルペンチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール; 6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール; 6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール; 6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール; プト-2-エン二酸モノ-[6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-イル]エステル; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 8, 9, 9a-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール

; 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 8, 9, 9a-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 7, 7-ジメチル- 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 7, 7-ジメチル- 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; 3- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 7, 7-ジメチル- 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; [3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ] - 酢酸; 3- [3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ] - プロパン-1, 2-ジオール; 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; 3- (2-メチル- [1, 3] ジチオラン-2-イル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 4- {2- [3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ] - エチル} - モルホリン; ブト-2-エン二酸モノ- [3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 酢酸 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; ジエチルリン酸モノ- [3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; リン酸モノ- [3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 3- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 7, 7-ジメチル- 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; [3- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ] - 酢酸; 3- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 8-イソプロピリデン- 5a-メチル- 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 1- (1-ヒドロキシ- 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-イル) - エタノン; 1-ヒドロキシ- 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル; 5- [3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシメチル] - 1H-テトラゾール; ピペリジン-3-カルボン酸 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 4-プロモ酪酸 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 4-ニトロオキシ-酪酸 3- (1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 7- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7- (1, 1-ジメチルヘプチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7- (1, 1-ジメチルペンチル) - 9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7- (1, 1-ジメチルペンチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7- (1, 1-ジメチルペンチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7- (1, 1-ジメチルペンチル) - 9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7- (1, 1-ジメチルペンチル) - 3, 3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H

-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-3,
 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン
 オキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-3, 3-ジメチル-9-メチルスルファ
 ニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオ
 キシム; [3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8,
 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸; ブト-2-エン二
 酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8,
 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 7, 7-ジメチル-3
 -(2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a
 -ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-メチルアミノ-プロピオン酸3-(
 1, 1-ジメチル-ヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキ
 サヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; ブト-2-エン二酸モノ-[7, 7-ジ
 メチル-3-(2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル)-5a, 6, 7, 8,
 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 3-(1, 1-ジメ
 チルペンチル)-2, 4-ジニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベ
 ンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-2-ニトロ-5a, 6,
 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチ
 ルペンチル)-4-ニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラ
 ン-1-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキ
 サヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-
 ジメチル-ヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキ
 サ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5
 , 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン
 -4-オール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサ
 ヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1,
 1-ジメチルペンチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ
 -10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オン; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)
 -4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ
 [α]アズレン-9-オン; 4-{2-[2-(1, 1-ジメチル-ヘプチル)-5, 6
 , 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4
 -イルオキシ]-エチル}-モルホリン; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6
 , 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4
 -イルオキシ]-酢酸; ブト-2-エン二酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)
 -5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズ
 レン-4-イル] エステル; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5
 , 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン
 -4-イルオキシ]-酢酸; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 9a-テ
 トラヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-
 ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキ
 サ-ベンゾ[α]アズレン-4, 8, 9-トリオール; ブト-2-エン二酸モノ-[9-
 (3-カルボキシ-アクリロイルオキシ)-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6
 , 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4
 -イル] エステル; リン酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ
 -5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズ
 レン-4-イル] エステル; 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ
 -4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-ペンチル-5, 6, 7
 , 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-
 ジオール; 4-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7,
 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イル
 オキシ]-酪酸; 2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6,

10

20

30

40

50

7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イルオキシ]N, N-ジエチルアセトアミド; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸メチルエステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4, 9-ジヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-5-イル]-酢酸メチルエステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オンオキシム; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; [2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イルエステル; プト-2-エン二酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イル]エステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸; 9-アミノ-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4-オール; 9-アミノ-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-デスオキシ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-3-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール; プト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; プト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 及び3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オールからなる群から選択される化合物を含む、請求項16に記載の薬剤組成物。

【請求項18】

活性成分として、式(II)：

10

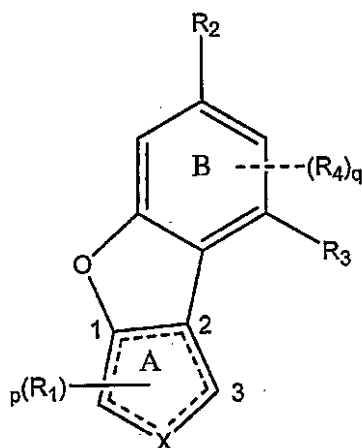
20

30

40

【化 8】

式II



10

の構造により表される化合物を含む、請求項 12 に記載の薬剤組成物。

【請求項 19】

n が 1 ～ 3 の整数であり、環 A が不飽和であり、 R_1 が水素、カルボニル、及び R からなる群から選択され、 R_2 が OR であり、 R_3 が飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_{11} \sim C_{12}$ アルキルであり、R が先に定義された通りである、請求項 18 に記載の薬剤組成物。

20

【請求項 20】

n が 2 であり、環 A が不飽和であり、二重結合が C1 と C2 の間に位置し、 R_1 が水素、カルボニル又は CH_3 であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである、請求項 19 に記載の薬剤組成物。

【請求項 21】

n が 2 であり、環 A が不飽和であり、二重結合が C1 と C2 の間に位置し、 R_1 が C6 位置におけるカルボニル及び C3 又は C4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである、請求項 20 に記載の薬剤組成物。

30

【請求項 22】

活性成分として、9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-4-オン及び 9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-4-オンからなる群から選択される化合物を含む、請求項 21 に記載の薬剤組成物。

【請求項 23】

前記希釈剤が、薬剤として許容される助溶媒を含む水溶液、天然又は合成のイオン又は非イオン界面活性剤で調製されるミセル溶液又はエマルション、又はその様な助溶媒とミセル若しくはエマルション溶液の組合せを含む、請求項 12 から 22 までのいずれか一項に記載の薬剤組成物。

40

【請求項 24】

前記担体が、エタノール、界面活性剤及び水の溶液を含む、請求項 23 に記載の薬剤組成物。

【請求項 25】

前記担体が、トリグリセリド、レシチン、グリセロール、乳化剤、及び水を含むエマルションである、請求項 23 に記載の薬剤組成物。

【請求項 26】

単位剤形の形である請求項 12 から 22 までのいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 27】

経口投与に適した請求項 26 に記載の薬剤組成物。

50

【請求項 28】

非経口投与に適した請求項 26 に記載の薬剤組成物。

【請求項 29】

請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物の予防的に及び／又は治療的に有効な量を、投与を必要とする対象に投与することを含む、炎症、自己免疫疾患、疼痛、神経障害、神経変性疾患、神経炎症状態、眼障害、骨障害、心血管及び心臓炎症障害、食欲障害、嘔吐状態及びある種の癌の予防、緩和又は治療方法。

【請求項 30】

前記炎症及び自己免疫疾患が、関節リウマチ、若年性関節炎、変形性関節症、アレルギー及びアレルギー反応、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、I 型糖尿病、肝炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、臓器移植における組織拒絶、吸収不良症候群、セリアック病、肺疾患、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患及びシェーグレン症候群を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

10

【請求項 31】

疼痛が、急性、慢性、末梢的、内臓、神経性、炎症性及び関連痛を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記神経障害、神経変性疾患及び神経炎症状態が、脳卒中、片頭痛、群発性頭痛、癇癇、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病、プリオン随伴疾患、中枢神経系の中毒、筋肉の痙攣及び震え、髄膜炎、脳炎、脳虚血、並びにギランバレー症候群を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

20

【請求項 33】

前記心血管及び心臓炎症障害が、アテローム性動脈硬化症、心膜炎、心筋炎、心内膜炎、不整脈、高血圧症及び心筋虚血損傷を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 34】

前記骨、眼、食欲の障害及び嘔吐状態が、骨代謝異常、パジェット病、骨粗鬆症、緑内障、拒食症、悪液質、嘔吐及び悪心からなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 35】

前記癌が、悪性脳腫瘍、皮膚腫瘍、肺腺癌、子宮、胸部及び前立腺の癌、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺上皮腫、並びに神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

30

【請求項 36】

炎症、自己免疫疾患、疼痛、神経障害、神経変性疾患、眼障害、骨障害、心血管及び心臓炎症障害、食欲障害、嘔吐状態及びある種の癌を予防、緩和又は治療するための薬剤の調製のための請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 37】

前記炎症及び自己免疫疾患が、関節リウマチ、若年性関節炎、変形性関節症、アレルギー及びアレルギー反応、喘息、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、I 型糖尿病、肝炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、臓器移植における組織拒絶、吸収不良症候群、セリアック病、肺疾患、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患及びシェーグレン症候群を含む群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

40

【請求項 38】

疼痛が、急性、慢性、末梢的、内臓、神経性、炎症性及び関連痛を含む群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 39】

前記神経障害、神経変性疾患及び神経炎症状態が、脳卒中、片頭痛、群発性頭痛、癇癇、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病、プリオン随伴疾患、中枢神経系の中毒、筋肉の痙攣及び震え、髄膜炎、脳炎、脳虚血、並びに

50

ギランバレー症候群を含む群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 40】

前記心血管及び心臓炎症障害が、アテローム性動脈硬化症、心膜炎、心筋炎、心内膜炎、不整脈、高血圧症及び心筋虚血損傷を含む群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 41】

前記骨、眼、食欲の障害及び嘔吐状態が、骨代謝異常、パジェット病、骨粗鬆症、緑内障、拒食症、悪液質、嘔吐及び悪心からなる群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なベンゾフラン誘導体、これを含む薬剤組成物、及びこの使用方法に関する。特に、本発明の化合物は、鎮痛、神経保護、免疫調節及び抗炎症剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

大麻は、不眠症、炎症、疼痛、種々の精神病、消化障害、鬱病、片頭痛、神経痛、疲労、便秘、下痢、寄生虫、伝染病及び食欲障害の治療のために古くから使用されている。大麻の可能な医薬用途のいくつかは、Pateにより検討された膨大な科学文献を生み出した [Pate D. W.、Journal of International Hemp Association 2 (2) : 74 頁～76 頁、1995 年]。植物大麻の任意の個々の生物活性成分として本来定義されているカンナビノイドは、これらの内因性の対応物及び特異的な G タンパク質結合カンナビノイド受容体の活性化を介してその作用のほとんどを発揮する任意の合成化合物を包含することになった。今日まで、2 つのカンナビノイド受容体、カンナビノイド受容体 1 型 (CB₁) 及びカンナビノイド受容体 2 型 (CB₂) がクローン化され、特性決定されているが、更なる受容体が存在する可能性もある [Beggs M. ら、Pharmacology & Therapeutics 106 : 133 頁～145 頁、2005 年]。CB₁ 受容体は、主に、中枢神経系 (CNS) で見出され、カンナビノイドの向精神効果に対して応答できるに対して、CB₂ 受容体は、免疫細胞の周囲で主に発現する。

20

30

【0003】

これらの広範囲の治療的活性により、カンナビノイドは、多くの場合、新しい薬剤の開発のために検討されてきている。更に、カンナビスの最大の精神活性成分、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC) の単離及び合成は、多数の合成カンナビノイドの調製のために医化学者に道を開いた。カンナビノイド受容体の同定並びにこれらのそれぞれの役割及び分布の解明は、治療可能性及び副作用との間を分離することのできる化合物の合理的設計を促進した。

【0004】

今なお、今日までに開発されたカンナビノイドには、例えば、抗嘔吐薬として今日処方される Δ^9 -THC を含めて、次のいずれかを含んでもよいある欠点がある：精神活性の副作用及びこれらが引き起こす法的問題、合成の複雑性及びその結果としての製造コスト、水溶解性の不足及びその後の製剤化問題、並びに経口的生物学的利用能の不足と可能な投与経路及び患者の薬剤服用順守に関するその密接な関係。

40

【0005】

従って、カンナビ様の副作用を欠き、又は少なくとも高い治療指数を与え、原薬として及び製剤のいずれとしても調製することが容易であるカンナビノイドの新しいタイプを開発することが有益である。

【0006】

カンナビノイド受容体の発見に続いて、それから後は、カンナビノイド誘発活性は受容

50

体仲介メカニズムにより完全に説明することができることが想定された。しかしながら、カンナビノイドの有益な活性のいくつかは、2つの同定されたCB₁及びCB₂受容体によっては仲介されないことが認識された。この観察は、公知のカンナビノイド受容体のいずれにも結合しない、より古典的なカンナビノイドに更に関連するカンナビノイドの化合物のクラスの包含へとつながった。例えば、従来のカンナビノイドの調製において生じる又は使用されるある種の代謝産物、試薬又は副生成物は、多くの場合、それ自体カンナビノイドと称される。

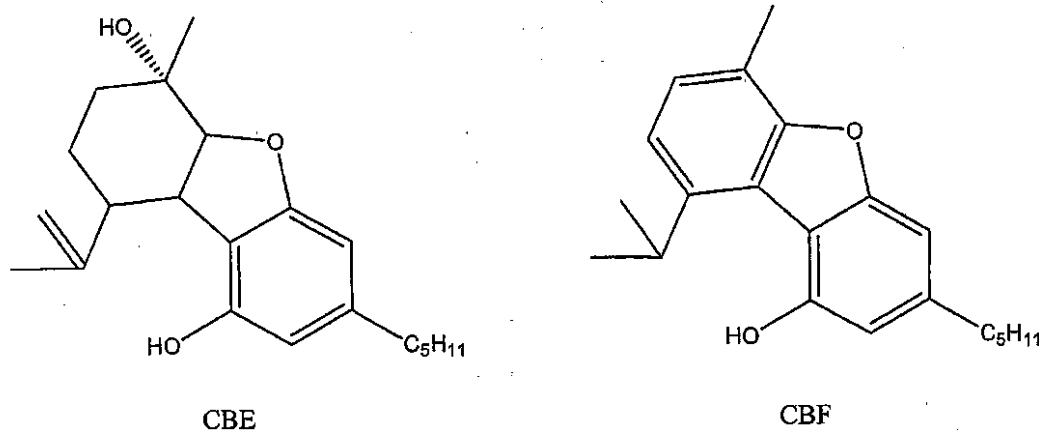
【0007】

カンナビフラン (CBF) 及びカンナビエルソイン (CBE) は、共にスキーム1で表される天然ベンゾフラン誘導体であり、薬理学的情報がほとんど又はまったく存在しないその様な非古典的カンナビノイドの例である。

【0008】

スキーム1

【化1】



【0009】

カンナビフランはカンナビス大麻の微量成分であり、テトラヒドロカンナビノール (THC) の古典的構造を欠く天然ジベンゾフランである。その利用性がわずかなために、その生物学的活性についてはほとんど知られていない。その他の植物において今日まで同定された2～3の天然ジベンゾフラン化合物は、フィトアレキシン、抗真菌及び抗生物質性を有することが報告されている。いくつかの論文、例えば、Sargentら及びSerraら、[Sargent M. V. ら、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 7:1605頁～1610頁、1982年; Serra S. ら、Synlett 13:2005頁～2008頁、2003年] はカンナビフランの合成の問題に取り組んでいるが、生物活性は報告されていない。

【0010】

カンナビエルソインは、肝臓ミクロソーム及びin vivoにおけるカンナビジオール (CBD) の微量代謝産物としても同定されているマリファナの成分である。その活性に関して入手できる情報は、CBEは、10mg/kgの静脈注射で、マウスの体温に影響を及ぼすことはなく、ペントバルビタール誘発睡眠を延長することもないので、仮にあったとしても、主にはCB₁仲介メカニズムによって作用しないことを示唆している [Yamamoto I. ら、Pharmacology, Biochemistry & Behavior 40:541頁～546頁、1991年]。カンナビエルソインのある種の誘導体は分析目的のために調製された。

【0011】

CBF及びCBEの存在は、ベンゾフラン構造を持つ化合物がカンナビノイドと見なさ

れる可能性があること、この足場が、その他のカンナビノイドに対する一般的な治療的利点を有してもよい新規な化合物の調製のために使用することができることを示唆する。

【0012】

EP1206934は、カンナビフランを含めて、特定のジベンゾフラン化合物を包含するある種のフェノール誘導体が、ナトリウムチャンネルの遮断及び／又はナトリウムチャンネルの動力学に影響を及ぼすために使用されてもよいことを開示している。また、この発明者は、表皮の剥離に対する化粧品用途を示唆している。しかしながら、この実験は、結合フラン環を欠く置換フェノール、例えば、3-メチルフェノール、4-クロロフェノール及び選択された誘導体等で行われている。

【0013】

米国特許第4960815号は、ある種のベンゾフランアミンが、神経変性障害を診断するために有用な同位体標識化誘導体の調製のための化学的中間体として使用できることを開示している。そこに開示されている好ましい中間体のほとんどは、非置換フェノール部分を有し、これらの中間体の活性に関してはまったく教示されていない。

【0014】

Bayer社に譲渡された国際特許出願WO00/08007、WO00/07579及びWO03/045375は、シクロペンタベンゾフラン誘導体及び核ファクターκB-依存性疾患の治療のためのこの使用を開示している。これらの化合物は、縮合シクロペンタン環にフラン環を結合する炭素原子上に、場合により置換されている置換基、即ち、ヒドロキシル及びフェニルを固定している。本出願で採用される命名法によりC1及びC2に位置するヒドロキシル及びアリールは、互いにシス-配置である。更に、これらのシクロペンタベンゾフラン誘導体は、隣接のC3位置に更なるフェニルを有する。

【0015】

Novartisに譲渡されたDE19934952は、また、シクロペンタベンゾフラン誘導体を参照している。極めて広範囲に言及されているが、明細書は、ベンゾフラン部分のフェニル環が、好ましくは、メトキシ基で置換されている化合物を開示しているに過ぎない。Bayerの出願の場合と同様に、DE19934952の化合物は、C2位置で固定されたフェニル基を有する。更に、これらの特定の化合物は、ダニ駆除剤及び殺虫剤としての農芸化学用途に帰属し、薬剤としては考えられていない。

【0016】

Cardilloら[Cardillo B.ら、Gazzetta Chimica Italiana 103:127頁～139頁、1973年]は、モノテルペノイドアルコールを伴うレゾルシノールのアルキル化を基にした、ベンゾフラン誘導体を含む、カンナビノイドの調製のための合成方法を開示している。しかしながら、オルシノールをアルキル化するためのメント-3-エン-5-オール又はプレゴールの使用は、結合シクロヘキサン環の置換基が、本発明の命名法により、C2位置のイソプロピル及びC5位置のメチルに限定される場合、異性体を生成する。生物活性は、調製された4つの異性体のいずれについてもまったく開示されていない。

【0017】

カンナビノイドは、多数の治療的適応の治療のために有用な候補対象物であるが、ほとんどが未だある種の欠点を有している。その様な化合物で達成された進歩にもかかわらず、広範囲の疾患状態に対する治療的利益、調製の容易さ及び改良された安全性に結び付く新しい化合物を調製するための有利性が存在する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明は、ベンゾフラン誘導体、これを含む薬剤組成物及びこの使用方法を提供する。

【0019】

本発明の化合物は、非従来型カンナビノイドと見なすことができ、更に従来のカンナビノイド同様に、本発明の新しいベンゾフラン誘導体は、カンナビノイド受容体の作動的又

10

20

30

40

50

は拮抗的調節により及び／又は非カンナビノイド受容体又は非受容体仲介メカニズムにより作用することができる。治療的効果としては、特に、抗炎症、自己免疫、神経保護、鎮痛、抗腫瘍、心臓保護及び抗骨粗鬆症活性が挙げることができる。

【0020】

本発明の化合物は、1つ又は複数のキラル中心を有することができ、従って、合成条件並びに適当な分離及び単離によって、光学異性体及びジアステレオマー等の個々の立体異性体として又は立体異性体の混合物、ラセミ体若しくはその他のものとして製造することができる。これらの個々の立体異性体及びこの混合物のすべては、本発明の範囲内に含まれるべきものであることが意図される。

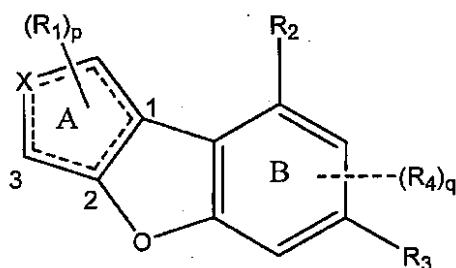
【課題を解決するための手段】

【0021】

第1の態様によれば、本発明は、式(I)：

【化2】

式 I



[式中、

【化3】

==

は単結合又は二重結合を表し、

Xは、 $(CH_m)_n$ (ここで、mは0～2の整数であり、nは0～4の整数である)であり、

R_1 は、各存在において、独立に、

- a) ハロゲン、
- b) カルボニル、
- c) アリール、

d) R_a (ここで、 R_a は、 R_b 、 OR_b 、 $C(O)OR_b$ 及び $OC(O)R_b$ (ここで、 R_b は、N、O及びSからなる群から選択される1つ又は複数のヘテロ原子で置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである) からなる群から選択される)、

e) R_c (ここで、 R_c は、 R 、 OR 、 $OC(O)OR$ 、 $C(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 及び $OC(O)N(R')_2$ (ここで、 R は、水素、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- OR' 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-(OR')₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)OR'$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)N(R')$ ₂ からなる群から選択され、 R' は、各存在において、独立に、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される) から選択される)、

f) オキシム、及び

g) $N(R')_2$ (ここで、 R' は、各存在において、先に定義された通りである) からなる群から選択され、
 p は、0～14の整数であり、
 R_2 は、
 a) 水素、
 b) R_a 又は R_c (ここで、 R_a 及び R_c は、先に定義された通りである)、及び
 c) $OR''Z$ (ここで、 R'' は、直接結合、 $C(O)$ 、 R_e 及び $C(O)R_e$ (ここで、 R_e は、飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである) からなる群から選択され、 Z は、 $ON O_2$ 、ハロゲン、 $P(O)(OR')_2$ 、 SR' 、 $S(O)R'$ 、 $S(O)(O)R'$ 、 $N(R')_2$ (ここで、 R' は、先に定義された通りである)、並びに N 、 O 及び S からなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む6個までの原子の飽和又は不飽和複素環からなる群から選択される)

10

からなる群から選択され、
 R_3 は、
 a) R_d (ここで、 R_d は、水素、 $C(O)OR'''$ 、 $C(O)R'''$ 、 CN 及び NO_2 (ここで、 R''' は、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される)、
 b) 非置換又は先に定義された通りの飽和若しくは不飽和複素環で置換された、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、
 c) アリールで置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、及び
 d) 先に定義された通りの飽和又は不飽和複素環 (前記環は、非置換であるか又は少なくとも1つの飽和若しくは不飽和、直鎖、分枝若しくは環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記アルキルは非置換又はアリールで置換されていてよい) で置換されている)

20

からなる群から選択され、
 R_4 は、各存在において、独立に、水素、 NO_2 及び NH_2 からなる群から選択され、
 q は、0～2の整数である」の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物 (但し、(a) A は、フェニル環ではなく、(b) n が1の場合は、 R_1 は C_2 位置においてフェニルではなく、(c) n が2である場合は、 C_2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C_5 における R_1 はメチル以外であり、及び (d) n が2である場合は、 R_1 は C_3 においてメチル及びヒドロキシルであり、 C_6 においてイソプロペニルであり、従って R_2 は、 OH 、 OCH_3 及び $OC(O)CH_3$ 以外である) を提供する。

30

【0022】

ある実施形態によれば、本発明は、 n が1～3の整数であり、 p が0～4の整数であり、 q が0～2の整数であり、環 A が飽和又は不飽和 (環 A の任意の二重結合は、 C_1 と C_2 又は C_3 と C_4 の間に位置する) であり、 R_1 が、各存在において、独立に、水素、ハロゲン、カルボニル、オキシム、 NH_2 、 R 、 $C(O)OR$ 、及び OR からなる群から選択され、 R_2 が、水素、 R_c 、 OR 、 $OR''Z$ 、 $OC(O)R_b$ 、 OR_b 及び $OC(O)R$ からなる群から選択され、 R_3 が、非置換又は複素環若しくはアリールで置換されている飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C(O)R'''$ 及び $C(O)OR'''$ からなる群から選択され、 R_4 が、水素及び NO_2 からなる群から選択され、 R 、 R'' 、 R''' 、 R_b 、複素環及び Z が先に定義された通りである、本明細書で定義されている通りの式 (I) の化合物を提供する。

40

【0023】

更なる実施形態によれば、本発明は、
 n は1であり、環 A は飽和であり、 R_1 は、各存在において、独立に、水素及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 は、 OH 又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ からなる群から選択され、 R_3 は、1，1-ジメチルペンチル及び1，1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される；

n は2であり、環 A は飽和又は不飽和 (任意の二重結合は、 C_1 と C_2 又は C_3 と C_4

50

の間に位置する)であり、 R_1 は、各存在において、独立に、水素、カルボニル、イソプロピリデン、オキシム、ヨウ素、OH及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 は、OH、 OCH_3 、 $OCH_2C(O)OH$ 、 OCH_2SCH_3 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OC_2H_5)_2$ 、 OCH_2 -テトラゾール、 OCH_2CH_2 -モルホリン、 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$ 、 $OC(O)$ -ピペリジン、 $OC(O)(CH_2)_3Br$ 及び $OC(O)(CH_2)_3ON O_2$ からなる群から選択され、 R_3 は、2-フェネチル-[1, 3]-ジチオラン、2-メチル-[1, 3]-ジチオラン-2-イル、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、 R_4 は、水素及び NO_2 からなる群から選択される；

10

n は3であり、環Aは飽和又は不飽和(任意の二重結合は、C3とC4の間に位置する)であり、 R_1 は、水素、ヨウ素、 NH_2 、OH、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OH$ 、 CH_2OH 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 、オキシム、及びカルボニルからなる群から選択され、 R_2 は、水素、OH、 OCH_2CH_2 -モルホリン、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OCH_2C(O)OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 OCH_2 -テトラゾール、 $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$ 及び $O(CH_2)_3C(O)OH$ からなる群から選択され、 R_3 は、ペンチル、1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される、

20

本明細書で定義されている通りの式(I)の化合物を提供する。

【0024】

本発明の例示的实施形態によれば、本発明は、

n は1であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、水素、C2位置における CH_3 、又はC2及びC3位置における CH_3 であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は1であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC2位置における CH_3 であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである；

n は1であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C2及びC3位置における CH_3 であり、 R_2 は、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

30

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C3位置における水素、OH、カルボニル、ヨウ素又はオキシム、C4位置におけるgem-ジメチル、C2位置における CH_3 及びC5位置におけるイソプロピリデン、C3位置におけるカルボニル及びC4位置におけるgem-ジメチル、並びにC3位置におけるOH及びC4位置におけるgem-ジメチルの両方からなる群から選択され、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C4位置における更なるgem-ジメチルを伴う又は伴わないC3位置における水素、OH、カルボニル又はオキシム、C3位置におけるヨウ素及びC4位置におけるgem-ジメチルからなる群から選択され、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである；

40

n は2であり、環Aは、C3とC4の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C4位置における水素又はgem-ジメチルであり、 R_2 は $OCH_2C(O)OH$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は2-メチル-[1, 3]-ジチオラン-2-イル、 $C(O)CH_3$ 及び $C(O)OCH_3$ からなる群から選択される；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は、 $OCH_2CH(OH)$

50

CH_2OH 、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ －ピペリジン、 OCH_2 －テトラゾール、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ 及び $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$ からなる群から選択され、 R_3 は1，1－ジメチルペンチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C4位置における更なるgem－ジメチルを伴う又は伴わないC3位置におけるカルボニル又はオキシムであり、 R_2 は、 OCH_2SCH_3 であり、 R_3 は1，1－ジメチルペンチルである、

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC4位置におけるgem－ジメチルであり、 R_2 は、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 又は $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$ であり、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

10

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC4位置におけるgem－ジメチルであり、 R_2 は、 OH 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は、2－フェネチルー[1，3]ジチオラン－2－イルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置における OH であり、 R_2 は、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ であり、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は1，1－ジメチルペンチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト、パラ、又はオルト及びパラの両方の位置における NO_2 である；

20

n は2であり、環Aは、C1とC2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は、 OH 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は1，1－ジメチルペンチル又は1，1－ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは、C1とC2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 はC3位置におけるカルボニル及びC6位置におけるgem－ジメチルであり、 R_2 は、 OH 又は OCH_3 であり、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは、C1とC2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 はC3位置におけるカルボニル及びC5位置におけるgem－ジメチルであり、 R_2 は OCH_3 であり、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは、C1とC2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 はC4位置におけるgem－ジメチルであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

30

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、水素、 OH 、及びC3位置におけるカルボニルからなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は、1，1－ジメチルペンチル又はジメチルヘプチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C3位置におけるカルボニル又はC3及びC4の両方の位置におけるヒドロキシルであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は1，1－ジメチルペンチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は OCH_2CH_2 －モルホリンであり、 R_3 は、1，1－ジメチルペンチル又は1，1－ジメチルヘプチルである；

40

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置における OH であり、 R_2 は、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ －モルホリン及び OCH_2 －テトラゾールからなる群から選択され、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置における $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 又はヨウ素であり、 R_2 は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は1，1－ジメチルヘプチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置における水素又は OH であり、 R_2

50

はOHであり、 R_3 はペンチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置におけるオキシム、ヨウ素又は NH_2 、C7位置における $C(O)OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 又は $C(O)OH$ 、及びC3位置におけるOH及びC7位置における $C(O)OH$ の両方からなる群から選択され、 R_2 はOHであり、 R_3 は1，1-ジメチルヘプチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置における NH_2 であり、 R_2 はHであり、 R_3 は1，1-ジメチルヘプチルである；

n は3であり、環AはC3とC4の間の不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1，1-ジメチルヘプチルである；

n は3であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置におけるOHであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1，1-ジメチルヘプチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト又はパラ位置における NO_2 である、式(I)の化合物を提供する。

10

【0025】

本発明の化合物は、立体異性体のみならず、互いに構造異性体である位置異性体も製造することのできる合成方法により調製することができる。従って、式(I)の化合物は、式(II)の化合物の位置異性体であり、すべての位置異性体は、本発明の範囲内に含まれるべきものであることが意図される。

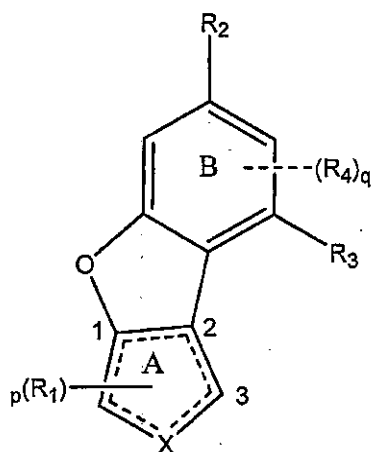
【0026】

その他の態様によれば、本発明は、式(II)：

【化4】

20

式II



30

(式中、

【化5】

—

40

は単結合又は二重結合を表し、

X、 $R_1 \sim R_4$ 並びに m 、 n 、 p 及び q は、式(I)において定義されている通りである)の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物(但し、(a)Aは、フェニル環ではなく、(b) n が2である場合は、C2における R_1 はイソプロピルであり、従ってC5における R_1 はメチル以外である)の化合物を提供する。

【0027】

ある実施形態によれば、本発明は、 n が1～3の整数であり、環Aが不飽和であり、R

50

R_1 が、水素、カルボニル、及び R からなる群から選択され、 R_2 が OR であり、 R_3 が飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_{11} \sim C_{12}$ アルキルであり、R が先に定義された通りである、本明細書で定義されている通りの式 (I I) の化合物を提供する。

【0028】

更なる実施形態によれば、本発明は、n が 2 であり、環 A が不飽和であり、二重結合が C_1 と C_2 の間に位置し、 R_1 が、水素、カルボニル又は CH_3 であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである式 (I I) の化合物を提供する。

【0029】

例示的实施形態によれば、本発明は、n が 2 であり、環 A が不飽和であり、二重結合が C_1 と C_2 の間に位置し、 R_1 が、C 6 位置におけるカルボニル及び C 3 又は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである式 (I I) の化合物を提供する。

10

【0030】

本発明は、これらの化合物のある種の新規な性質が本発明の範囲内で考えられるけれども、CBF、CBE 及び Cardillo により開示された、DE 19934952、EP 1206934、米国特許第 4960815 号の特許、及び国際特許出願 WO 00/08007、WO 00/07579 及び WO 03/045375 において開示されたベンゾフラン誘導体を含む公知の化合物を特に除外するものであることが理解される。

【0031】

本発明の化合物は、活性成分として、そのまま又はこれらの薬剤として許容される塩、エステル、多形体、溶媒和物及び誘導体の形態で薬剤を調製するために使用することができる。

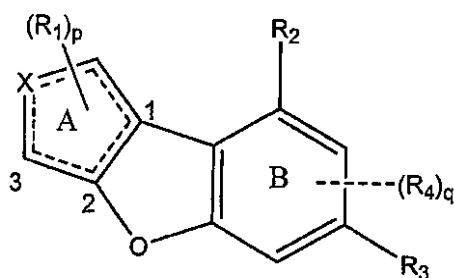
20

【0032】

更なる態様によれば、本発明は、式 (I) :

【化 6】

式 I



30

(式中、

【化 7】

—

40

は単結合又は二重結合を表し、

X、 $R_1 \sim R_4$ 並びに m、n、p 及び q は、本明細書で定義されている但し書きを有する式 (I) において上記に定義されている通りである) の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物の予防的に及び／又は治療的に有効な量を含み、更に薬剤として許容される希釈剤又は担体を含む薬剤組成物を提供する。

【0033】

50

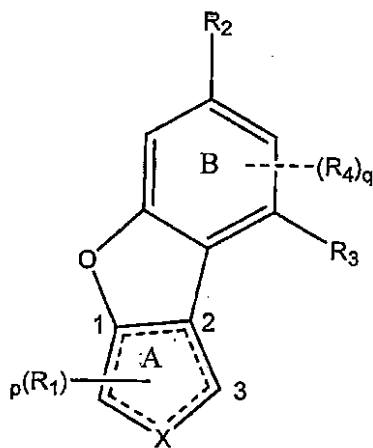
ある実施形態によれば、本発明は、例示的置換基 X 及び $R_1 \sim R_4$ が式 (I) に対して定義されている通りである、本明細書で定義されている通りの式 (I) の化合物を活性成分として含む薬剤組成物を提供する。

【0034】

更なる態様によれば、本発明は、式 (II) :

【化8】

式 II



10

20

(式中、

【化9】

は単結合又は二重結合を表し、

X、 $R_1 \sim R_4$ 並びに m、n、p 及び q は、式 (I) において定義されている通りである) の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物 (但し、(a) A は、フェニル環ではなく、(b) n が 2 である場合は、C 2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C 5 における R_1 はメチル以外である) の予防的に及び/又は治療的に有効な量を含み、更に薬剤として許容される希釈剤又は担体を含む薬剤組成物を提供する。

30

【0035】

ある実施形態によれば、本発明は、例示的置換基 X 及び $R_1 \sim R_4$ が式 (II) に対して定義されている通りである、本明細書で定義されている通りの式 (II) の化合物を活性成分として含む薬剤組成物を提供する。

【0036】

本発明の薬剤組成物は、前述の化合物に加えて、生理的に許容され且つ安定な製剤を製造するために必要な、当該技術分野において良く知られている薬学的に不活性な成分、例えば、増粘剤、担体、緩衝剤、希釈剤、界面活性剤、防腐剤等を含むことができる。

40

【0037】

薬学的添加剤、担体、希釈剤、賦形剤等の選択は、特定の活性成分により、加えて組成物の投与の特定の経路によりある程度決定される。投与の経路としては、経口、エアロゾル、非経口、局所、眼、経皮、皮下、静脈、筋肉内、腹腔内、硬膜内、直腸及び膣内が挙げられるがこれらに限定されない。

【0038】

薬剤組成物は、液体、エアロゾル又は固体剤形であることができ、投与の特定の経路に

50

よる要求に応じて、溶液、懸濁液、ミセル、エマルション、マイクロエマルション、エアロゾル、粉末、顆粒、におい袋、軟質ゲル、カプセル、錠剤、ピル、キャプレット、座薬、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体等を含むがこれらに限定されない任意の適当な製剤に製剤化することができる。

【0039】

本発明は、炎症、自己免疫疾患、疼痛、神経障害、神経変性疾患、神経炎症状態、眼障害、骨障害、心血管及び心臓炎症障害、食欲障害、嘔吐状態及びある種の癌を予防、緩和又は治療するための薬剤の調製のための一般式（I）又は（II）の化合物の使用を提供する。

【0040】

本発明の化合物の抗炎症及び免疫調節活性は、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫疾患、アレルギー及びアレルギー反応、関節リウマチ、若年性関節炎、変形性関節症、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、I型糖尿病、肝炎、乾癬、臓器移植における組織拒絶を含むがこれに限定されない免疫関連障害、セリアック病等の吸収不良症候群、喘息等の肺疾患、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及びシェーグレン症候群を含むがこれらに限定されない、炎症及び炎症状態の予防、緩和又は治療のために有用である。

【0041】

本発明の化合物の鎮痛活性は、末梢的、内臓、神経性、炎症性及び関連痛を含むがこれらに限定されない疼痛の予防、緩和又は治療のために有用である。

【0042】

本発明の化合物の神経保護活性は、脳卒中、片頭痛、群発性頭痛、癇癇、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、プリオン随伴疾患、中枢神経系の中毒、運動障害、筋肉の痙攣及び震え、髄膜炎、脳炎、脳虚血、及びギランバレー症候群を含むがこれらに限定されない、神経障害、神経変性疾患及び神経炎症状態の予防、緩和又は治療のために有用である。

【0043】

本発明の化合物の心臓保護活性は、アテローム性動脈硬化症、心膜炎、心筋炎、心内膜炎、不整脈、高血圧症及び心筋虚血損傷を含むがこれらに限定されない、心血管及び心臓炎症障害の予防、緩和又は治療のために有用である。

【0044】

本発明の化合物の抗腫瘍活性は、悪性脳腫瘍、皮膚腫瘍、肺腺癌、子宮、胸部及び前立腺の癌、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺上皮腫、及び神経芽細胞腫を含むがこれらに限定されない、ある種の癌の予防、緩和又は治療のために有用である。

【0045】

本発明の化合物は、骨代謝異常、パジェット病、及び骨粗鬆症、緑内障を含む眼障害、拒食症及び悪液質を含む食欲障害、並びに嘔吐及び悪心を含む嘔吐状態の予防、緩和又は治療のために有用である。

【0046】

更に、本発明は、上で定義された通りの式（I）又は（II）の化合物、或いは前記化合物を含む薬剤組成物の予防的に及び／又は治療的に有効な量を、投与を必要とする対象に投与することを含む、前述の状態を予防、緩和又は治療する方法を提供する。

【0047】

本発明のこれらの及び更なる利点並びに特徴は、図及び非限定的実施例との関連において為される以下の詳細な説明に対する参照により、当業者によって更に良く理解される。

【0048】

本明細書に組み込まれる、本明細書の一部を形成する添付の図面は、本発明のある実施形態を、本発明の原理を説明するのに役立つ説明と一緒に例示する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0049】

10

20

30

40

50

本発明は、非古典的カンナビノイド、これを含む薬剤組成物及びこの使用方法と見なすことができる、新規なベンゾフラン誘導体を提供する。

【0050】

多数のカンナビノイドのクラスは、例えば、古典的THC型及び非古典的エンドカンナビノイドを含めて、天然で同定されている〔Di Marzo V. ら、Nature Reviews Drug Discovery 3 (9) : 771頁～784頁、2004年〕。過去十年間で、多くの化学的ファミリーが、合成カンナビノイド類似体として設計され、例えば、これらは、WIN55, 212-2等のアミノアルキルインドール、HU-308等のピネン誘導体、SR141716A等のピラゾール、イミダゾール、チアゾール、テトラヒドロキノリン、ヘテロインダン及び置換スルホンアミドを含む。

10

【0051】

一般的に、カンナビノイドの活性は、膜結合したカンナビノイド受容体との作動的又は拮抗的相互作用により仲介される。しかし、公知のカンナビノイド受容体とは関係のない作用の未だ同定されていない部位の存在を指摘している証拠が存在する。これらの選択的メカニズムは、例えば、非カンナビノイド受容体仲介活性及び固有の性質を含む。例えば、CB₁及びCB₂受容体に結合しない合成THC型カンナビノイドデキサナビノールは、NMDA拮抗剤として作用し、抗酸化性を示すことが示されている。

【0052】

本発明の新しい化合物はベンゾフラン誘導体であり、これらは、カンナビノイドの別のクラスに属するものと見なすことができる。同様に、更に伝統的なカンナビノイドに対しては、これらの化合物は、カンナビノイド受容体の作動的又は拮抗的調節を介して及び／又は非カンナビノイド受容体若しくは非受容体仲介メカニズムを介して作用することができる。

20

【0053】

本発明の化合物は1つ又は複数のキラル中心を有することができ、従って、合成条件並びに適当な分離及び単離によって、光学異性体（鏡像）及びジアステレオマー（鏡像ではない）等の個々の立体異性体として又は立体異性体の混合物、ラセミ体若しくはその他のものとして製造することができる。光学異性体及びジアステレオマーの混合物は、公知の方法で立体異性的に同一の成分に分離することができ、又は別々の光学異性体若しくはジアステレオマーとして前以って合成することができる。これらの個々の立体異性体及びこの混合物のすべては、本発明の範囲内に含まれるべきものであることが意図される。

30

【0054】

本発明の化合物は、立体異性体のみならず、位置異性体も製造することのできる合成方法により調製することができる。位置異性体は、同じ反応から潜在的に生じることのできる又は位置選択性反応条件下で個々に調製することができる。従って、式(I)の化合物は、式(II)の化合物の位置異性体であり、すべての位置異性体は、本発明の範囲内に含まれるべきものであることが意図される。

【0055】

定義

本発明の理解を促進するために、多数の用語及び成句が以下で定義される。

40

【0056】

本明細書で使用される「中枢神経系」(CNS)という用語は、硬膜内のすべての構造を意味する。その様な構造としては、脳及び脊髄が挙げられるがこれらに限定されない。

【0057】

本明細書で使用される「CB」という用語は、カンナビノイド受容体を意味する。CB₁受容体は主にCNSで見出されるのに対して、CB₂受容体は、主に免疫細胞の周囲で見出される。hCB₁及びhCB₂は、受容体がヒト由来のものであることを示す。これらの2つの受容体を除いて、なおクローン化されていないカンナビノイド受容体の存在を支持する証拠が存在する。

【0058】

50

本明細書で使用される「カンナビノイド」又は「カンナビノイド類」という用語は、天然の、植物由来の若しくは内因性、又は合成化合物、代謝産物及びこれらの類似体を意味し、その作用は、一般的に、カンナビノイド受容体により仲介されるが、その他の受容体により又は受容体非依存性メカニズムにより作用することもできる。

【0059】

本発明においては、結合親和力は、放射性リガンドの不在下で平衡にある結合部位の半分に結合する非標識化薬剤の濃度を表す解離定数 K_i 、又は完全な投与量範囲曲線がまだ確立されていない場合に、所与の化合物濃度での置換パーセントとして示されるものとして表される。 K_i 値は、テスト化合物の IC_{50} 値、即ち、CB受容体から放射性標識化作用薬の50%を置き換えるテスト化合物の濃度、放射性リガンド濃度及び解離定数 K_d を基に計算される。所与の受容体に対して特異的な化合物は、50 nM以下、好ましくは30 nM以下、更に好ましくは10 nM以下、最も好ましくは1 nM以下の、前記受容体の結合のための K_i 値を示す。所与の受容体に対して選択的な化合物は、少なくとも5、好ましくは10、更に好ましくは20、最も好ましくは50以上の検討中の受容体間の結合親和力の比を示す。好ましくは、これらの比は、ヒトCB₁及びCB₂受容体に対して得られる。本発明の化合物は、それぞれのカンナビノイド受容体に対して結合親和力を示してもよく又は示さなくてもよく、加えて受容体の1つに対して選択性を示してもよく又は示さなくてもよい。

【0060】

作用薬は、特定のリガンド、例えば、ホルモン、神経伝達物質、又は存在する場合はカンナビノイドを模倣して、そのリガンド受容体に結合することができ、それによって天然リガンドが生成するものと同じ作用を生成する物質である。ほとんどの作用薬は関連受容体及びその後の活性に直接結合することにより作用するが、いくつかの作用薬は、リガンドの結合を促進することにより又は受容体上でのその滞在時間を増加することにより、各結合の可能性及び効果を増加することにより作用する。逆の作用を有し、リガンドの作用を促進するのではなくそれをブロックする化合物は受容体拮抗薬である。少なくとも1つのカンナビノイド受容体と相互作用する、本明細書に記載されている新規なベンゾフラン誘導体は、前記受容体から作動的又は拮抗的応答を開始することができ、両方の作用のメカニズムは本発明に包含される。

【0061】

本発明の化合物の最も可能な作用機序は、公知のカンナビノイド受容体へのこれらの結合及び特定の情報伝達経路への機能的結合又は特定の情報伝達経路のブロックによるが、選択的メカニズム、例えば、更なる未だ同定されていないカンナビノイド受容体への結合による又は非カンナビノイド受容体若しくは非受容体仲介手段によるメカニズム、或いはその様なメカニズムの組合せを除外することはできない。

【0062】

本明細書及び特許請求の範囲における「阻害、低減、又は減少作用」とは、少なくとも20%、好ましくは40%、更に好ましくは60%、最も好ましくは80%以上で検討中の活性を低減する能力を意味する。最大可能作用が100%ではない活性の場合は、先の数字が最大可能作用のパーセントとなる。

【0063】

本明細書及び特許請求の範囲における「増強効果又は増加効果」とは、少なくとも約1.5倍、好ましくは約3倍、更に好ましくは約4倍、最も好ましくは5倍を超えて検討中の活性を増加する能力を意味する。

【0064】

化学的定義

本発明においては、環A構造における位置は、時計回りに番号付けされ、式(I)及び(I I)で示される様に、1位置、2位置、及び3位置とされる。4~8個の炭素原子からなってもよい環Aは、環の任意の位置で1つ又は複数の二重結合を含んでもよく、2つの二重結合は互いに隣接し合うことはできない。

【0065】

アルキル置換基は、飽和又は不飽和（例えば、アルケニル、アルキニル）、直鎖、分枝又は環状（アルキル鎖における炭素原子の数が3個以上を超える場合のみ）であることができ、混合した構造を含むことができる。不飽和の場合、炭化水素基は1つの二重結合又はそれ以上を有してアルケニルを形成することができ、或いは1つの三重結合又はそれ以上を有してアルキニルを形成することができる。不飽和の程度に関係なく、すべてのアルキル置換基は直鎖又は分枝であることができる。

【0066】

ORは、ヒドロキシル又はエーテルを表し、OC(O)R及びC(O)ORは、エステルを表し、OC(O)ORはカーボネートエステルを表し、C(O)Rはケトンを表し、OC(O)NR₂はカルバメートを表し、NR₂はアミンを表し、C(O)NR₂はアミドを表し、SRはチオール又はスルフィドを表し、S(O)Rはスルホキシドを表し、S(O)(O)Rはスルホンを表し、P(O)(OR)₂はホスフェートを表し、OP(O)(OR)₂はエステルホスフェートを表す（ここでRは水素又はアルキル鎖である）。

10

【0067】

「gem-ジメチル」は、2つのメチル基が同じ炭素原子に結合していることを意味する。

【0068】

「ハロゲン」又は「ハロ」とは、フッ素（-F）、塩素（-Cl）、臭素（-Br）又はヨウ素（-I）を意味し、化合物が1つより多いハロゲンを含む場合（例えば、2つ以上の可変基がハロゲンであることができる）、各ハロゲンは、独立に、前述のハロゲン原子から選択される。

20

【0069】

「複素環」という用語は、炭素原子並びにN、O、及びSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子からなる6個までの原子の安定な非置換又は置換、飽和又は不飽和環系を意味する。窒素及び硫黄ヘテロ原子は場合により酸化することができ、窒素原子は場合により四級化することができる。複素環式系は、別途言及されない限り、安定な構造を与える任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合することができる。複素環としては、例えば、フラン、チアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、ピペラジン、ピリミジン、オキサジアゾール、スクシンイミド、モルホリン及びチオモルホリンが挙げられる。

30

【0070】

「アリール」という用語は、単一環（例えば、フェニル）又は複数縮合（結合）環（例えば、ナフチル又はアントリル）を有する、6～20個の炭素原子の芳香族環状炭化水素基を意味する。好ましいアリールとしては、フェニル、ナフチル等が挙げられる。アリールという用語は、「非置換アリール」及び「置換アリール」の両方を含み、後者は、環の1つ又は複数の炭素上の水素を置換する置換基を有するアリール部分を意味する。そのような置換基としては、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、ニトロ、カルボキシ、カルボニル、アミノ、又はハロゲンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0071】

本発明は、上述の特定の及び好ましい基のすべての組合せを網羅するものであることが理解されるべきである。

40

【0072】

「置換された」又は「場合により置換された」という用語は、指定された原子上の1つ又は複数の水素が、指示された群からの選択で置き換えられる又は場合により置き換えられることを意味する（但し、存在環境下で、指定された原子の正常な原子価は超えられない）。置換基及び／又は変数の組合せは、その様な組合せが安定な化合物を作る場合にのみ許される。「安定な化合物」又は「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な程度の純度への単離、及び有効な治療剤への製剤に耐えられる十分に頑強な化合物を意味する。

【0073】

50

本発明は、また、式 (I) 及び (II) の化合物並びにこの塩の溶媒和物をその範囲内に含む。「溶媒和物」とは、本発明の化合物と1つ又は複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含めたイオン結合の様々な程度を含む。ある例では、溶媒和物は単離することができる。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。適当な溶媒和物の非限定的例としては、エタノレート、メタノレート等が挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物である。

【0074】

「多形体」という用語は、X線回折、IRスペクトル、融点等の特定の物性により特徴付けることのできる、物質の特定の結晶状態を意味する。

【0075】

本明細書において、「プロドラッグ」という用語は、例えば、血液中で加水分解により、*in vivo*で、式 (I) 及び (II) の親化合物に急速に変化する化合物を表す。プロドラッグは、いくつかの例では、これらが親薬剤よりも投与することが容易であるので、多くの場合有用である。これらは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であることができるが、親薬剤はそれができない。プロドラッグは、また、薬剤組成物において親薬剤に比べて改善された溶解度を有することができる。これらの薬剤形体のすべては、本発明の範囲内に含まれるべきことが意図される。

【0076】

本発明のある種の化合物は、薬剤として許容される塩及びエステルを更に形成することができる。「薬剤として許容される塩及びエステル」とは、薬剤として許容される、所望の薬理学的性質を有する任意の塩及びエステルを意味する。その様な塩、例えば、分子中に存在する任意のカルボキシ又はスルホ基で形成される塩としては、アミノ酸を含めて、無機若しくは有機酸、又は無機若しくは有機塩基（これらは、毒性ではなく、さもないければ許容されないものでもない）から誘導することのできる塩が挙げられる。

【0077】

この化合物の薬剤として許容される酸付加塩としては、無機酸、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸等から誘導される塩、及び有機酸、例えば、脂肪族モノー及びジカルボン酸、フェニル置換アルカノール酸、ヒドロキシアルカノール酸、アルカンジオール酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸等から誘導される塩が挙げられる。従って、その様な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が挙げられる。また、アミノ酸の塩、例えば、アルギン酸塩等及びグルコン酸塩又はガラクトロン酸塩も考えられる [Berge S. M. ら、J. of Pharmaceutical Science、66:1頁~19頁、1977年]。

【0078】

前記の塩基性化合物の酸付加塩は、通常の方法において遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて塩を製造することにより調製される。遊離塩基形態は、通常の方法で、塩形体を塩基と接触させ、遊離塩基を単離することにより再生することができる。遊離塩基形態は、極性溶媒における溶解度等のある種の物性において幾分これらのそれぞれの塩形体とは異なるが、その他の点では塩は本発明の目的に対してこれらのそれぞれの遊離塩基と同等である。

【0079】

前記酸性化合物の塩基付加塩は、通常の方法において遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させて塩を製造することにより調製される。遊離酸形態は、通常の方法で、塩形体を酸と接触させ、遊離酸を単離することにより再生することができる。遊離酸形態は、

10

20

30

40

50

極性溶媒における溶解度等のある種の物性において幾分これらのそれぞれの塩形体とは異なるが、その他の点では塩は本発明の目的に対してこれらのそれぞれの遊離酸と同等である。

【0080】

薬理学

本明細書及び特許請求の範囲において、化合物の有効量を含む組成物とは、予防的に及び治療的に有効な組成物の両方を包含することが意図される。

【0081】

「予防的に有効な」という用語は、逆の副作用を避けながら疾患又は障害の発生の危険性の予防、低減又は根絶の目標を達成する化合物の量を意味する。「治療的に有効な」という用語は、副作用なしで、かつて障害を更に遅滞させることができず、患者は最早無症状ではない障害の緩和、減少した進行又は治療を達成し、従って、症状の主体的不安の除去又は臨床医若しくはその他の資格ある観察者により認められる様な客観的に確認可能な改善を与える化合物の量を意味する。

【0082】

治療目的のための「対象」又は「患者」としては、治療が有益な治療的影響力を有する任意の疾患による影響を受けている任意のヒト又は動物が挙げられる。通常、臨床前データの確立に役立ち、本発明の化合物で治療することのできる動物は、チンパンジー、モンキー及びサルを含む霊長類、マウス、ネズミ、フェレット、ウサギ及びハムスターを含む齧歯類、牛の種類、馬の種類、豚、羊、ヤギの種類、ネコの種類、犬の種類、鳥の種類、及び魚類を含む家畜又は狩猟動物等の脊椎動物である。

【0083】

その他のクラスのカンナビノイドとこれらの共有した性質により、本発明による組成物は、疼痛、炎症、免疫、神経、眼、骨、心血管及び運動障害、食欲増進、嘔吐、悪心、緑内障及びある種の癌で実証されるカンナビノイド介入に影響を受けやすい適応症を予防、緩和又は治療するのに有用であることが認められる。カンナビノイドの投与が有用であることができる病理学的状態の詳細なリストは、国際特許出願WO2004/018433において見出すことができる。2002年にHartworth Pressから出版された、Grotenhermen F. 及びRusso E.、「カンナビス及びカンナビノイド。薬理学、毒物学及び治療的可能性 (Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology and therapeutic potential)」は、カンナビノイドが治療的可能性を認められているその第11章において検討されている種々の状態及び疾患に対する包括的な情報源を与える。

【0084】

これらの抗炎症及び自己免疫調節性により、本発明による組成物は、関節リウマチ、若年性関節炎を含む関節炎、骨粗鬆症、アレルギー及びアレルギー性反応、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス (SLE)、重症筋無力症、I型糖尿病、肝炎、乾癬、臓器移植における組織拒絶を含むがこれに限定されない免疫関連障害、セリアック病等の吸収不良症候群、喘息等の肺疾患、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患及びシェーグレン症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、及びリウマチ性疾患により実証されるこれらの病因学又は病原論において含まれる炎症又は自己免疫メカニズムを有する適応症を予防、緩和又は治療するのに有用であることが認められる。抗炎症治療薬としてのカンナビノイドの可能性は、最近、Klein [Klein T. W.、Nature Reviews Immunology 5:400頁～411頁、2005年]により検討されている。

【0085】

これらの神経保護性により、本発明による組成物は、脳卒中、片頭痛、群発性頭痛及び癇癲を含むがこれらに限定されない神経障害の治療において有用であることが認められる。本発明の組成物は、また、神経発生を促進することによることを含めて、漸進的な選択

的神経損失により特徴付けられる慢性的変性疾患を治療するのに有効であることができる。この関連で、本発明の組成物は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、痙攣及び震えを含む運動障害、及びプリオン随伴神経変性の治療において治療的に有効なものと考えられる。神経炎症基盤を有する本発明の組成物のその他の治療目標としては、例えば、髄膜炎、脳炎、脳虚血、及びギランバレー症候群が挙げられる。神経保護は、また、神経毒作用薬、例えば、神経ガス、及び化学又は生物作用薬による脳又は神経組織のその他の損傷の保護及び／又は治療において有効であることができる。

【0086】

これらの鎮痛性により、本発明による組成物は、末梢、内臓、神経障害、炎症及び関連痛を含む疼痛の治療において有用であることが認められる。鎮痛剤、及び抗炎症剤としてのカンナビノイドの有用性に関連した最近の発見のいくつかは、最近、Mbunduら、[Mbunndula E. C. ら、Inflammo-pharmacology 12 (2) : 99頁～114頁、2004年] により検討されている。

【0087】

本発明のその他の特徴は、悪性脳腫瘍、皮膚腫瘍、肺腺癌、子宮、胸部及び前立腺の癌、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺癌、及び神経芽細胞腫を含むある種の癌を予防又は治療するための開示された化合物の能力である（CBリガンドは、腫瘍細胞のアポトーシスを誘発し、加えて脈管形成を阻害することができる）。抗癌剤としてのカンナビノイドの可能性は、最近、Guzman [Guzman M.、Nature Reviews Cancer 3 : 745頁～755頁、2003年] により検討されている。本明細書で使用する「癌」という用語は、充実性腫瘍及び非充実性腫瘍の両方、並びに癌転移を含む。

【0088】

心血管疾患におけるカンナビノイドの治療的可能性は、最近、Pacher他 [Pacher P. ら、Handb. Exp. Pharmacol. 168 : 599頁～625頁、2005年] により検討され、アテローム性動脈硬化症、重大な炎症及び免疫成分を有する疾患におけるこれらの役割は、Steffens他 [Steffens S. ら、Nature 347 : 782頁～786頁、2005年] により検討されている。本発明の化合物の抗炎症活性は、心血管系へ適用される場合、本発明の組成物を、また、心膜炎、心筋炎及び心内膜炎の治療にとって有用なものとする。

【0089】

CB₁ 及びCB₂ 受容体は共に骨粗鬆症及びその他の骨の疾患の病因に含まれるものと思われる [Idris A. ら、Nature Medicine 11 (7) : 774頁～779頁、2005年；Ofek O. ら、PNAS 103 (3) : 696頁～701頁、2006年]。従って、本発明による組成物は、骨代謝異常、パジェット病及び骨粗鬆症を含む骨障害を治療するのに有用であることが認められる。

【0090】

以後、「経口投与」という用語は、薬剤が飲み込まれる胃腸管による吸収のため（経口）、又は頬、歯肉、舌、舌下による口腔における粘膜内吸収のために口による投与及び口腔投与を含むがこれらに限定されない。経口投与のための組成物としては、粉末又は顆粒、水若しくは非水性媒体における懸濁液又は溶液、におい袋、カプセル又は錠剤が挙げられる。経口組成物は、場合により、不活性な薬学的賦形剤、例えば、増粘剤、希釈剤、香味剤、分散助剤、乳化剤、結合剤、防腐剤等を含むことができる。

【0091】

「非経口投与」という用語は、経口投与を介する以外の任意の経路の投与を示し、点滴若しくは静脈内ボラス、腹腔内、硬膜内、皮下、又は筋肉注射、局所、眼、経皮、直腸、膺、鼻腔投与若しくは吸入による投与が挙げられるがこれらに限定されない。

【0092】

非経口投与のための製剤としては、また、緩衝剤、希釈剤及びその他の適切な添加剤を

10

20

30

40

50

含むことのできる滅菌水溶液が挙げられるがこれに限定されない。

【0093】

本明細書に記載される組成物は、また、即時放出製剤、及び／又は調節若しくは持続放出製剤での投与に適している。持続放出系は、提案されている投与方式の任意の1つによる投与に合わせることができる。多数のバイオポリマーを含む、遅い又は延長放出送達系（生物学を基にした系）、リポソームを使用する系、及びポリマー送達系は、治療的化合物の持続的又は長期間の供給源を与えるために本明細書に記載される組成物と一緒に利用することができる。

【0094】

本明細書で使用される専門用語又は術語は、説明の目的のためであって限定を目的とするものではなく、本明細書の術語又は専門用語は、本明細書で提示される教示及び手引きに照らして、当業者の知識と組み合わせて解釈されるべきものであることが理解されるべきである。

【0095】

薬剤組成物は、活性成分に加えて、生理学的に許容される安定な製剤を製造するのに必要な通常の薬剤として許容される担体、希釈剤及び賦形剤を含むことができる。担体、希釈剤又は賦形剤という用語は、本明細書で開示される組成物のその他の成分と相溶性である成分、特に、本発明の化合物と反応せず、製剤が投与される患者又は動物にとって有害になり過ぎない物質を意味する。溶解度の低い化合物のために、及び特徴的に疎水性で且つ、高オクタノール／水分配係数及びlog P値で表示される高度の親油性で水に実際に不溶の本発明のいくつかの化合物のために、許容される剤形を調製するための製剤方法が適用される。本発明の化合物の治療的に有効で且つ便利な投与を可能にすることは本発明の不可欠の部分である。

【0096】

薬剤組成物は液体、エアロゾル又は固体剤形であることができ、投与の適当な経路に応じて、溶液、懸濁液、ミセル、エマルジョン、マイクロエマルジョン、エアロゾル、軟膏、ゲル、座薬、カプセル、錠剤等を含むがこれらに限定されない、任意の適当な製剤に製剤化することができる。

【0097】

錠剤、ピル、カプセル、軟質ゲル等の経口投与のための固体組成物は、活性成分と、通常の薬剤として許容される成分、例えば、薬剤として許容される希釈剤として、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン、デキストラン、グリセロール、ポリグリコール酸グリセリド、トコフェリルポリエチレングリコールスクシネート、ナトリウムラウリルスルフェート、ポリエトキシ化キャスターオイル、非イオン界面活性剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二石灰及びゴムとを混合することにより調製することができる。錠剤又はピルは、延長された作用又は持続的放出を与えるための剤形を用意するために、当該技術分野において公知の薬剤として許容される物質、例えば、微結晶セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）等のセルロース誘導体等で被覆し、さもなければ一緒に配合することができる。コーティング製剤は、当該技術分野において公知である様に薬剤の調節又は持続放出を与えるために選択することができる。

【0098】

その他の固体組成物は、ココアバター又はその他のグリセリド等の通常の座薬ベースを使用して直腸投与のための座薬又は保持浣腸等に調製することができる。液体形態は、皮下、経皮、静脈、硬膜内、腫瘍に隣接する又はその中の病変内、及び投与のその他の非経口経路を含むがこれらに限定されない、経口投与又は注射のために調製することができる。液体組成物としては、有機助溶媒を伴う又は伴わない水溶液、懸濁剤としてシクロデキストリンを含むがこれに限定されない水性又は油性懸濁液、食用油、トリグリセリド及びリン脂質を伴う香味付けエマルジョン、並びにエリキシル及び類似の薬学的ベヒクルが挙

げられる。更に、本発明の組成物は、鼻腔内等の投与のためにエアロゾルとして形成することができる。吸入による投与のために、本発明の組成物は、適当な推進薬、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン又は二酸化炭素の使用を伴う加圧パック又は噴霧器からエアロゾル噴霧生成の形態で便利に送達される。加圧エアロゾルの場合は、投薬量単位は、計量された量を送達するためのバルブを用意することで決定することができる。吸入器又は吹き入れ器での使用のためのゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物及びタクトース又はデンプン等の適当な粉末ベースの粉末混合を含めて製剤化することができる。本発明の局所的薬剤組成物は、溶液、ローション、ゲル、クリーム、軟膏、エマルジョン或いは、プロピレングリコール、リン酸脂質、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、ポリソルベート、界面活性剤、ヒドロゲル、ペトロラタム又は当該技術分野で公知のその他のそのような賦形剤を含むがこれらに限定されない薬剤として許容される賦形剤を伴う接着フィルムとして製剤化することができる。

10

【0099】

本発明の薬剤組成物は、当該技術分野において良く知られている方法、例えば、通常の混合、溶解、湿潤顆粒化、乾燥混合、直接圧縮、粉碎、粉末化、糖衣錠作製、糊状化、乳化、カプセル化、連行又は凍結乾燥方法により製造することができる。

【0100】

薬剤としてのこれらの使用前に、薬剤組成物は単位剤形に製剤化することができる。ヒトに対する活性投与量は、標準の臨床方法により決定することができ、一般的には、毎日1～4回の投薬計画で、体重1kg当たり0.01mg～約50mgの範囲である。投薬量の好ましい範囲は、使用される特定の化合物によって変動し、一般的には、体重1kg当たり0.1～約20mgの範囲である。しかしながら、投薬量は、治療される疾患又は障害、その重篤度、所望の治療効果、治療期間、投与の方法及び頻度、患者の年齢、体重、性別及び病状、若しあれば同時進行治療、即ち更なる薬剤との同時投与及び組合せ、禁忌、投与の経路等により、主治医によって決定される。投与を必要とする対象に対する本発明の組成物の投与は、連続して、例えば、日に1度、2度又は3度、或いは例えば、週に1度、週に2度、月に1度等の様に断続的に投与することができ、徐々に又は連続して、一定の又は調節速度で投与することができる。

20

【0101】

有効な投与量は、*in vitro*又は動物モデルテスト系からの投与量一応答曲線から推定することができる。例えば、ヒトに対する推定有効mg/kg投与量は、マウス又はネズミにおける有効mg/kg投薬量をそれぞれに12又は6で割った初期近似値に対して、マウス又はネズミの研究から発生したデータに基づいて得ることができる。

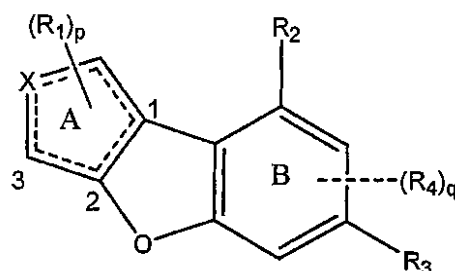
30

【0102】

第1の態様によれば、本発明は、式(I)：

【化10】

式 I



40

[式中、

【化 1 1】

====

は単結合又は二重結合を表し、

Xは、 $(CH_m)_n$ （ここで、mは0～2の整数であり、nは0～4の整数である）であり、

R_1 は、各存在において、独立に、

10

a) ハロゲン、

b) カルボニル、

c) アリール、

d) R_a （ここで、 R_a は、 R_b 、 OR_b 、 $C(O)OR_b$ 及び $OC(O)R_b$ （ここで、 R_b は、N、O及びSからなる群から選択される1つ又は複数のヘテロ原子で置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである）からなる群から選択される）、

e) R_c （ここで、 R_c は、R、OR、 $OC(O)OR$ 、 $C(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 及び $OC(O)N(R')_2$ （ここで、Rは、水素、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- OR' 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- (OR') ₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)OR'$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)N(R')$ ₂からなる群から選択され、 R' は、各存在において、独立に、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される）から選択される）、

20

f) オキシム、及び

g) $N(R')_2$ （ここで、 R' は、各存在において、先に定義された通りである）からなる群から選択され、

pは、0～14の整数であり、

R_2 は、

a) 水素、

30

b) R_a 又は R_c （ここで、 R_a 及び R_c は、先に定義された通りである）、及び

c) $OR''Z$ （ここで、 R'' は、直接結合、 $C(O)$ 、 R_e 及び $C(O)R_e$ （ここで、 R_e は、飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである）からなる群から選択され、Zは、 ONO_2 、ハロゲン、 $P(O)(OR')_2$ 、 SR' 、 $S(O)R'$ 、 $S(O)(O)R'$ 、 $N(R')_2$ （ここで、 R' は、先に定義された通りである）、並びにN、O及びSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む6個までの原子の飽和又は不飽和複素環からなる群から選択される）

からなる群から選択され、

R_3 は、

a) R_d （ここで、 R_d は、水素、 $C(O)OR'''$ 、 $C(O)R'''$ 、CN及び NO_2 （ここで、 R''' は、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択される）からなる群から選択される）、

40

b) 非置換又は先に定義された通りの飽和若しくは不飽和複素環で置換された、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、

c) アリールで置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、及び

d) 先に定義された通りの飽和又は不飽和複素環（前記環は、非置換であるか又は少なくとも1つの飽和若しくは不飽和、直鎖、分枝若しくは環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル（前記アルキルは、非置換又はアリールで置換されていてよい）で置換されている）

からなる群から選択され、

R_4 は、各存在において、独立に、水素、 NO_2 及び NH_2 からなる群から選択され、

50

q は、0～2 の整数である] の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物（但し、（a）A は、フェニル環ではなく、（b）n が 1 の場合は、R₁ は C 2 位置においてフェニルではなく、（c）n が 2 である場合は、C 2 における R₁ はイソプロピルであり、従って C 5 における R₁ はメチル以外であり、及び（d）n が 2 である場合は、R₁ は C 3 においてメチル及びヒドロキシルであり、C 6 においてイソプロペニルであり、従って R₂ は、OH、OCH₃ 及び OC(O)CH₃ 以外である）を提供する。

【0103】

ある実施形態によれば、本発明は、n が 1～3 の整数であり、p が 0～4 の整数であり、q が 0～2 の整数であり、環 A が、飽和又は不飽和（環 A の任意の二重結合は、C 1 と C 2 又は C 3 と C 4 の間に位置する）であり、R₁ が、各存在において、独立に、水素、ハロゲン、カルボニル、オキシム、NH₂、R、C(O)OR、及び OR からなる群から選択され、R₂ が、水素、R_c、OR、OR"Z、OC(O)R_b、OR_b 及び OC(O)R からなる群から選択され、R₃ が、非置換又は複素環若しくはアリールで置換されている飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 C₁～C₁₂ アルキル、C(O)R" ' 及び C(O)OR" ' からなる群から選択され、R₄ が、水素及び NO₂ からなる群から選択され、R、R"、R" '、R_b、複素環及び Z が先に定義された通りである、本明細書で定義されている通りの式（I）の化合物を提供する。

【0104】

更なる実施形態によれば、本発明は、

n は 1 であり、環 A は飽和であり、R₁ は、各存在において、独立に、水素及び CH₃ からなる群から選択され、R₂ は、OH 又は OC(O)CH=CHC(O)OH であり、R₃ は、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される；

n は 2 であり、環 A は飽和又は不飽和（任意の二重結合は、C 1 と C 2 又は C 3 と C 4 の間に位置する）であり、R₁ は、各存在において、独立に、水素、カルボニル、イソプロピリデン、オキシム、ヨウ素、OH 及び CH₃ からなる群から選択され、R₂ は、OH、OCH₃、OCH₂C(O)OH、OCH₂SCH₃、OP(O)(OH)₂、OP(O)(OC₂H₅)₂、OCH₂-テトラゾール、OCH₂CH₂-モルホリン、OCH₂CH(OH)CH₂OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、OC(O)CH₃、OC(O)(CH₂)₂NHCH₃、OC(O)-ピペリジン、OC(O)(CH₂)₃Br 及び OC(O)(CH₂)₃ONO₂ からなる群から選択され、R₃ は、2-フェネチル- [1, 3]-ジチオラン、2-メチル- [1, 3]-ジチオラン-2-イル、C(O)CH₃、C(O)OCH₃、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄ は、水素及び NO₂ からなる群から選択される；

n は 3 であり、環 A は飽和又は不飽和（二重結合は、C 3 と C 4 の間に位置する）であり、R₁ は、水素、ヨウ素、NH₂、OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、C(O)OCH₃、C(O)OH、CH₂OH、CH₂C(O)OCH₃、オキシム、及びカルボニルからなる群から選択され、R₂ は、水素、OH、OCH₂CH₂-モルホリン、OCH₂C(O)OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、OCH₂-テトラゾール、OP(O)(OH)₂、O(CH₂)₃C(O)OH、OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂、及び OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ からなる群から選択され、R₃ は、ペンチル、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される、本明細書で定義されている通りの式（I）の化合物を提供する。

【0105】

本発明の例示的实施形態によれば、本発明は、

n は 1 であり、環 A は飽和であり、R₁ は、水素、C 2 位置における CH₃、及び C 2 と C 3 位置における CH₃ からなる群から選択され、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 1 であり、環 A は飽和であり、R₁ は、C 2 位置における CH₃ であり、R₂ は O

10

20

30

40

50

Hであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである；

n は1であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C2及びC3位置における CH_3 であり、 R_2 は、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C3位置における水素、OH、カルボニル、ヨウ素又はオキシム、C4位置におけるgem-ジメチル、C2位置における CH_3 及びC5位置におけるイソプロピリデン、C3位置におけるカルボニル及びC4位置におけるgem-ジメチル、並びにC3位置におけるOH及びC4位置におけるgem-ジメチルの両方からなる群から選択され、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C4位置における更なるgem-ジメチルを伴う又は伴わないC3位置における水素、OH、カルボニル又はオキシム、C3位置におけるヨウ素、及びC4位置におけるgem-ジメチルからなる群から選択され、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである；

n は2であり、環Aは、C3とC4の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C4位置における水素又はgem-ジメチルであり、 R_2 は $OCH_2C(O)OH$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は2-メチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル、 $C(O)CH_3$ 及び $C(O)OCH_3$ からなる群から選択される；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素からなる群から選択され、 R_2 は、 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OC(O)$ -ピペリジン、 OCH_2 -テトラゾール、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OC_2H_5)_2$ 、 $OC(O)(CH_2)_3Br$ 及び $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は、C4位置における更なるgem-ジメチルを伴う又は伴わないC3位置におけるカルボニル又はオキシムであり、 R_2 は、 OCH_2SCH_3 であり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである、

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC4位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 は、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 又は $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC4位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 は、OH又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は、2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 はC3位置におけるOHであり、 R_2 は、 $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト、パラ、又はオルト及びパラの両方の位置における NO_2 である；

n は2であり、環Aは、C1とC2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、

R_1 は水素であり、 R_2 は、OH又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは、C1とC2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 はC3位置におけるカルボニル及びC6位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 は、OH又は OCH_3 であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は2であり、環Aは、C1とC2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、R

10

20

30

40

50

R_1 は C 3 位置におけるカルボニル及び C 5 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は $OHCH_3$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 2 であり、環 A は、C 1 と C 2 の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は、水素、OH、及び C 3 位置におけるカルボニルからなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は、1, 1-ジメチルペンチル又はジメチルヘプチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は、C 3 位置におけるカルボニル又は C 3 及び C 4 の両方の位置におけるヒドロキシルであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである；

10

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は $OHCH_2CH_2$ -モルホリンであり、 R_3 は、1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は、 $OHCH_2C(O)OH$ 又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は、 $OHCH_2C(O)OH$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $O(CH_2)_3C(O)OH$ 、 $OHCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$ 、 $O(CH_2)_2$ -モルホリン及び $OHCH_2$ -テトラゾールからなる群から選択され、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

20

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は、C 3 位置におけるヨウ素又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_2 は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は C 3 位置における水素又は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はペンチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は、C 3 位置におけるオキシム、ヨウ素、又は NH_2 、C 7 位置における、 $C(O)OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 又は $C(O)OH$ 、並びに C 3 位置における OH 及び C 7 位置における $C(O)OH$ の両方からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は C 3 位置における NH_2 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

30

n は 3 であり、環 A は、C 3 と C 4 の間の不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである；

n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト又はパラ位置における NO_2 である、式 (I) の化合物を提供する。

【0106】

式 (I) の化合物の例としては、

a) 6-(1, 1-ジメチルペンチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ [α] インデン-4-オール；

40

b) 6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ [α] インデン-4-オール；

c) 6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ [α] インデン-4-オール；

d) 6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ [α] インデン-4-オール；

e) プト-2-エン二酸モノ- [6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ [α] インデン-4-イル] エステル；

f) 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ

50

ージベンゾフランー1ーオール；

g) 3ー(1, 1ージメチルヘプチル)ー6ーヨードー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーオール；

h) 3ー(1, 1ージメチルヘプチル)ー5a, 8, 9, 9aーテトラヒドロージベンゾフランー1ーオール；

i) 3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーオール；

j) 3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー6ーヨードー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーオール；

k) 3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 8, 9, 9aーテトラヒドロージベンゾフランー1ーオール； 10

l) 3ー(1, 1ージメチルヘプチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1, 6ージオール；

m) 3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー7, 7ージメチルー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーオール；

n) 3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー7, 7ージメチルー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1, 6ージオール；

o) 3ー(1, 1ージメチルヘプチル)ー7, 7ージメチルー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1, 6ージオール；

p) [3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイルオキシ]ー酢酸； 20

q) 3ー[3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイルオキシ]ープロパンー1, 2ージオール；

r) 3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1, 6ージオール；

s) 3ー(2ーメチルー[1, 3]ジチオランー2ーイル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーオール；

t) 4ー{2ー[3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイルオキシ]ーエチル}ーモルホリン；

u) ブトー2ーエン二酸モノー[3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイル]エステル； 30

v) 酢酸3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイルエステル；

w) ジエチルリン酸モノー[3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイル]エステル；

x) リン酸モノー[3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイル]エステル；

y) 3ー(1, 1ージメチルヘプチル)ー7, 7ージメチルー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーオール；

z) [3ー(1, 1ージメチルヘプチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイルオキシ]ー酢酸； 40

aa) 3ー(1, 1ージメチルヘプチル)ー8ーイソプロピリデンー5aーメチルー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーオール；

ab) 1ー(1ーヒドロキシー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー3ーイル)ーエタノン；

ac) 1ーヒドロキシー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー3ーカルボン酸メチルエステル；

ad) 5ー[3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7, 8, 9, 9aーヘキサヒドロージベンゾフランー1ーイルオキシメチル]ー1Hーテトラゾール；

ae) ピペリジンー3ーカルボン酸3ー(1, 1ージメチルペンチル)ー5a, 6, 7 50

- , 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル;
 a f) 4-プロモ酪酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル;
 a g) 4-ニトロオキシ-酪酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル;
 a d) 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン;
 a e) 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン;
 a f) 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;
 a g) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン;
 a h) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン;
 a i) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;
 a j) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;
 a k) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン;
 a l) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-3, 3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オン;
 a m) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;
 a n) 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-3, 3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4 a, 9 b-テトラヒドロ-1 H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム;
 a o) [3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸;
 a p) ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル;
 a q) 7, 7-ジメチル-3-(2-フェネチル-[1, 3] ジチオラン-2-イル)-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール;
 a r) 3-メチルアミノ-プロピオン酸 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル;
 a s) ブト-2-エン二酸モノ-[7, 7-ジメチル-3-(2-フェネチル-[1, 3] ジチオラン-2-イル)-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル;
 a t) 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-2, 4-ジニトロ-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール;
 a u) 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-2-ニトロ-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール;
 a v) 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-4-ニトロ-5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール;
 a w) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール;
 a x) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ

- 4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール;
 a y) 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ
 - 4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール;
 a z) 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ
 - 4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール;
 b a) 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-4-ヒドロキシ-4 b, 5, 6, 7, 8,
 9 a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オン;
 b b) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4 b, 5, 6, 7, 8,
 9 a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オン;
 b c) 4-{2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-エチル}-モルホリン;
 b d) [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-酢酸;
 b e) ブト-2-エン二酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イル]
] エステル;
 b f) [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-
 酢酸;
 b k) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 9 a-テトラヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール;
 b l) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 8, 9-トリオール;
 b m) ブト-2-エン二酸モノ-[9-(3-カルボキシ-アクリロイルオキシ)-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イル] エステル;
 b n) リン酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イル] エステル;
 b o) 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール;
 b p) 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール;
 b q) 4-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-
 酪酸;
 b r) 2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-N, N-ジエチル-アセトアミド;
 b s) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オール;
 b t) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2 H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オール;
 b u) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9 a-ヘキサヒドロ-4 b H-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-カルボン酸メチル
 エステル;
 b v) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4, 9-ジヒドロキシ-5, 6, 7, 8,

10

20

30

40

50

9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-カルボン酸 ;

b w) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール ;

b x) [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-イル]-酢酸メチルエステル ;

b y) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オンオキシム ;

b z) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール ;

c a) [2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルエステル ;

c b) ブト-2-エン二酸モノ- [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イル] エステル ;

c c) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-カルボン酸 ;

c d) 9-アミノ-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール ;

c e) 9-アミノ-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-デスオキシ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール ;

c f) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-3-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール ;

c g) 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール ;

c h) 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール ;

c i) ブト-2-エン二酸モノ- [3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル ;

c j) 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール ;

c k) 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン ;

c l) 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン ;

c m) ブト-2-エン二酸モノ- [3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル ;

c n) 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン ; 及び

c o) 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール

が挙げられるがこれらに限定されない。

【0107】

その他の態様によれば、本発明は、式 (I I) :

10

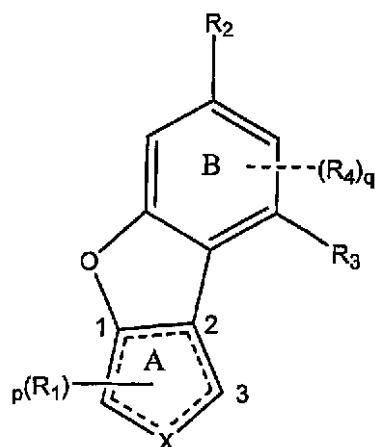
20

30

40

【化 1 2】

式 I I



10

(式中、
【化 1 3】

==

20

は単結合又は二重結合を表し、X、 $R_1 \sim R_4$ 並びにm、n、p及びqは、式(I)において定義されている通りである)の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物(但し、(a)Aは、フェニル環ではなく、(b)nが2である場合は、C2における R_1 はイソプロピルであり、従ってC5における R_1 はメチル以外である)の化合物を提供する。

【0108】

ある実施形態によれば、本発明は、nが1~3の整数であり、環Aが不飽和であり、 R_1 が水素、カルボニル、及びRからなる群から選択され、 R_2 がORであり、 R_3 が飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、Rが先に定義された通りである式(II)の化合物を提供する。

30

【0109】

更なる実施形態によれば、本発明は、nが2であり、環Aが不飽和であり、二重結合がC1とC2の間に位置し、 R_1 が、水素、カルボニル及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が1, 1-ジメチルヘプチルである式(II)の化合物を提供する。

【0110】

例示的实施形態によれば、本発明は、nが2であり、環Aが不飽和であり、二重結合がC1とC2の間に位置し、 R_1 が、C6位置におけるカルボニル及びC3又はC4位置におけるgem-ジメチルからなる群から選択され、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が1, 1-ジメチルヘプチルである式(II)の化合物を提供する。

40

【0111】

式(II)の化合物の例としては、a) 9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-4-オン、及びb) 9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾフラン-4-オンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0112】

本発明の化合物は、活性成分として、そのまま又はこれらの薬剤として許容される塩

50

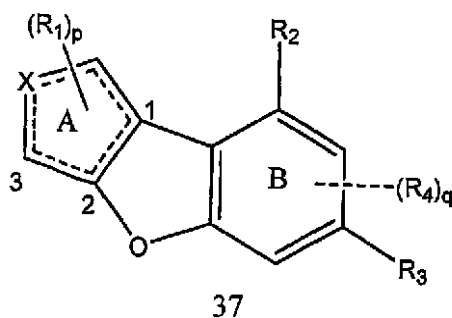
、エステル、溶媒和物及び誘導体の形態で薬剤を調製するために使用することができる。

【0113】

更なる態様によれば、本発明は、式（I）：

【化14】

式1



10

（式中、

【化15】

==

20

は単結合又は二重結合を表し、X、 $R_1 \sim R_4$ 並びに m、n、p 及び q は、式（I）において定義されている通りである）の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物の有効量を活性成分として含む薬剤組成物（但し、（a）A は、フェニル環ではなく、（b）n が 1 の場合は、 R_1 は C 2 位置においてフェニルであり、従って C 1 位置における任意の R_1 はヒドロキシル以外であり、及び（c）n が 2 である場合は、 R_1 は C 3 においてメチル及びヒドロキシル並びに C 6 においてイソプロペニルであり、従って R_2 は、OH、 $OC H_3$ 及び $OC(O)CH_3$ 以外である）を提供する。

30

【0114】

ある実施形態によれば、本発明は、例示的置換基 X 及び $R_1 \sim R_4$ が式（I）に対して定義されている通りである、本明細書で定義されている通りの式（I）の化合物の有効量を活性成分として含む薬剤組成物を提供する。

【0115】

例示的实施形態によれば、本発明は、上で定義された化合物 a) ～ c o) からなる群から選択される式（I）の化合物の有効量を活性成分として含む薬剤組成物を提供する。

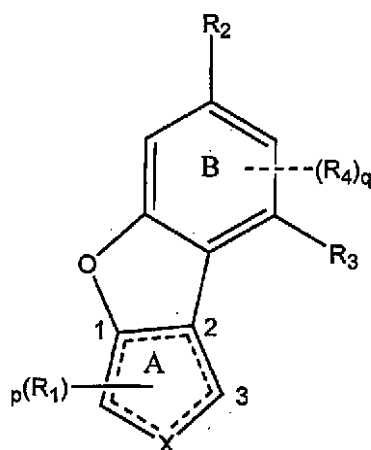
【0116】

その他の態様によれば、本発明は、式（II）：

40

【化 1 6】

式 I I



10

(式中、

【化 1 7】

==

20

は単結合又は二重結合を表し、X、 $R_1 \sim R_4$ 並びにm、n、p及びqは、Aがフェニル環ではないことを条件とする式(I I)に対して定義されている通りである)の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物(但し、Aは、フェニル環ではない)の有効量を活性成分として含む薬剤組成物を提供する。

【0 1 1 7】

ある実施形態によれば、本発明は、例示的置換基X及び $R_1 \sim R_4$ が式(I I)に対して定義されている通りである、本明細書で定義されている通りの式(I I)の化合物の有効量を活性成分として含む薬剤組成物を提供する。

30

【0 1 1 8】

例示の実施形態によれば、本発明は、9-(1,1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン及び9-(1,1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンからなる群から選択される式(I I)の化合物の有効量を活性成分として含む薬剤組成物を提供する。

【0 1 1 9】

本発明の薬剤組成物は、上記で定義した式(I)及び(I I)の化合物に加えて、生理的に許容され且つ安定な製剤を製造するために必要な、当該技術分野においてすべて良く知られている、増粘剤、担体、緩衝剤、希釈剤、界面活性剤、防腐剤等を含むことができる。

40

【0 1 2 0】

更に、本発明は、前述の化合物又はそれらを含む薬剤組成物の予防的に及び/又は治療的に有効な量を、投与を必要とする対象に投与することを含む治療方法を提供する。

【0 1 2 1】

更なる態様によれば、本発明は、上で定義した式(I)又は(I I)の化合物、又は活性成分として前記化合物を含む薬剤組成物の予防的に及び/又は治療的に有効な量を、投与を必要とする対象に投与することを含む、上述の状態を予防、緩和又は治療する方法を提供する。

50

【0122】

本発明の原理は、本発明の好ましい実施形態を例示するものであって、非限定的方法で解釈されるべきものである以下の実施例を参照することにより更に完全に理解される。

【実施例】

【0123】

以下の実施例は、本発明のある好ましい実施形態及び態様を実証し且つ更に例示するために与えられるものであって、発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきものではない。

【0124】

便利且つ良好な理解のために、実施例の部分は、本発明の化合物の合成、これらの性質及びこれらの製剤のいくつかについて説明する化学部分、並びに化合物の生物学的活性を説明する生物学的部分の2つの小区分に分けられる。

【0125】

そこでの実験的開示においては、次の略称を利用する：N（規定）；M（モル）；mM（ミリモル）； μ M（マイクロモル）；mmol（ミリモル）；kg（キログラム）；g（グラム）；mg（ミリグラム）； μ g（マイクログラム）；ng（ナノグラム）；pg（ピコグラム）；ml（ミリリットル）； μ l（マイクロリットル）；mm（ミリメートル）； μ m（マイクロメートル）；hr/s（時間/秒）；min（分/秒）；MHz（メガヘルツ）；IR（赤外）；NR（核磁気共鳴）；MS（質量分析）；HPLC（高圧液体クロマトグラフィー）；TLC（薄層クロマトグラフィー）；ACN（アセトニトリル）； Cs_2CO_3 （炭酸セシウム）；DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）；DCM（ジクロロメタン）；DMAP（N，N-ジメチルアミノピリジン）；DMF（ジメチルホルムアミド）；EA（酢酸エチル）； Et_2O （エチルエーテル）；IPA（イソプロパノール）；PE（石油エーテル）；TEA（トリエチルアミン）；THF（テトラヒドロフラン）；p-TsOH（パラトルエンスルホン酸）；anh.（無水）；eq.（当量）；sat.（飽和）；ppm（百万当たりの部）； $^{\circ}\text{C}$ （摂氏度）；RH（相対湿度）；RT（室温）；i.m.（筋肉間）；i.p.（腹腔内）；i.v.（静脈内）；p.o.（骨当たり）；s.c（皮下）；AUC（曲線下の面積）；SD（標準偏差）；SEM（平均の標準誤差）；NA（利用不可又はテストせず）；NB（結合なし）。

【0126】

化学部分

合成の実施例では、特に言及しない限り、反応は次の通りに行った。TLC（PE中の20%EA）によりモニターされる反応の完了により、混合物を飽和炭酸水素ナトリウムの溶液で2度、次いで、ブラインで1度洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、蒸発させ、粗生成物を単離し、溶離液として石油エーテル中の20%酢酸エチルを使用してシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した。精製の水準を、HPLCを使用して更に確認した。すべての化合物を質量分析（MS）で特徴付けし、共鳴を、必要に応じて、300～600MHzの核磁気共鳴（NR）で割り当てた。MS及びNMRスペクトルは、割り当てられた構造と一致した。

【0127】

以下の実施例では、5-置換レゾルシノールを、本発明の新規な化合物の調製のために使用した。以下の実施例は特定のレゾルシノール試薬を開示するが、レゾルシノール部分の多様性は、医化学の当業者には公知の同じ又は選択的合成方法で使用できることは明らかである。その様なレゾルシノール誘導体の合成方法は公知であり既に開示されている。例えば、5-（1'，1'-ジメチルヘプチル）-レゾルシノールの合成は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる国際特許出願WO2004/050011で詳しく説明されているが、別のレゾルシノール誘導体の調製は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる国際特許出願WO03/063758で説明されている。選択的合成方法は、前記化合物の調製に対して存在する。

【0128】

本明細書及び特許請求の範囲において、本発明の化合物は、ChemDraw Ultra（登録商標）7.0.1（CambridgeSoft Corporation）を使用して決定される、これらの完全な化学名によるのではなく大文字と数字との組合せで参照されてもよい。接頭語のC5S、C6S、及びC7Sは、以下のスキームにおいてnが0、1及び2であるのに相当し、式（I）及び（II）において、nが1、2及び3であるのに相当し、ベンゾフラン部分に結合した環Aは、C1とC2の間で飽和であり、シクロペンチル（C5）、シクロヘキシル（C6）又はシクロヘプチル（C7）であることを示す。前記接頭語への文字Nの付加は、ベンゾフラン部分の環Bが、式（I）及び（II）で特定されるR₂及びR₃とは別に更に置換されることを示す。C6Mを前に付けた化合物は、C1とC2との間に二重結合を有する6員の環Aを含む。

10

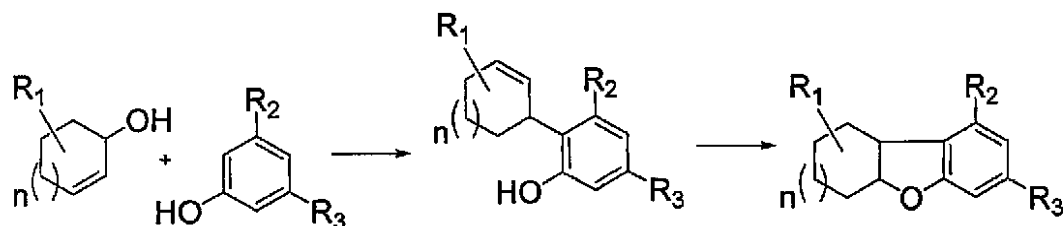
【0129】

（実施例1）

方法A：カップリング及び環状化

スキーム2

【化18】



20

化合物C6S-1の合成：3-（1，1-ジメチルヘプチル）-5a，6，7，8，9，9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール

化合物C6S-1の合成は、nが1であり、R₁が水素であり、R₂がヒドロキシルであり、R₃が1，1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム2で表される通りである。

【0130】

100mlのジクロロメタン（DCM）中の、5-（1，1-ジメチルヘプチル）-レゾルシノール（1，174.2mg、4.97mmol）、2-シクロヘキセン-1-オール（690mg、7.03mmol）及びメタンスルホン酸（110mg、0.79mmol）の混合物を、RTで4時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応が完了したら、混合物を飽和炭酸水素ナトリウムの溶液で2度、次いで、ブラインで1度洗浄した。有機相の相分離及び蒸発後、粗生成物を単離し、溶離液としてPE中の20%EAを使用してシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した。精製された2-（2-シクロヘキセニル）-5-（1，1-ジエチルヘプチル）-レゾルシノールが、81%の収率で得られた。

30

【0131】

50mlの乾燥DCM中の、先に得られた2-（2-シクロヘキセニル）-5-（1，1-ジエチルヘプチル）-レゾルシノールと0.1mlの三フッ化ホウ素エーテルとを含む混合物を、RTで約12時間攪拌した。反応を上述の通りに行った。化合物C6S-1を83%の収率で得た。

40

【0132】

この方法を使用して、シクロアルケノールのシクロペント-2-エノール、シクロヘキセ-2-エノール、シクロヘプト-2-エノール、4，4-ジメチル-シクロヘキセ-2-エノール、2-ヒドロキシ-シクロヘプト-3-エンカルボン酸メチルエステル、（2-ヒドロキシ-シクロヘプト-3-エニル）-酢酸メチルエステル、2-メチル-2-シクロペンテン-1-オール、2，3-ジメチル-シクロペント-2-エン-1-オール及び（-）-カルベオールを、任意の次のレゾルシノールと結合させることができる：3-

50

(1', 1'-ジメチルヘプチル) - ベンゼン - 1, 5 - ジオール、3 - (1', 1'-ペンチル) - ベンゼン - 1, 5 - ジオール、3 - (1', 1'-ジメチルペンチル) - ベンゼン - 1, 5 - ジオール、5 - (2-メチル - [1, 3] ジチオラン - 2 - イル) - ベンゼン - 1, 3 - ジオール、5 - (2-フェネチル - [1, 3] ジチオラン - 2 - イル) - ベンゼン - 1, 3 - ジオール及び3, 5 - ジヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル。この方法で使用されたシクロアルケノールは、当該技術分野において公知の方法により、相当する α , β - 不飽和ケトンのLiAlH₄での還元により得た。従って、以下に列挙される化合物は、同じ方式で調製した。

C 5 S - 1 6 - (1, 1-ジメチルペンチル) - 8 a - メチル - 2, 3, 3 a, 8 a - テトラヒドロ - 1 H - 8 - オキサ - シクロペンタ [α] インデン - 4 - オール

C 5 S - 3 6 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 2, 3, 3 a, 8 a - テトラヒドロ - 1 H - 8 - オキサ - シクロペンタ [α] インデン - 4 - オール

C 6 S - 3 3 - (1, 1-ジメチルペンチル) - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - オール

C 6 S - 6 3 - (1, 1-ジメチルペンチル) - 7, 7-ジメチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - オール

C 6 S - 1 2 3 - (1, 1-ジメチルペンチル) - 9 a - メチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - オール

C 6 S - 1 7 3 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 7, 7-ジメチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - オール

C 6 S - 2 1 1 - ヒドロキシ - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 3 - カルボン酸メチルエステル

C 6 S - 3 8 7, 7-ジメチル - 3 - (2-フェネチル - [1, 3] ジチオラン - 2 - イル) - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - オール

C 7 S - 1 2 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサ - ベンゾ [α] アズレン - 4 - オール

C 7 S - 3 2 - (1, 1-ジメチルペンチル) - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサ - ベンゾ [α] アズレン - 4 - オール

C 7 S - 1 4 2 - ペンチル - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサ - ベンゾ [α] アズレン - 4 - オール

C 7 S - 2 0 2 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 4 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサ - ベンゾ [α] アズレン - 5 - カルボン酸メチルエステル

C 7 S - 2 3 / 4 [2 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 4 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサ - ベンゾ [α] アズレン - 5 - イル] - 酢酸メチルエステル

【0133】

スキーム 2 で示された中間工程の存在しない同様の方法により、以下の化合物を直接に得た。

C 5 S - 2 6 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 8 a - メチル - 2, 3, 3 a, 8 a - テトラヒドロ - 1 H - 8 - オキサ - シクロペンタ [α] インデン - 4 - オール

C 5 S - 4 6 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 1, 8 a - ジメチル - 2, 3, 3 a, 8 a - テトラヒドロ - 1 H - 8 - オキサ - シクロペンタ [α] インデン - 4 - オール

C 6 S - 1 9 3 - (1, 1-ジメチルヘプチル) - 8 - イソプロピリデン - 5 a - メチル - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - オール

【0134】

(実施例 2)

方法 B : アルキル化及び環状化

a) 第 1 の方法

スキーム 3

10

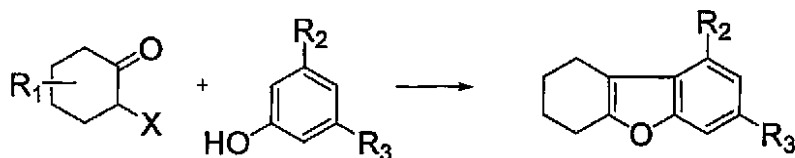
20

30

40

50

【化 19】



化合物 C 6 M-1 の合成：3-（1，1-ジメチルヘプチル）-6，7，8，9-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール

10

化合物 C 6 M-1 は、R₁ が水素であり、X が塩素であり、R₂ がヒドロキシルであり、R₃ が 1，1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム 3 で表される通りに調製した。

【0135】

500 ml の丸底フラスコ中に、150 ml の乾燥アセトン中の、2-クロロシクロヘキサノン（3.5 g、26 mmol）、5-（1，1-ジメチルヘプチル）-レゾルシノール（6.2 g、26 mmol）、無水炭酸カリウム（3.5 g、25 mmol）を添加した。反応混合物を 10 時間還流した。反応の進行を TLC（PE 中の 10% EA）でモニターした。反応が完了したら、混合物を蒸発乾固し、100 ml の酢酸エチルを添加し、続いて 50 ml の 10% HCl を添加した。相分離及び有機溶媒の除去後、粗生成物を単離し、初めにカラムクロマトグラフィー（PE 中の 10% EA）で、次いで、バイオタージクロマトグラフィーでの 2 工程で精製した。精製で、320 mg の純粋化合物 C 6 M-1 を得た。

20

【0136】

異なるレゾルシノールでこの方法を使用して、以下の化合物を調製し、凍結乾燥後に、黄色粉末として 143 mg の化合物 C 6 M-3 を得た。C 6 M-3：3-（1，1-ジメチルペンチル）-6，7，8，9-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール。

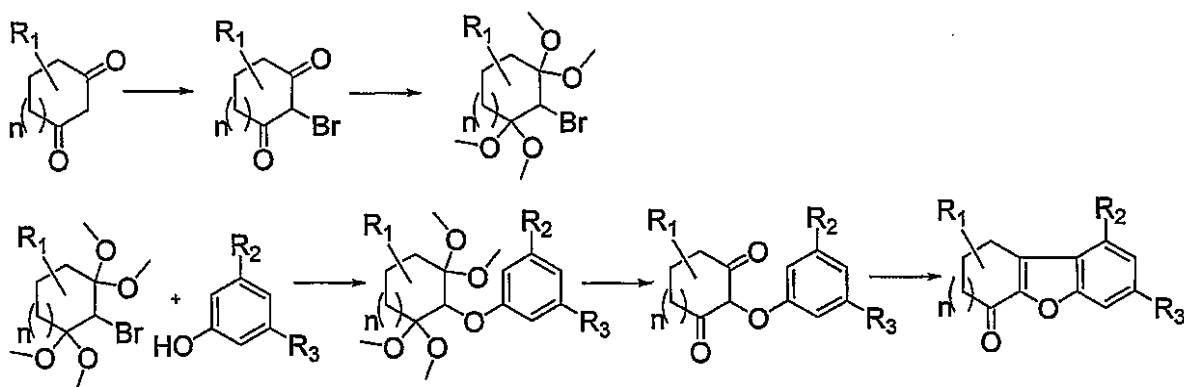
【0137】

b) 第 2 の方法

スキーム 4

30

【化 20】



40

化合物 C 6 M-4 及び C 6 M-5 の合成：それぞれに、7-（1，1-ジメチルヘプチル）-9-メトキシ-1，1-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン及び 9-（1，1-ジメチルヘプチル）-7-メトキシ-1，1-ジメチル-2，3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

化合物 C 6 M-4 及び C 6 M-5 は、シクロヘキサジオン環が、gem-ジメチルで置換され、R₂ がメトキシであり、R₃ が 1，1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム 4 で表される通りに調製した。

50

【0138】

2-ブロモ-4, 4-ジメチル-1, 3-シクロヘキサジオン (1)。-10℃の75 mlのジエチルエーテル中の、4, 4-ジメチル-1, 3-シクロヘキサジオン (2 g、14.3 mmol)の冷却した攪拌懸濁液に、臭素 (732 μL、14.3 mmol)をシリンジでゆっくりと添加した。添加が完了後、溶液を更に30分間攪拌し、続いて水を添加して急冷した。層を分離し、有機層を、水及び炭酸水素ナトリウムの1/2飽和溶液で繰り返し洗浄した。水性層を一緒にし、エーテルで数回更に抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウム (無水Na₂SO₄)で乾燥した。濾過し、次いで減圧下で溶媒を除去し、2.5 gの淡黄色固体 (1)を得、これを更なる精製なしで、次工程で使用した。

10

【0139】

3-ブロモ-2, 2, 4, 4-テトラメトキシ-1, 1-ジメチルシクロヘキササン (2)。無水メタノール中の化合物1 (1.5 g、6.8 mmol)の攪拌溶液に、トリメチルオルトホルメート (5 ml、64 mmol)及び触媒量のp-TsOHを添加した。反応を還流のため加熱し、窒素雰囲気下で一晩中攪拌した。翌日、反応を室温まで冷却し、すべての出発物質の消費をTLC (溶離液: EA)で確認した。溶媒を減圧下で除去し、油性黄色残渣を酢酸エチルに再溶解した。有機溶液を、水、1/2飽和水性炭酸水素ナトリウム、最後にブラインで繰り返し洗浄した。有機画分を乾燥し (無水Na₂SO₄)、デカントし、溶媒を回転蒸発器で除去し、黄色固体として1.6 gの化合物 (2)を得た。

20

【0140】

1-(2, 2, 6, 6-テトラメトキシ-3, 3-ジメチル)-シクロヘキシル-3'-メトキシ-4'-(1'', 1''-ジメチルヘプチル)-フェニルエーテル (3)。10 mlのアセトニトリル (ACN)中の1, 1-ジメチル-1-(3'-ヒドロキシ-5'-メトキシ)-フェニルヘキササン (500 mg、2 mmol)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (1.5 g、3 mmol)を添加した。攪拌溶液を75℃で、0.5時間、N₂雰囲気下で加熱し、この時点で2 (680 mg、2.2 mmol)を添加した。75℃で更に1時間攪拌した後、30 mlのDMFを添加し、反応温度を、更に10時間150℃まで上昇した。室温まで冷却後、大部分の溶媒を回転蒸発器で除去した。油性残渣を酢酸エチルに再溶解し、水及び希HClで繰り返し洗浄した。有機画分を乾燥し (無水Na₂SO₄)、デカントし、溶媒を回転蒸発器で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、820 mgの所望の生成物 (3)を得た。

30

【0141】

2[-3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5-メトキシフェノキシ]-4, 4-ジメチル-シクロヘキササン-1, 3-ジオン (4)。アセトン中のp-TsOHの3当量と3 (780 mg、1.6 mmol)の溶液をRTで24~48時間にわたり攪拌した。反応を、出発物質が消失するまでTLCでモニターした。化合物3の完全な消費後に、アセトンを回転蒸発器で除去し、残渣をエチルエーテルに溶解した。エーテルを水及び飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥した。最終生成物の精製をカラムクロマトグラフィー (溶離液: 80:20 PE:EA→70:30 PE:EA)で行い、400 mgの4を得た。

40

【0142】

C6M-4及びC6M-5。4 mlのポリリン酸中で、化合物4 (235 mg、0.68 mmol)を、95℃で4時間、N₂雰囲気下で攪拌した。反応を室温まで冷却し、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機画分を一緒にし、水で繰り返し洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、デカントして固体を除去し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物は、約50/50の配分の2つの位置異性体を含んでいた。2つの位置異性体をカラムクロマトグラフィー (溶離液: 95:0.5 PE:EA→90:10 PE:EA→80:PE:EA)で分離し、41%の合計収率で、第1画分として式 (I) C6M-4の線状化合物を得、続いて、式 (II) C6M-5の核間化合物を得た。

50

【0143】

異なるシクロヘキサジオン、2-ブromo-5, 5-ジメチル-1, 3-シクロヘキサジオンでこの方法を使用して、C6M-6が式(I)の線状位置異性体であり、C6M-7が式(II)の核間位置異性体である、次の化合物を40%の合計収率で調製した。

C6M-6 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

C6M-7 9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

【0144】

c) 第3の方法

10

化合物C6M-9の合成：7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

化合物C6M-9は、上述の様に調製したC6M-4のメトキシルをヒドロキシルで置換して調製した。

【0145】

0℃に冷却した5mlの乾燥CH₂Cl₂中のC6M-4(60mg、0.28mmol)の攪拌溶液に、BBr₃(162mg、1.11mmol)を、シリンジでゆっくりと添加した。反応溶液を室温までゆっくりと温め、RTで更に16時間攪拌した。反応を、蒸留水、次いで、少量の飽和炭酸水素ナトリウム溶液の注意深い添加により急冷した。急冷した反応を、その色が黄色になるまで攪拌し、続いて、有機層を水性層から分離した。水性層を塩化メチレンで数回抽出し、一緒にした塩化メチレン画分を、飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄した。有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を回転蒸発器で除去して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー(PE中の10%EA)での精製で、45mgの白っぽい固体の純粋化合物C6M-9を得た。

20

【0146】

(実施例3)

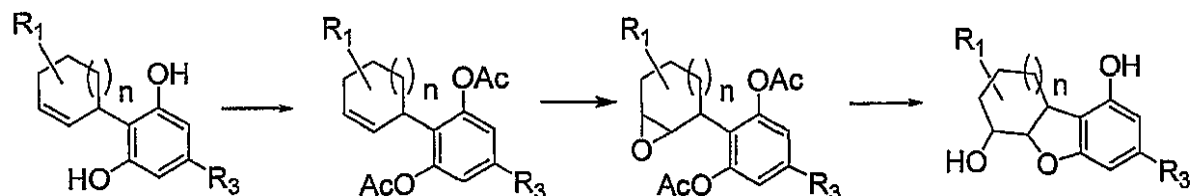
方法C：酸化及び環状化

a) 第1の方法

スキーム5

【化21】

30



化合物C6S-5の合成：3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1, 6-ジオール

40

化合物C6S-5の合成は、nが1で、R₁が水素であり、R₃が1, 1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム5で表される通りである。

【0147】

2-(シクロヘキセ-2-エニル)-5-(1, 1-ジメチルヘプチル)-ベンゼン-1, 3-ジオール(945mg、2.99mmol)及び50mlのDCM中のエチルジイソプロピルアミン(1,012mg、7.84mmol)の混合物に、無水酢酸(765mg、7.5mmol)を滴加し、得られた混合物を、RTで12時間攪拌した。反応の完了により、有機溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。精製された酢酸3-アセトキシ-2-シクロヘキセ-2-エニル-5-(1, 1-ジメチルヘプチル)-フェニルエステルを、74%の収率で得た。

50

【0148】

20 ml のクロロホルム中の、先に得られた酢酸 3-アセトキシ-2-シクロヘキセ-2-エニル-5-(1, 1-ジメチルヘプチル)-フェニルエステルを含む混合物に、30 ml のクロロホルム中の m-クロロ過安息香酸 (900 mg、3.66 mmol) を添加し、得られた混合物を約 1 時間還流し、RT で 3 時間攪拌した。反応混合物を洗浄し、生成物を単離し、カラムクロマトグラフィーで精製した。精製された酢酸 3-アセトキシ-5-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2-(7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-2-イル)-フェニルエステルを、59% の収率で得た。

【0149】

30 ml のメタノール及び 5 ml の水における、先に得られた酢酸 3-アセトキシ-5-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2-(7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-2-イル)-フェニルエステル及び炭酸水素ナトリウム (250 mg、2.97 mmol) を含む混合物を、3 時間還流した。反応の進行を TLC でモニターした。反応混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、ブラインで 1 回洗浄した。分離後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させ、粗油をカラムクロマトグラフィーで精製した。化合物 C6S-5 を、87% の収率で得た。

【0150】

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

C6S-7 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール

C6S-8 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール

C6S-11 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール

C7S-2 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール

C7S-4 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール

C7S-15 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール

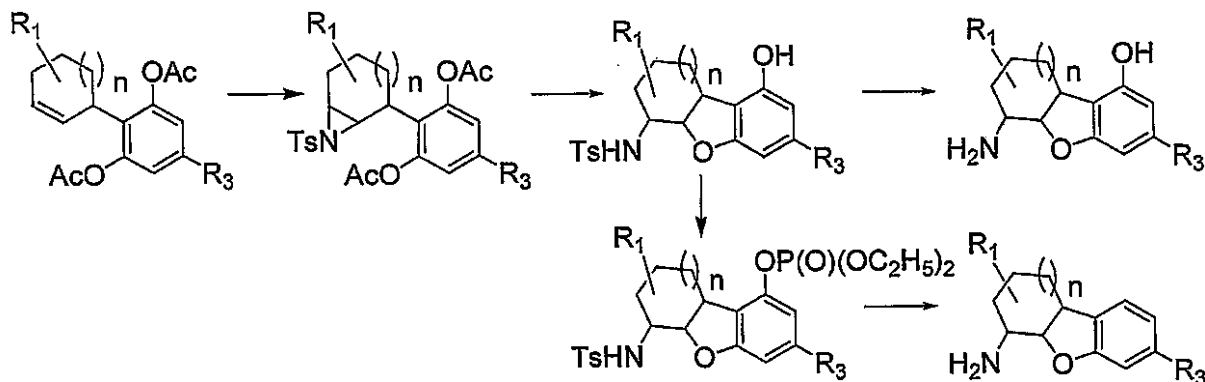
C7S-21 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4, 9-ジヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸

【0151】

b) 第 2 の方法

スキーム 6

【化 2 2】



10

20

30

40

50

化合物 C 7 S - 3 2 及び C 7 S - 3 3 の合成：それぞれに、9 - アミノ - 2 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサベンゾ [α] アズレン - 4 - オール及び 9 - アミノ - 2 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - デソキシーベンゾ [α] アズレン - 4 - オール

化合物 C 7 S - 3 2 及び C 7 S - 3 3 の合成は、n が 1 であり、R₁ が水素であり、R₃ が 1, 1 - ジメチルヘプチルである場合のスキーム 6 で表される通りであり、C 7 S - 3 2 の最終合成工程はスキームの上のラインで示され、C 7 S - 3 3 の最終合成工程はスキームの下の部分で表される。

【0152】

50 ml のアセトニトリル中の 3, 5 - ジアセトキシ - 2 - (シクロヘプト - 2 - エニル) - 5 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) ベンゼン (1) (1, 021 mg、2.48 mmol) の混合物に、クロラミン - T (1, 021 mg、3.63 mmol) 及びベンジルトリエチルアンモニウムトリブロマイド (480 mg、1.23 mmol) を添加し、得られた混合物を 48 時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。白色固体を濾過し、有機溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (PE 中の 30% EA) で精製した。(2) の収率は 85%。

【0153】

20 ml のメタノール中の (2) の混合物に、3 ml の水における水酸化ナトリウム (400 mg、10 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 3 時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、反応混合物を、1 N HCl 溶液で 2 度、次いでブラインで洗浄した。相分離及び有機相の蒸発後に、生成物を単離し、カラムクロマトグラフィー (PE 中の 30% EA) で精製した。(3) の収率は 69%。

【0154】

50 ml の THF 中の (3) の溶液をアセトンドライアイスで冷却し (-70℃)、アンモニウムを 2 時間凝縮した。リチウム金属を、青色が消失するまで滴加した。混合物を低温で 2 時間攪拌し、次いで、RT まで加熱した。塩化アンモニウムの溶液を添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させ、粗油を、カラムクロマトグラフィー (PE 中の 30% THF) で精製した。化合物 C 7 S - 3 2 を、69% の収率で得た。

【0155】

化合物 C 7 S - 3 3 を、次の通り、更に反応した化合物 (3) まで同様に調製した。30 ml の THF 中のカリウム t - ブトキシド (224 mg、2.0 mmol) の溶液に、20 ml の THF 中の化合物 (3) (498 mg、1 mmol) を滴加し、30 分後に、ジエチルクロロホスフェート (190 mg、1.1 mmol) を添加した。得られた混合物を一晩中攪拌した。水、次いでジエチルエーテルを添加し、反応混合物を、1 N HCl 溶液で 2 度、次いでブラインで洗浄した。相分離及び有機相の蒸発後に、生成物を単離し、溶離液として石油エーテル中の 30% 酢酸エチルのカラムクロマトグラフィーで精製した。(4) の収率は 82%。化合物 (4) を、前述の様に、-70℃で、液体アンモニウム中でリチウム金属で更に脱保護した。化合物 C 7 S - 3 3 を、69% の収率で得た。

【0156】

(実施例 4)

方法 D：フェノール系ヒドロキシルのアルキル化

実施例 1～3 で説明した方法はベンゾフラン誘導体の調製に関するものであるが、以下の方法は、一般的に、その様な化合物について行われた種々の化学的変性に関するものである。

【0157】

a) 第 1 の方法

スキーム 7

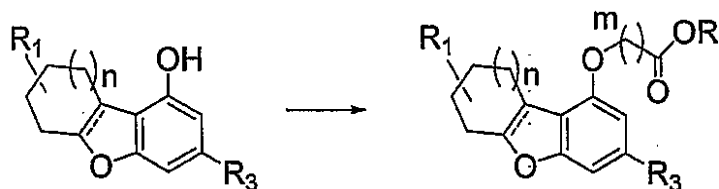
10

20

30

40

【化 2 3】



化合物 C 6 S-9 の合成：[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸 10

化合物 C 6 S-9 の合成は、実施例 1 で説明された様に調製された化合物 C 6 S-3 のエーテル化を基にする。C 6 S-9 は、n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、m が 1 であり、R₁ 及び R が水素原子であり、R₃ が 1, 1-ジメチルペンチルである場合のスキーム 7 で一般的に表される様に調製した。

【0158】

化合物 C 6 S-3 (0.04 g、0.138 mmol) を、固体 Cs₂CO₃ (0.1 g、0.31 mmol) を含む 10 ml の ACN に溶解し、2 時間攪拌しながら還流した。次いで、プロモ酢酸エチル (0.25 ml、1.49 mmol) を反応混合物に滴加し、次いで、N₂ 雰囲気下で 3 時間、還流で攪拌した。酢酸エチル (30 ml) を混合物に 20 添加し、これをブラインで 2 度、水で 1 度洗浄した。有機層を Na₂SO₄ (無水) で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて、97 mg の粗 [3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸エチルエステルを得た。

【0159】

先の工程で得た粗物質を、15 ml のメタノールに溶解した。次いで、水 (5 ml) 及び K₂CO₃ (0.5 g) を添加した。反応混合物を RT で 24 時間攪拌した。HCl (1 N) を混濁するまで添加した。EA での抽出 (×2) 後に、一緒にした有機層を水で洗浄した (×2)。Na₂SO₄ で乾燥した後で、溶媒を蒸発させ、41 mg の純粋な C 6 S-9 を得た。 30

【0160】

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

C 6 S-18 [3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸

C 6 S-36 [3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸

C 7 S-8 [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-酢酸

C 7 S-10 [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-酢酸 40

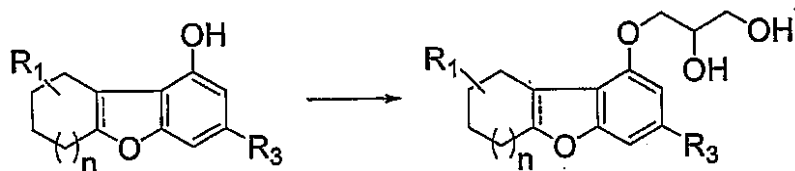
C 7 S-16 4-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-酪酸

【0161】

b) 第 2 の方法

スキーム 8

【化 2 4】



化合物 C 6 S - 1 0 の合成：3 - [3 - (1 , 1 - ジメチルペンチル) - 5 a , 6 , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - イルオキシ] - プロパン - 1 , 2 - ジオール

化合物 C 6 S - 1 0 の合成は、実施例 1 で説明された様に調製された化合物 C 6 S - 3 のエーテル化を基にする。C 6 S - 1 0 は、n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₃ が 1 , 1 - ジメチルペンチルである場合のスキーム 8 で一般的に表される様に調製した。

【 0 1 6 2 】

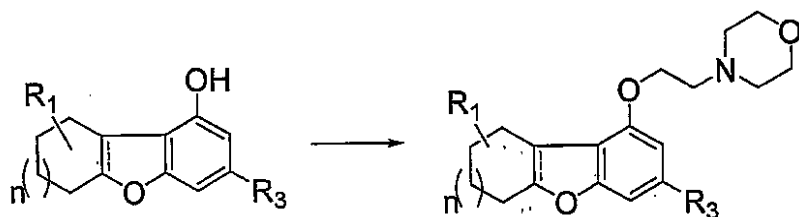
3 0 m l の T H F 中の、化合物 C 6 S - 3 (3 0 6 m g 、 1 . 0 6 m m o l) 、グリシドール (3 5 5 m g 、 4 . 7 9 m m o l) 及び T E A (1 3 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l) の混合物を、R T で 2 日間還流した。反応の進行を T L C (P E 中の 3 5 % E A) でモニターした。完結後、反応混合物を濾過し、溶媒を真空で蒸発させた。粗油を、カラムクロマトグラフィー (P E 中の 3 0 % E A) で精製した。化合物 C 6 S - 1 0 を、6 2 % の収率で得た。

【 0 1 6 3 】

c) 第 3 の方法

スキーム 9

【化 2 5】



化合物 C 7 S - 7 の合成：4 - { 2 - [2 - (1 , 1 - ジメチルヘプチル) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサーベンゾ [α] アズレン - 4 - イルオキシ] - エチル } - モルホリン

化合物 C 7 S - 7 の合成は、実施例 1 で説明された様に調製された化合物 C 7 S - 1 のエーテル化を基にする。C 7 S - 7 は、n が 2 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₃ が 1 , 1 - ジメチルヘプチルである場合のスキーム 9 で一般的に表される様に調製した。

【 0 1 6 4 】

C 7 S - 1 を、固体 C s₂ C O₃ を含む A C N に溶解し、2 時間攪拌しながら還流した。次いで、4 - (2 - クロロ - エチル) - モルホリン塩酸塩を反応混合物に一度に添加し、N₂ 雰囲気下で更に 3 時間還流で攪拌した。反応の進行を T L C でモニターした。酢酸エチル (3 0 m l) を混合物に添加し、これをブラインで 3 度洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ (無水) で乾燥し、シリカ床 (溶離液 : E t O A c) を介して濾過し、減圧下で蒸発させて、1 5 5 m g の綺麗な C 7 S - 7 を得、これを更なる精製なしで使用した。

【 0 1 6 5 】

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

C 6 S-13 4- {2- [3- (1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-エチル}-モルホリン
 C 7 S-18 2- (1, 1-ジメチルヘプチル)-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ [α] アズレン-9-オール

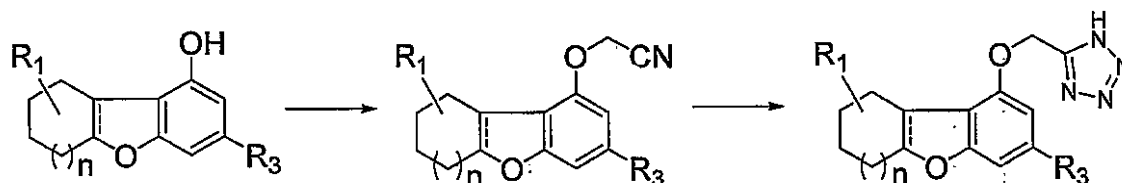
【0166】

d) 第4の方法

スキーム10

【化26】

10



化合物 C 6 S-22 の合成：5- [3- (1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシメチル]-1H-テトラゾール

20

C 6 S-22 は、n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₃ が 1, 1-ジメチルペンチルである場合のスキーム 10 で一般的に表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 1 で説明された様に調製された C 6 S-3 である。

【0167】

C 6 S-3 (0.23 g) を、固体 C s₂ C O₃ (0.5 g) を含む A C N (50 ml) に溶解し、2 時間攪拌しながら還流した。次いで、クロロアセトニトリル (0.5 ml) を反応混合物に添加し、一晩中還流の下で攪拌した。エチルエーテルを混合物に添加し、これを H C l (1 N) で、及びブラインで 3 度洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ (無水) で乾燥し、濾過し、蒸発させて、フラッシュクロマトグラフィー (P E 中の 7 % E A) 後に 0.181 g のニトリル誘導体を得た。

30

【0168】

上記で得たニトリル誘導体 (0.15 g)、N a N₃ (0.059 g) 及び Z n B r₂ (0.052 g) をイソプロパノール (I P A) (5 ml) 及び水 (2 ml) に溶解した。反応混合物を一晩中還流で攪拌した。酢酸エチル及び H C l 1 N を添加し、固体が存在しなくなるまで攪拌を続けた。有機層を単離し、水相を E t O A c で 2 度抽出した。一緒にした有機層を N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。165 mg の C 6 S-22 を得た。

【0169】

40

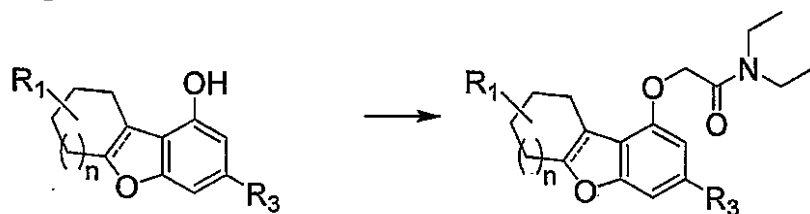
同様の方法により、異なる出発物質を使用して、C 7 S-19：2- (1, 1-ジメチルヘプチル)-4- (2H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ [α] アズレン-9-オールを、47.7% の収率で調製した。

【0170】

e) 第5の方法

スキーム11

【化 27】



化合物 C7S-17 の合成：2-[2-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4-イルオキシ]-N,N-ジエチルアセトアミド

C7S-17 は、n が 2 であり、C1 と C2 の間に単結合が存在し、R₁ がヒドロキシルであり、R₃ が 1,1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム 11 で一般的に表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 3 の第 1 の方法で説明された様に調製された C7S-2 である。

【0171】

THF (乾燥、3 ml) 中の t-BuOK (31 mg、0.27 mmol) の溶液を、THF (乾燥、2 ml) 中の C7S-2 (70 mg、0.2 mmol) の溶液に滴加した。得られた混合物を RT で 1 時間攪拌した。プロモアセチルジエチルアミド (44 mg、0.22 mmol) を添加し、反応混合物を RT で一晩中攪拌した。反応の進行を TLC (PE 中の 25% EA) でモニターした。酢酸エチルを添加し、混合物を 1N HCl 溶液で 2 度、次いでブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、カラムクロマトグラフィー (PE 中の 25% EA) で精製した。C7S-17 を、79% の収率で得た。

【0172】

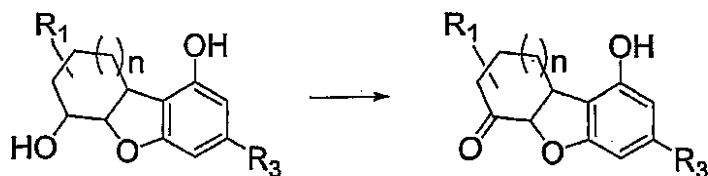
(実施例 5)

方法 E：酸化及びオキシム化

a) 第 1 の方法

スキーム 12

【化 28】



化合物 C7S-5 の合成：2-(1,1-ジメチルペンチル)-4-ヒドロキシ-4b,5,6,7,8,9a-ヘキサヒドロ-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-9-オン

化合物 C7S-5 の合成は、実施例 3 の第 1 の方法で説明された様に調製された C7S-4 のヒドロキシルのカルボニルへの酸化を基にする。C7S-5 は、n が 2 であり、R₁ が水素であり、R₃ が 1,1-ジメチルペンチルである場合のスキーム 12 で一般的に表される様に調製した。

【0173】

10 ml 中のピリジン中の C7S-4 (69 mg、0.21 mmol) の混合物に、ピリジニウムジクロメート (102 mg、0.27 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 12 時間攪拌した。反応の進行を TLC でモニターした。次いで有機溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物を、カラムクロマトグラフィーで精製した。化合物 C7S-5 を、

65%の収率で得た。

【0174】

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

C6S-25 2-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸メチルエステル

C6S-26 7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

C7S-6 2-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4b,5,6,7,8,9a-ヘキサヒドロ-10-オキサベンゾ[α]アズレン-9-オン

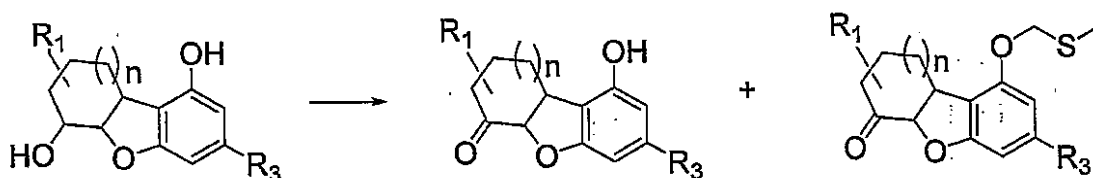
10

【0175】

b) 第2の方法

スキーム13

【化29】



20

化合物C6S-28及びC6S-29の合成：7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-メチルスルファニルメトキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン。7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

C6S-28及びC6S-29は、nが1であり、R₁が水素であり、R₃が1,1-ジメチルペンチルである場合のスキーム13で一般的に表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例3の第1の方法で説明された様に調製されたC6S-11である。

【0176】

DCM(50ml)中のC6S-11(4,009mg、13.16mmol)及びDMSO(8ml)の溶液を、N₂下で攪拌しながら冷却(-50℃)した。塩化オキサリル(2,862mg、22.35mmol)を滴加し、得られた混合物を1時間攪拌した。トリエチルアミン(10ml)を添加し、混合物をRTで一晩中攪拌した。混合物を1N HCl及びブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで有機相を乾燥後、溶媒を減圧下で除去し、得られた粗油(3,410mg)を、カラムクロマトグラフィー(PE中の25%EA)で精製した。2つの画分が得られた。単離した化合物をMS及び¹H-NRで特徴付けた。C6S-28は、収率29%で第一画分として得られ、C6S-29は、収率26%で第二画分として得られた。

30

【0177】

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

40

C6S-32 7-(1,1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2,3,4a,9a-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

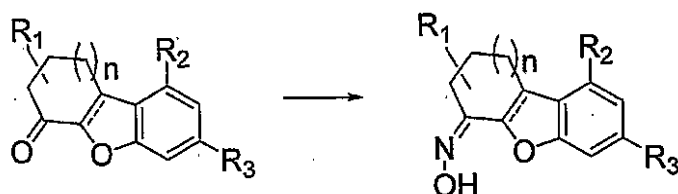
C6S-33 7-(1,1-ジメチルペンチル)-3,3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2,3,4a,9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン

【0178】

c) 第3の方法

スキーム14

【化 30】



10

化合物 C 6 S-27 の合成：7-（1，1-ジメチルヘプチル）-9-ヒドロキシ-2，3，4a，9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム

C 6 S-27 は、n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₂ がヒドロキシルであり、R₃ が 1，1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム 14 で一般的に表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 5 の第 1 の方法で説明された様に調製された C 6 S-26 である。

【0179】

エタノール（10 ml）中の、C 6 S-26（50 mg、0.15 mmol）、ヒドロキシアミン塩酸塩（160 mg、2.3 mmol）及び酢酸ナトリウム（252 mg、3.07 mmol）の混合物を、一晚中還流した。酢酸エチルを添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。乾燥し、溶媒を蒸発させた後、粗油をカラムクロマトグラフィー（P E 中の 25% E A）で精製した。C 6 S-27 を 85% の収率で得た。

20

【0180】

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

C 6 S-30 7-（1，1-ジメチルペンチル）-9-メチルスルファニルメトキシ-2，3，4a，9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム

C 6 S-31 7-（1，1-ジメチルペンチル）-9-ヒドロキシ-2，3，4a，9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム

C 6 S-34 7-（1，1-ジメチルペンチル）-9-ヒドロキシ-3，3-ジメチル-2，3，4a，9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム

30

C 6 S-35 7-（1，1-ジメチルペンチル）-3，3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2，3，4a，9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム

C 7 S-25 2-（1，1-ジメチルヘプチル）-4-ヒドロキシ-4b，5，6，7，8，9a-ヘキサヒドロ-10-オキサベンゾ[α]アズレン-9-オンオキシム

【0181】

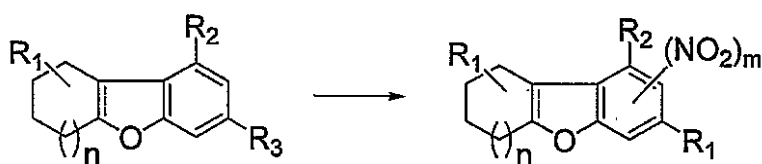
（実施例 6）

方法 F：ニトロ化

スキーム 15

【化 31】

40



化合物 C 6 S N-1、C 6 S N-2、及び C 6 S N-3 の合成：それぞれに、3-（1

50

, 1-ジメチルペンチル)-2, 4-ジニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール、3-(1, 1-ジメチルペンチル)-2-ニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール及び3-(1, 1-ジメチルペンチル)-4-ニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール

C6SN-1の合成は、nが1であり、C1とC2の間に単結合が存在し、R₁が水素であり、R₂がヒドロキシルであり、R₃が1, 1-ジメチルペンチルであり、ベンゼン環が2位置及び4位置の両方でニトロ基で置換されており、ヒドロキシル基が1位置に存在する場合のスキーム15で表される通りである。C6SN-2は、2位置でニトロ基で1置換されるのに対して、C6SN-3は、4位置でニトロ基で1置換される。すべて3つの化合物は以下の同じ合成方法で基本的に調製され分離された。出発のベンゾフランは、実施例1で説明された様に調製されたC6S-3である。

10

【0182】

2mlのHNO₃中の、250mgのC6S-3の懸濁液を還流のために加熱した。加熱懸濁液に、500μlの無水酢酸及び100μlの酢酸を添加した。15分後に、反応を、水の添加で急冷した。暗赤色溶液をEAで数回抽出し、一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、黄色油として300mgの化合物C6SN-1を得た。

【0183】

0℃に冷却した500μlの無水酢酸中の、250mgのC6S-3の攪拌溶液に、100μlの酢酸に溶解した硝酸の35μlを添加した。反応をゆっくりと温め、室温で18時間攪拌した。水を添加して急冷した後、反応溶液を酢酸エチルで数回抽出し、一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除去した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE中の10%EA)で精製し、4つの画分を得た。第二及び第三画分は、それぞれに、75mgのC6SN-2及び123mgのC6SN-3を与えた。

20

【0184】

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

C7SN-1 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-3-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール

30

C7SN-2 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール

【0185】

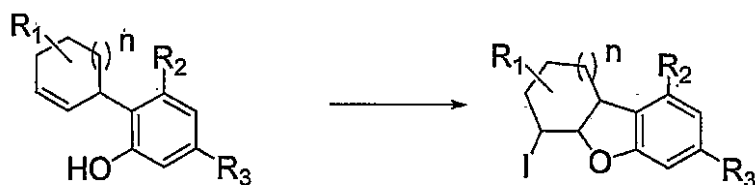
(実施例7)

方法G：ヨード環状化及び脱ヨウ化水素

スキーム16

【化32】

40



化合物C7S-26の合成：2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4-オール

C7S-26は、nが2であり、R₁が水素であり、R₂がヒドロキシルであり、R₃

50

が1, 1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム16で一般的に表される様に調製した。

【0186】

100mlのACN中のヨウ素(610mg、2.4mmol)の溶液を、50mlのACN中の、2-シクロヘプト-2-エニル-3-(1', 1'-ジメチルヘプチル)-ベンゼン-1, 5-ジオール(533mg、1.61mmol)及び炭酸ナトリウム(2, 820mg、26.6mmol)の混合物に滴加した。混合物をRTで一晩中攪拌した。酢酸エチルを添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。乾燥し、溶媒を蒸発させた後、粗油をカラムクロマトグラフィー(PE中の10%EA)で精製した。C7S-26を71%の収率で得た。

10

【0187】

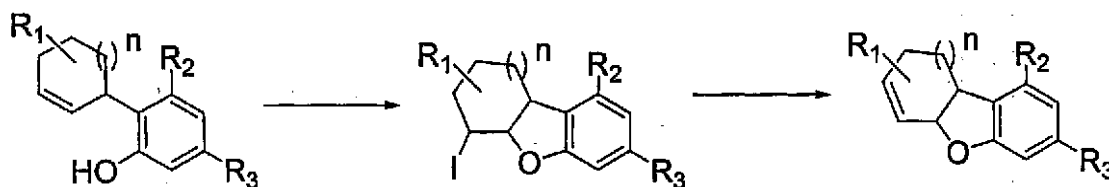
同様に、nが1であり、R₃が1, 1-ジメチルヘプチル又は1, 1-ジメチルペンチル、即ち、3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール及び3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オールである場合の2つの化合物を調製した。これらを、化合物C6S-2に対して以下で説明される様に、そしてnが1であり、R₁が水素であり、R₂がヒドロキシルであり、R₃が1, 1-ジメチルペンチルである場合のスキーム17で一般的に表される様に直接に脱ヨウ化水素した。

【0188】

スキーム17

20

【化33】



化合物C6S-2の合成：3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 8, 9, 9a-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール

30

10mlの乾燥DMF中の、3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール(77mg、0.17mmol)及び酢酸ナトリウム(150mg、1.82mmol)の混合物を、加熱条件下(80~85℃)で、約12時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で2度、次いでブラインで洗浄した。有機相の相分離及び蒸発後、生成物を単離し、カラムクロマトグラフィーで精製した。化合物C6S-2を86%の収率で得た。

【0189】

同様の方法を使用して、化合物C6S-4を79%の収率で調製した。また、86%の収率で、2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 9a-テトラヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オールを調製した。

40

【0190】

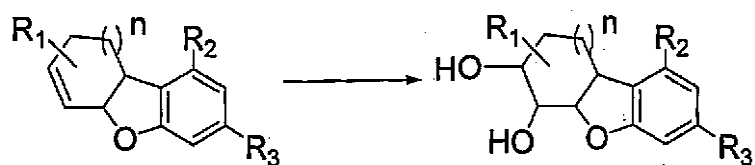
シクロアルケン結合環を有するその様な化合物は、化合物C7S-11に対して以下で説明される様なジオール誘導体を与えるために、そしてnが2であり、R₁が水素であり、R₂がヒドロキシルであり、R₃が1, 1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム18で一般的に表される様に更に反応することができる。

【0191】

スキーム18

50

【化 3 4】



化合物 C 7 S-11 の合成：2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4,8,9-トリオール

2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,9a-テトラヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4-オール(104mg、0.31mmol)をアセトンに溶解し、溶液を氷で冷却した。四酸化オスミウムの溶液を、N₂下で一度に添加し、混合物を一晩中攪拌した。水を添加し、混合物を亜硫酸水素ナトリウムで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで2度洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去後、粗油をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の15%IPA)で精製した。化合物 C 7 S-11 を31%の収率で得た。

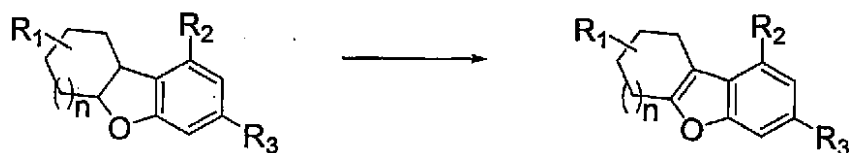
【0192】

(実施例8)

方法H：酸化

スキーム19

【化 3 5】



化合物 C 6 M-10 の合成：3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,7-ジメチル-6,7,9,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール

C 6 M-10 は、n が1であり、R₁ がgem-ジメチルであり、R₂ がOHであり、R₃ が1,1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム19で一般的に表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例1で説明された様に調製されたC 6 S-17である。

【0193】

ジクロロエタン(25ml)中の、C 6 S-17(144mg、0.42mmol)及び2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノンの溶液を、2.5時間、80℃に加熱した。別の2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノンの0.5当量(50mg、0.22mmol)を反応に添加し、反応を更に1時間、80℃で攪拌した。反応溶液をセライト(celite)で濾過した。1,2-ジクロロエタンを真空下で除去し、残渣を塩化メチレンに再溶解した。溶液を再濾過して任意の未溶解物質を除去した。粗物質をカラムクロマトグラフィーで精製し、12%の収率で純粋なC 6 M-10を得た。

【0194】

(実施例9)

方法J：ジチアン脱保護

スキーム20

10

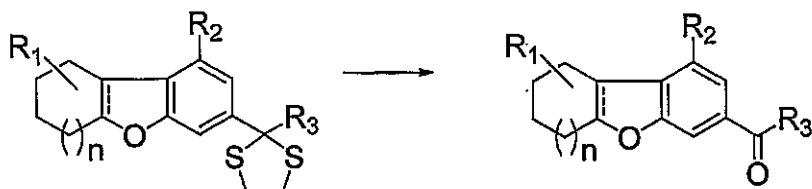
20

30

40

50

【化 3 6】



化合物 C 6 S - 2 0 の合成：1 - (1 - ヒドロキシ - 5 a , 6 , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 3 - イル) - エタノン

10

C 6 S - 2 0 は、n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₂ がヒドロキシルであり、R₃ がメチルである場合のスキーム 2 0 で一般的に表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 1 で説明された様に調製された C 6 S - 1 2 である。

【0195】

水 (3 ml) 中の A g N O₃ (0.82 g、4.83 mmol) の溶液を、RT で、エタノール (20 ml) 中の C 6 S - 1 2 (0.5 g、1.62 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を RT で一晩中攪拌した。濾過後、溶液を E t O A c で希釈し、ブラインで洗浄し (× 2)、乾燥した (無水 N a₂ S O₄)。溶媒の蒸発で 315 mg の粗物質を得、これを A C N から再結晶化して、162 mg の綺麗な C 6 S - 2 0 を得た。

20

【0196】

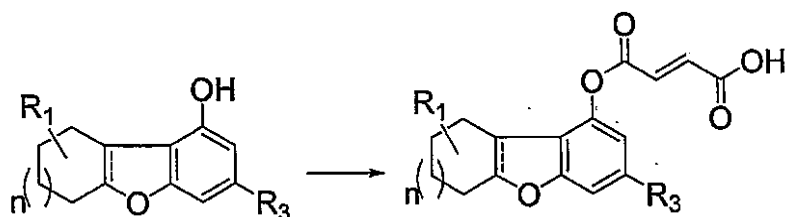
(実施例 10)

方法 K : アシル化

a) 第 1 の方法

スキーム 2 1

【化 3 7】



30

化合物 C 6 M - 2 の合成：ブト - 2 - エン二酸モノ - [3 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - イル] エステル

化合物 C 6 M - 2 は、n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₃ が 1, 1 - ジメチルヘプチルである場合のスキーム 2 1 で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 2 の第 1 の方法で説明された様に調製された C 6 M - 1 である。

40

【0197】

N₂ 雰囲気下で、-40℃の10 ml の無水 T H F 中の C 6 M - 1 (0.3 g、0.96 mmol) の攪拌溶液に、シリンジで、フマル酸クロライド (0.13 ml、1.5 mmol) を滴加し、直ちに、トリエチルアミン (0.160 ml、1.5 mmol) を添加した。添加完了後、反応を冷水浴から取り除き、室温まで温め、次いで更に1時間攪拌した。反応を、水を添加して急冷し、次いでジエチルエーテルで抽出した。一緒にした有機画分を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、530 mg の粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィーでの精製で、76%の収率で純粋な C 6 M - 2 を得た。

【0198】

50

同様の方法により、異なる出発物質を使用して、次の化合物を得た。

C 5 S-5 ブト-2-エン二酸モノ-〔6-(1,1-ジメチルヘプチル)-1,8a-ジメチル-2,3,3a,8aテトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ〔 α 〕インデン-4-イル〕エステル

C 6 S-14 ブト-2-エン二酸モノ-〔3-(1,1-ジメチルペンチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル〕エステル

C 6 S-37 ブト-2-エン二酸モノ-〔3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,7-ジメチル-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル〕エステル

C 6 S-40 ブト-2-エン二酸モノ-〔7,7-ジメチル-3-(2-フェネチル-〔1,3〕ジチオラン-2-イル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル〕エステル

C 6 M-8 ブト-2-エン二酸モノ-〔3-(1,1-ジメチルペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル〕エステル

C 7 S-9 ブト-2-エン二酸モノ-〔2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ〔 α 〕アズレン-4-イル〕エステル

C 7 S-12 ブト-2-エン二酸モノ-〔9-(3-カルボキシアクリロイルオキシ)-2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ〔 α 〕アズレン-4-イル〕エステル

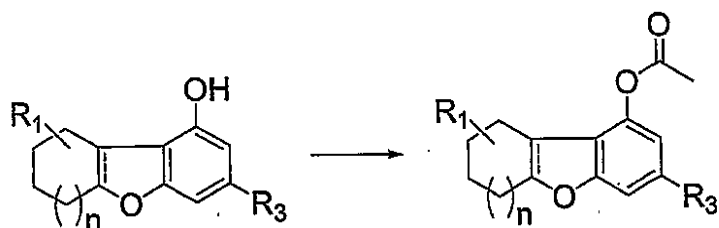
C 7 S-28 ブト-2-エン二酸モノ-〔2-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ〔 α 〕アズレン-4-イル〕エステル

【0199】

b) 第2の方法

スキーム22

【化38】



化合物C 6 S-15の合成：酢酸3-(1,1-ジメチルペンチル)-5a,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル

化合物C 6 S-15は、nが1であり、C 1とC 2の間に単結合が存在し、R₁が水素であり、R₃が1,1-ジメチルペンチルである場合のスキーム22で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例1で説明された様に調製されたC 6 S-3である。

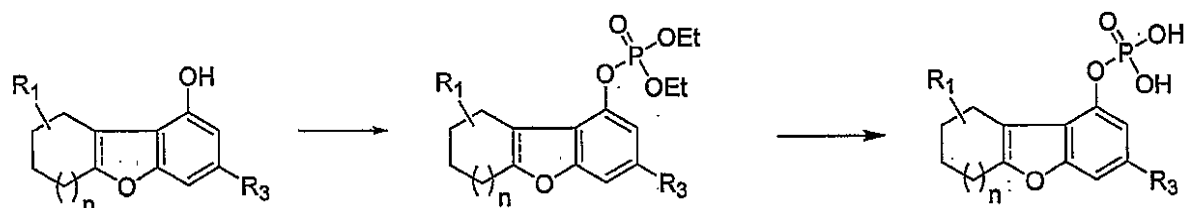
【0200】

3 mlのピリジン中のC 6 S-3 (0.15 g) 及び無水酢酸 (3 ml) の混合物を、N₂下で、RTで4時間攪拌した。次いで、反応混合物を砕いた氷上に注ぎ、Et₂Oで抽出した (3×60 ml)。一緒にした有機層を1N HCl (5×30 ml)、水 (3×30 ml) 及びブライン (2×30 ml) で洗浄した。MgSO₄ (無水) で乾燥後、エーテル溶液を濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、0.152 gの綺麗な固体C 6 S-15を得た。

【0201】

c) 第3の方法

スキーム 23
【化39】



10

化合物 C6S-16 の合成：リン酸モノー〔3-（1，1-ジメチルペンチル）-5a，6，7，8，9，9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル〕エステル

化合物 C6S-16 は、n が 1 であり、C1 と C2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₃ が 1，1-ジメチルペンチルである場合のスキーム 23 で表される様に調製した。

【0202】

ジエチルリン酸モノー〔3-（1，1-ジメチルペンチル）-5a，6，7，8，9，9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル〕エステル（1）。乾燥 THF（15 ml）中の C6S-3（0.76 mmol）の攪拌溶液に、カリウム t-ブトキシド（1 mmol）を添加した。RT で、N₂ 下で 15 分間攪拌後、クロロリン酸ジエチルエステルを添加し、反応を RT で 18 時間攪拌した。THF の除去後、残渣を EtOAc に再溶解し、水（×2）及びブライン（×2）で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去して、374 mg の粗リン酸エステル（1）を得た。

20

【0203】

乾燥塩化メチレン（4 Å モレキュラーシーブ）（10 ml）に溶解した先に調製したリン酸エステル 1（0.76 mmol）の溶液に、ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミド（7.6 mmol）を添加し、反応を、RT で、N₂ 下で 20 分間攪拌した。反応溶液を、氷水浴中で 0℃ に冷却し、冷却した溶液にトリメチルシリルヨード（6.1 mmol）を導入した。反応を 0℃ で 1 時間攪拌し、その後浴を取り除き、反応を RT で攪拌した。更に 2 時間攪拌した後、上澄み溶媒を除去し、残渣を、10：5：3 の A 30

30

CN：H₂O：トリフルオロ酢酸の混合物（18 ml）に溶解した。1 時間後、溶媒を除去し、褐色残渣を凍結乾燥して、褐色粉末として 165 mg の C6S-16 を得た。

【0204】

同様の方法により、C7S-13、リン酸モノー〔2-（1，1-ジメチルヘプチル）-9-ヒドロキシ-5，6，7，8，9，9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ〔α〕アズレン-4-イル〕エステルを調製した。

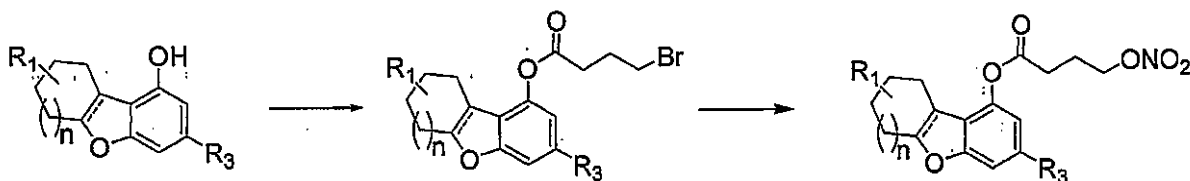
【0205】

d) 第 4 の方法

スキーム 24

【化40】

40



化合物 C6S-24 の合成：4-ニトロオキシ-酪酸 3-（1，1-ジメチルペンチル）-5a，6，7，8，9，9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル

化合物 C6S-24 は、n が 1 であり、C1 と C2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素

50

であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルペンチルである場合のスキーム 24 で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 1 で説明された様に調製された C 6 S-3 である。

【0206】

C 6 S-3 (0.11 g) を、TEA (0.1 ml) を含む乾燥 THF (10 ml) に溶解した。次いで、4-ブロモ塩化ブチリル (THF 1 ml 中の 0.15 ml) を混合物に滴加し、 N_2 下で、RT で 3~4 時間攪拌した。酢酸エチル (100 ml) 及び水を混合物に添加し、 $NaHCO_3$ 、ブライン及び水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 (無水) で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、320 mg の粗 4-ブロモ酪酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イルエステルを得、これを更なる精製なしで使用した。この粗物質を、10 ml の CH_3CN (乾燥) に溶解し、硝酸銀 (0.2 g) を添加した。反応混合物を RT で 4 時間還流した。反応の進行を TLC 及び HPLC で行った。硝酸銀 (0.2 g) の更なる部分を添加し、混合物を更に一晚中還流した。反応完結後、活性炭を添加し、混合物をシリカ床で濾過した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、EtOAc で希釈し、混合物を水及びブライン ($\times 2$) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させて、205 mg の粗物質を得た。C 6 S-24 (収量: 63 mg) を、バイオタージクロマトグラフィー (PE 中の 5% EA) で精製した。

10

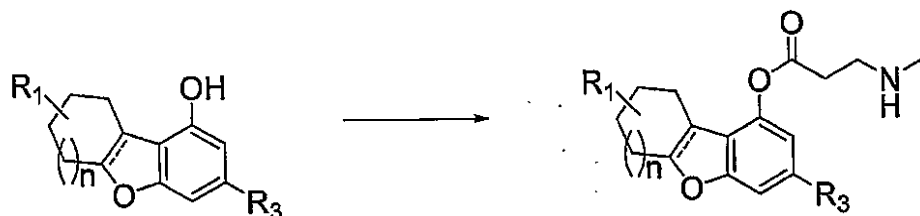
【0207】

e) 第 5 の方法

スキーム 25

20

【化 41】



化合物 C 6 S-39 の合成: 3-メチルアミノプロピオン酸 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロジベンゾフラン-1-イルエステル

30

化合物 C 6 S-39 は、 n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、 R_1 が gem-ジメチルであり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである場合のスキーム 25 で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 1 で説明された様に調製された C 6 S-17 である。

【0208】

3-ピペリジン-1-イルプロピオン酸 (0.1 g) を、乾燥 $SOCl_2$ (0.5 ml) に溶解し、反応混合物を RT で、 N_2 雰囲気下で 18 時間攪拌した。未反応 $SOCl_2$ を注意深く蒸発させた。次いで、乾燥 THF (5 ml) 中の C 6 S-17 (100 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (120 mg) の溶液を混合物に添加し、RT で 24 時間攪拌を続けた。酢酸エチル (100 ml) 及び水を混合物に添加し、 $NaHCO_3$ 、ブライン及び水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 (無水) で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。化合物を、中圧フラッシュクロマトグラフィー Combiflash (登録商標) (溶離液: 100% PE~100% ジエチルエーテルの 20 分直線勾配) を使用して精製し、22 mg の C 6 S-39 を得た。

40

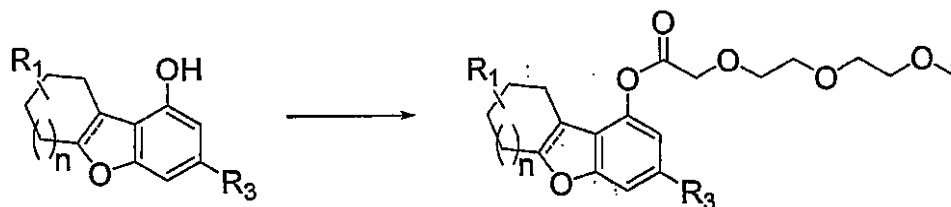
【0209】

f) 第 6 の方法

スキーム 26

50

【化 4 2】



化合物 C 7 S - 2 7 の合成：[2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] 酢酸 2 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 9 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサベンゾ [α] アズレン - 4 - イルエステル

10

化合物 C 7 S - 2 7 は、n が 2 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ がヒドロキシルであり、R₃ が 1, 1 - ジメチルヘプチルである場合のスキーム 2 6 で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 3 の第 1 の方法で説明された様に調製された C 7 S - 2 である。

【0 2 1 0】

C 7 S - 2 (0. 1 5 g) を、N, N - ジメチルアミノピリジン (DMA P) (2 0 m g) 及び [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] 酢酸 (5 3 m g) を含む乾燥 D C M (3 0 m l) 中に溶解し、反応混合物を R T で、N₂ 雰囲気下で攪拌してすべてのものを溶解した。次いで、D C M (5 m l) 中の 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C, 1 6 7 m g) の溶液を混合物に添加し、R T で 2 4 時間攪拌を続けた。酢酸エチル (1 0 0 m l) 及び水を混合物に添加し、N a H C O₃、ブライン及び水で洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ (無水) で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。化合物を、先に説明した C o m b i F l a s h クロマトグラフィーにより精製し、1 0 m g の C 7 S - 2 7 を得た。

20

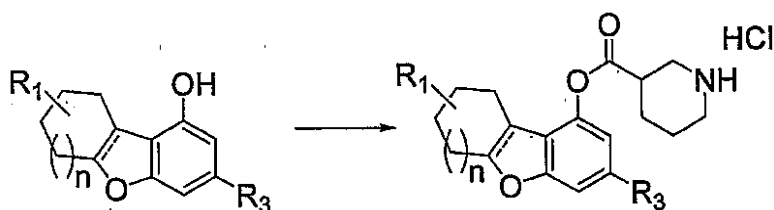
【0 2 1 1】

g) 第 7 の方法

スキーム 2 7

【化 4 3】

30



化合物 C 6 S - 2 3 の合成：ピペリジン - 3 - カルボン酸 3 - (1, 1 - ジメチルペンチル) - 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - ジベンゾフラン - 1 - イルエステル

40

化合物 C 6 S - 2 3 は、n が 1 であり、C 1 と C 2 の間に単結合が存在し、R₁ が水素であり、R₃ が 1, 1 - ジメチルペンチルである場合のスキーム 2 7 で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 1 で説明された様に調製された C 6 S - 3 である。

【0 2 1 2】

1 0 m l の D C M 中の、C 6 S - 3 (2 8 4 m g、1. 0 m m o l)、N - B o c - 3 - モルホリン酸及び DMA P (1 2. 3 m g、0. 1 0 m m o l) の溶液を 3 0 分間攪拌した。1 0 m l の D C M 中の D C C (2 3 1 m g、1. 1 2 m m o l) の溶液を滴加し、得られた混合物を一晩中攪拌した。得られたジシクロヘキシル尿素を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗油をカラムクロマトグラフィー (P E 中の 1 0 % E A) で精製した。生成物を、D C M に溶解し、5 m l の H C l - ジオキサンを添加した。混合物を一

50

晩中攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させ、最終化合物を真空中で乾燥した。C 6 S - 2 3 の H C 1 塩を 4 9 % の収率で得た。

【 0 2 1 3 】

(実施例 1 1)

その他の方法

a) カルボン酸への加水分解

スキーム 2 8

【化 4 4】



10

化合物 C 7 S - 3 1 の合成：2 - (1 , 1 - ジメチルヘプチル) - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサーベンゾ [α] アズレン - 5 - カルボン酸

化合物 C 7 S - 3 1 は、n が 2 であり、R₁ がメチルであり、R₃ が 1 , 1 - ジメチルヘプチルである場合のスキーム 2 8 で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 1 で説明された様に調製された C 7 S - 2 0 である。

20

【 0 2 1 4 】

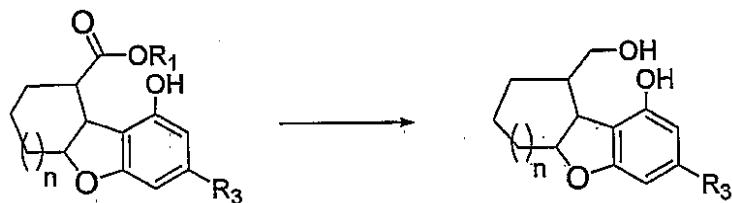
5 m l の水における水酸化ナトリウム (1 2 1 m g 、 3 m m o l) を、メタノール中の C 7 S - 2 0 (4 1 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l) の溶液に添加した。混合物を R T で一晩中攪拌した。酢酸エチルを添加し、混合物を 1 N H C l 及びブラインで洗浄した。乾燥し、溶媒を蒸発させた後、C 7 S - 3 1 を、9 3 % の収率で固体として得た。

【 0 2 1 5 】

b) アルコールへの還元

スキーム 2 9

【化 4 5】



30

化合物 C 7 S - 2 2 の合成：2 - (1 , 1 - ジメチルヘプチル) - 5 - ヒドロキシメチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 4 b H - 1 0 - オキサーベンゾ [α] アズレン - 4 - オール

40

化合物 C 7 S - 2 2 は、n が 2 であり、R₁ がメチルであり、R₃ が 1 , 1 - ジメチルヘプチルである場合のスキーム 2 9 で表される様に調製した。出発のベンゾフランは、実施例 1 で説明された様に調製された C 7 S - 2 0 である。

【 0 2 1 6 】

L i A l H₄ (1 m l 、 T H F 中の 1 M) を、5 m l の T H F (特別乾燥) 中の C 7 S - 2 0 (6 0 m g 、 0 . 1 5 4 m m o l) の溶液に滴加し、R T で、N₂ 雰囲気下で 7 2 時間攪拌した。混合物にブライン及び H C l (1 M) を添加し、E t O A c で 3 度抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で溶

50

媒を蒸発させた後に、54 mg（収率：100%）のC7S-22を得た。

【0217】

c) 光学異性体分離

説明した通り、本発明の化合物は少なくとも1つのキラル中心を有してもよく、従って、立体異性体、例えば、光学異性体及びジアステレオマー等の混合物として存在する。上述の方法で調製された化合物のいくつかを、キラルHPLCを使用して個々の光学異性体に分離した。HPLCは、化学的変性アミロースを基にしたキラルカラム、Chiral Pak AD-H、250×4.6 mm、5 μm粒径（Daicel Ltd.）で行った。キラル固定相は、マクロ細孔シリカゲル上に固定されたアミロースのトリス（3,5-ジメチルフェニルカルバメート）誘導体である。移動相はヘキサン：IPAであり、一般的に、クロマトグラフィーは、1 ml/分の流速で、RTで行った。この方法を使用して、次の化合物を個々の光学異性体、F1及びF2の2つの画分に分離した：C6S-17、C7S-1、C7S-2及びC7S-22。単離された光学異性体を含むC7S-2の画分は、それぞれに、（-）-及び（+）-2-（1,1-ジメチルヘプチル）-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4,9-ジオールに対して、C7S-29及びC7S-30と命名した。各光学異性体の平面偏光の旋光度は、偏光計のナトリウムランプの589 nm線を使用して、1 mg/mlのメタノール濃度で決定した。化合物C7S-23及びC7S-24は、一对の光学異性体の2つのジアステレオマー画分であり、これらを、通常のカラムクロマトグラフィーを使用して、R-シス-及びS-シス-[2-（1,1-ジメチルヘプチル）-4-ヒドロキシ-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-5-イル]-酢酸メチルエステルに分離した。

【0218】

d) 塩形成

説明した通り、本発明の化合物は塩誘導体として調製されてもよい。いくつかの化合物、例えば、C6S-23等は、脱保護の結果として塩誘導体として直接得ることができた。その他の化合物は、更に変性して、この塩を得ることができた。例えば、化合物C7S-32及びC7S-33（その合成は、実施例3の第2の方法で説明されている）は、次の方法を使用して更に塩形成された。C7S-32又はC7S-33のメタノール溶液に、1 N HClを添加し、得られた混合物を減圧下で蒸発させ、真空下で乾燥した。得られた固体を分析し、更なる精製なしで使用した。

【0219】

（実施例12）

構造及び選択された性質

実施例1～11において、上述の合成方法により調製されたいくつかの化合物の構造は、表1において一覧表形式で示される。これらの化合物のある種の物理化学に関する情報が、また含まれる。表示されている、pH7での水溶性（g/l）、log P及びlog Dは、Advanced Chemistry Development software（ACD/labs、version 4.04）を使用して計算した。利用可能な場合は、K_i（nM）又は、以下の実施例13によりアッセイされる、切捨て濃度での結合パーセントで表される、ヒトカンナビノイド受容体に対する結合親和力が示される。図1で使用される略称のDMP及びDMHは、1,1-ジメチルペンチル及び1,1-ジメチルヘプチル基をそれぞれに表す。

【0220】

本発明の新規な化合物の治療的効果の評価は、これらの薬剤の有効性を立証するための一連の実験系で実施した。in vitro又はin vivoモデルを調製し、化合物をテストし、その結果を分析するために使用した方法のほとんどは当該技術分野において広く実施されており、ほとんどの実施者は、特定の条件及び手順を記述する標準の供給源物質に通じている。しかしながら、便宜上、次の説明は、指針として役立つものであってもよい。

【0221】

特に指示されない限り、テスト化合物は次の通りに調製する：in vitro 分析に対しては、化合物を、初めにDMSOに溶解し、徐々に希釈し、次いで、分析バッファー、一般的には組織培養媒体で希釈し、0.1% DMSOの最終濃度まで下げる。in vivo 分析に対して、化合物を、初めに、CREMOPHOREL（登録商標）：エタノール（それぞれに、70%及び30% w/w）で希釈し、更に、適当な投与量を達成するために生理学的バッファー、一般的には生理食塩水で1：20に希釈する。従って、ベヒクルは、適当なバッファーで希釈された最初の「溶媒」である。

【0222】

動物でのすべての実験は、動物保護—動物実験（1994年）のためのイスラエルの法律による動物愛護の状態下で行った。すべての研究は、国内倫理委員会で検討され、国の権限当局により承認された。特に言及しない限り、動物は、試験開始前の一週間は環境に順化させ、調節環境下で維持した。動物は、ネズミではケージ当たり多くても5匹、マウスではケージ当たり多くても10匹で収容し、12時間ずつの明／暗方式で、 $22 \pm 4^\circ\text{C}$ の一定温度で、 $55 \pm 15\% \text{ RH}$ の一定湿度とし、齧歯動物用ペレット試料及び濾過水を自由に摂取させた。実験の最後に、 100 mg/kg のペントバルビタールナトリウム（CTS）の腹腔内注射で動物を安楽死させた。一般的に、処置群について盲検化した人が実験を実施し、種々のスコアを測定した。

【0223】

生物学的セクション

（実施例13）

CB₁及びCB₂受容体に対する結合親和性

結合アッセイを、安定にトランスフェクトしたHEK-293細胞（PerkinElmer）由来の膜上で、ヒトCB₁（hCB₁）又はヒトCB₂（hCB₂）受容体から放射性標識した非選択的な合成カンナビノイド作用剤 [³H] CP55940（168 Ci/mmol；PerkinElmer）を置換する新規の化合物の能力をテストすることによって実施した。膜をアッセイ緩衝液（50 mM トリス-HCl、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.5 mg/ml BSA、pH=7.4）で希釈した。膜の量を、タンパク質結合アッセイによって膜のバッチ毎に決定した。50%の特異的結合を与えた膜の最低量を、この結合アッセイで使用した。ほとんどのアッセイでは、hCB₁及びhCB₂膜のタンパク質をそれぞれ8 µg及び4 µg用いて結合をテストした。テストした化合物をDMSOに溶解して、2.5%溶媒の最終濃度までアッセイ緩衝液で希釈した。 [³H] CP55940の全結合を、各膜に対する [³H] CP55940のK_d親和性に従って、hCB₁に対しては1.5 nMを使用して、hCB₂に対しては1 nMを使用して評価した。テストした化合物の [³H] CP55940を置換する能力を、hCB₁又はhCB₂への結合に関して、最初に10、100、300、500、又は1000 nMのいずれか1つの濃度点で評価した。ある場合には、0.03 nM～6 µMの範囲の化合物濃度で、置換をテストした。6 µMの非標識CP55940を試験管に加えることにより、非特異的結合を測定した。3連の結合アッセイを、合計量200 µlで30℃の振盪浴中にて60分間実施した。0.1%ポリエチレンジオキサン（Sigma）に予め浸しておいた、96ウェルGF/Cフィルター付き回収用プレート（PerkinElmer）で急速に濾過することによって、遊離及び結合放射性リガンドを分離した。フィルターを乾燥させ、0.025 mlのシンチレーション液（PerkinElmer）と共に30分間インキュベートし、液体シンチレーションカウンター（Topcount；PerkinElmer）によって放射活性を決定した。結合解析のために、log濃度を、全結合のうち特異的結合のパーセントに対してプロットした（Prism；GraphPad）。このプロットからIC₅₀値を推定し、且つK_i値を、各アッセイで加えた [³H] CP55940の特異的濃度から算出した。図2のパネルAは、模範的化合物C6S-37に関するかかるプロットを示す。

【0224】

結果を図1に報告する。適切な算出を可能にする濃度範囲でテストした化合物に対して、報告した値は、化合物の K_i をnMで表す。 hCB_1 又は hCB_2 結合に対して、10、100、300、500、又は1000nMのいずれかの単一濃度でテストした化合物に対して、報告した値は、前記濃度でテストした化合物によって達成された結合置換のパーセンテージを表す。単一濃度でテストした化合物を、最初に500nMで hCB_1 の親和性について、及び100nMで hCB_2 の親和性についてアッセイし、これらの濃度での阻害パーセントを図1の最後の列に報告する。前記の列でアスタリスク1つは、500nMで hCB_1 及び hCB_2 の両方について化合物をテストしたことを示し、アスタリスク2つは、500nMで hCB_1 について、及び1000nMで hCB_2 について化合物をテストしたことを示し、及びアスタリスク3つは、1000nMで hCB_1 及び hCB_2 の両方について化合物をテストしたことを示す。高いパーセンテージは、化合物が試験される特異的受容体に対してより高い親和性を有していることを示す。

10

【0225】

図1からわかるように、本発明の化合物は、テストした濃度でヒトカンナビノイド受容体に結合又は非結合のいずれかである。ある化合物は、他よりもあるCB受容体により選択的に結合するのに対して、他の化合物は、両方の受容体に対して比較的同程度の親和性を有する。

【0226】

(実施例14)

[3S] GTP γ S-結合アッセイ

20

本発明の化合物のカンナビノイド受容体に対する機能活性を、 hCB_1 受容体を発現するHEK-293細胞由来の膜、及び hCB_2 受容体を発現するSf9 (PerkinElmer) 又はHEK-239細胞のいずれか由来の膜を用いて [3S] -GTP γ S結合の刺激作用によって決定した。活性を、カンナビノイド完全作用剤として既知のCP55940 (Alexis) の活性と比較した。この実験の目的は、各テスト受容体への作用剤又は拮抗剤として本発明の化合物の効力を決定することである。

【0227】

50 μ MのGDP及び0.06nM~10 μ Mのテストする化合物を補充した0.1mlの結合緩衝液 [20mM HEPES-NaOH、pH7.4、5mM MgCl₂、100mM NaCl、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン] で懸濁させた5~10 μ gの膜タンパク質を含有する96ウェルプレートで、 [3S] -GTP γ S結合反応を30℃で実施した。結合は、 [3S] -GTP γ Sを付加することによって開始した (最終濃度0.3nM)。インキュベーションを90分間実施して、GF/Cフィルタープレート (PerkinElmer) 上で濾過することによって終了した。フィルターを氷冷した洗浄緩衝液 (20mM HEPES-NaOH、pH7.4、10mMピロリン酸ナトリウム) で10回洗浄した。15 μ MのGTP γ Sの存在下で非特異的結合を測定した。

30

【0228】

アッセイを2連で実施した。X軸上にlog濃度、Y軸上に基礎 [3S] GTP γ S結合中の特異的 [3S] GTP γ S結合のパーセントをプロットすることによって、データを解析した後、GraphPad Prism、バージョン3.0 (GraphPad, San Diego, CA) を用いて非線形回帰を実施して、化合物のEC₅₀及びE_{max}を算出する。EC₅₀値は、50%の [3S] GTP γ S結合がある濃度を表し、E_{max}値は、曲線の上部プラトーを表す。

40

【0229】

図2のパネルB及びCは、模範的化合物C6S-37を、それぞれ hCB_1 及び hCB_2 への機能活性についてアッセイしたときのかかるプロットを示す。選択化合物のEC₅₀値及びE_{max}値を以下の表1に示す。

【0230】

【表 1】

表 1: GTP γ S.

化合物	ヒト CB ₁ 受容体		ヒト CB ₂ 受容体	
	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
C6S-17	2878	-25	4	43
C6S-27	NB	NB	5562	64
C6S-37	3974	102	24	44
C6S-38	NB	NB	184	19
C6M-8	0.25	-25	NB	NB
C6M-10	5300	132	25	72
C7S-2	359	50	227	26
C7S-9	NB	NB	712	52
C7S-26	20	155	0.07	38
C7S-28	217	118	16	44
C7S-29	79	41	54	60
C7S-30	NB	NB	1026	66
C7S-31	NB	NB	641	54

【0231】

比較のために、対照カンナビノイド CP55940 で誘発した完全拮抗活性は、CB₁ 受容体で 50～100%、CB₂ 受容体で 30～60% の E_{max} 値をもたらした。各実験で、この対照の EC₅₀ 値は、文献に報告されている値と同程度であった。100 nM 未満の EC₅₀ 値を有する化合物は、強力な作用剤であると考えられる。上記の表に示した結果は、本発明のある化合物が、選択的又は非選択的のいずれかである、カンナビノイド受容体への拮抗活性を有していることを実証している。例えば、化合物 C6S-17、C6S-37、及び C6M-10 は、CB₂ 受容体に特異的な作用剤であるのに対して、C7S-26、C7S-28、及び C7S-29 は、CB₂ 受容体にある程度の選択性を有しながらも両受容体に対して作用剤である。C7S-29 は非選択的作用剤と考えられるが、C7S-28 は CB₂ に約 10 倍選択的であり、C7S-26 は約 285 倍選択的である。カンナビノイド作用剤及び拮抗剤は、治療上の利点が認められている。

【0232】

(実施例 15)

活性化マクロファージにおける抗炎症作用

この試験は、本発明の化合物の抗炎症及び免疫調節活性を *in vitro* で評価するためにデザインした。抗炎症活性は、炎症メディエーターを転写及び分泌するように活性化した免疫細胞で評価する。この活性を、まず遺伝子転写の段階、次いでタンパク質分泌の段階の 2 段階で測定する。本試験で用いる誘導物質、リポ多糖 (LPS) は、種々の病的状態下でグラム陰性菌への自然免疫応答のために重要であると知られている。

【0233】

RAW264.7マクロファージ、マウス細胞系(ATCC#TIB 71)を、1.5 g/L重炭酸ナトリウム、4.5 g/Lグルコース、及び10%加熱不活性化ウシ胎仔血清を含有するように調整された4 mM L-グルタミンを添加したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)で増殖させた。細胞を組織培養フラスコで増殖させ、且つ適切な濃度で6ウェル組織培養プレートに播種した。0.5 ml内の400万のRAW細胞を、1 µg/ml LPS大腸菌(E. coli) 055:B5(DIFCO Laboratories)で刺激した。対照又は10 µMのテスト化合物を用いて、このマウスマクロファージを1時間前処置し、その後LPSで活性化した。活性化3時間後、この細胞からRNA試料を抽出し、次いでリアルタイムRT-PCRで遺伝子発現段階を解析した。同時に、浮遊物を採取し、キット製造者の説明書に従ってELISA法を用いて炎症メディエーターの分泌を解析した。

10

【0234】

全RNAを、SV全RNA単離システム(Promega)を用いて調製する。この細胞を溶解緩衝液で均質化した。可溶化液をRNA単離カラムに移し、DNaseで処置して、キット説明書に従って洗浄及び溶出した。GeneQuant II(Pharmacia-Amersham)を用いて、RNA濃度を決定した。SUPERSCRIPT II逆転写酵素(Life Technologies)を用いて、相補的DNA(cDNA)を全RNAから合成した。キットの説明書に従い、2 µgの全RNAに、オリゴ(dT)₁₅プライマー、0.5 mM dNTP混合物、8ユニットの逆転写酵素、及び最終容量が20 µlになるまで他の反応成分を合わせた。この反応混合物を42 °Cで45分間インキュベートし、70 °Cで15分間不活性化させた。定量リアルタイムRT-PCRは、1 µlのcDNAと、300 nMの適切な順方向及び逆方向プライマー(モニターした遺伝子に従って)と、緩衝液、ヌクレオチド、Taqポリメラーゼ、及びSYBERグリーン(SYBER Greenマスターミックス、Applied Biosystems)を含有する7.5 µlの反応混合物とを計15 µlの反応量で含んでいた。遺伝子増幅を、GeneAmp 5700配列検出システム(Applied Biosystems)を用いて行った。増幅は、95 °Cで10分間の1段階、その後95 °Cで20秒間及び60 °Cで1分間の2ステップループ40サイクルを含んでいた。各アニーリングステップの間、増幅産物の量を、二本鎖DNAに結合する蛍光染料のSYBERグリーンによって測定した。ベースラインシグナルを超える蛍光の増加を最初に検出できるPCRサイクルを表す閾値サイクル(C_T)を、産物毎に決定した。C_Tで1 PCRサイクルの遅れは、鋳型分子の開始で2倍の減少となり、逆の場合も同じになる。特異的な遺伝子産物のC_Tの変化を、参照遺伝子としてハウスキーピングシクロフィリン又はGAPDHのC_Tの変化に正規化した。シクロフィリン又はGAPDHへの正規化後、結果を、処置又は非処置活性化細胞では静止細胞を上回る遺伝子発現の増加倍率として表した。また細胞の生存度をテストし、遺伝子発現への何らかの影響が、確かに特定標的の転写調節によるものであって、細胞傷害によらないことを確認した。本発明の化合物は、テストした用量で細胞にとって安全であることが判明した。

20

30

【0235】

以下のリストでは、文字f及びrはそれぞれ順方向及び逆方向プライマーを示す。

40

【0236】

使用したプライマー配列：

【化 4 6】

マウス COX-2 <i>f</i>	5'-TTCCGTTTCTCGTGGTCACTT-3'	(配列番号1)
マウス COX-2 <i>r</i>	5'-AGCGCTGAGGTTTTCTGAA-3'	(配列番号2)
マウス IL-1 β <i>f</i>	5'-ACACTCCTTAGTCCTCGGCCA-3'	(配列番号3)
マウス IL-1 β <i>r</i>	5'-CCATCAGAGGCAAGGAGGAA-3'	(配列番号4)
マウス IL-10 <i>f</i>	5'-GCCCTTTGCTATGGTGTCTT-3'	(配列番号5)
マウス IL-10 <i>r</i>	5'-TCCCTGGTTTCTCTTCCCAA-3'	(配列番号6)
マウス iNOS <i>f</i>	5'-TTCCAGGTGCACACAGGCTA-3'	(配列番号7)
マウス iNOS <i>r</i>	5'-GCACGCTGAGTACCTCATTGG-3'	(配列番号8)
マウス MCP-1 <i>f</i>	5'-TCACAGTTGCCGGCTGG-3'	(配列番号9)
マウス MCP-1 <i>r</i>	5'-TCTTTGGGACACCTGCTGCT-3'	(配列番号10)
マウス TNF- α <i>f</i>	5'-AAGGACTCAAATGGGCTTTCC-3'	(配列番号11)
マウス TNF- α <i>r</i>	5'-CCTCATTCTGAGACAGAGGCAAC-3'	(配列番号12)
マウス シクロフィリン A <i>f</i>	5'-TCGCCATTGCCAAGGAGTAG-3'	(配列番号13)
マウス シクロフィリン A <i>r</i>	5'-GGTCACCCCATCAGATGGAA-3'	(配列番号14)
マウス GAPDH <i>f</i>	5'-GGTTGTCTCCTGCGACTTCAA-3'	(配列番号15)
マウス GAPDH <i>r</i>	5'-GTAGGCCATGAGGTCCACCA-3'	(配列番号16)

10

20

【0 2 3 7】

炎症メディエーターをコードする遺伝子の発現は、RAW細胞のLPS活性化後、有意に増加した。LPS活性化細胞は、COX-2、IL-1 β 、IL-10、iNOS、MCP-1、及びTNF- α に関しては、静止細胞を超えて、それぞれ1189倍、86倍、202倍、261倍、760倍、及び160倍の過剰発現を示した。結果を更に、ベヒクル「処置した」活性化細胞に対して化合物処置した活性化細胞での遺伝子発現の阻害パーセントとして表した。本発明の化合物によるIL-10及びTNF- α 遺伝子発現の調節は、比較的小さいため、報告しない。COX-2、IL-1 β 、iNOS、及びMCP-1の結果は、以下の表2に示す。NOは、テストした化合物が評価した遺伝子の転写に有意に影響を及ぼさなかったこと、またその活性化がこの対照から $\pm 20\%$ 以内でベヒクルと同程度であることを示す。50%を超える阻害を有意と見なした。

30

【0 2 3 8】

【表 2】

表2：遺伝子発現の阻害パーセント

化合物	COX-2	IL-1 β	iNOS	MCP-1
C5S-1	29%	47%	37%	NO
C5S-2	NO	81%	NO	NO
C6S-1	NA	NO	NO	66%
C6S-2	61%	58%	23%	44%
C6S-3	65%	74%	68%	55%
C6S-6	NO	37%	NO	NO
C7S-2	26%	NO	NO	NO
C6M-8	NA	51%	66%	85%
C6M-9	50%	NO	32%	37%

【0239】

上記の表に示した結果は、炎症及び免疫過程で関与する遺伝子の発現を低下させる能力によって表されるように、本発明の化合物が抗炎症及び免疫調節の特性を有していることを実証している。ある化合物は、テストしたすべての遺伝子発現を阻害し、例えば化合物C6S-3は、有意な阻害活性を示した。一方、ある化合物はテストした用量でより特異的な阻害を示した。例えばC5S-2は、IL-1 β 発現を81%選択的に阻害し、C6S-1はMCP-1発現を66%阻害し、C7S-2はCOX-2発現を26%阻害し、及びC6S-7はIL-10発現を33%阻害した。

【0240】

(実施例16)

LPS注入マウスにおける抗炎症作用

この試験を、本発明の化合物の抗炎症活性を*in vivo*で評価するためにデザインした。血液循環への炎症メディエーターの分泌を誘発させるためにLPSに全身曝露されたマウス内で、この抗炎症活性を評価する。

【0241】

Balb/C雌マウス（平均体重20g、Harlan、Israel）に、2mg/kgの用量のベヒクル又はテスト化合物を5ml/kgの投与容量で*i.v.*注入した。各処置群は、少なくとも9匹のマウスを含んでいた。化合物又は対照の投与直後に、マウスに3mg/kgのLPS（大腸菌（*E. coli*）055:B5、Calbiochem）を*i.p.*注入した。LPS誘発から90分後、血液試料をヘパリン化試験管に採取した。血漿を遠心分離（RTで10,000rpmで5分間）により分離して、アッセイするまで-20℃で保管した。試験下で炎症メディエーターのレベル、IL-1 β 、IL-6、IL-10、又はTNF- α をELISA法でアッセイした。

【0242】

組織培養浮遊物又は体液のいずれかの液体試料内の所与のタンパク質の量を定量化するために用いたこの方法は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）方法論に基づく。市販又は社内で確立されたいずれかのこの測定法は、ELISAプレートのウェルの底に結合した特異的な抗体による目的のタンパク質の捕獲に基づく。非結合物質を洗い流し、次いで捕獲したタンパク質を、通常、西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）又はアルカリホ

スファターゼ（ALP）で標識した二次抗体に曝露する。再び非結合物質を洗い流し、次いで、比色反応をもたらす適切な基質と共に試料をインキュベートする。反応を停止させ、適切な波長における分光光度計でリーディングを行う。試料を少なくとも2連でテストし、及び組換え標的タンパク質の段階希釈からなる適切な標準曲線を、プレート毎に取り込む。試料中のタンパク質の濃度を標準曲線から算出する。

【0243】

結果を、ベヒクル「処置した」動物の最大サイトカイン濃度及び非処置動物のベースラインレベルを考慮に入れ、分泌の阻害パーセントとして表す。本発明の化合物によるこの試験で得たサイトカイン分泌の阻害レベルを以下の表3に報告する。NOは、テストした化合物が、LPSを注入したマウスの血漿中のサイトカイン濃度に有意に影響を及ぼさず、且つその活性がこの対照から±20%以内で、ベヒクルと同程度であったことを示す。50%を超える阻害を極めて有意と考えた。

【0244】

【表3】

表3：血液循環へのサイトカイン分泌の阻害

化合物	IL-1 β	IL-6	IL-10	TNF- α
C5S-1	41%	28%	75%	77%
C5S-2	53%	NO	64%	38%
C6S-2	56%	NO	68%	NO
C6S-3	NO	NO	79%	78%
C6S-5	NO	85%	84%	NO
C7S-1	NO	82%	82%	NO

【0245】

上記の表に示した結果は、全身的LPS曝露を受けた動物の血漿中の炎症メディエーターの濃度を低下させる能力によって発現したように、本発明の化合物が*in vivo*で抗炎症特性を有していることを実証する。この活性は、広範な治療適用を有している。

【0246】

（実施例17）

内臓痛に対する鎮痛作用

本試験では、本発明の化合物の鎮痛活性を内臓痛のモデルで評価した。内臓痛は、胃、腎臓、胆嚢、膀胱、腸、及びその他の内臓器官の障害に起因する。内臓痛は、本質的に侵害受容性であり、マスト細胞及びマクロファージ等の腹膜常在細胞によって仲介されられている。通常内臓痛は、オピオイド及びNSAIDsに反応する。本試験では、マウスに酢酸を*i. p.* 注入して内臓痛を誘発させた。

【0247】

雄ICRマウス（平均体重25g、Harlan、Israel）に、種々の用量のベヒクル、対照及びテスト化合物を、5ml/kgの投与容量で*i. v.* 注入によって前処置した。選択化合物に対して2.5ml/kgの投与容量での*i. m.* 又は*s. c.* 注入、及び5ml/kgの投与容量での*p. o.* 胃管投与を含む、他の投与経路をテストした。化合物をCREMOPHOR（登録商標）：エタノール溶液に溶解し、注入又は胃管投与前に生理食塩水で1：20に希釈した。他に報告がない限り、*i. v.* 投与化合物は、疼痛誘発の15分前に注入したのに対して、*i. m.*、*s. c.*、又は*p. o.* 投与化合物

物は、疼痛誘発の30分前に供給した。少なくとも30匹の動物を含む対照群を除き、各処置群を、少なくとも6匹の動物で構成した。投与経路に応じて薬剤投与から15又は30分後、マウスに0.6%酢酸を10ml/kgでi.p.注入し、内臓痛関連行動の回数（ライジング（苦悶）動作、即ちストレッチング、身体の伸長を伴う腹部収縮、及び後肢の伸長を全体的にWRと定義した）を、酢酸投与から5分後に開始して5分間の間数えた。これらの内臓痛関連行動を、全体的にライジング反応（WR）と定義した。結果を、ライジング反応±SEMの平均回数として表す。データを分散分析（ANOVA）を用いて解析した後、フィッシャー（Fisher）のポストホック検定を実施した。通常、化合物がライジング反応を25%から50%の間で阻害した場合、 $p < 0.05$ の値を統計的に有意であると考え、且つ関連する処置群に対して図でアスタリスク1つを付けて示す。図でアスタリスク2つで示した $p < 0.01$ の値は、極めて有意と考えられ、且つ化合物が50%を超えるライジング反応を阻害した場合に通常、観察された。

【0248】

試験の前半では、本発明の化合物を2mg/kg i.v.の単一用量でテストした。非処置群と比較して、ライジング反応の阻害パーセントとして表した結果を以下の表4に示す。非処置動物は、平均 28.3 ± 2.5 ライジング反応を示し、ベヒクルのみは、 26.0 ± 1.6 のライジング反応の回数が観察され、効果がない。

【0249】

【表4】

表4：内臓痛ライジング反応の阻害パーセント

化合物	C5S-1	C5S-2	C5S-4	C5S-5	C6S-1	C6S-5
% 阻害	41%	72%	100%	27%	39%	35%
化合物	C6S-6	C6S-7	C6S-8	C6S-10	C6S-17	C6S-39
% 阻害	38%	40%	37%	28%	38%	100%
化合物	C7S-1	C7S-2	C7S-6	C7S-9	C7S-10	C7S-13
% 阻害	76%	100%	99%	26%	53%	72%
化合物	C7S-26	C7S-28	C7S-29	C7S-30	C6M-9	
% 阻害	26%	56%	100%	92%	38%	

【0250】

上記の表に示した結果は、本発明の化合物が強力な鎮痛作用を有していることを実証している。テストした6種類の化合物、C5S-4、C6S-39、C7S-2、C7S-6、C7S-29、及びC7S-30は、2mg/kg i.v.の比較的低用量で処置した動物においてライジング反応を90%超阻害した。以下に示すように、鎮痛作用は用量に関連しており、他の化合物は、同様の疼痛反応の抑止をもたらすためには4~10mg/kgの高い用量を必要とした。比較のために、10mg/kgまでの用量でNSAIDセレコキシブはこのモデルでは不活性であったのに対して、アヘンを含むモルヒネは2mg/kg i.v.で疼痛反応を根治した。

【0251】

別の試験では、本発明の選択化合物の鎮痛作用は用量依存性であることが示された。2mg/kg i.v.で疼痛反応を完全に阻害したC6S-39及びC7S-2を選択し、それぞれ0.02mg/kg及び0.05mg/kgから開始した用量範囲でテストした。ライジング反応の回数として表した結果を図3に示す。C6S-39及びC7S-2

は、それぞれ 0.02 mg/kg 及び 0.075 mg/kg の低用量で既に強力であることが判明し、これらは、ベヒクルと比較してライジング反応を 38% 及び 28% 阻害した。 0.08 mg/kg の用量で C6S-39 は、疼痛反応を完全に阻害し、その推定 IC_{50} は、わずか 0.03 mg/kg であることを示していた。 0.1 mg/kg で C7S-2 は、ライジング反応を 74% 阻害し、及び 0.5 mg/kg で既に疼痛反応を完全に除去した。化合物 C7S-2 の内臓痛での算出した IC_{50} は、わずか 0.09 mg/kg である。比較のために、このモデルでモルヒネは、 1.07 mg/kg の IC_{50} をもたらし、C6S-39 及び C7S-2 が実際に極めて有効な鎮痛剤であり、モルヒネより各々 35 倍及び 12 倍強力であることを示していた。

【0252】

別の試験では、投与経路の影響を評価した。上述のように、i. v. 投与した場合、化合物 C7S-2 の IC_{50} は、わずかに 0.09 mg/kg であることが判明した。この化合物を i. m. 投与した場合、 0.25 mg/kg でライジング反応を 35% 阻害し、既に強力であることが判明した。 0.5 mg/kg では、阻害パーセントは 90% に上昇し、 1 mg/kg i. m. では、この化合物は疼痛反応を完全に抑止した。i. m. 投与後の算出した IC_{50} は、約 0.27 mg/kg である。C7S-2 を p. o. 投与したとき、 10 mg/kg の最低テスト用量で既に非常に強力 (58% 阻害) であり、 20 mg/kg でライジング反応を 83% 阻害した。p. o. 投与後の算出した IC_{50} は、約 6.6 mg/kg である。最終的に、この化合物を皮下投与し、及びこの投与経路によって約 1 mg/kg の推定 IC_{50} を有することが判明した。この模範的化合物をテストしたすべての投与経路で極めて強力な鎮痛作用を保持したことを、この試験は示している。

【0253】

別の試験では、この実験セットアップを用いて、塩誘導体が親化合物の活性を維持するかどうかを評価した。このため C7S-32 をその HCl 塩と比較し、両化合物を 4 mg/kg 及び 10 mg/kg i. v. でテストした。投与量は、動物の体重あたりの重量化合物なので、その塩誘導体を投与された動物は実際には親化合物の 90% だけが投与されたことに注目すべきである。親化合物 C7S-32 は、 4 mg/kg 及び 10 mg/kg で疼痛反応をそれぞれ 38% 及び 100% 阻害し、一方その塩は、ライジング反応を 50% 及び 84% 阻害した。これらの極めて類似性の高い鎮痛作用は、塩誘導体の有効性を支持する。

【0254】

総合すれば、これらの結果は、種々の投与経路を経ての本発明化合物の強力な鎮痛作用を支持する。

【0255】

(実施例 18)

炎症痛に対する鎮痛作用

この試験の目的は、化合物の抗炎症痛作用をテストすることである。炎症痛は、本質的に侵害受容性であり、痛覚は、実施例 17 で誘発されたような急性疼痛のものよりは長い間認識されることがしばしばである。内臓痛で化合物の予防鎮痛作用を約 30 分間まで評価し、そこで本モデルにおける急性疼痛に対する化合物の予防活性の持続時間を約 3 時間まで評価した。炎症痛及び肢浮腫を、動物の後肢に 2% λ カラゲナンを注入することで誘発させた。

【0256】

雄 Sprague Dawley ラット (平均体重 200 g 、Harlan、Israel) を、この注入の持続中、ドライアイス上に置くことで一時的に鎮静させた。無菌生理食塩水に $2\% \text{ w/v}$ の λ カラゲナンを溶解させたものを 0.1 ml 、ラットの右肢の足裏下部分に皮下注入した。経験によって確認したことであるが、文献からのデータによると、 0.1 ml の通常の生理食塩水の注入はその後の鎮痛測定に影響を及ぼさないため、反対側 (左) の肢には注入しなかった。このカラゲナン注入直後、テスト化合物を初回に

3、10、又は20mg/kgの単一用量を5ml/kgの容量で、特に明記しない限り、i.p.投与した。また選択化合物を、経口胃管投与後にp.o.テストした。ベヒクル及びセレコキシブ処置したラットを対照として使用した。各処置群は少なくとも7匹のラットを含んでいた。

【0257】

炎症痛誘発前及び注入から3時間後、疼痛刺激へのラット反応を2つのシステムでテストした。第1の刺激は熱であり、Ugo Basile社モデル7370を使用して、Hargreaves法に従って足底テストによって評価した。スケールを任意の50ユニットの強度にセットした。熱刺激に対する反応としてラットが肢を上げるまでの潜時を、炎症した後肢及び非炎症の後肢の両方について記録した。第2の刺激は機械的（触覚）であり、Dynamic Plantar Sesthesiometer（Ugo Basile社モデル73400-002）を使用して評価した。このシステムを50グラムの最大力にセットし、印加力を10g/秒の速度で徐々に上げた。最終的に、肢浮腫に対する影響を評価した。ダイヤル式厚さゲージ（スプリングダイヤル式一定低圧力ゲージ、ミットヨ製、TG/L-1、0.01mm）を使用して肢の厚さを測定し、プレチスモメーター（モデル#7150、Ugo Basile社、イタリア）を使用して肢の容積を測定した。試験の終了時にラットを安楽死させた。

10

【0258】

結果を、0時間及び3時間での両後肢の差として、本試験の熱刺激部での潜時については Δ L Tとして、及び本試験の機械的刺激部については Δ 力として測定する。肢容積をベヒクル処置動物からのパーセントとして表す。結果を、各処置群に対して平均値 $\pm$ SEMとして表し、それら群間の違いを分散分析（ANOVA）で解析した後、チューキー（Tukey）のポストホック検定を行う。

20

【0259】

2% λ カラゲナンの投与は、肢の膨張及び発赤を特徴とする肢の局所炎症を誘発した。ベヒクル処置した動物の肢は、未処置の肢（ベースラインに対して96%膨張）と比較して容積がほぼ2倍になった。カラゲナン注入による炎症痛誘発の前、熱刺激後の両後肢間の潜時の違いは約0.9秒である。3時間後、ベヒクル処置した動物は、正常肢及び損傷肢の間で9.7秒の Δ L Tを示した。同様に、機械的刺激後に両後肢間に印加される力の違いに対するベースライン値は、疼痛誘発前約0.5グラムであるのに対して、3時間後、ベヒクル処置した動物は、正常肢と損傷肢の間で26グラムの Δ 力を示した。

30

【0260】

以下の表5に示したこうした結果を減少させた本発明の化合物及び結果を、測定パラメータに従って膨張肢、 Δ L T、及び Δ 力の減少パーセントとして表す。結果は10mg/kgでのi.p.処置を参照する。アスタリスク1つが付いた結果は、用量3mg/kgを参照するのに対して、アスタリスク2つは20mg/kgを参照する。セレコキシブを参考として含む。

【0261】

【表 5】

表5：炎症痛反応の阻害パーセント

化合物	浮腫	ΔLT	Δ力		化合物	浮腫	ΔLT	Δ力
セレコキシブ*	45%	58%	2%		C6S-17*	44%	60%	37%
C5S-2	48%	43%	8%		C6S-18**	48%	49%	31%
C5S-4	49%	100%	88%		C6S-21**	38%	44%	NA
C6S-1**	48%	NA	NA		C7S-1	60%	0%	13%
C6S-2	36%	58%	30%		C7S-2*	56%	66%	66%
C6S-3	48%	84%	49%		C7S-3	43%	46%	35%
C6S-5	56%	61%	34%		C7S-10	41%	61%	25%
C6S-7	NA	54%	41%		C7S-13	34%	0%	6%
C6S-9	NA	53%	14%		C6M-1	31%	12%	12%
C6S-10**	37%	50%	24%		C6M-7	26%	NA	NA
C6S-12	53%	33%	37%		C6M-8	NA	45%	20%
C6S-16**	31%	69%	6%		C6M-9	49%	75%	27%

【0262】

上記の表に示した結果は、本発明の化合物が *in vivo* で抗炎症及び鎮痛作用を有することを確認し、これらの化合物が、既知の非NSAIDセレコキシブと少なくとも同様に強力であることを実証している。ある化合物は、本モデルで測定した特異的な態様に対してより活性であると思われるのに対して、他の化合物は、この3つのパラメータすべてで極めて強力である。セレコキシブは機械的痛覚過敏には効果的でなく、この市販されている薬剤に対して本発明のある化合物が有する鎮痛の利点を支持していることに注目すべきである。例えば、化合物C5S-4、C6S-2、C6S-3、C6S-5、C6S-12、C6S-17、C7S-2、C7S-3、及びC6M-9は、浮腫及び熱性痛覚過敏の減少に関する限り、セレコキシブと同程度又はセレコキシブより優れている。しかしこれらの化合物は、セレコキシブの効果の欠如（2%阻害）と比較すると、27%～88%の範囲である機械的痛覚過敏の阻害でこの参考薬剤よりも明らかに優れている。また本発明の化合物は、副作用に関する限り、有利にNSAIDを置き換えることが可能である。

【0263】

これらの化合物によって達成された結果を図4に示す。パネルAは、カラゲナン注入及び処置から3時間後の肢腫張を、ベースラインを超えるパーセントとして表している。パネルBは、熱刺激後の両肢間の潜時での違いを秒数で表している。パネルCは、機械的刺激後に動物にその肢を後退させる力、損傷肢対対照肢の違いをグラムで表している。関連のある処置群に $p < 0.05$ の統計的に有意な値は、図中でアスタリスク1つで示し、 0.01 に満たない p 値はアスタリスク2つで示す。

【0264】

更にもう1つの試験では、選択した化合物を、種々の用量範囲で経口有効性についてテストした。C7S-2は 5 mg/kg *p.o.* で既に有意に強力であり、肢腫張に関し

て、 20 mg/kg p.o. での50%減少と比較して、41%減少させた。C7S-10は、 30 mg/kg p.o. で極めて有効であり、肢腫張を60%阻害し、より高い用量で少しも良い抗炎症効果がなかった。これらの結果は、このモデル及び実験セットアップでは化合物が肢腫張において約60%を超える減少を達成できなかったことを示している。内臓痛モデルで以前に観察したように、この特異的な試験は、本発明の化合物が種々の投与経路を介して効果的であることを支持している。

【0265】

(実施例19)

神経因性疼痛に対する鎮痛作用

慢性疼痛を伴う神経因性疼痛は、以前に評価した急性疼痛を伴う内臓痛及び炎症痛とは異なる。急性疼痛及び慢性疼痛は、その病因、病態生理、診断、及び処置の点で異なる。急性疼痛は本質的に侵害受容性であり、Aデルタ及びCポリモーダル痛覚受容体の化学的、機械的、及び熱刺激に対して二次的に起こる。急性疼痛は自己限定的であり、最初の傷害から短期間で消える。一方、慢性疼痛は持続的であり、最初の傷害から数年間も続くことがある。これは、末梢又は中枢神経系の損傷、又はこれらの神経系での病変によって引き起こされる。神経因性疼痛は、オピオイド療法に対して部分的にだけ反応する傾向がある。従って、内臓痛及び炎症痛等のある種の急性疼痛に対して活性な薬物は、神経因性疼痛に対しては必ずしも効果的ではない。

【0266】

本発明の化合物の鎮痛作用を、神経因性疼痛の慢性絞扼誘発(CCI)モデルで評価した。Bennetら[Bennet, G. J. & Xie, Y-K., Pain 33: 87頁~107頁、1988年]に従って坐骨神経の慢性絞扼後に、末梢の単一疾患をラットの右後肢に誘発させた。機械的異痛の発症を、実施例18に記載したDynamic Plantar Sesthesiometerを用いてモニターした。この装置は、von Freyフィラメントを用いた古典的なテストの自動化バージョンである。

【0267】

手術前ベースライン値を、2つの手術前値の平均値として確定した。ベースライン値を確立した時点で、動物の右坐骨神経を4-0クロミックガットの緩い結紮糸で絞扼することで動物の外科的準備を行った。術後11日目に、機械的異痛を発症した動物を、手術前値に基づき種々の処置群に任意に割り当てた。

【0268】

薬剤又はベヒクルを与えるかどうかについて、隠した様式でデザインを無作為化し、実施した。雄Sprague Dawleyラット(平均体重 240 g 、Harlan, Israel)を、テスト前に行動検査機器の環境に順化させた。テスト当日、処置群毎に少なくとも6匹の動物に化合物及び対照を 5 ml/kg の投与容量で投与した。15分後、機械的刺激を与え、同側及び対側の各後肢の後退反応を引き起こす力をグラムで測定し、評価した。

【0269】

結果を処置群毎に平均値 $\pm$ SEMで表し、それらの群間の違いを分散分析(ANOVA)により解析した後、チューキーのポストホック検定を行う。 $p < 0.05$ 値を統計的に有意であると見なす。その後、正常肢と比較して損傷肢に印加される力の違いを算出した。グラムで表される Δ 力をベースライン、並びに処置から1時間及び4.5時間後に測定した。

【0270】

結果を、グラムでの Δ 力を処置群毎にプロットし、図5に表す。パネルAは、 $0.005 \sim 0.5\text{ mg/kg i.v.}$ の範囲でテストしたC7S-2に関連し、パネルBは、 $0.25 \sim 2\text{ mg/kg i.v.}$ の範囲でテストしたC7S-10に関連する。

【0271】

ベースラインでの肢間の Δ 力は、すべての処置群に対して約 14.8 グラムであった。ベヒクルだけを投与された動物は、時間と共に Δ 力において微量で非有意な減少を示した

。ベヒクル投与から4.5時間後、ベースラインと比較してΔ力で25%の減少が見られた。0.005 mg/kgの低い用量のC7S-2で又は0.25 mg/kgのC7S-10で処置した動物は、時間と共にΔ力において有意な低下を示し、損傷肢の明らかな改善を示唆した。化合物の投与から4.5時間後、C7S-2で処置した動物は、ベースラインと0.005、0.01、0.025及び0.5 mg/kgのそれぞれ用量とを比較して、疼痛行動(Δ力で表した)でそれぞれ58%、67%、84%、及び92%阻害を示した。最終時点では、0.25及び2 mg/kgの両用量でのC7S-10は、疼痛反応を完全に抑止し、その反応は化合物の投与から1時間後既に70~80%の減少を示していた。

【0272】

こうした結果は、本発明の化合物が、本モデルで誘発させたように、慢性疼痛の処置を含む広範な鎮痛作用を有することを示している。

【0273】

(実施例20)

PLP誘発寛解再発型EAEに対する効果

実験的アレルギー性脳脊髄炎とも呼ばれる実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、多発性硬化症(MS)の動物モデルである。この疾患を誘発するために使用される誘発方法、動物の系統及び抗原に応じて、種々のEAEモデルが当分野で周知である。EAEは、急性又は慢性再発性、後天性、炎症性、及び脱髄性の自己免疫疾患である。EAEの様々な形態は、数多くの様式でMSの種々の形態及び段階に非常に酷似している。

【0274】

ミエリン塩基性タンパク質(MBP)及びミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)を用いてこの疾患の急性期又は慢性進行形態を誘発させると同時に、プロテオリピドタンパク質(PLP)は、MS患者における神経欠損の結果の初期パターンにより類似する、寛解再発型障害を誘発する。

【0275】

SJL雌マウス(6週齢、Harlan、Israel)の両側腹部に、125 µgのPLP及び300 µgの結核菌を含有する乳化フロインドアジュバントを0.2 ml/マウスでs.c.投与した。直後、マウスに600 ngの百日咳毒素を含有するリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を0.3 ml/マウスでi.p.投与した。同量の同毒素を48時間後に再び注入した。毎日、動物の体重測定及び臨床的評価を行い、以下のスコアリング方式に従って採点した。0-異常なし; 1-肢の衰弱; 2-力のない尾; 3-力のない尾及び後肢の衰弱; 4-後肢の部分麻痺; 5-後肢の麻痺及び前肢の部分麻痺; 6-前肢の麻痺; 及び7-瀕死状態。

【0276】

疾患の発症は、動物を臨床的に1又はそれ以上と採点できるとき(通常、疾患の誘発から7~10日目の間)と定義した。疾患の最初のピークは、動物に疾患誘発剤を注入してから少なくとも2日間連続して維持された少なくとも1スコアユニットの上昇として定義した。動物がピーク最大スコアの少なくとも50%の減少を示し、且つ少なくとも2日間新しいスコアで安定した場合、寛解が達成された。処置を疾患の発症において開始し、ベヒクル又は化合物を5 ml/kgの投与容量で毎日10日間投与した。追加対照群を非処置動物で構成した。各処置群は少なくとも8匹のマウスを含んでいた。動物を2カ月間まで経過観察し、この期間中、疾患の最初のピーク以降2、3の軽微な再発が観察された。

【0277】

この試験の最後に、マウスを安楽死させた。脊髄、脾臓、及び脳を取り出し、組織学的評価まで4%ホルムアルデヒド溶液で固定した。

【0278】

結果を平均値±SEMで表し、処置群間の違いを分散分析(ANOVA)により解析し、その後テューキーのポストホック検定を行う。p<0.05値を統計的に有意であると見なす。

【0279】

化合物 C7S-2 の 5 mg/kg p. o. 及び 10 mg/kg i. p. 投与に関する結果を図 6 に示し、臨床スコアの平均を最初の処置からの日数に対してプロットする。ベヒクル処置した動物は、非処置の動物（データを図示せず）と類似したパターンを示した。図 6 に示すように、C7S-2 は有意な効果を達成した。第 1 に臨床スコアを低下させ、疾患の第 1 ピークの持続期間を短縮させ、第 2 に再発の発生をほぼ完全に予防した。疾患の第 1 ピークでの平均臨床スコアは、ベヒクル処置した動物について 3.63 ± 0.25 であった。この結果は、C7S-2 を 5 mg/kg p. o. で処置した動物については 2.78 ± 0.15 に、及び 10 mg/kg i. p. で処置した動物については 2.43 ± 0.26 に減少した。この傾向（ベヒクルと比較して、ピークでの平均臨床スコアでそれぞれ 23% 及び 33% の減少）は、疾患の第 2 のピーク（即ち初回再発）で有意に強化され、そこでは、ベヒクル処置された動物は依然として、 3.14 ± 0.48 の極めて高い平均臨床スコアを示すのに対して、C7S-2 p. o. は、この結果を 1.25 ± 0.41 にまで減少させ、及び C7S-2 i. p. は更に低い 0.57 ± 0.11 まですべて減少させた。ベヒクルと比較して、減少パーセントで表した場合、p. o. 及び i. p. 投与の平均臨床スコアにおいてそれぞれ 60% 及び 82% 減少の値は、免疫調節の効果が非常に強力であることを明確に表している。

10

【0280】

23 日間にわたる処置で、ベヒクルで処置された動物に対する AUC が 54.13 ± 9.58 であったのに対して、C7S-2 を 5 mg/kg p. o. で処置された動物についてはわずかに 28.13 ± 5.74 であり、及び 10 mg/kg i. p. で処置された動物についてはわずかに 19.43 ± 2.51 であった。従ってこの試験の期間中、C7S-2 は、疾患の全般的な重症度（AUC で表される）を p. o. 投与時に 48% 減少させ、及び i. p. 投与時に 64% 減少させた。

20

【0281】

こうした結果は、本発明の化合物が比較的急性のモデルにおける抗炎症効果だけでなく、多発性硬化症のこのモデルで例示したように慢性自己免疫疾患において強力な免疫調節の可能性も有していることを実証する。神経退化、軸索消失、神経炎症、及び神経脱髄がこの疾患の特徴であるので、これらの結果はまた、強力な神経保護作用を示すこともある。

30

【0282】

(実施例 21)

CFA 誘発関節リウマチに対する効果

本試験の目的は、炎症によって開始された関節変形に起因する慢性疼痛のモデルにおいて、完全フロインドアドジュバント（CFA）を用いてヒトの関節リウマチに類似する状態を誘発させ、本発明の化合物の抗炎症及び鎮痛作用を評価することである。

【0283】

処置群毎に少なくとも 8 匹の雌 Lewis ラット（平均体重 125 g 、Harlan、Israel）をこの試験で用いた。 100 mg の結核菌（Difco）と 5 ml の不完全フロインドアドジュバントとを合わせ、結果として生じた混合物を、褐色の懸濁液が得られるまで約 3 分間すりつぶすことで、CFA を調製した。尾の元に CFA 懸濁液を 0.2 ml/動物 で s. c. 投与した。3 連のテストを実施して、この疾患に起因する疼痛及び炎症を評価した。これらのテストを実施してから CFA を注入し、ベースライン値及び疾患の誘発から 14 日目、21 日目、及び 28 日目を確立した。本発明の化合物を、疾患発症から 14 日目に 10 mg/kg の用量で p. o. 投与を開始し、14 日間毎日投与した。わずかに 5 ml/kg のベヒクルで処置した動物群は、対照として働いた。

40

【0284】

モニターしたパラメータは、実施例 18 の詳細の通りであり、肢浮腫及び発赤を含み、且つ熱刺激及び機械的疼痛刺激に反応する。処置期間の最後に、動物を安楽死させた。肢を切断し、組織病理学的評価まで 4% ホルマリン溶液中に保管した。

50

【0285】

種々の処置群間の肢腫張及び発赤によって表される臨床徴候の重症度の差、並びに熱刺激及び機械的刺激後に肢の後退を観察するために必要とされる潜時（秒）及び力（g）によって表される疼痛反応の差、最後に組織学的スコアによって表される組織損傷を、分散分析ANOVAを用いて比較し、その後ポストホックトー検定を行った。p<0.05値を統計的に有意であると見なす。

【0286】

浮腫に関する平均臨床スコアは、14日目の処置開始においてベヒクル処置した動物に対しては6.00±1.18であり、C7S-2を10mg/kg p.o.で処置した動物に対しては5.86±1.70であった。処置から1週間後の21日目、平均臨床スコアの差は、C7S-2処置した動物で1.89ユニット有利であった。処置から2週間後、ベヒクル処置した動物に対する臨床スコアは、6.67±1.85の平均で、ベースラインに非常に類似していたのに対して、C7S-2処置した動物は、わずかに3.29±0.97の有意に減少したスコアを示し、処置の初日と比較して、臨床スコアで44%の減少を表した。同様に、14日目及び28日目に熱刺激又は機械的刺激後に、動物が肢を上げるために必要とされる潜時又は力を比較すると、ベヒクル処置した動物は試験の終了時にほんのわずかな悪化を示し、熱刺激後の潜時は約2秒短縮され、後退反応を誘発するために必要とされる機械的刺激としての力は2.6グラム低下した。一方、C7S-2を10mg/kg p.o.投与された動物は、両パラメータによって表されたように著しく処置された。潜時は約5秒長くなり、14日目のベースライン値より32%を超える増加を表し、後退反応を誘発するために必要とされる力は11.1グラム増加して、ベースライン値より約63%増加を表した。

【0287】

こうした結果は、本発明の化合物が広範な状態に適用され得る、強力な抗炎症及び免疫調節活性を有することを確認する。

【0288】

(実施例22)

TNBS誘発炎症性腸疾患に対する効果

この試験の目的は、炎症性腸疾患（IBD）のモデルにおいて本発明の化合物の治療活性をテストすることである。この疾患の種々の態様を、誘発を目的として用いた作用物質に応じて試験することができる。例えば、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）の経口投与は、初期に上皮細胞損傷を引き起こし、その後大腸炎を発症し、最終的に比較的遅い粘膜修復が伴う。このようなモデルで誘発される疾患は、最初に自然免疫、特に好中球によって仲介される。一方、この疾患がトリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）の直腸投与によって誘発される場合、上皮バリアの初期破壊は、腸内免疫細胞の活性化を引き起こし、疾患は、後天的免疫性によって、特にT細胞によって主に仲介される。この後のモデルは、調節不全のTヘルパー1型の免疫反応に起因すると思われるヒトクローン病と多くの特徴を共有している。

【0289】

雌Balb/Cマウス（平均体重20g、Harlan、Israel）を軽く鎮静させ、腸炎及び大腸炎を誘発させるために、50%エタノールに溶解した2.5%TNBS（Sigma）を70μl、点滴により直腸内にチャレンジした。この試験の開始前に動物の体重を測定し、処置は6日間毎日、20mg/kgを5ml/kgの投与容量でi.p.投与した。7日間までのこの試験期間中、以下のパラメータを毎日モニターして、記録した：体重、大便中の血液の存在、及び便の硬さ。これらの知見を、表6 [Murthy S. N.ら、Dig. Dis. Sci. 38:1722頁～34頁、1993年]に基づいてスコア化する。

【0290】

【表 6】

表6：IBD 疾患の活性指数 (DAI[#]) のスコアリング基準

スコア	体重減少 (%)	便の硬さ*	潜血又は肉眼で見える 出血
0	無	正常	陰性
1	1-5	軟便	陰性
2	5-10	軟便	潜血陽性
3	10-15	下痢	潜血陽性
4	>15	下痢	肉眼で見える出血

D A I = (体重減少、便の硬さ、及び出血を組み合わせたスコア) / 3

* 正常な便－形の良いペレット状の便；軟便－肛門に粘着しないゆるんだ便；及び下痢－肛門に粘着する液状便。

【0291】

この試験の最終日に、動物を安楽死させた。開腹し、結腸を盲腸及び直腸のレベルで切片化した。この結腸の重量を測り、長さを測定した。カラム全体を切除し、縦方向に細長く切り、拡大鏡下で調べた。目に見える損傷をすべて記録し、Wong [Wong ら、J. Pharm. Exp. Ther. 274: 475頁～80頁、1995年] に基づいて肉眼で見える病態をスコア化した。即ち、スコア0は損傷がないことを示し、1は局所的充血及び／又は浮腫を示し、2は少なくとも2つの部位での充血及び／又は浮腫を示し、3は局所的びらんを示し、4は局所的潰瘍を示し、及び5は結腸に沿って2cm以上広がるびらん部位若しくは潰瘍のいずれか、又は少なくとも2つの部位でのびらん若しくは潰瘍を示す。最終的に、組織病理学的評価のために結腸全体を4%ホルムアルデヒドで固定した。

【0292】

臨床結果及び肉眼で見える病態の知見を分散分析 (ANOVA) を用いて解析した後、フィッシャーのポストホック検定を行った。p < 0.05 値を統計的に有意と見なす。

【0293】

各処置群は、少なくとも7匹の動物を含んでいた。以下の群は陰性対照として働いた：未処置の動物、TNBSを含まない50%エタノールを70μl投与した偽の動物、並びにTNBSをチャレンジした非処置及びベヒクル処置した動物。10mg/kgのスルファサラジン投与した動物群は、陽性対照として働いた。スルファサラジンは、軽度から中等度の潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療、及び重度の潰瘍性大腸炎の治療で補助的療法として使用される標準的な抗炎症剤である。この薬物はまた、関節リウマチ及び強直性脊椎炎等の非IBD関連障害の治療でも使用される。この薬物の認識されている副作用は、長期治療でのその肝毒性である。

【0294】

結果を1日目のベースライン体重のパーセントとして表したものを、図7に示す。非処置及び偽の動物は、類似したパターンを示し、且つこの試験期間中、1%を超えない小さな変動で最初の体重を維持した。非処置及びベヒクル処置した動物は、TNBSへの直腸曝露によって同様に影響を受け、IBD誘発後1日目に既に約10%の、及び6日目に16%の普通の体重減少を示した。10mg/kgのスルファサラジンで処置した動物は、TNBS点滴注入後1日目に10%の一過性体重減少を示した。処置から3日目に体重減少は止まり、逆転して、6日目には動物は通常の体重に回復した。化合物C6S-3及びC6S-9を20mg/kgで処置した動物は、体重減少及び死亡から有意に保護された

。C 6 S - 3 で処置した動物は、T N B S 点滴の翌日、体重でわずかに約 5 % の一過性の減少を示したのに対して、化合物 C 6 S - 9 で処置した動物は、スルファサラジン処置群と同様の挙動を示した。処置から 4 日後、化合物 C 6 S - 3 で処置した動物は、既に正常な体重に戻った。

【0295】

このモデルで発症した炎症性大腸炎はかなり重度であり、この試験期間中、非処置の 30 匹の動物の群では、死亡率が 60 % に達した。本発明の化合物である C 6 S - 3 及び C 6 S - 9、並びに陽性対照スルファサラジンは、死亡率をそれぞれ 7 % (14 匹の動物のうち 1 匹)、0 %、及び 0 % と劇的に減少させた。

【0296】

こうした結果は、本発明の化合物が、炎症性大腸炎のモデルにおいて *in vivo* で抗炎症活性及び胃保護作用を有していることを実証する。これらの化合物は、現在使用されている薬物、スルファサラジンと少なくとも同様に強力である。スルファサラジンの副作用は周知であり、本発明の化合物はそれに有利に置き換わることが可能である。加えて、こうした結果は、本発明の化合物が自己免疫病因を有する障害の治療で有用であり得ることを示している。

【0297】

(実施例 23)

オキサゾロン誘発遅延型過敏症に対する効果

遅延型過敏症 (DTH) 反応は、細胞性免疫応答によって仲介される。変化し得る性質の誘発物質を皮膚適用すると、24 ~ 72 時間内に、硬化、膨張、及び病変部位への単球浸潤を通常含む反応を誘発する。本試験は、オキサゾロン誘発 DTH で本発明の化合物の免疫調節性活性をテストする。

【0298】

雄 ICR マウス (平均体重 20 ~ 25 g、Harlan、Israel) に、35 mg / kg ケタミン及び 8 mg / kg キシラジンの混合物を用いて麻酔した。鎮静した動物の腹部を剪毛し、この動物を、アセトン : ゴマ油 (4 : 1 容量比) に溶解した 2 % オキサゾロンを剪毛した腹部に 100 μ l、及び各肢に 5 μ l 局所適用することによって感作した。5 日後、感作したマウスを再び麻酔し、及びその右耳に 10 μ l の 1 % オキサゾロンを接種した。この接種の直前、ベヒクル (5 ml / kg) 又はテスト化合物を *i. v.* 投与した。各処置群は少なくとも 5 匹の動物を含んでいた。接種から 24 時間後及び 48 時間後、耳の厚みをマイクロメーターを用いて測定した。接種及び非接種の耳の厚みの差 (Δ 厚み) を算出した。平均 Δ 厚み及び SEM を、すべての処置群に対して接種 (ベースライン) 後毎日、算出した。結果を以下の表 7 に報告する。

【0299】

10

20

30

【表 7】

表7 : DTHにおけるΔ厚み

処置	耳の厚みの差 (x 10 ⁻² mm)					
	ベースライン		1日目		2日目	
	平均値	SEM	平均値	SEM	平均値	SEM
非処置	3.76	0.01	11.50	0.14	11.80	0.14
ベヒクル	3.62	0.07	10.96	1.15	8.50	0.27
C6S-3 (2 mg/kg IV)	3.76	0.17	8.64	0.17	5.78	0.36
C7S-2 (0.5 mg/kg IV)	3.66	0.07	8.18	0.51	5.90	0.34

【0300】

非処置及びベヒクル処置した動物は、感作した動物にオキサゾロンを接種した後にΔ厚みで同様の増加パターンを示し、接種した耳の免疫状態の悪化を示唆した。接種後1日目、C6S-3を2 mg/kg i. v. で、又はC7S-2を0.5 mg/kg i. v. のいずれかで処置した動物は、Δ厚みにおいて既に減少を示し、非処置の動物と比較して25%及び29%の阻害を表した。接種後2日目、この傾向は有意に強化され、両化合物はΔ厚みを50%超減少させ、こうした処置群において接種した耳の改善を示唆した。

【0301】

こうした結果は、本発明の化合物が免疫調節不全の短期間モデルにおいて免疫調節活性を有していることを示す。

【0302】

(実施例24)

安全性

本試験において、本発明の化合物の中樞神経系への影響を、齧歯動物の体温、強直、及び自発運動活性をモニターすることによって測定した。こうした活性は、すべてのパラメータが影響を受けた場合、CB₁仲介活性を示す4つ組アッセイの一部である。加えて、CNS精神異常作用の欠如を、高架式十字迷路モデルで評価した。最後に接触に対する感受性を、末梢CB₁関連活性を評価するために決定した。

【0303】

ICR雄マウス（平均体重25 g、Harlan、Israel）に本発明の化合物を2 mg/kgの用量を5 ml/kgの容量でi. v. 投与した。精神活性カンナビノイドHU-210を陽性対照として、100分の1の用量0.02 mg/kg i. v. を用いた。化合物の投与から15分後、以下の測定を開始した。各動物に対して約10分以内ですべてのテストを完了した。直腸温をサーミスタプローブ（YSIモデル400、USA）を用いてモニターした。自発性歩行運動を、オープンフィールド方法論を用いて評価した。3分間の間に動物が横断した区画の数を記録して、分析した。オープンフィールドテストの最後に、強直の症状について動物をテストした。このテストは、動物が前肢で高架ビームをつかんでいるときに、静かに後肢で立たせることによって実施した。動物がそのビームから降りた時間を秒で測定した。正常な動物は、直ぐにビームから退去するのに対して、強直症の動物は、ビームの上に留まる傾向がある。ビームの上に長く寄り掛かっているほど、その動物はより強直している。次いで、動物の行動を高架式十字迷路で評価した。この高架式十字迷路は、高い壁によって囲まれる2本のオープンアーム及び2本のアームからなる（アーム30×10 cm、壁の高さ20 cm）。高架式十字迷路は通常、

床面から80cm高くなっている。マウスを、迷路の上に頭をオープンアームに対向させて置き、迷路の異なった区画（オープンアーム、クローズドアーム、及び中央領域）に滞在した時間をその後5分間測定する。結果を、オープンアーム内に滞在した時間のパーセントで表し、正常な動物は迷路のクローズドアーム内に滞在する方を好む。最後に、処置群に対してわからない観察者が動物に静かに接触して、動物の感受性を以下のスケールに従ってスコア化した：0－敏感に反応しない、1－敏感に反応する、2－極めて敏感に反応する。結果を平均値±SEMで表す。試験の終了後、動物を安楽死させた。

【0304】

C5S-1、C5S-2、C6S-2、C6S-3、C6S-5、C6S-7、C6S-8、C7S-1、C6M-7、及びC6M-9のうち、100分の1の低い用量で対照としたHU-210を2mg/kg i.v.の用量でモニターしたパラメータのいずれにおいて、有害なカンナビノイド様作用を示したものはなく、CB₁関連精神作用の評価のためのこうしたモデルの有効性を確認した。

10

【0305】

例えば、3分間の間、未処置の動物は平均73.38±13.69の区画を横断し、ベヒクル処置した動物は、横断した区画の平均値75.63±6.24を有し、極めて同様の行動を示した。本発明の化合物は、自発性運動活性に影響を与えず、最も「活性のある」化合物C6S-3は、横断した区画数平均65.80±7.04を有し、わずかに13%非有意に減少させた。比較のために、精神活性対照HU-210を100分の1の用量で注射した動物は、運動活性に障害があることを有意に示し、横断した区画数はわずかに平均値32.33±10.21で、50%超より少なかった。

20

【0306】

同様に、未処置の動物及びベヒクル処置した動物は、それぞれ38.68±0.25℃及び38.88±0.11℃の直腸温を有していた。本発明の化合物は、動物の直腸温に影響を与えず、及び最も「体温降下」の化合物であるC7S-1は、正常な体温である平均37.45±0.39℃を有し、約1.2℃直腸温を非有意に低下させた。比較のために、HU-210の0.02mg/kg i.v.は、36.73±0.29℃へと約2℃の低下を示し、統計的に有意な低体温を引き起こした。

【0307】

本発明の化合物は、強直行動を引き起こさなかった。中枢CB₁関連活性の欠如は、化合物で処置したすべての動物が迷路のクローズドアームに対して正常な選択性を示し、且つ時間の25%をオープンアームに滞在したということによって確認された。比較のために、ベヒクル処置した動物は、時間の約15%をオープンアームに滞在したのに対して、HU-210を注入された動物は、ほぼ41%の平均で、有意により長い時間滞在した。最終的に、テストした化合物のいずれも、より末梢のCB₁関連活性の欠如を示すパラメータである接触に対する感受性を引き起こさず、一方HU-210を注入された動物は、ある触覚感受性を示す平均1を超えるスコアを示した。

30

【0308】

化合物C7S-17を、10～40mg/kg i.v.の範囲で用量を増加させてテストした。テストした最高用量で、この化合物の投与によって何らかの形で影響を受けた唯一のパラメータは、直腸温であり、注入から0.5時間後、対照より約0.9℃下回った。この群によって達成された37.84±0.62℃の平均は依然として、正常値の範囲内と考えられ、この低下は、統計的に有意ではない。注入から3時間後、C7S-17を40mg/kg投与された動物は、ベースラインに戻った。

40

【0309】

従って、本発明の化合物には、治療的有効性が以前示された用量で、有害なカンナビノイド様作用がまったくない。更に、本発明の化合物は、精神活性対照HU-210よりも少なくとも100倍安全である。最後に、興味深いことには、テストした化合物の一部は、ナノモル範囲のIC₅₀及びK_iでhCB₁受容体を結合することが以前に見つけられていたことに留意されたい。hCB₁への親和性に関しこうした知見にもかかわらず、こ

50

これらの化合物は上述したアッセイにおいてカンナビノイド様活性がまったくないようである。

【0310】

(実施例25)

耐性

しばしばカンナビノイド化合物と関連する別の懸念は、この化合物の正の作用に対する耐性の発生であり、長期にわたる場合の有効性の減少、又は反対に同様の有効性のレベルを維持するために投与用量を増加する必要性のいずれかを示唆する。本発明の化合物が耐性の発生を引き起こさないことを確認するために、化合物を、前述した内臓痛のモデルで反復投与後にテストした。

10

【0311】

簡潔には、本発明の化合物を10日間毎日10mg/kg i.p.投与し、11日目に実施例17に記載したように(即ち、2mg/kg i.v.で)それらの鎮痛作用をテストした。耐性を誘発することが周知の鎮痛化合物、モルヒネを対照として使用した。各処置群は10匹の動物を含んでいた。11日目、ベヒクル処置した動物は、平均29.75±1.09のライジング反応を示した。10日間モルヒネを反復投与した動物は、11日目に酢酸を接種すると、平均9.60±2.85のライジング反応を示したのに対して、C7S-2を反復投与した動物は、11日目2.45±1.49のライジング反応を示し、依然としてこの化合物の鎮痛作用に対して高い応答性であった。言い換えれば、2mg/kgを一度投与すると、疼痛反応を完全に除去したモルヒネは、反復投与の間に活性を喪失し、投与の11日目には疼痛反応が68%低下しただけであった。一方、C7S-2は、2mg/kgを一度投与すると、ライジング反応をこれも100%阻害し、反復投与後も疼痛反応で92%の持続的減少を維持し、その有効性を保持した。

20

【0312】

これらの結果は、本発明の化合物が耐性の発生を誘発することなく、それらの安全性を支持していることを実証する。

【0313】

本発明の開示を理解するために又は完了するために必要な程度で、ここに記載した出版物、特許、及び特許出願は、各々が個別に組み込まれているかのように、その中に同程度まで参照によりそれら全体が明示的に組み込まれている。

30

【0314】

本発明は、例証の目的のみで提示した種々の特異的な実施形態について説明しているが、かかる具体的に開示した実施形態は、それに限定すると考えられてはならない。他の多数のかかる実施形態は、本明細書における出願者の開示に基づいて、当業者には思い浮かぶであろう、並びに出願者は添付した特許請求の範囲に定義した発明の精神及び範囲によってのみ拘束されるものとする。

【図面の簡単な説明】

【0315】

【図1】本発明のある化合物の化学構造を、いくつかの物理化学及び生物学情報と一緒に、一覧表形式で示す図である。

40

【図2】本発明の模範的化合物C6S-37のヒトCB₁及びCB₂カンナビノイド受容体に対する結合親和性(パネルA)及び拮抗活性(それぞれパネルB及びC)を示す図である。

【図3】内臓痛モデルにおける本発明の化合物の用量に関連した鎮痛作用を示す図である。ライジング反応(WR)数を処置群毎にプロットする。

【図4】炎症痛モデルにおける本発明の化合物の抗炎症及び鎮痛作用を示す図である。パネルAは、未処置の肢を上回る膨張をパーセントで表した肢浮腫での抗炎症作用を示す。パネルBは、Δ潜時を秒数で表した、熱刺激後の鎮痛作用を示す。パネルCは、Δ力をグラムで表した、機械刺激後の鎮痛作用を示す。

【図5】坐骨神経結紮により誘発された慢性疼痛モデルにおいて本発明の化合物の鎮痛作

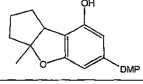
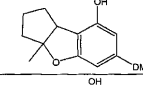
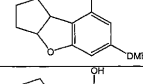
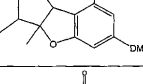
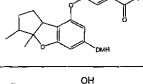
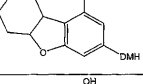
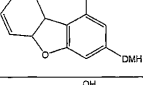
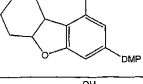
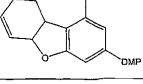
50

用を示す図である。機械的刺激後、時間でプロットした様々な時点での結果を Δ 力をグラムで表す。

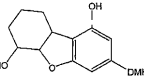
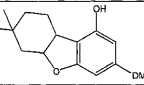
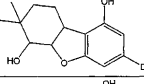
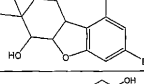
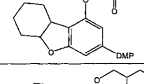
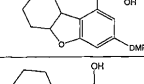
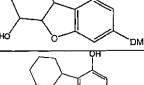
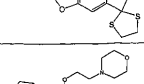
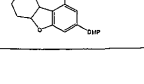
【図6】PLP誘発寛解—再発EAEにp. o. 及びi. p. 投与した例示的化合物C7S-2の免疫調節活性を示す図である。

【図7】炎症性腸疾患のモデルにおいて本発明の化合物の抗炎症及び胃保護作用を示す図である。

【図1-1】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C5S-1		288.42	5.1×10^{-5}	6.26 6.26	7.5 33
C5S-2		316.48	2.9×10^{-6}	7.33 7.33	8.3 1.6
C5S-3		302.45	1.1×10^{-5}	6.85 6.85	* 57% 66%
C5S-4		330.50	7.5×10^{-7}	7.82 7.82	21 3.4
C5S-5		428.56	0.013	7.43 3.79	90 24
C6S-1		316.24	2.3×10^{-6}	7.41 7.41	53 21
C6S-2		314.22	6.1×10^{-6}	7.06 7.06	28 12
C6S-3		288.11	4.0×10^{-5}	6.35 6.35	497 24
C6S-4		286.19	1.1×10^{-4}	5.99 5.99	459 59

【図1-2】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-5		332.48	2.2×10^{-4}	5.79 5.79	276 99
C6S-6		316.48	2.4×10^{-6}	7.38 7.38	** 34% 68%
C6S-7		332.48	2.4×10^{-4}	5.76 5.76	57% 0%
C6S-8		360.53	1.3×10^{-5}	6.82 6.82	* 42% 54%
C6S-9		346.46	0.66	5.97 2.29	* 0% 19%
C6S-10		362.50	7.6×10^{-4}	5.38 5.38	* 0% 10%
C6S-11		304.42	3.9×10^{-3}	4.73 4.73	NB NB
C6S-12		302.45	0.087	3.63 3.63	NB NB
C6S-13		401.58	1.6×10^{-4}	6.12 5.93	* 0% 0%

【図 1 - 3】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-14		386.48	0.7	5.96 2.32	* 10% 0%
C6S-15		330.46	5.2×10^{-5}	6.31 6.31	NA
C6S-16		368.40	139	4.93 0.22	* 0% 40%
C6S-17		344.53	不溶	8.45 8.45	289 11
C6S-18		374.51	0.036	7.03 3.36	* 0% 14%
C6S-19		370.57	不溶	9.17 9.17	* 54% 85%
C6S-20		232.11	0.2	3.23 3.23	* 2% 4%
C6S-21		248.10	0.053	3.73 3.73	* 0% 12%
C6S-22		370.24	0.4	5.34 2.68	* 15% 0%

【図 1 - 4】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-23		398.57	0.015	6.55 3.88	* 28% 69%
C6S-24		419.51	5.1×10^{-6}	7.22 7.22	NA
C6S-25		358.51	2.3×10^{-5}	6.62 6.62	19 6.8
C6S-26		330.50	3.8×10^{-4}	5.59 5.59	65 48
C6S-27		345.50	6.1×10^{-4}	5.44 5.44	420 22
C6S-28		362.53	1.2×10^{-3}	5.21 5.21	968 404
C6S-29		302.41	6.8×10^{-3}	4.53 4.53	931 76
C6S-30		377.54	1.9×10^{-3}	5.06 5.06	568 306
C6S-31		317.42	0.011	4.38 4.38	2226 300
C6S-32		330.46	4.2×10^{-4}	5.56 5.56	3346 266

【図 1 - 5】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6S-33		390.62	7.3×10^{-5}	6.24 6.24	258 46
C6S-34		345.48	6.6×10^{-4}	5.41 5.41	720 1027
C6S-35		405.23	1.2×10^{-4}	6.09 6.09	420 417
C6S-36		402.57	2.2×10^{-3}	8.07 4.39	NB NB
C6S-37		442.59	2.3×10^{-3}	8.06 4.41	791 13
C6S-38		426.63	1.8×10^{-5}	6.77 6.77	200 14
C6S-39		429.64	8.5×10^{-5}	8.06 5.83	2.6 2.2
C6S-40		524.69	0.29	6.39 2.74	2600 46
C6SN-1		378.42	9.1×10^{-3}	6.64 4.05	* 0% 20%
C6SN-2		333.42	2.5×10^{-5}	6.74 6.52	* 10% 40%

【図 1 - 6】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6SN-3		333.42	7.9×10^{-5}	6.31 6.13	* 20% 20%
C7S-1		330.26	4.9×10^{-7}	7.98 7.98	38 2.8
C7S-2		346.25	1.1×10^{-5}	6.88 6.88	10 4.5
C7S-3		316.50	2.1×10^{-6}	7.44 7.44	27% 0%
C7S-4		318.45	8.5×10^{-4}	5.29 5.29	79 25
C7S-5		316.43	1.8×10^{-3}	5.02 5.02	NA
C7S-6		344.49	1.0×10^{-4}	6.09 6.09	40 21
C7S-7		443.66	1.9×10^{-5}	7.74 7.56	143 217
C7S-8		388.54	7.8×10^{-3}	7.60 3.92	3134 NB
C7S-9		428.56	8.2×10^{-3}	7.59 3.94	80 85

【図 1 - 7】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C7S-10		404.54	0.79	5.98 2.28	NA 630
C7S-11		362.50	6.1×10^{-4}	5.46 5.46	* 0% 20%
C7S-12		542.62	6.22	6.42 1.42	* 0% 20%
C7S-13		426.50	159	4.94 0.22	73 198
C7S-14		274.40	5.5×10^{-5}	6.22 6.22	* 0% 20%
C7S-15		290.19	5.5×10^{-3}	4.60 4.60	* 5% 20%
C7S-16		432.29	7.7×10^{-3}	6.80 4.20	* 27% 35%
C7S-17		459.33	4.6×10^{-5}	6.46 6.46	* 0% 0%
C7S-18		459.66	1.8×10^{-4}	6.12 5.94	* 0% 0%

【図 1 - 8】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C7S-19		428.57	0.46	5.34 2.67	* 20% 30%
C7S-20		388.54	5.5×10^{-6}	7.17 7.17	16 3
C7S-21		390.51	0.33	5.25 2.79	* 54% 66%
C7S-22		360.50	2.1×10^{-5}	6.67 6.67	12.7 2.1
C7S-23		402.57	1.9×10^{-5}	7.56 7.56	8.5 8.7
C7S-24		402.57	1.9×10^{-5}	7.56 7.56	126 31
C7S-25		359.50	1.5×10^{-4}	5.95 5.95	55 29
C7S-26		456.40	不溶	8.42 8.42	9.8 1.0
C7S-27		506.67	5.0×10^{-5}	6.47 6.47	137 20

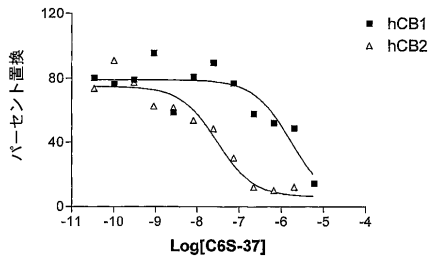
【図 1 - 9】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C7S-28		554.46	3.1×10^{-3}	8.03 4.39	38 2.7
C7S-29		346.50	4.8×10^{-5}	6.35 6.35	6.6 3.5
C7S-30		346.50	4.8×10^{-5}	6.35 6.35	91 23
C7S-31		374.51	3.6×10^{-3}	6.71 4.43	343 60
C7S-32		345.52	2.9×10^{-3}	6.00 3.80	46 8.7
C7S-33		329.52	4.7×10^{-4}	6.89 5.22	400 400
C7SN-1		391.50	3.0×10^{-5}	6.31 6.10	952 1445
C7SN-2		391.50	9.9×10^{-5}	6.31 6.10	422 38
C6M-1		314.46	4.8×10^{-7}	7.96 7.96	72% 16.4

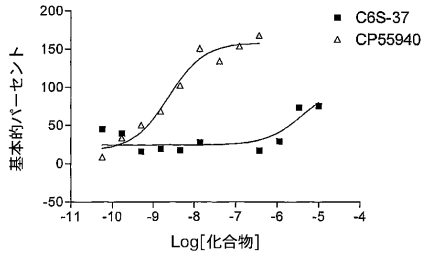
【図 1 - 10】

化合物	構造	分子量	溶解度	LogP / LogD	CB ₁ / CB ₂
C6M-2		412.52	6.2×10^{-3}	7.69 4.02	* 30% 45%
C6M-3		286.41	8.5×10^{-6}	6.90 6.90	390 29
C6M-4		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	0% 0%
C6M-5		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	*** 60% 52%
C6M-6		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	*** 55% 54%
C6M-7		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	6 79
C6M-8		384.47	0.10	6.63 2.99	NB 418
C6M-9		356.50	3.2×10^{-6}	7.34 7.34	29 1.5
C6M-10		342.51	Insoluble	9.00 9.00	100 33

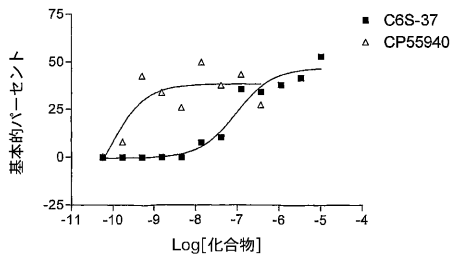
【図 2 A】



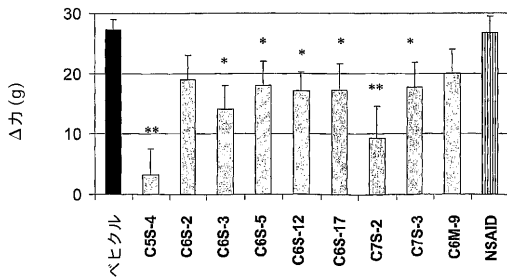
【図 2 B】



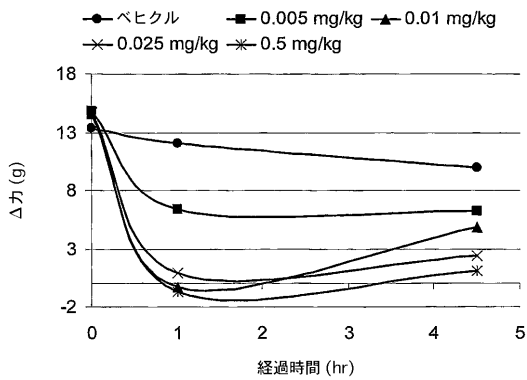
【図 2 C】



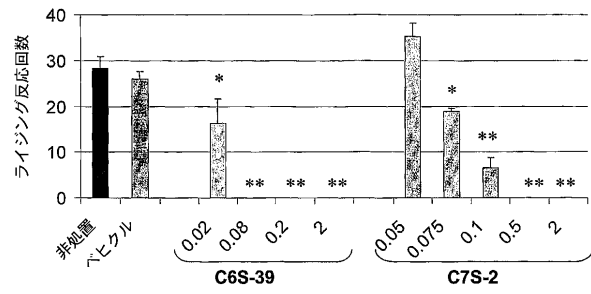
【図 4 C】



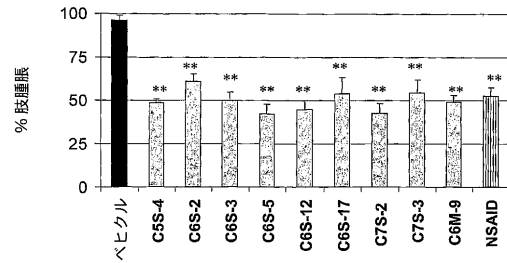
【図 5 A】



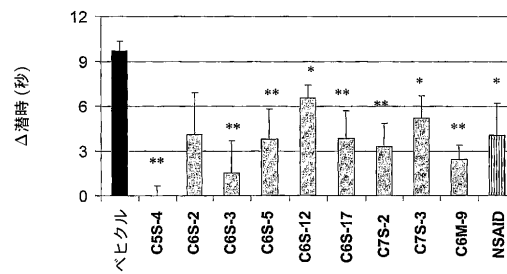
【図 3】



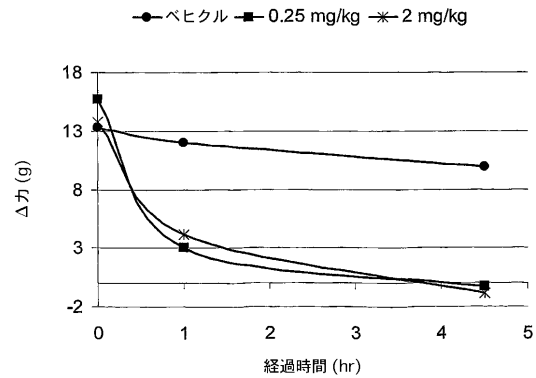
【図 4 A】



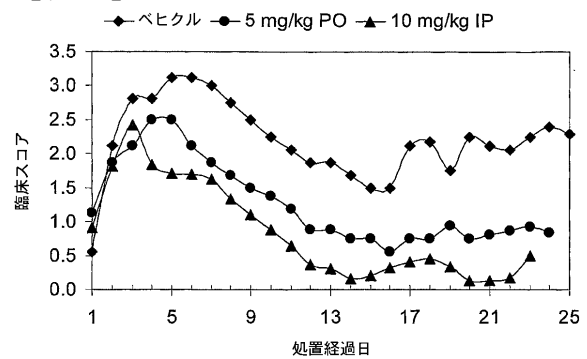
【図 4 B】



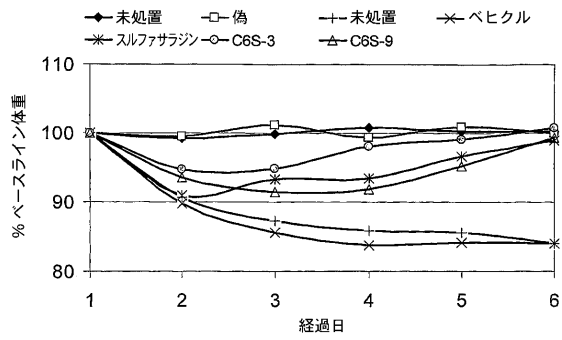
【図 5 B】



【図 6】



【図 7】



【配列表】

2008542359000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月13日(2007.2.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

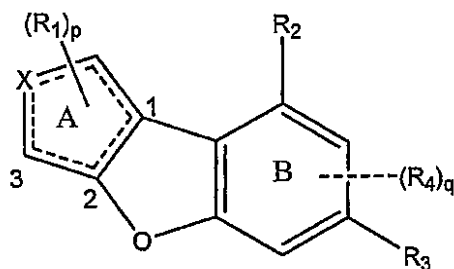
【特許請求の範囲】

【請求項1】

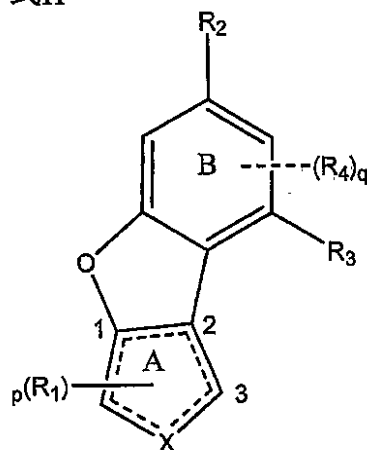
一般式 (I) 又は (II) :

【化 1】

式I



式II



[式中、
【化 2】

==

は単結合又は二重結合を表し、

Xは、 $(CH_m)_n$ （ここで、 m は0～2の整数であり、 n は0～4の整数である）であり、

R_1 は、各存在において、独立に、

a) ハロゲン、

b) 環Aの炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、

c) アリール、

d) R_a （ここで、 R_a は、 R_b 、 OR_b 、 $C(O)OR_b$ 及び $OC(O)R_b$ （ここで、 R_b は、N、O及びSからなる群から選択される1つ又は複数のヘテロ原子で置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである）からなる群から選択される）、

e) R_c （ここで、 R_c は、 R 、 OR 、 $OC(O)OR$ 、 $C(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 及び $OC(O)N(R')_2$ （ここで、 R は、水素、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- OR' 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- (OR') 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)OR'$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C(O)N(R')_2$ からなる群から選択され、 R' は、各存在において、独立に、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される）から選択される）、

f) オキシム、及び

g) $N(R')_2$ （ここで、 R' は、各存在において、先に定義された通りである）からなる群から選択され、

p は、0～14の整数であり、

R_2 は、

a) R_a 又は R_c （ここで、 R_a 及び R_c は、先に定義された通りである）、及び

b) $OR''Z$ （ここで、 R'' は、直接結合、 $C(O)$ 、 R_e 及び $C(O)R_e$ （ここで、 R_e は、飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである）からなる群から選択され、 Z は、 ONO_2 、ハロゲン、 $P(O)(OR')_2$ 、 SR' 、 $S(O)R'$ 、 S

(O) (O) R'、N (R')₂ (ここで、R'は、先に定義された通りである)、並びにN、O及びSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む6個までの原子の飽和又は不飽和複素環からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

R₃は、

a) R_d (ここで、R_dは、水素、C (O) OR''、C (O) R''、CN及びNO₂ (ここで、R''は、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状C₁～C₁₂アルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される)、

b) 非置換又は先に定義された通りの飽和若しくは不飽和複素環で置換された、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状C₂～C₁₂アルキル、

c) アリールで置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝C₁～C₁₂アルキル、及び

d) 先に定義された通りの飽和又は不飽和複素環 (前記環は、非置換であるか又は少なくとも1つの飽和若しくは不飽和、直鎖、分枝若しくは環状C₁～C₆アルキル (前記アルキルは非置換又はアリールで置換されていてよい) で置換されている)

からなる群から選択され、

R₄は、各存在において、独立に、水素、NO₂及びNH₂からなる群から選択され、qは、0～2の整数である」の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物であって、

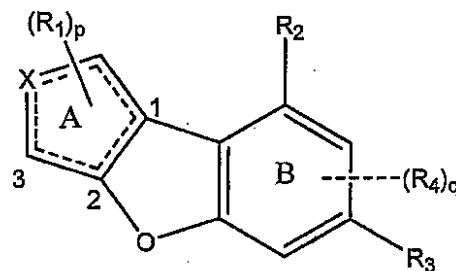
但し、Aはフェニル環ではなく、式(I)の化合物において、(a) nが1の場合は、R₁はC2位置においてフェニルではなく、(b) nが2である場合は、C2におけるR₁はイソプロピルであり、従ってC5におけるR₁はメチル以外であり、及び(c) nが2である場合は、R₁はC3においてメチル及びヒドロキシルであり、C6においてイソプロペニルであり、従ってR₂は、OH、OCH₃及びOC(O)CH₃以外であり、式(II)の化合物において、nが2である場合は、C2におけるR₁はイソプロピルであり、従ってC5におけるR₁はメチル以外である化合物。

【請求項2】

式(I)：

【化3】

式I



の構造により表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

nが1～3の整数であり、pが0～4の整数であり、qが0～2の整数であり、環Aが飽和又は不飽和 (環Aの任意の二重結合は、C1とC2又はC3とC4の間に位置する) であり、R₁が、各存在において、独立に、水素、ハロゲン、環Aの炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、オキシム、NH₂、R、OR及びC(O)ORからなる群から選択され、R₂が、R_c、OR、OR''Z、OC(O)R_b、OR_b及びOC(O)Rからなる群から選択され、R₃が、C(O)R''、C(O)OR''、及び非置換又は複素環若しくはアリールで置換されている飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状C₁～C₁₂アルキルからなる群から選択され、R₄が、水素及びNO₂からなる群から選択され、R、R''、R''、R_b、複素環及びZが先に定義された通りである、請

求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

a) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 1 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は、各存在において、独立に、水素及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 は OH 及び $OC(O)CH=CHC(O)OH$ からなる群から選択され、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される)、

b) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は飽和又は不飽和 (任意の二重結合は、C 1 と C 2 又は C 3 と C 4 の間に位置する) であり、 R_1 は、各存在において、独立に、水素、環 A の炭素分子と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子、 OH 、イソプロピリデン、オキシム、ヨウ素及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 は、 OH 、 OCH_3 、 $OCH_2C(O)OH$ 、 OCH_2SCH_3 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OP(O)(OC_2H_5)_2$ 、 OCH_2 -テトラゾール、 OCH_2CH_2 -モルホリン、 $OC(O)$ -ピペリジン、 $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$ 、 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $OC(O)(CH_2)_3Br$ 及び $OC(O)(CH_2)_3ON O_2$ からなる群から選択され、 R_3 は、2-フェネチル-[1, 3]-ジチオラン、2-メチル-[1, 3]-ジチオラン-2-イル、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、 R_4 は、水素及び NO_2 からなる群から選択される)、及び

c) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 3 であり、環 A は飽和であり、 R_1 は、水素、 OH 、ヨウ素、オキシム、 $C(O)OCH_3$ 、 NH_2 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OH$ 、 CH_2OH 、 CH_3 及び環 A の炭素分子と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子からなる群から選択され、 R_2 は、水素、 OH 、 OCH_2CH_2 -モルホリン、 $OCH_2C(O)OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 OCH_2 -テトラゾール、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$ 、 $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 及び $O(CH_2)_3C(O)OH$ からなる群から選択され、 R_3 はペンチル、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、 R_4 は水素及び NO_2 からなる群から選択される)

からなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

a) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 1 であり、環 A は飽和であり、

i) R_1 は、水素、C 2 位置における CH_3 、C 2 及び C 3 位置における CH_3 からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i i) R_1 は、C 2 位置における CH_3 であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、又は

i i i) R_1 は、C 2 及び C 3 位置における CH_3 であり、 R_2 は、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

b) 式 (I) の化合物 (ここで、 n は 2 であり、環 A は飽和であり、

i) R_1 は、C 3 位置における水素、 OH 、環 A の炭素分子 C 3 と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子、ヨウ素又はオキシム、C 4 位置における gem-ジメチル、C 2 位置における CH_3 及び C 5 位置におけるイソプロピリデンの両方、環 A の炭素分子 C 3 と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子及び C 4 位置における gem-ジメチルの両方、並びに C 3 位置における OH 及び C 4 位置における gem-ジメチルの両方からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

i i) R_1 は、C 4 位置における更なる gem-ジメチルを伴う又は伴わない C 3 位置における水素、 OH 、環 A の炭素分子 C 3 と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子又はオキシム、C 3 位置におけるヨウ素及び C 4 位置における gem-ジメチルからなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

i i i) R_1 は C 4 位置における水素又は gem-ジメチルであり、 R_2 は OCH_2

C(O)OHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチル又は1, 1-ジメチルペンチルである、

i v) R_1 は水素であり、 R_2 は、 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ 、 OCH_2 -テトラゾール、 $\text{OC}(\text{O})$ -ピペリジン、 $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ 及び $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$ からなる群から選択され、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである、

v) R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は2-メチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、及び $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ からなる群から選択される、

vi) R_1 はC 4位置における更なるgem-ジメチルを伴う又は伴わない環Aの炭素分子C 3と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子又はC 3位置におけるオキシムからなる群から選択され、 R_2 は OCH_2SCH_3 であり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである、

vii) R_1 はC 4位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ 又は $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである、

viii) R_1 はC 4位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 はOH又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イルである、又は

ix) R_1 はC 3位置におけるOHであり、 R_2 は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである)、

c) 式(I)の化合物(ここで、 n は2であり、環AはC 3とC 4の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである)、

d) 式(I)の化合物(ここで、 n は2であり、環Aは飽和であり、 R_1 は水素であり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト、パラ、又はオルト及びパラの両方の位置における NO_2 である)、

e) 式(I)の化合物(ここで、 n は2であり、環AはC 1とC 2の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、

i) R_1 は水素であり、 R_2 はOH又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R_1 は環Aの炭素分子C 3と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子及びC 6位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 はOH又は OCH_3 であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである、

iii) R_1 は環Aの炭素分子C 3と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子及びC 5位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 は OCH_3 であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである、又は

iv) R_1 はC 4位置におけるgem-ジメチルであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである)、

f) 式(I)の化合物(ここで、 n は3であり、環Aは飽和であり、

i) R_1 は水素、環Aの炭素分子C 3と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子及びC 3位置におけるOHからなる群から選択され、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチル又はジメチルペンチルである、

ii) R_1 は環Aの炭素分子C 3と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子又はC 3及びC 4の両方の位置におけるOHであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチルである、

iii) R_1 は水素であり、 R_2 は OCH_2CH_2 -モルホリンであり、 R_3 は1, 1-ジメチルペンチル又は1, 1-ジメチルヘプチルである、

iv) R_1 は水素であり、 R_2 は $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルである、

v) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は、 $OCH_2C(O)OH$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $O(CH_2)_3C(O)OH$ 、 $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$ 、 $O(CH_2)_2$ －モルホリン及び OCH_2 －テトラゾールからなる群から選択され、 R_3 は 1，1－ジメチルヘプチルである、

vi) R_1 は C 3 位置におけるヨウ素又は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_2 は $OC(O)CH=CHC(O)OH$ であり、 R_3 は 1，1－ジメチルヘプチルである、

vii) R_1 は C 3 位置における水素又は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はペンチルである、

viii) R_1 は C 3 位置におけるオキシム、ヨウ素、又は NH_2 、C 7 位置における $C(O)OCH_3$ 、 CH_2OH 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 又は $C(O)OH$ 、並びに C 3 位置における OH 及び C 7 位置における $C(O)OH$ の両方からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1，1－ジメチルヘプチルであり、又は、

ix) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1，1－ジメチルヘプチルであり、及び R_4 は、 R_2 に対してオルト又はパラ位置における NO_2 である)

からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、6－(1，1－ジメチルペンチル)－8a－メチル－2，3，3a，8a－テトラヒドロ－1H－8－オキサ－シクロペンタ[α]インデン－4－オール；6－(1，1－ジメチルヘプチル)－8a－メチル－2，3，3a，8a－テトラヒドロ－1H－8－オキサ－シクロペンタ[α]インデン－4－オール；6－(1，1－ジメチルヘプチル)－2，3，3a，8a－テトラヒドロ－1H－8－オキサ－シクロペンタ[α]インデン－4－オール；6－(1，1－ジメチルヘプチル)－1，8a－ジメチル－2，3，3a，8a－テトラヒドロ－1H－8－オキサ－シクロペンタ[α]インデン－4－オール；ブト－2－エン二酸モノ－[6－(1，1－ジメチルヘプチル)－1，8a－ジメチル－2，3，3a，8a－テトラヒドロ－1H－8－オキサ－シクロペンタ[α]インデン－4－イル]エステル；3－(1，1－ジメチルヘプチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－オール；3－(1，1－ジメチルヘプチル)－6－ヨード－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－オール；3－(1，1－ジメチルヘプチル)－5a，8，9，9a－テトラヒドロジベンゾフラン－1－オール；3－(1，1－ジメチルペンチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－オール；3－(1，1－ジメチルペンチル)－6－ヨード－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－オール；3－(1，1－ジメチルペンチル)－5a，8，9，9a－テトラヒドロジベンゾフラン－1－オール；3－(1，1－ジメチルヘプチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1，6－ジオール；3－(1，1－ジメチルペンチル)－7，7－ジメチル－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－オール；3－(1，1－ジメチルペンチル)－7，7－ジメチル－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1，6－ジオール；3－(1，1－ジメチルペンチル)－7，7－ジメチル－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1，6－ジオール；[3－(1，1－ジメチルペンチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－イルオキシ]－酢酸；3－[3－(1，1－ジメチルペンチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－イルオキシ]－プロパン－1，2－ジオール；3－(1，1－ジメチルペンチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1，6－ジオール；3－(2－メチル－[1，3]ジチオラン－2－イル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－オール；4－{2－[3－(1，1－ジメチルペンチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－イルオキシ]－エチル}－モルホリン；ブト－2－エン二酸モノ－[3－(1，1－ジメチルペンチル)－5a，6，7，8，9，9a－ヘキサヒドロ－ジベンゾフラン－1－イルオキシ]－エチル}

ル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 酢酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; ジエチルリン酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; リン酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; [3-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ] - 酢酸; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 8-イソプロピリデン-5a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 1-(1-ヒドロキシ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-イル) - エタノン; 1-ヒドロキシ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル; 5-[3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシメチル] - 1H-テトラゾール; ピペリジン-3-カルボン酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 4-ブロモ酪酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 4-ニトロオキシ-酪酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 3, 3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル) - 3, 3-ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; [3-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ] - 酢酸; ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 7, 7-ジメチル-3-(2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-メチルアミノ-プロピオン酸 3-(1, 1-ジメチルヘプチル) - 7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; ブト-2-エン二酸モノ-[7, 7-ジメチル-3-(2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 2, 4-ジニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル) - 2-ニトロ-5a, 6

, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-4-ニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オン; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オン; 4-{2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イルオキシ]-エチル}-モルホリン; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イルオキシ]-酢酸; ブト-2-エン二酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イル]エステル; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イルオキシ]-酢酸; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 9a-テトラヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 8, 9-トリオール; ブト-2-エン二酸モノ-[9-(3-カルボキシ-アクリロイルオキシ)-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イル]エステル; リン酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イル]エステル; 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 4-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イルオキシ]-酪酸; 2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-イルオキシ]N, N-ジエチルアセトアミド; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸メチルエステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4, 9-ジヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-5-イル]-酢酸メチルエステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒド

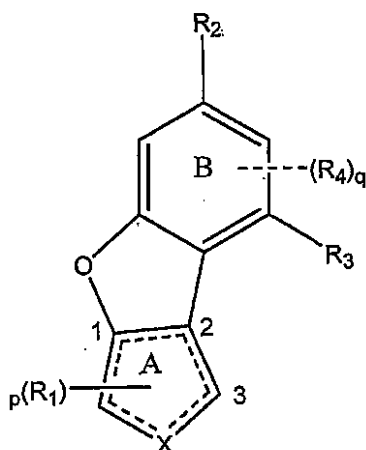
ロ-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-9-オンオキシム；2-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4-オール；[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸2-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4-イルエステル；ブト-2-エン二酸モノ-[2-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4-イル]エステル；2-(1,1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-5-カルボン酸；9-アミノ-2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサベンゾ[α]アズレン-4-オール；9-アミノ-2-(1,1-ジメチルヘプチル)-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-デスオキシ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール；2-(1,1-ジメチルヘプチル)-3-ニトロ-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4,9-ジオール；2-(1,1-ジメチルヘプチル)-1-ニトロ-5,6,7,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサーベンゾ[α]アズレン-4,9-ジオール；3-(1,1-ジメチルヘプチル)-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール；ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1,1-ジメチルヘプチル)-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル；3-(1,1-ジメチルペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール；7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン；7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン；ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1,1-ジメチルペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル]エステル；7-(1,1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン；及び3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,7-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オールからなる群から選択される化合物。

【請求項7】

式(I I)：

【化4】

式II



の構造により表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

nが1～3の整数であり、環Aが不飽和であり、R₁が水素、環Aの炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、及びRからなる群から選択され、R₂がORで

あり、 R_3 が飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_{1 \sim 12}$ アルキルであり、 R が先に定義された通りである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

n が 2 であり、環 A が不飽和であり、二重結合が C 1 と C 2 の間に位置し、 R_1 が水素、環 A の炭素分子と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子、及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 2 であり、環 A が不飽和であり、二重結合が C 1 と C 2 の間に位置し、 R_1 が環 A の炭素分子 C 6 と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子、及び C 3 又は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が 1, 1-ジメチルヘプチルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

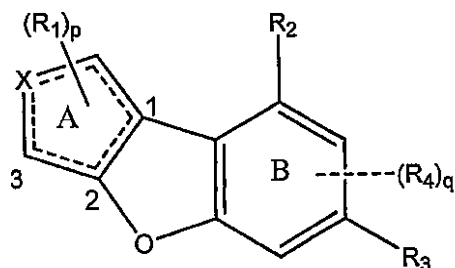
前記化合物が、9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン、及び 9-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンからなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

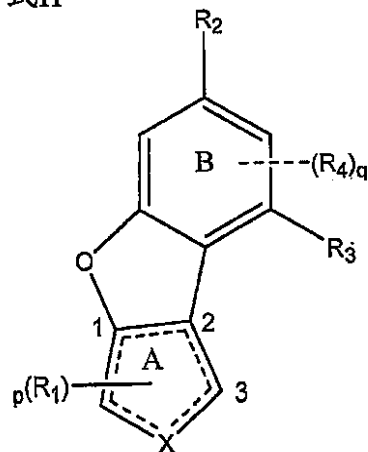
活性成分として、一般式 (I) 又は (II) :

【化 5】

式I



式II



[式中、

【化 6】

==

は単結合又は二重結合を表し、

X は、 $(CH_m)_n$ (ここで、 m は 0 ~ 2 の整数であり、 n は 0 ~ 4 の整数である) であり、

R_1 は、各存在において、独立に、

a) ハロゲン、

b) 環 A の炭素分子と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子、

c) アリール、

d) R_a (ここで、 R_a は、 R_b 、 OR_b 、 $C(O)OR_b$ 及び $OC(O)R_b$ (ここ

で、 R_b は、N、O 及び S からなる群から選択される 1 つ又は複数のヘテロ原子で置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである) からなる群から選択される)、

e) R_c (ここで、 R_c は、R、OR、OC(O)OR、C(O)OR、OC(O)R 及び OC(O)N(R')₂ (ここで、R は、水素、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-OR'、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-(OR')₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-C(O)OR'、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル-C(O)N(R')₂ からなる群から選択され、R' は、各存在において、独立に、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される) から選択される)、

f) オキシム、及び

g) N(R')₂ (ここで、R' は、各存在において、先に定義された通りである)

からなる群から選択され、

p は、0 ~ 14 の整数であり、

R_2 は、

a) R_a 又は R_c (ここで、 R_a 及び R_c は、先に定義された通りである)、及び

b) OR"Z (ここで、R" は、直接結合、C(O)、 R_e 及び C(O) R_e (ここで、 R_e は、飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_8$ アルキルである) からなる群から選択され、Z は、ON(O)₂、ハロゲン、P(O)(OR')₂、SR'、S(O)R'、S(O)(O)R'、N(R')₂ (ここで、R' は、先に定義された通りである)、並びに N、O 及び S からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 6 個までの原子の飽和又は不飽和複素環からなる群から選択される)

からなる群から選択され、

R_3 は、

a) R_d (ここで、 R_d は、C(O)OR'"、C(O)R'"、CN 及び NO₂ (ここで、R'" は、水素及び飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される)、

b) 非置換又は先に定義された通りの飽和若しくは不飽和複素環で置換された、飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、

c) アリールで置換された飽和又は不飽和、直鎖又は分枝 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、及び

d) 先に定義された通りの飽和又は不飽和複素環 (前記環は、非置換であるか又は少なくとも 1 つの飽和若しくは不飽和、直鎖、分枝若しくは環状 $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記アルキルは非置換又はアリールで置換されていてよい) で置換されている)

からなる群から選択され、

R_4 は、各存在において、独立に、水素、NO₂ 及び NH₂ からなる群から選択され、q は、0 ~ 2 の整数である」の化合物、及び前記化合物の立体異性体、薬剤として許容される塩、エステル、多形体又は溶媒和物の有効量を含み、更に、薬剤として許容される希釈剤又は担体を含む薬剤組成物であって、

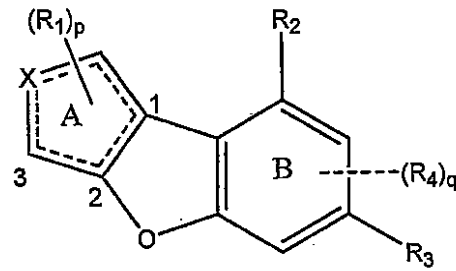
但し、A は、フェニル環ではなく、式 (I) の化合物において、(a) n が 1 の場合は、 R_1 は C 2 位置においてフェニルではなく、(b) n が 2 である場合は、C 2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C 5 における R_1 はメチル以外であり、及び (c) n が 2 である場合は、 R_1 は C 3 においてメチル及びヒドロキシルであり、C 6 においてイソプロペニルであり、従って R_2 は、OH、OCH₃ 及び OC(O)CH₃ 以外であり、式 (II) の化合物において、n が 2 である場合は、C 2 における R_1 はイソプロピルであり、従って C 5 における R_1 はメチル以外である薬剤組成物。

【請求項 13】

活性成分として、式 (I) :

【化 7】

式I



の構造により表される化合物を含む、請求項 1 2 に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 4】

n が 1 ～ 3 の整数であり、環 p が 0 ～ 4 の整数であり、q が 0 ～ 2 の整数であり、A が飽和又は不飽和（環 A の任意の二重結合は、C 1 と C 2 又は C 3 と C 4 の間に位置する）であり、R₁ が、各存在において、独立に、水素、ハロゲン、環 A の炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、オキシム、NH₂、R、OR 及び C(O)OR からなる群から選択され、R₂ が、R_c、OR、OR''Z、OC(O)R_b、OR_b 及び OC(O)R からなる群から選択され、R₃ が、C(O)R''', C(O)OR''', 及び非置換又は複素環若しくはアリールで置換されている飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 C₁ ～ C₁₂ アルキルからなる群から選択され、R₄ が、水素及び NO₂ からなる群から選択され、R、R'', R''', R_b、複素環及び Z が先に定義された通りである、請求項 1 3 に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 5】

前記活性成分が、

a) 式 (I) の化合物（ここで、n は 1 であり、環 A は飽和であり、R₁ は、各存在において、独立に、水素及び CH₃ からなる群から選択され、R₂ は OH 及び OC(O)CH=CHC(O)OH からなる群から選択され、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択される）、

b) 式 (I) の化合物（ここで、n は 2 であり、環 A は飽和又は不飽和（任意の二重結合は、C 1 と C 2 又は C 3 と C 4 の間に位置する）であり、R₁ は、各存在において、独立に、水素、環 A の炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、OH、イソプロピリデン、オキシム、ヨウ素及び CH₃ からなる群から選択され、R₂ は、OH、OCH₃、OCH₂C(O)OH、OCH₂SCH₃、OP(O)(OH)₂、OC(O)CH₃、OP(O)(OC₂H₅)₂、OCH₂-テトラゾール、OCH₂CH₂-モルホリン、OC(O)-ピペリジン、OC(O)(CH₂)₂NHCH₃、OCH₂CH(OH)CH₂OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、OC(O)(CH₂)₃Br 及び OC(O)(CH₂)₃ONO₂ からなる群から選択され、R₃ は 2-フェネチル-[1, 3]-ジチオラン、2-メチル-[1, 3]-ジチオラン-2-イル、C(O)CH₃、C(O)OCH₃、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄ は、水素及び NO₂ からなる群から選択される）、及び

c) 式 (I) の化合物（ここで、n は 3 であり、環 A は飽和であり、R₁ は、水素、OH、ヨウ素、オキシム、C(O)OCH₃、NH₂、OC(O)CH=CHC(O)OH、C(O)OCH₃、CH₂C(O)OCH₃、C(O)OH、CH₂OH、CH₃ 及び環 A の炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子からなる群から選択され、R₂ は、水素、OH、OCH₂CH₂-モルホリン、OCH₂C(O)OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、OCH₂-テトラゾール、OP(O)(OH)₂、OCH₂C(O)N(C₂H₅)₂、OC(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ 及び O(CH₂)₃C(O)OH からなる群から選択され、R₃ はペンチル、1, 1-ジメチルペンチル及び 1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄ は水素及び N

O₂ からなる群から選択される)

からなる群から選択される、請求項 14 に記載の薬剤組成物。

【請求項 16】

前記活性成分が、

a) 式 (I) の化合物 (ここで、n は 1 であり、環 A は飽和であり、

i) R₁ は、水素、C 2 位置における CH₃、C 2 及び C 3 位置における CH₃ からなる群から選択され、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R₁ は、C 2 位置における CH₃ であり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチルである、又は

iii) R₁ は、C 2 及び C 3 位置における CH₃ であり、R₂ は、OC(O)CH=CHC(O)OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

b) 式 (I) の化合物 (ここで、n は 2 であり、環 A は飽和であり、

i) R₁ は、C 3 位置における水素、OH、環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、ヨウ素又はオキシム、C 4 位置における gem-ジメチル、C 2 位置における CH₃ 及び C 5 位置におけるイソプロピリデンの両方、環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子及び C 4 位置における gem-ジメチルの両方、並びに C 3 位置における OH 及び C 4 位置における gem-ジメチルの両方からなる群から選択され、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R₁ は、C 4 位置における更なる gem-ジメチルを伴う又は伴わない C 3 位置における水素、OH、環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、又はオキシム、C 3 位置におけるヨウ素及び C 4 位置における gem-ジメチルからなる群から選択され、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチルである、

iii) R₁ は C 4 位置における水素又は gem-ジメチルであり、R₂ は OCH₂C(O)OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルヘプチル又は 1, 1-ジメチルペンチルである、

iv) R₁ は水素であり、R₂ は、OCH₂CH(OH)CH₂OH、OC(O)CH=CHC(O)OH、OC(O)CH₃、OP(O)(OH)₂、OP(O)(OC₂H₅)₂、OCH₂-テトラゾール、OC(O)-ピペリジン、OC(O)(CH₂)₃Br 及び OC(O)(CH₂)₃ONO₂ からなる群から選択され、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチルである、

v) R₁ は水素であり、R₂ は OH であり、R₃ は 2-メチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル、C(O)CH₃、及び C(O)OCH₃ からなる群から選択される、

vi) R₁ は C 4 位置における更なる gem-ジメチルを伴う又は伴わない環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子又は C 3 位置におけるオキシムからなる群から選択され、R₂ は OCH₂SCH₃ であり、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチルである、

vii) R₁ は C 4 位置における gem-ジメチルであり、R₂ は OC(O)CH=CHC(O)OH 又は OC(O)(CH₂)₂NHCH₃ であり、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチルである、

viii) R₁ は C 4 位置における gem-ジメチルであり、R₂ は OH 又は OC(O)CH=CHC(O)OH であり、R₃ は 2-フェネチル-[1, 3]ジチオラン-2-イルである、又は

ix) R₁ は C 3 位置における OH であり、R₂ は OC(O)CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃ であり、R₃ は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

c) 式 (I) の化合物 (ここで、n は 2 であり、環 A は C 3 と C 4 の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、R₁ は水素であり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである)、

d) 式 (I) の化合物 (ここで、n は 2 であり、環 A は飽和であり、R₁ は水素であり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1-ジメチルペンチルであり、R₄ は、R₂ に対してオ

ルト、パラ、又はオルト及びパラの両方の位置における NO_2 である）、

e) 式 (I) の化合物（ここで、 n は 2 であり、環 A は C 1 と C 2 の間に位置する二重結合を有する不飽和であり、

i) R_1 は水素であり、 R_2 は OH 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

ii) R_1 は環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子及び C 6 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH 又は OCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

iii) R_1 は環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、及び C 5 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OCH_3 であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、又は

iv) R_1 は C 4 位置における gem-ジメチルであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである）、

f) 式 (I) の化合物（ここで、 n は 3 であり、環 A は飽和であり、

i) R_1 は水素、環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、及び C 3 位置における OH からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチル又はジメチルペンチルである、

ii) R_1 は環 A の炭素分子 C 3 と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、又は C 3 及び C 4 の両方の位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチルである、

iii) R_1 は水素であり、 R_2 は OCH_2CH_2 -モルホリンであり、 R_3 は 1, 1-ジメチルペンチル又は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

iv) R_1 は水素であり、 R_2 は $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

v) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -モルホリン及び OCH_2 -テトラゾールからなる群から選択され、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

vi) R_1 は、C 3 位置におけるヨウ素又は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_2 は $\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$ であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

vii) R_1 は C 3 位置における水素又は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 はペンチルである、

viii) R_1 は C 3 位置におけるオキシム、ヨウ素、又は NH_2 、C 7 位置における $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 又は $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、並びに C 3 位置における OH 及び C 7 位置における $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ の両方からなる群から選択され、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルである、

ix) R_1 は C 3 位置における OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1-ジメチルヘプチルであり、 R_4 は、 R_2 に対してオルト又はパラ位置における NO_2 である）

からなる群から選択される、請求項 15 に記載の薬剤組成物。

【請求項 17】

活性成分として、6-(1, 1-ジメチルペンチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-8a-メチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]インデン-4-オール；プト-2-エン二酸モノ-[6-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1, 8a-ジメチル-2, 3, 3a, 8a-テトラヒドロ-1H-8-オキサシクロペンタ[α]

インデン-4-イル] エステル; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 8, 9, 9a-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6-ヨード-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 8, 9, 9a-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; [3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸; 3-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-プロパン-1, 2-ジオール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1, 6-ジオール; 3-(2-メチル-[1, 3]ジチオラン-2-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 4-{2-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-エチル}-モルホリン; ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 酢酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; ジエチルリン酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; リン酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; [3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-8-イソプロピリデン-5a-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 1-(1-ヒドロキシ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-イル)-エタノン; 1-ヒドロキシ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル; 5-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシメチル]-1H-テトラゾール; ピペリジン-3-カルボン酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 4-ブロモ酪酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 4-ニトロオキシ-酪酸 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-2, 3, 4a, 9b-テト

ラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-
 メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラ
 ン-4-オンオキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-2, 3,
 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オンオキシム; 7-(1, 1-
 ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラ
 ヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-3, 3
 -ジメチル-9-メチルスルファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1
 H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-9-ヒドロキシ-
 3, 3-ジメチル-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オ
 ンオキシム; 7-(1, 1-ジメチルペンチル)-3, 3-ジメチル-9-メチルスル
 ファニルメトキシ-2, 3, 4a, 9b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン
 オキシム; [3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8
 , 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルオキシ]-酢酸; ブト-2-エン
 ニ酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8
 , 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 7, 7-ジメチル-
 3-(2-フェネチル-[1, 3] ジチオラン-2-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 9
 a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-メチルアミノ-プロピオン酸3-
 (1, 1-ジメチル-ヘプチル)-7, 7-ジメチル-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘ
 キサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イルエステル; ブト-2-エンニ酸モノ-[7, 7-
 ジメチル-3-(2-フェネチル-[1, 3] ジチオラン-2-イル)-5a, 6, 7,
 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-イル] エステル; 3-(1, 1-ジ
 メチルペンチル)-2, 4-ジニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジ
 ベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-2-ニトロ-5a, 6
 , 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフラン-1-オール; 3-(1, 1-ジメ
 チルペンチル)-4-ニトロ-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-ジベンゾフ
 ラン-1-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘ
 キサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1, 1-
 ジメチル-ヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オ
 キサーベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-
 5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレ
 ン-4-オール; 2-(1, 1-ジメチルペンチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキ
 サヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1
 , 1-ジメチルペンチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒド
 ロ-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-9-オン; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)
)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベン
 ゾ[α]アズレン-9-オン; 4-{2-[2-(1, 1-ジメチル-ヘプチル)-5,
 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-
 4-イルオキシ]-エチル}-モルホリン; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5,
 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-
 4-イルオキシ]-酢酸; ブト-2-エンニ酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)
)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]ア
 ズレン-4-イル] エステル; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-
 5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレ
 ン-4-イルオキシ]-酢酸; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 9a-
 テトラヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-4-オール; 2-(1,
 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オ
 キサーベンゾ[α]アズレン-4, 8, 9-トリオール; ブト-2-エンニ酸モノ-[9
 -(3-カルボキシ-アクリロイルオキシ)-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5,
 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ[α]アズレン-
 4-イル] エステル; リン酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキ

シー 5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イル] エステル; 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール; 2-ペンチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール; 4-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ]-酪酸; 2-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルオキシ] N, N-ジエチルアセトアミド; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-カルボン酸メチルエステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4, 9-ジヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-カルボン酸; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール; [2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-イル]-酢酸メチルエステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-4b, 5, 6, 7, 8, 9a-ヘキサヒドロ-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-9-オンオキシム; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール; [2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イルエステル; ブト-2-エン二酸モノ-[2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヨード-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-イル] エステル; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-5-カルボン酸; 9-アミノ-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール; 9-アミノ-2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-デスオキシ-ベンゾ [α] アズレン-4-オール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-3-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール; 2-(1, 1-ジメチルヘプチル)-1-ニトロ-5, 6, 7, 8, 9, 9a-ヘキサヒドロ-4bH-10-オキサ-ベンゾ [α] アズレン-4, 9-ジオール; 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール; ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル] エステル; 3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-オール; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; ブト-2-エン二酸モノ-[3-(1, 1-ジメチルペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-1-イル] エステル; 7-(1, 1-ジメチルヘプチル)-9-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン; 及び 3-(1, 1-ジメチルヘプチル)-7, 7-ジメチル-6, 7, 8, 9

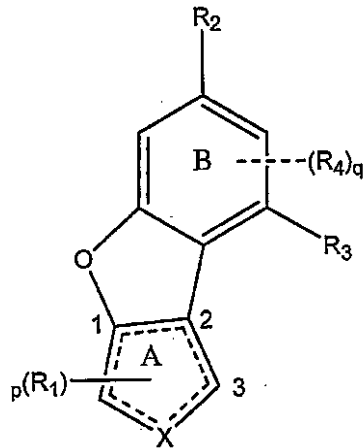
ーテトラヒドロージベンゾフランー１－オールからなる群から選択される化合物を含む薬剤組成物。

【請求項１８】

活性成分として、式（ⅠⅠ）：

【化８】

式Ⅱ



の構造により表される化合物を含む、請求項１２に記載の薬剤組成物。

【請求項１９】

nが１～３の整数であり、環Ａが不飽和であり、 R_1 が水素、環Ａの炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、及びRからなる群から選択され、 R_2 がORであり、 R_3 が飽和又は不飽和、直鎖、分枝又は環状 $C_{11} \sim C_{12}$ アルキルであり、Rが先に定義された通りである、請求項１８に記載の薬剤組成物。

【請求項２０】

nが２であり、環Ａが不飽和であり、二重結合がC１とC２の間に位置し、 R_1 が水素、環Ａの炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、又は CH_3 であり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が１，１－ジメチルヘプチルである、請求項１９に記載の薬剤組成物。

【請求項２１】

nが２であり、環Ａが不飽和であり、二重結合がC１とC２の間に位置し、 R_1 が環Ａの炭素分子C６と一緒にってカルボニル基を形成する酸素分子、及びC３又はC４位置におけるgem－ジメチルであり、 R_2 が OCH_3 であり、 R_3 が１，１－ジメチルヘプチルである、請求項２０に記載の薬剤組成物。

【請求項２２】

活性成分として、９－（１，１－ジメチルヘプチル）－７－メトキシ－１，１－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１H－ジベンゾフラン－４－オン及び９－（１，１－ジメチルヘプチル）－７－メトキシ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１H－ジベンゾフラン－４－オンからなる群から選択される化合物を含む、請求項２１に記載の薬剤組成物。

【請求項２３】

前記希釈剤が、薬剤として許容される助溶媒を含む水溶液、天然又は合成のイオン又は非イオン界面活性剤で調製されるミセル溶液又はエマルション、又はその様な助溶媒とミセル若しくはエマルション溶液の組合せを含む、請求項１２から２２までのいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項２４】

前記担体が、エタノール、界面活性剤及び水の溶液を含む、請求項２３に記載の薬剤組成物。

【請求項２５】

前記担体が、トリグリセリド、レシチン、グリセロール、乳化剤、及び水を含むエマル

ションである、請求項 23 に記載の薬剤組成物。

【請求項 26】

単位剤形にある、請求項 12 から 22 までのいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 27】

経口投与に適した、請求項 26 に記載の薬剤組成物。

【請求項 28】

非経口投与に適した、請求項 26 に記載の薬剤組成物。

【請求項 29】

請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物の予防的に及び／又は治療的に有効な量を、投与を必要とする対象に投与することを含む、炎症、自己免疫疾患、疼痛、神経障害、神経変性疾患、神経炎症状態、眼障害、骨障害、心血管及び心臓炎症障害、食欲障害、嘔吐状態及びある種の癌の予防、緩和又は治療方法。

【請求項 30】

前記炎症及び自己免疫疾患が、関節リウマチ、若年性関節炎、変形性関節症、アレルギー及びアレルギー反応、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、I 型糖尿病、肝炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、臓器移植における組織拒絶、吸収不良症候群、セリアック病、肺疾患、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患及びシェーグレン症候群を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

疼痛が、急性、慢性、末梢的、内臓、神経性、炎症性及び関連痛を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記神経障害、神経変性疾患及び神経炎症状態が、脳卒中、片頭痛、群発性頭痛、癇癇、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、プリオン随伴疾患、中枢神経系の中毒、筋肉の痙攣及び震え、髄膜炎、脳炎、脳虚血、並びにギランバレー症候群を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記心血管及び心臓炎症障害が、アテローム性動脈硬化症、心膜炎、心筋炎、心内膜炎、不整脈、高血圧症及び心筋虚血損傷を含む群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 34】

前記骨、眼、食欲の障害及び嘔吐状態が、骨代謝異常、パジェット病、骨粗鬆症、緑内障、拒食症、悪液質、嘔吐及び悪心からなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 35】

前記癌が、悪性脳腫瘍、皮膚腫瘍、肺腺癌、子宮、胸部及び前立腺の癌、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺上皮腫、並びに神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 36】

炎症、自己免疫疾患、疼痛、神経障害、神経変性疾患、眼障害、骨障害、心血管及び心臓炎症障害、食欲障害、嘔吐状態及びある種の癌を予防、緩和又は治療するための薬剤の調製のための請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 37】

前記炎症及び自己免疫疾患が、関節リウマチ、若年性関節炎、変形性関節症、アレルギー及びアレルギー反応、喘息、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、I 型糖尿病、肝炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、臓器移植における組織拒絶、吸収不良症候群、セリアック病、肺疾患、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患及びシェーグレン症候群を含む群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

疼痛が、急性、慢性、末梢的、内臓、神経性、炎症性及び関連痛を含む群から選択され

る、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 39】

前記神経障害、神経変性疾患及び神経炎症状態が、脳卒中、片頭痛、群発性頭痛、癇癇、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、プリオン随伴疾患、中枢神経系の中毒、筋肉の痙攣及び震え、髄膜炎、脳炎、脳虚血、並びにギランバレー症候群を含む群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 40】

前記心血管及び心臓炎症障害が、アテローム性動脈硬化症、心膜炎、心筋炎、心内膜炎、不整脈、高血圧症及び心筋虚血損傷を含む群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 41】

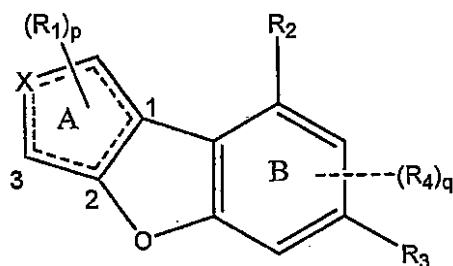
前記骨、眼、食欲の障害及び嘔吐状態が、骨代謝異常、パジェット病、骨粗鬆症、緑内障、拒食症、悪液質、嘔吐及び悪心からなる群から選択される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 42】

一般式 (I) :

【化 9】

式I



[式中、

【化 10】

==

は単結合を表し、

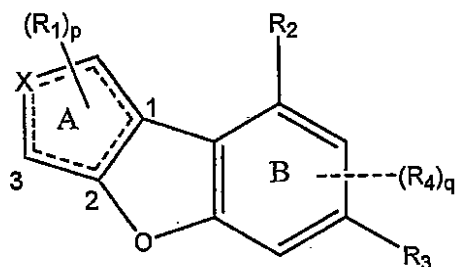
XはCH₂であり、R₁は、各存在において、独立に、水素及びCH₃からなる群から選択され、R₂は、OH及びOC(O)CH=CHC(O)OHからなる群から選択され、R₃は、1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、R₄は水素であり、pは0~2の整数であり、qは0の整数である化合物。

【請求項 43】

一般式 (I) :

【化 11】

式I



[式中、
【化 1 2】

==

は単結合又は二重結合を表し、

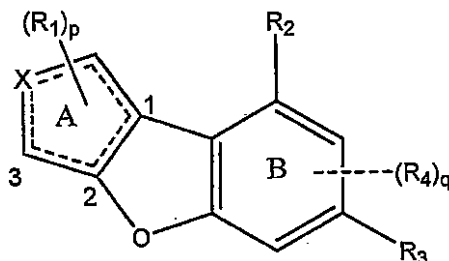
Xは、 $(CH_m)_2$ （ここで、mは0～2の整数である）であり、環Aは飽和又は不飽和（任意の二重結合は、C1とC2又はC3とC4の間に位置する）であり、 R_1 は、各存在において、独立に、水素、環Aの炭素分子と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子、OH、イソプロピリデン、オキシム、ヨウ素、及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 はOH、 OCH_3 、 $OCH_2C(O)OH$ 、 OCH_2SCH_3 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OP(OC_2H_5)_2$ 、 OCH_2 —テトラゾール、 OCH_2CH_2 —モルフォリン、 $OC(O)$ —ピペリジン、 $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$ 、 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $OC(O)(CH_2)_3Br$ 、及び $OC(O)(CH_2)_3ON O_2$ からなる群から選択され、 R_3 は2-フェネチル—[1, 3]—ジチオラン、2-メチル—[1, 3]—ジチオラン—2-イル、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OCH_3$ 、1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、 R_4 は、水素及び NO_2 からなる群から選択され、pは0～3の整数であり、qは0～2の整数である化合物。

【請求項 4 4】

一般式（I）：

【化 1 3】

式I



[式中、
【化 1 4】

==

は単結合を表し、

Xは、 $(CH_m)_3$ （mは0～2の整数である）であり、 R_1 は、水素、OH、ヨウ素、オキシム、 $C(O)OCH_3$ 、 NH_2 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CH_2C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OH$ 、 CH_2OH 、 CH_3 及び環Aの炭素分子と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子からなる群から選択され、 R_2 は、OH、 OCH_2CH_2 —モルホリン、 $OCH_2C(O)OH$ 、 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 、 OCH_2 —テトラゾール、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$ 、 $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 及び $O(CH_2)_3C(O)OH$ からなる群から選択され、 R_3 はペンチル、1, 1-ジメチルペンチル及び1, 1-ジメチルヘプチルからなる群から選択され、 R_4 は水素及び NO_2 からなる群から

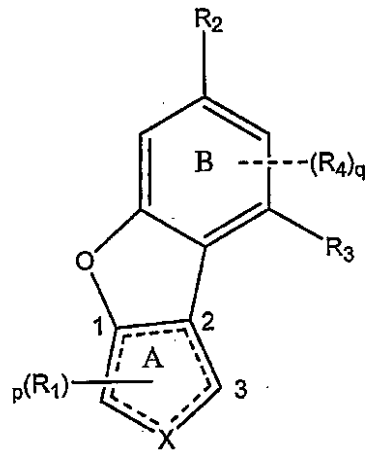
選択され、 p は 0 ～ 3 の整数であり、 q は 0 ～ 2 の整数である化合物。

【請求項 4 5】

一般式 (I I) :

【化 1 5】

式II



【化 1 6】

==

は単結合又は二重結合を表し、

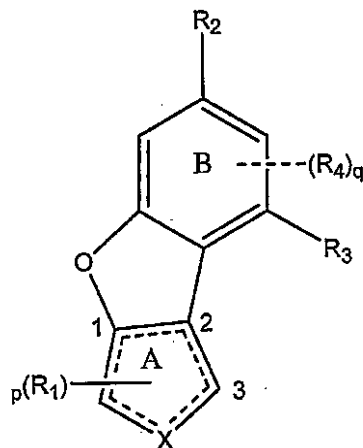
X は、 $(CH_m)_2$ (ここで、 m は 0 ～ 2 の整数である) であり、環 A は不飽和であり、二重結合は $C1$ と $C2$ の間に位置し、 R_1 は、水素、環 A の炭素分子と一緒になってカルボニル基を形成する酸素分子、及び CH_3 からなる群から選択され、 R_2 は、 OCH_3 であり、 R_3 は、1, 1-ジメチルヘプチルであり、 R_4 は水素であり、 q は 0 であり、及び p は 3 である化合物。

【請求項 4 6】

一般式 (I I) :

【化 1 7】

式II



【化 1 8】

==

は単結合又は二重結合を表し、

Xは、 $(CH_m)_2$ （ここで、mは0～2の整数である）であり、環Aは不飽和であり、二重結合はC 1とC 2の間に位置し、R₁は環Aの炭素分子C 6と一緒にカルボニル基を形成する酸素分子、及びC 3又はC 4位置におけるgem-ジメチルであり、R₂はOCH₃であり、R₃は1, 1-ジメチルヘプチルであり、R₄は水素であり、qは0であり、及びpは3である化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2006/000641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D307/91 C07D307/93 A61K31/343 A61P25/00 A61P37/02 A61P1/00 A61P27/06		
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) C07D		
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, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WINTERITZ, F. ET AL: "Synthesis of alicyclic derivatives structurally related to morphine. II" XP002402594 retrieved from STN Database accession no. 1957:39198	1,2,7, 12,18, 29,31, 36,38
Y	abstract & BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE 1817-28 CODEN: BSCFAS; ISSN: 0037-8968, 1956, pages 1817-1828, ----- -/--	1,2,7, 12,18, 29,31, 36,38
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 October 2006		02/11/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IL2006/000641

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 339 600 A2 (WARNER LAMBERT CO [US]) 2 November 1989 (1989-11-02) page 3, Formula I page 5, Table I, Examples 25-29 claim 5	1,2,7, 12,18, 29,31, 36,38
X	FR 2 482 966 A1 (CERM CENT EUROP RECH MAUVERNAY [FR]) 27 November 1981 (1981-11-27)	1,2,7, 12,18, 29,31, 36,38
Y	page 1, line 5 page 1, lines 11,12 Table 1, Compds. No. 2, 3, 6, 8, 10, 26 page 16, lines 29,30	1,2,7, 12,18, 29,31, 36,38
X	US 3 931 288 A (BERGER LEO ET AL) 6 January 1976 (1976-01-06) abstract column 1, Formula I column 2, lines 5,6 column 4, line 40 - column 5, line 58 column 5, lines 39,40	1,2,7, 12,18, 29,31, 36,38
X	US 3 558 667 A (MOORADIAN ARAM) 26 January 1971 (1971-01-26) abstract column 9, lines 9,15,17	1,2,7, 12,18, 29,31, 36,38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IL2006/000641

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:

Although claims 29-35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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.:

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/IL2006 /000641

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-41 (part)

Compounds of Formula I or II, wherein applies $n=0$

2. claims: 1-41 (part)

Compounds of Formula I or II, wherein applies $n=3$

3. claims: 1-41 (part)

Compounds of Formula I or II, wherein applies $n=4$

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IL2006/000641

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0339600	A2	02-11-1989	JP 2011543 A US 4837226 A	16-01-1990 06-06-1989
FR 2482966	A1	27-11-1981	NONE	
US 3931288	A	06-01-1976	NONE	
US 3558667	A	26-01-1971	NONE	

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 31/385 (2006.01)	A 6 1 K 31/385	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
	A 6 1 P 1/00	

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

- (72)発明者 ヤコバン、アビハイ
イスラエル国、ゲデラ、ツークルマン ストリート 1 0
- (72)発明者 グリンスパン、フラビオ
イスラエル国、マズケレット バティヤ、 エシエル ストリート 3 7
- (72)発明者 アイシコヴィツヒ、アレクサンダー
イスラエル国、ラマート ガン、ハウリム ストリート 4
- (72)発明者 ブロディ、マルクス ステファン
アメリカ合衆国、カリフォルニア、ロサンゼルス、 サウス ベッドフォード ストリート 1 0
1 6
- (72)発明者 バー ヨセフ、アヴィ
イスラエル国、レホボト、シン ベンジオン ストリート 1 5
- (72)発明者 メイリン、シーガル
イスラエル国、ギヴァタイム、ゴロム ストリート 2 5

Fターム(参考) 4C037 SA04

4C063 AA01 BB01 CC76 CC97 DD47 DD76 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BB04 BC62 BC73 GA02 GA04 GA07

GA12 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZA01 ZA03 ZA08 ZA33

ZA36 ZA38 ZA39 ZA42 ZA45 ZA66 ZA68 ZA69 ZA71 ZA75

ZA96 ZA97 ZB02 ZB05 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC54