(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5833745号
(P5833745)
(45)発行日　平成27年12月16日(2015.12.16)　(24)登録日　平成27年11月6日(2015.11.6)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/506 (2006.01)　A61K 31/506
A61P 29/00 (2006.01)　A61P 29/00
A61P 1/02 (2006.01)　A61P 1/02
A61K 38/27 (2006.01)　A61K 37/36
C07D 403/14 (2006.01)　C07D 403/14

請求項の数 21　(全 217 頁)

(21)出願番号　特願2014-511450(P2014-511450)
(86)(22)出願日　平成24年5月15日(2012.5.15)
(65)公表番号　特表2014-516033(P2014-516033A)
(43)公表日　平成26年7月7日(2014.7.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2012/037895
(87)国際公開番号　WO2012/158672
(87)国際公開日　平成24年11月22日(2012.11.22)
審査請求日　平成27年5月14日(2015.5.14)
(31)優先権主張番号　61/486,455
(32)優先日　平成23年5月16日(2011.5.16)
(33)優先権主張国　米国(US)

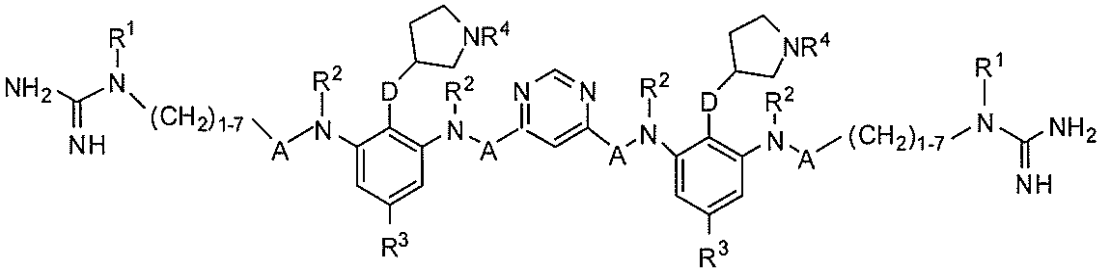
早期審査対象出願

(73)特許権者　513288296
セルシューティクス・コーポレーション
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０１９１５，ビヴァリー，カミングス・センター　１００，スイート　１５１－ビー
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100133765
弁理士　中田　尚志

最終頁に続く

(54)【発明の名称】粘膜炎の治療に使用するための化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
哺乳類における粘膜炎の治療に使用するための、式ＩＩＩの化合物：
【化１】

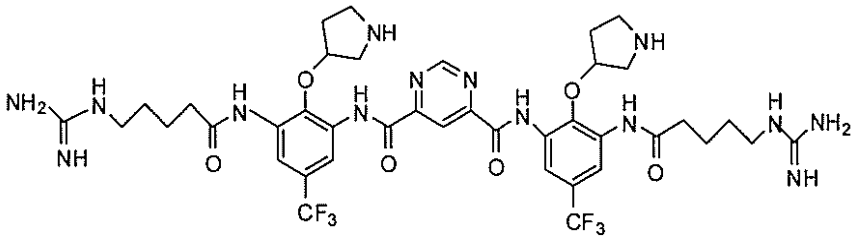


III

［式中、
Ａはそれぞれ、独立して、－Ｃ＝Ｏ、－Ｃ＝Ｓ、またはＣＨ$_2$であり、
Ｄはそれぞれ、独立して、ＯまたはＳであり、
Ｒ^{1}はそれぞれ、独立して、水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルであり、
Ｒ^{2}はそれぞれ、独立して、水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルであり、

R^3はそれぞれ、独立して、水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ハロ、またはハロC_{1-4}アルキルであり、
R^4はそれぞれ、独立して、水素、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである］
または、その薬剤的に許容される塩を含む、医薬。
【請求項２】
少なくとも一つのＡが－Ｃ＝Ｏである、請求項１に記載の医薬。
【請求項３】
少なくとも一つのＤがＯである、請求項１に記載の医薬。
【請求項４】
R^1がそれぞれ、独立して、水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである、請求項１に記載の医薬。
【請求項５】
少なくとも一つのR^1が水素である、請求項１に記載の医薬。
【請求項６】
R^2がそれぞれ、独立して、水素、メチル、メトキシ、またはハロである、請求項１に記載の医薬。
【請求項７】
少なくとも一つのR^2が水素である、請求項１に記載の医薬。
【請求項８】
R^3がそれぞれ、独立して、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである、請求項１に記載の医薬。
【請求項９】
R^3がそれぞれ、独立して、ハロC_{1-3}アルキルである、請求項１に記載の医薬。
【請求項１０】
少なくとも一つのR^3がトリフルオロメチルである、請求項１に記載の医薬。
【請求項１１】
R^4がそれぞれ、独立して、水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである、請求項１に記載の医薬。
【請求項１２】
R^4がそれぞれ、独立して、水素、メチル、メトキシ、またはハロである、請求項１に記載の医薬。
【請求項１３】
少なくとも一つのR^4が水素である、請求項１に記載の医薬。
【請求項１４】
Ａがそれぞれ、独立して、－Ｃ＝Ｏ、または－Ｃ＝Ｓであり、
Ｄがそれぞれ、独立して、ＯまたはＳであり、
R^1がそれぞれ、独立して、水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロメチルであり、
R^2がそれぞれ、独立して、水素、ハロ、またはハロメチルであり、
R^3がそれぞれ、独立して、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、ハロメチル、またはハロエチルであり、
R^4がそれぞれ、独立して、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、ハロメチル、またはハロエチルである、
請求項１に記載の医薬。
【請求項１５】
Ａがそれぞれ、－Ｃ＝Ｏであり、
Ｄがそれぞれ、Ｏであり、
R^1がそれぞれ、独立して、水素、ハロ、またはハロメチルであり、
R^2がそれぞれ、独立して、水素、またはハロであり、

Ｒ^{3}がそれぞれ、独立して、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロメチルであり、
Ｒ^{4}がそれぞれ、独立して、水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロメチルである、
請求項１に記載の医薬。
【請求項１６】
Ａがそれぞれ、－Ｃ＝Ｏであり、
Ｄがそれぞれ、Ｏであり、
Ｒ^{1}がそれぞれ、独立して、水素、またはハロであり、
Ｒ^{2}がそれぞれ、独立して、水素、またはハロであり、
Ｒ^{3}がそれぞれ、独立して、メチル、ハロ、またはハロメチルであり、
Ｒ^{4}がそれぞれ、独立して、水素、メチル、ハロ、またはハロメチルである、
請求項１に記載の医薬。
【請求項１７】
Ａがそれぞれ、－Ｃ＝Ｏであり、
Ｄがそれぞれ、Ｏであり、
Ｒ^{1}がそれぞれ、独立して、水素、またはハロであり、
Ｒ^{2}がそれぞれ、独立して、水素、またはハロであり、
Ｒ^{3}がそれぞれ、独立して、メチル、ハロ、またはハロメチルであり、
Ｒ^{4}がそれぞれ、独立して、水素、メチル、ハロ、またはハロメチルである、
請求項１に記載の医薬。
【請求項１８】
Ａがそれぞれ、－Ｃ＝Ｏであり、
Ｄがそれぞれ、Ｏであり、
Ｒ^{1}がそれぞれ、独立して、水素、またはハロであり、
Ｒ^{2}がそれぞれ、独立して、水素、またはハロであり、
Ｒ^{3}がそれぞれ、独立して、ハロ、またはハロメチルであり、
Ｒ^{4}がそれぞれ、独立して、水素、ハロ、またはハロメチルである、
請求項１に記載の医薬。
【請求項１９】
式ＩＩＩの化合物が以下の化合物：
【化２】



または、その薬剤的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬。
【請求項２０】
哺乳類がヒトである、請求項１に記載の医薬。
【請求項２１】
さらにパリフェルミンを含む、請求項１に記載の医薬。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、部分的には、本明細書に開示される１種以上の化合物またはその薬剤的に許容される塩あるいはそれを含む組成物を用いて粘膜炎を治療および／または予防する方法を対象とする。
【背景技術】

【０００２】
潰瘍性口腔粘膜炎は、がんに対する化学療法および放射線療法においてよく見られる痛みを伴う用量制限毒性である（Sonis, Nat. Rev. Cancer, 2004, 4, 277-284; Keefe et al., Cancer, 2007, 109, 820-831; Belim et al., Support Care Cancer, 2000, 8, 33-39;およびParulekar et al., Oral Oncol., 1998, 34, 63-71）。この障害は口腔粘膜の崩壊を特徴とし、潰瘍性病変が形成される。潰瘍性病変の形成は、栄養摂取、口腔ケア、および生活の質に大幅な影響を及ぼすことがある（Lalla et al., Dent. Clin. North Am., 2005, 49, 167-184;およびDuncan et al., Head Neck, 2005, 27, 421-428）。粘膜炎に付随して起こる潰瘍は口腔内細菌の侵入が頻繁な門戸であり、敗血症または菌血症を引き起こす場合が多い。造血細胞移植より前に大量化学療法を受けた患者にとって、口腔粘膜炎はまさに最も衰弱性の移植合併症であると報告された（Belim et al., Support Care Cancer, 2000, 8, 33-39）。口腔粘膜炎病変に伴う感染症は、免疫抑制期において生命にかかわる全身性敗血症を引き起こすことがある（Rapoport et al., J. Clin. Oncol., 1999, 17, 2446-2453）。粘膜炎によって、入院滞在期間および再入院率が増大し、治療計画を中断または早期中止することがある（Pico et al., The Oncologist, 1998, 3, 446-451;およびElting et al., Cancer, 2003, 98, 1531-1539）。粘膜炎の有病率は一定ではなく、疾患および用いられている治療の種類に依存している。頭頸部の腫瘍に対する放射線療法を受けるほとんどすべての患者において、中等度から重度の粘膜炎が発症する。白血病に対する導入療法または骨髄移植の移植前処置の多くで治療される患者のうち、４分の３を超える患者が中等度から重度の粘膜炎を発症するのは珍しいことではない（Belim et al., Support Care Cancer, 2000, 8, 33-39）。毎年、ほぼ６０，０００人の患者が頭頸部がんと診断され（Jemal et al., CA Cancer J Clin., 2002, 52, 23-47）、これらの治療患者のうち最高９２％が重度粘膜炎を発症する（Parulekar et al., Oral Oncol., 1998, 34, 63-71; Sonis et al., Cancer, 85, 2103-2113）。粘膜毒性を生じるリスクが低いと考えられ、発生率が１０～１５％程度の治療計画でさえ、化学療法を受けている多数の患者は、かなりの数の患者が粘膜炎を経験することになる（Rubenstein et al., Cancer, 2004, 100, 2026-2046）。生活の質の問題に加えて、口腔粘膜炎が医療資源およびコストに及ぼす影響は大きく、１患者当たり１７，０００ドルであると推定され、入院滞在期間、医学的処置および医薬品の増大と関連している（Nonzee et al., Cancer, 2008, 113, 1446-1452）。

【０００３】
本来、化学療法または放射線治療に伴う粘膜炎は、代謝回転率が高いために特に脆弱であると考えられる消化管の基底上皮細胞に対する直接細胞毒性の結果であると考えられた。粘膜炎の病理生物学はより複雑であり、線維芽細胞、内皮および細胞外マトリックス１を含めて、粘膜の上皮とその下にある層および成分との相互作用に伴うことが明らかになった。口腔粘膜炎に伴う病理生物学については、相互に関連した５つの段階が説明されているが、化学療法誘発性病変と放射線誘発性病変では類似しているようである。開始期は、ＤＮＡ損傷、活性酸素発生、および基底上皮細胞死を特徴とする。これらの事象は、ＮＦ－κＢおよびｐ５３を含めて、様々な転写因子およびシグナル伝達経路の１次活性化を引き起こす。ＮＦ－κＢの活性化によって、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、インターロイキン－１β（ＩＬ－１β）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、および粘膜の完全性に影響を及ぼす他の遺伝子を含めて、炎症性サイトカインの産生が起こる（Sonis, Nat. Rev. Cancer, 2004, 4, 277-284;およびSonis, Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2002, 13, 380-390）。これらの因子およびサイトカインは、がん治療時に粘膜炎を経験した患者の粘膜および血液において同定された（Hall et al., Exp. Hematol., 1995, 23, 1256-1260;およびFerra et al., Haematologica, 1998, 83, 1082-1087）。この１次反応は、シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）やマイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達（例えば、ｐ３８）などの追加の向炎症性メディエータおよび伝達経路を活性化するポジティブフィードバックループを介して増幅される。同時に、これらの向炎症反応は、さらなる組織損傷を引き起こすＭＭＰ－１およびＭＭＰ－３を含めたマトリックスメタロプロテ

アーゼの活性化を引き起こす炎症カスケードを開始する（Tadashi, Modern Rheumatol., 2006, 16, 197-205）。次いで、粘膜上皮に損傷を与える潰瘍形成が起こり、細菌侵入および定着の門戸を創出する。これは、患者が顕著な痛みおよび衰弱を経験する臨床的に重要な段階である。細菌細胞膜および細胞壁成分であるリポ多糖（ＬＰＳ）およびリポタイコ酸（ＬＴＡ）は侵入マクロファージと相互作用し、向炎症性サイトカインの放出および組織損傷をさらに刺激することが起こり得る（Sonis, Oral Oncol., 1998, 34, 39-43）。重症例では、細菌が下にある脈管構造を通過して全身に広がり、菌血症および敗血症を引き起こし得るというリスクがある。最終的に、細胞外マトリックスからのシグナル伝達により治癒が起こり、再上皮化および正常な粘膜の完全性の回復が行われる。

【０００４】

口腔中の細菌、真菌、およびウイルスの強固な集団に基づいて、多くの研究では、口腔ミクロフローラは粘膜炎の１次病因の重大な因子ではないが、疾患の経過に影響を及ぼす可能性があるという結論が下された（Sonis, Oral Oncol, 2009, 45, 1015-1020）。ハムスターとヒトの口腔ミクロフローラは類似度が高く、ハムスターの粘膜炎モデルでは、潰瘍における細菌負荷の増加は粘膜炎の発症より遅かった（Sonis, Oral Oncol., 2009, 45, 1015-1020）。これらの知見は、粘膜炎を進行させる際に細菌数が果たす主要な役割を裏付けるものではなく、潰瘍が、初期の病態を増悪させ、その後の菌血症、発熱、ならびに重篤な感染症および敗血症のリスクを増大させる細菌定着に好ましい環境であるということと一致している。抗菌および抗真菌戦略は口腔粘膜炎の治療に無効であるとわかった（Donnelly et al., Lancet Infect. Dis., 2003, 3, 405-412;およびEl-Sayed et al., J. Clin. Oncol., 2002, 20, 3956-3963）が、この疾患の後期における発熱および感染の側面を制御するのにおそらく有用である。

【０００５】

頻度、重症度、および患者のがん治療に耐える能力への影響にもかかわらず、口腔粘膜炎の予防または治療用の薬剤は、現在１つしか承認されていない。パリフェルミン（Kepivance（登録商標）、組換えヒト角化細胞増殖因子－１）が、幹細胞移植を受けた血液系悪性腫瘍患者における粘膜炎を適応症として承認された。その有効性は、粘膜上皮に対するマイトジェン効果および／またはＴＮＦのダウンレギュレーションを含めてサイトカインプロファイルの変化に関連している可能性がある（Logan et al., Cancer Treatment Rev., 2007, 33, 448-460）。パリフェルミンは、増殖因子の抗腫瘍治療に及ぼす潜在的影響に関する懸念もあって広く使用されていない。したがって、粘膜炎の治療は主として対症療法的である。提供されている作用剤としては、局所鎮痛剤（リドカイン）、保護デバイス（barrier device）（ＧｅｌＣｌａｉｒ）、またはリンス剤（Ｃａｐｈｏｓｏｌ）が挙げられる。症状制御には全身鎮痛剤が使用され、２次感染、ならびに粘膜炎に関連する菌血症および敗血症を制御するには抗生物質が使用される。粘膜炎の治療に使用することが提唱されている別の作用剤は、ＡＭＰ－１８に由来するペプチドであるＮＸ００２である（米国特許第7,910,543号および第7,629,317号を参照のこと）。

【０００６】

系統発生的領域中の有機体から単離された抗菌ペプチド（ＡＭＰ）は先天性免疫系の一部分を形成し、多くの種において微生物感染に対する防御の第一選択物として機能する（Brogden, Nat. Rev. Microbiol., 2005, 3, 238-250;およびZasloff, Nature, 2002, 415, 389-395）。これらは、一般的に多種多様な病原性有機体からの保護を行う低分子（１２～８０個のアミノ酸）カチオン性両親媒性物質である。ＡＭＰにおいて認められる多大な多様性にもかかわらず、ＡＭＰは、通常、親水性および疎水性側鎖が分子のはっきりと対向している領域または面に分かれる高度に両親媒性の形態をとっている。一般的に、この両親媒性の形態が、細胞膜への挿入および細胞膜の破壊ひいては微生物の死に不可欠であると考えられている（Zasloff, Nature, 2002, 415, 389-395）。ＡＭＰは、進化の期間にわたって依然として細菌感染に対する有効な武器のままであり、その作用機序が細菌反応を妨げることを示唆し、毒性物質に対する抵抗になる。この前提は、非致死濃度のペプチドの存在下において細菌を複数回連続継代した後にＡＭＰの作用に対する認識可能な

抵抗は生じないことを示す直接の実験データによって裏付けられる（Gazit et al., Biochemistry, 1995, 34, 11479-11488;およびPouny et al., Biochemistry, 1992, 31, 12416-12423）。

【０００７】

カチオン性および両親媒性のペプチドの細胞傷害活性は、哺乳類細胞に優先して細菌を特異的に標的にする。この特異性は、おそらく下記の２つの膜タイプの根本的な違いに最も関連している；細菌は負に帯電したリン脂質頭部基の大部分が表面上にあるが、哺乳類細胞の外葉は中性脂質を主成分とする（Zasloff, Nature, 2002, 415, 389-395）。また、動物細胞膜中のコレステロールの存在および細菌細胞膜との脂質組成の他の違いが、ＡＭＰの選択性に寄与している（Yang et al., J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 12141-12147）。

【０００８】

非常に広範な特異性を有することを考えれば、両親媒性ＡＭＰは理想的な治療剤であると思われる。しかし、不十分な組織分布、全身毒性、ならびに製造の困難さおよび費用を含めて、重大な薬剤問題によって、その臨床的進歩は難航した。薬剤用途でペプチドより顕著な利点を有するＡＭＰの一連の非ペプチド性模倣物が開発されている。合成法の目的は、ＡＭＰの構造的および生物学的特性を安価なオリゴマーの枠内で捉えることであった（Scott et al., Curr. Opin. Biotechnol., 2008, 19, 620-627;およびTew et al., ACC, 2009, 43, 30-39）。強力で選択的な抗菌活性を示しながらも両親媒性の２次構造をとる低分子の合成オリゴマーは、製造費用を低くし、組織分布をよくし、かつ活性を改善し毒性を最小限に抑えるように構造的に微調整することがはるかに容易になるはずであると判断された。

【０００９】

明らかに、がん治療に悪影響を及ぼすことなく、潰瘍性粘膜炎の予防またはその臨床経過の大幅な軽減を行うことができる安全で有効な療法の開発が医学的に強く求められている。口腔粘膜炎の明白な多因子性病因は、抗炎症と抗菌の二重活性を有する治療剤がこの疾患を治療するのに非常に有効であり得ることを示唆している。

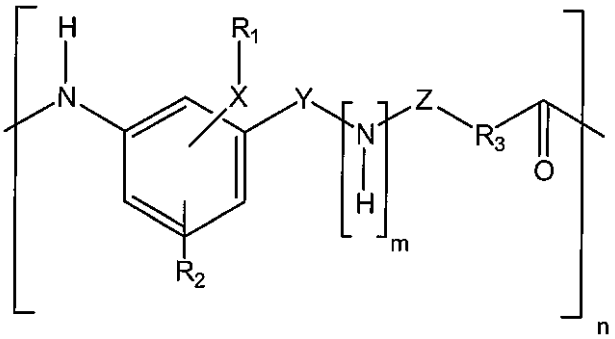
【発明の概要】

【００１０】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式Ｉの化合物：

【００１１】

【化１】



Ｉ

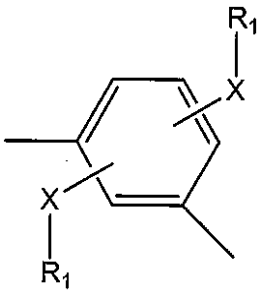
【００１２】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する［式中、ＸはＯまたはＳであり、R_1は１個以上の－NH_2または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよいC_1－C_9の直鎖または分枝鎖アルキルであり、Ｙは結合またはカルボニルであり、Ｚは結合またはカルボニルであり、R_2は水素、または、１個以上の－NH_2もしくは－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよいC_1－C_9の直鎖もしくは分

枝鎖アルキルであり、あるいはＲ２は－Ｘ－Ｒ１であり、Ｒ３はメチレンまたは

【００１３】

【化２】



【００１４】

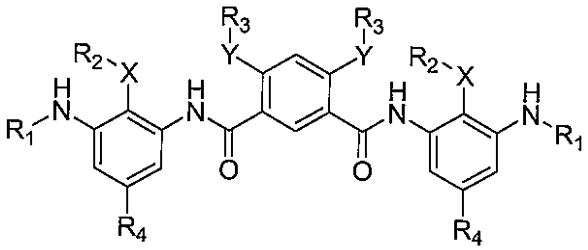
であり、ただし該メチレンはＣ１－Ｃ９の直鎖または分枝鎖アルキルで置換されており、ここで該Ｃ１－Ｃ９の直鎖または分枝鎖アルキルは１個以上の－ＮＨ２または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２で置換されていてもよく、ｎは２～１０であり、ｍは１または２である］。

【００１５】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＩの化合物：

【００１６】

【化３】



II

【００１７】

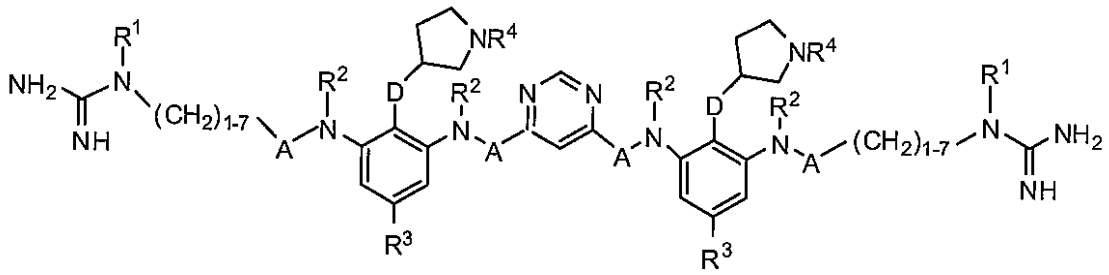
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、ＸはＯまたはＳであり、ＹはＯまたはＳであり、Ｒ１はＨまたは－Ｃ（＝Ｏ）－Ａであり、ただしＡは１個以上の－ＮＨ２、－Ｎ（ＣＨ３）２、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ９の直鎖または分枝アルキルであり、Ｒ２は１個以上の－ＮＨ２、－Ｎ（ＣＨ３）２、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ９の直鎖または分枝アルキルであり、Ｒ３は１個以上の－ＮＨ２、－Ｎ（ＣＨ３）２、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ２で置換されていてもよいＣ１－Ｃ９の直鎖または分枝アルキルであり、Ｒ４はＨ、－Ｂ、または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｂであり、ただしＢはＣ１－Ｃ９の直鎖または分枝アルキルである］。

【００１８】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＩＩの化合物：

【００１９】

【化４】



III

【００２０】

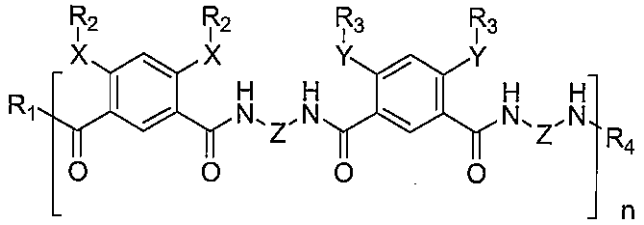
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ａはそれぞれ独立して－Ｃ＝Ｏ、－Ｃ＝Ｓ、またはＣＨ$_2$であり、Ｄはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルであり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルであり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-4}$アルキルであり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルである］。

【００２１】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＶの化合物：

【００２２】

【化５】



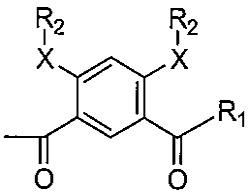
IV

【００２３】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、ｎ＝１～１０であり、ＸはＯまたはＳであり、ＹはＯまたはＳであり、Ｚは結合、Ｃ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖もしくは分枝アルキル、または１，４－シクロヘキシルであり、Ｒ$_1$はＮＨ$_2$またはＮＨ－Ａであり、ただしＡはＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ここでＡは－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよく、Ｒ$_2$はＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ただしＲ$_2$は１個以上の－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよく、Ｒ$_3$はＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ただしＲ$_3$は１個以上の－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよく、Ｒ$_4$はＨまたは

【００２４】

【化６】



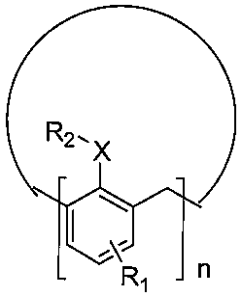
【００２５】

である］。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式Ｖの化合物：

【００２６】

【化７】



Ｖ

【００２７】

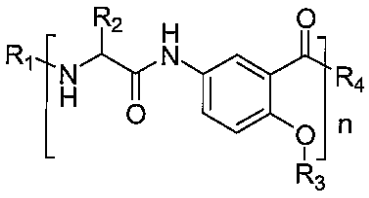
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、ｎは２～８であり、Ｘは結合、Ｏ、または－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、Ｒ$_1$は－Ａまたは－Ｏ－Ａであり、ただしＡはＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、Ｒ$_2$はＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ただしＲ$_2$は１個以上の－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよい］。

【００２８】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＶＩの化合物：

【００２９】

【化８】



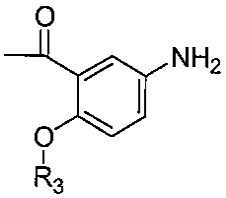
ＶＩ

【００３０】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、ｎは２～１０であり、Ｒ^{1}はＨまたは

【００３１】

【化９】

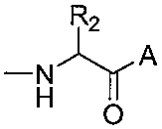


【００３２】

であり、R_2はC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルであり、ただしR_2は１個以上の－NH_2、－N（CH_3）$_2$、または－NH－C（＝NH）NH_2で置換されていてもよく、R_3はC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルであり、ただし１個以上の－NH_2、－N（CH_3）$_2$、または－NH－C（＝NH）NH_2で置換されていてもよく、R_4はOH、NH_2、または

【００３３】

【化１０】



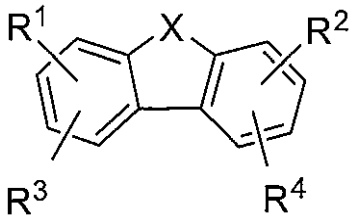
【００３４】

であり、ただしAはOHまたはNH_2である］。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＶＩＩの化合物：

【００３５】

【化１１】



VII

【００３６】

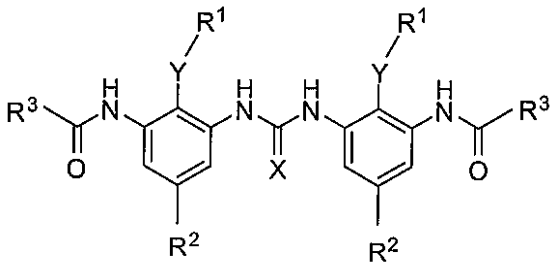
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、XはC（R^7）C（R^8）、C（＝O）、N（R^9）、O、S、S（＝O）、またはS（＝O）$_2$であり、R^7、R^8、およびR^9は独立してH、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、ハロ、OH、CF_3、または芳香族基であり、R^1およびR^2は独立してH、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、ハロ、OH、ハロC_1－C_8アルキル、またはCNであり、R^3およびR^4は独立して炭素環（R^5）（R^6）であり、R^5およびR^6はそれぞれ独立してH、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、ハロ、OH、CF_3、芳香族基、ヘテロ環、または－（CH_2）$_n$－NH_2もしくは－（CH_2）$_n$－NH－（CH_2）$_n$－NH_2もしくは－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～８である］。

【００３７】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＶＩＩＩの化合物：

【００３８】

【化１２】



VIII

【００３９】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、ＸはＯまたはＳであり、Ｙはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＮであり、R^1はそれぞれ独立してＨ、５員もしくは６員ヘテロ環、または－（CH_2）$_n$－NH_2もしくは－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、あるいはR^1はそれぞれ独立してＹと一緒になって５員または６員ヘテロ環となり、R^2はそれぞれ独立してＨ、CF_3、Ｃ（CH_3）$_3$、ハロ、またはＯＨであり、R^3はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である］。

【００４０】

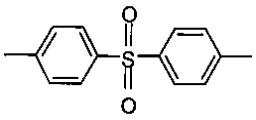
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＸの化合物：

Ｑ－Ｘ－Ｚ－Ｘ－Ｑ　　ＩＸ

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｚは

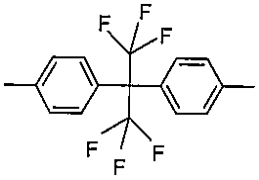
【００４１】

【化１３】



【００４２】

【化１４】

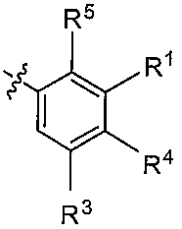


【００４３】

またはフェニルであり、Ｑはそれぞれ独立して

【００４４】

【化１５】



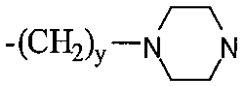
【００４５】

または－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_b$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－NH_2であり、ただしｂはそ

れぞれ独立して１～４であり、Ｘはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＮであり、R^1はそれぞれ独立してＨ、CF_3、$C(CH_3)_3$、ハロ、またはＯＨであり、R^3はそれぞれ独立してＨ、－ＮＨ－R^2、－$(CH_2)_r$－NH_2、－NH_2、－ＮＨ－$(CH_2)_w$－NH_2、または

【００４６】

【化１６】

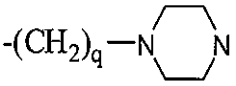


【００４７】

であり、ただしｒはそれぞれ独立して１または２であり、ｗはそれぞれ独立して１～３であり、ｙはそれぞれ独立して１または２であり、R^2はそれぞれ独立してＨ、または－$(CH_2)_n$－NH_2もしくは－$(CH_2)_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、R^4はそれぞれ独立してＨ、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_p$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－NH_2、または

【００４８】

【化１７】



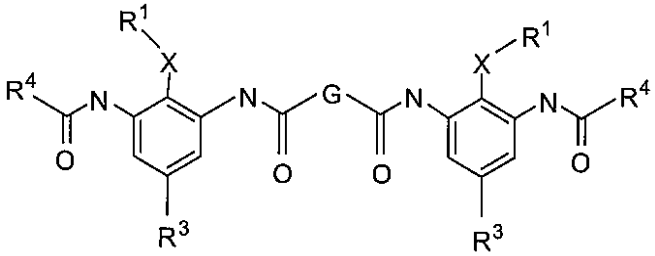
【００４９】

であり、ただしｐはそれぞれ独立して１～６であり、ｑはそれぞれ独立して１または２であり、R^5はそれぞれ独立してＨまたはCF_3である］。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式Ｘの化合物：

【００５０】

【化１８】



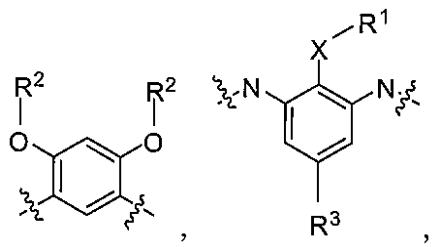
Ｘ

【００５１】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｇは

【００５２】

【化１９】

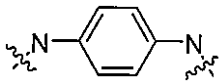


【００５３】

または

【００５４】

【化２０】

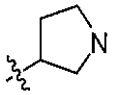


【００５５】

であり、Ｘはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して

【００５６】

【化２１】



【００５７】

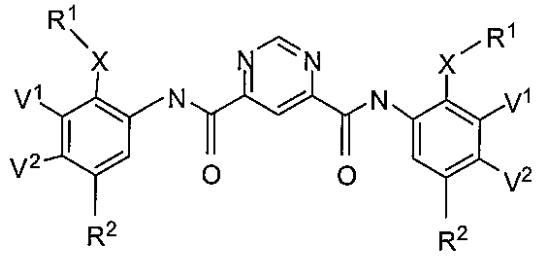
または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$もしくは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$もしくは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立してＨ、ＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、ハロ、またはＯＨであり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である］。

【００５８】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩの化合物：

【００５９】

【化２２】



XI

【００６０】

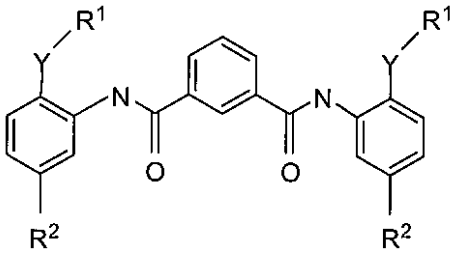
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｘはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＳ（＝Ｏ）$_{2}$であり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{4}であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＮＨ$_{2}$であり、ただしｐはそれぞれ独立して１または２であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、ハロ、ＣＦ$_{3}$、またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$であり、Ｖ^{2}はそれぞれＨであり、Ｖ^{1}はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{3}であり、ただしＲ^{3}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～４であり、あるいはＶ^{1}はそれぞれＨであり、Ｖ^{2}はそれぞれ独立して－Ｓ－Ｒ^{5}であり、ただしＲ^{5}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～４である］。

【００６１】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＩの化合物：

【００６２】

【化２３】



XII

【００６３】

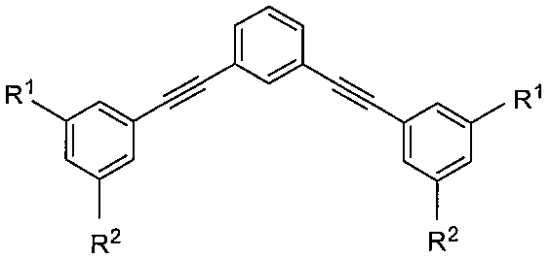
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｙはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＮＨであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、ハロ、ＣＦ$_{3}$、またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$である］。

【００６４】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＩＩの化合物：

【００６５】

【化２４】



XIII

【００６６】

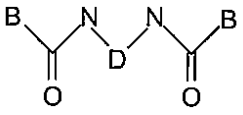
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロ、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、またはＣＮであり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である］。

【００６７】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＶの化合物：

【００６８】

【化２５】



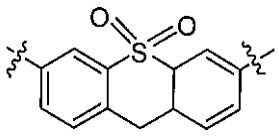
XIV

【００６９】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｄは

【００７０】

【化２６】

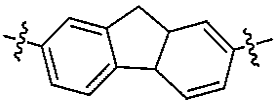


【００７１】

または

【００７２】

【化２７】

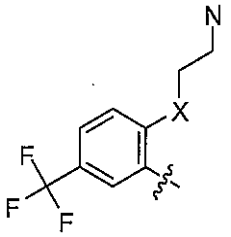


【００７３】

であり、Ｂはそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$（式中、ｎはそれぞれ独立して１～４である）、

【００７４】

【化２８】

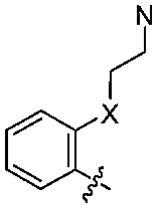


【００７５】

または

【００７６】

【化２９】



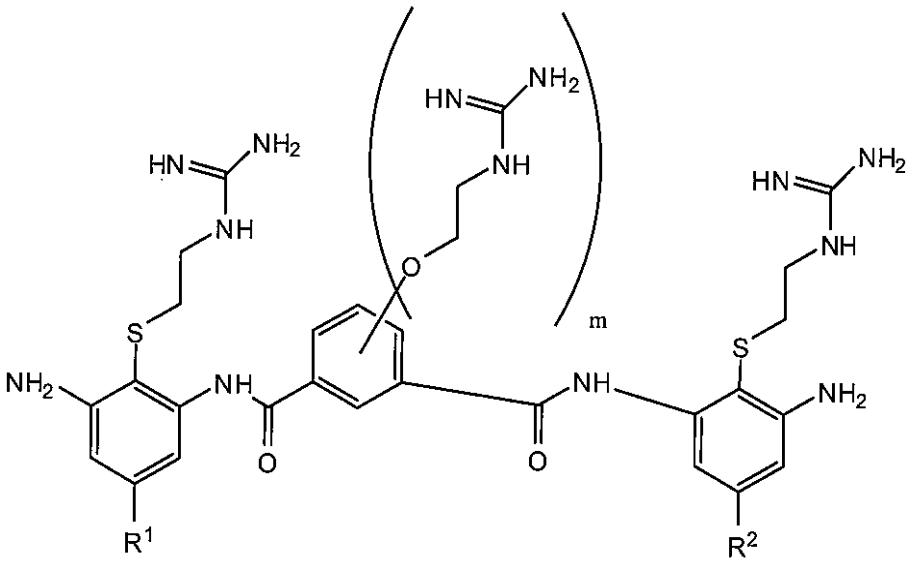
【００７７】

であり、Ｘはそれぞれ独立してＯまたはＳである］。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶの化合物：

【００７８】

【化３０】



XV

【００７９】

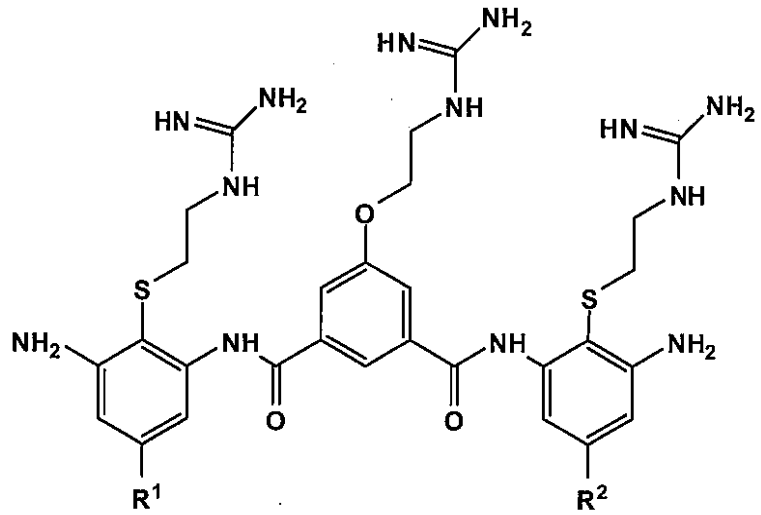
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｒ^{1}はＨまたはＣ$_{1-10}$アルキルであり、Ｒ^{2}はＨまたはＣ$_{1-10}$アルキルであり、ｍは１または２である］。

【００８０】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶＩの化合物：

【００８１】

【化３１】



XVI

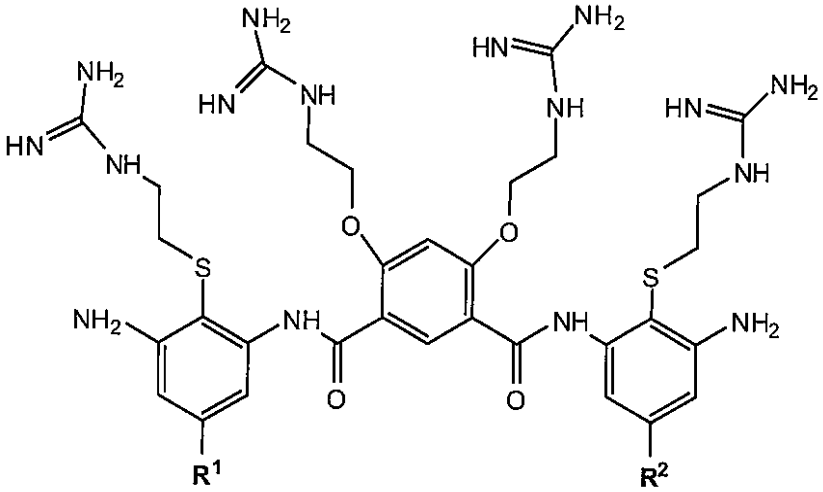
【００８２】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｒ^{1}はＨまたはＣ$_{1-8}$アルキルであり、Ｒ^{2}はＨまたはＣ$_{1-8}$アルキルである］。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶＩＩの化合物：

【００８３】

【化３２】



XVII

【００８４】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、R^1はＨまたはC_{1-8}アルキルであり、R^2はＨまたはC_{1-8}アルキルである］。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶＩＩＩの化合物：

$$R^1-[-X-A_1-Y-X-A_2-Y-]_m-R^2 \qquad \text{XVIII}$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｘはそれぞれ独立してNR^8、$-N(R^8)N(R^8)-$、Ｏ、またはＳであり、Ｙはそれぞれ独立して$C=O$、$C=S$、$O=S=O$、$-C(=O)C(=O)-$、または$-CR^aR^b-$であり、R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^8はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、A_1およびA_2はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしA_1およびA_2は独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいはA_1はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_2はそれぞれC_3-C_8シクロアルキルまたは$-(CH_2)_q-$であり、ここでｑは１～７であり、ただしA_1およびA_2は独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいはA_2はそれぞれ、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_1はそれぞれC_3-C_8シクロアルキルまたは$-(CH_2)_q-$であり、ここでｑは１～７であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、R^1は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は$-X-A_1-Y-R^{11}$であり、ここでR^{11}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいはR^1およびR^2はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいはR^1およびR^2は一緒になって単結合となり、あるいはR^1は$-Y-A_2-X-R^{12}$であり、ここでR^{12}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して$-B(OR^4)_2$または$-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$であり、ただし$R^3$、$R^{3'}$、および$R^{3''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ただしアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、また

はハロアルキルであり、U^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、ＮＲ^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^3）$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^3－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、LK^{NPL}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_{pNPL}$－またはＣ$_{2-8}$アルケニレニルであり、ただし－（ＣＨ$_2$）$_{pNPL}$およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（ＮＲ$^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－LK^{PL}－（ＮＲ$^{5''}$）$_{q2PL}$－Ｖであり、ただしＲ^5、Ｒ$^{5'}$、およびＲ$^{5''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、U^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、ＮＲ^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^5）$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^5－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、セミカルバゾン、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールおよびシクロアルキルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここでアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、Ｒ^{c}はそれぞれ独立してＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、Ｒ^{d}およびＲ^{e}は独立してＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ただしＣ

$_{1-6}$アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれOH、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、あるいはR^dおよびR^eはそれらが結合しているN原子と一緒になって４員、５員、６員、７員、または８員のヘテロシクロアルキルを形成し、LK^{PL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$－およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ｍは１～約２０の整数である］。

【００８５】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＸの化合物：

$$R^1-[-X-A_1-X-Y-A_2-Y-]_m-R^2 \qquad XIX$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｘはそれぞれ独立してNR^8、Ｏ、Ｓ、－Ｎ（R^8）Ｎ（R^8）－、－Ｎ（R^8）－（Ｎ＝Ｎ）－、－（Ｎ＝Ｎ）－Ｎ（R^8）－、－Ｃ（$R^7R^{7'}$）NR^8－、－Ｃ（$R^7R^{7'}$）Ｏ－、または－Ｃ（$R^7R^{7'}$）Ｓ－であり、Ｙはそれぞれ独立してＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｏ＝Ｓ＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ（$R^6R^{6'}$）Ｃ＝Ｏ、またはＣ（$R^6R^{6'}$）Ｃ＝Ｓであり、R^8はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、R^7および$R^{7'}$はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、あるいはR^7および$R^{7'}$は一緒になって－（CH_2）$_p$－を形成し、ただしｐは４～８であり、R^6および$R^{6'}$はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、あるいはR^6および$R^{6'}$は一緒になって－（CH_2）$_2NR^{12}$（CH_2）$_2$－を形成し、ただしR^{12}は水素、－Ｃ（＝Ｎ）CH_3、または－Ｃ（＝ＮＨ）－NH_2であり、A_1およびA_2はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいはA_2はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_1はそれぞれ独立して、置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキルであり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、R^1は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は－Ｘ－A_1－Ｘ－R^1であり、ただしA_1は上記に定義する通りであり、１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は－Ｘ－Ａ’－Ｘ－R^1であり、ただしＡ’はC_3－C_8シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は－Ｙ－A_2－Ｙ－R^2であり、R^2はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいはR^1は－Ｙ－Ａ’であり、R^2は－Ｘ－Ａ’であり、ただしＡ’はそれぞれ独立してC_3－C_8シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1およびR^2は独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、あるいはR^1およびR^2は一緒になって単結合を形成し、ＮＰＬはそれぞれ独立して－Ｂ（OR^4）$_2$または－（$NR^{3'}$）$_{q1NPL}$－U^{NPL}－LK^{NPL}－（$NR^{3''}$）$_{q2NPL}$－$R^{4'}$であり、ただしR^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、R^4および$R^{4'}$は

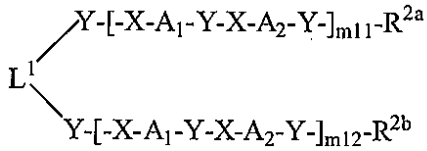
それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールであり、ただしアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、U^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、$S(=O)_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、LK^{NPL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pNPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$－およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ＰＬはそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－LK^{PL}－（$NR^{5'}$）$_{q2PL}$－Ｖであり、ただしR^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、およびアルコキシであり、U^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、$S(=O)_2$、NR^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－R^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_pNHC$（＝ＮＨ）NH_2（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_pNHC$（＝Ｏ）NH_2（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、セミカルバゾン、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールおよびシクロアルキルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここでアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、LK^{PL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$－およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ｍは１～約２０の整数である］。

【００８６】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸの化合物：

【００８７】

【化３３】



XX

【００８８】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｘはそれぞれ独立してＮＲ^{8}であり、Ｙはそれぞれ Ｃ＝Ｏであり、Ｒ^{8}はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、Ａ$_{2}$はそれぞれ、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、Ａ$_{1}$はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$－であり、ここでｑは１～７であり、ただしＡ$_{1}$およびＡ$_{2}$はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、Ｒ^{2}およびＲ$^{2\,a}$はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、ＮＰＬ基、または－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｙ－Ｒ^{11}であり、ただしＲ^{11}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、Ｌ^{1}は１個以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-10}$アルキレンであり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、Ｖ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ（ＯＲ^{4}）$_{2}$または－（ＮＲ$^{3\prime}$）$_{q1NPL}$－Ｕ^{NPL}－ＬＫ^{NPL}－（ＮＲ$^{3\prime\prime}$）$_{q2NPL}$－Ｒ$^{4\prime}$であり、ただしＲ^{3}、Ｒ$^{3\prime}$、およびＲ$^{3\prime\prime}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、Ｒ^{4}およびＲ$^{4\prime}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ただしアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、Ｕ^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{3}、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{3}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、ＬＫ^{NPL}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{pNPL}$－およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルであり、ただし－（ＣＨ$_{2}$）$_{pNPL}$およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（ＮＲ$^{5\prime}$）$_{q1PL}$－Ｕ^{PL}－ＬＫ^{PL}－（ＮＲ$^{5\prime\prime}$）$_{q2PL}$－Ｖであり、ただしＲ^{5}、Ｒ$^{5\prime}$、およびＲ$^{5\prime\prime}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、Ｕ^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{5}、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{5}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒド

ロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、セミカルバゾン、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールおよびシクロアルキルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここでアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、Ｒ^{c}はそれぞれ独立してＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、Ｒ^{d}およびＲ^{e}は独立してＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ただしＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、あるいはＲ^{d}およびＲ^{e}はそれらが結合しているＮ原子と一緒になって４員、５員、６員、７員、または８員のヘテロシクロアルキルを形成し、ＬＫ^{PL}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－またはＣ$_{2-8}$アルケニレニルであり、ただし－（ＣＨ$_2$）$_{pNPL}$－およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ｍ１１は１～約２０の整数であり、ｍ１２は１～約２０の整数である］。

【００８９】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩの化合物：

$$R^1-[-X-A_1-Y-X-A_2-Y-]_{m13}-X-L^1-Y-[-X-A_1-Y-X-A_2-Y-]_{m14}-R^2 \qquad XXI$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ｘはそれぞれ独立してＮＲ^{8}であり、Ｙはそれぞれ Ｃ＝Ｏであり、Ｒ^{8}はそれぞれ独立して水素ま

たはアルキルであり、A_2はそれぞれ、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_1はそれぞれ－（CH_2）$_q$－であり、ここでｑは１～７であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、R^1は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は－Ｘ－A_1－Ｙ－R^{11}であり、ただしR^{11}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいはR^1およびR^2はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいはR^1およびR^2は一緒になって単結合となり、あるいはR^1は－Ｙ－A_2－Ｘ－R^{12}であり、ここでR^{12}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、L^1は１個以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-10}アルキレンであり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、Ｖ、または－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_p$ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（$CH_2$）$_p$ＮＨＣ（＝Ｏ）$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、ただし置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ（OR^4）$_2$または－（$NR^{3'}$）$_{q1NPL}$－U^{NPL}－LK^{NPL}－（$NR^{3''}$）$_{q2NPL}$－$R^{4'}$であり、R^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ただしアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、U^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、LK^{NPL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pNPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、－（CH_2）$_{pNPL}$およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－LK^{PL}－（$NR^{5''}$）$_{q2PL}$－Ｖであり、ただしR^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$はそ

れぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、U^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはO、S、S（＝O）、S（＝O）$_2$、NR^5、－C（＝O）－、－C（＝O）－NR^5－、－C（＝O）－N＝N－NR^5－、－C（＝O）－NR^5－N＝N－、－N＝N－NR^5－、－C（＝N－N（R^5）$_2$）－、－C（＝NR^5）－、－C（＝O）O－、－C（＝O）S－、－C（＝S）－、－O－P（＝O）$_2$O－、－S－C＝N－、もしくは－C（＝O）－NR^5－O－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、R^cはそれぞれ独立してC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してOH、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、R^dおよびR^eは独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ただしC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれOH、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、またはR^dおよびR^eはそれらが結合しているN原子と一緒になって４員、５員、６員、７員、または８員のヘテロシクロアルキルを形成し、LK^{PL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$－およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、ｍ１３は１～約１０の整数であり、ｍ１４は１～約１０の整数である］。

【００９０】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩＩの化合物：

$$R^1-[-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z]_m-R^2 \qquad XXII$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、XはNR^8、－NR^8NR^8－、C＝O、またはOであり、YはNR^8、－NR^8NR^8－、C＝O、S、またはOであり、R^{8}は水素またはアルキルであり、ZはC＝O、C＝S、O＝S＝O、－NR^8NR^8－、または－C（＝O）C（＝O）－であり、A_1およびA_2は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしA_1およびA_2は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、R^{1}は（ｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^{2}は－X－A_1－X－R^{1}であり、ただしA_1は上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^{1}は（ｉｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^{2}は－X－A_1－X－Z－Y－A_2－Y－R^{1}であり、ただしA_1およびA_2は上記に定義する通りであり、それらはそれぞれ１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換され

ていてもよく、あるいはR^1は（ｉｉｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^2は－Ｘ－Ａ’－Ｘ－R^1であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は（ｉｖ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^2は－Ｘ－A_1－Ｘ－Ｚ－Ｙ－Ａ’－Ｙ－R^1であり、ただしA_1は上記に定義する通りであり、Ａ’はアリールまたはヘテロアリールであり、A_1およびＡ’はそれぞれ１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は（ｖ）－Ｚ－Ｙ－Ａ’であり、R^2は水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は（ｖｉ）－Ｚ－Ｙ－Ａ’であり、R^2は－Ｘ－Ａ”であり、ただしＡ’およびＡ”は独立してアリールまたはヘテロアリールであり、Ａ’およびＡ”はそれぞれ１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは（ｖｉｉ）R^1およびR^2は独立して極性基（ＰＬ）または非極性基（ＮＰＬ）であり、あるいは（ｖｉｉｉ）R^1およびR^2は一緒になって単結合を形成し、ＮＰＬは独立して－Ｂ（OR^4）$_2$および－（$NR^{3'}$）$_{q1NPL}$－U^{NPL}－（CH_2）$_{pNPL}$－（$NR^{3''}$）$_{q2NPL}$－$R^{4'}$から選択される非極性基であり、ただしR^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、R^4および$R^{4'}$は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、U^{NPL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－R^3Ｏ－、－R^3Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、－（CH_2）$_{pNPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、ｐＮＰＬは０～８であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して０、１、または２であり、ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－（CH_2）$_{pPL}$－（$NR^{5'}$）$_{q2PL}$－Ｖから選択される極性基であり、ただしR^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、U^{PL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－R^5Ｏ－、－R^5Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個以上で置換されていてもよく、－（CH_2）$_{pPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽

和であり、ｐＰＬは０～８であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０、１、または２であり、ｍは１～約２０である］。

【００９１】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩＩＩの化合物：

$$R^1-[-A_1-W-A_2-W-]m-R^2 \qquad XXIII$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、A_1およびA_2は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただし（ｉ）A_1およびA_2は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは（ｉｉ）A_1またはA_2の一方は上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、A_1またはA_2の他方は$-C\equiv C-(CH_2)_pC\equiv C-$基であり、ここでｐは０～８であり、$-(CH_2)_p-$アルキレン鎖は１個以上のアミノ基またはヒドロキシル基で置換されていてもよく、Ｗは何もないまたは$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-$、もしくは$-C\equiv C-$を表し、R^1は（ｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^2は$-A_1-R^1$であり、ただしA_1は上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は（ｉｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^2は$-A_1-W-A_2-R^1$であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は（ｉｉｉ）Ａ’－Ｗ－であり、R^2は$-A_1-W-A'$であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、それらはどちらも１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいはR^1は（ｉｖ）Ａ’－Ｗ－であり、R^2は－Ａ’であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、それらはどちらも１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは（ｉｖ）R^1およびR^2は一緒になって単結合を形成し、ＮＰＬは独立して$-B(OR^4)_2$または$-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$から選択される非極性基であり、ただし$R^3$、$R^{3'}$、および$R^{3''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、R^4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、U^{NPL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、$-(C=O)-$、$-(C=O)-N=N-NR^3-$、$-(C=O)-NR^3-N=N-$、$-N=N-NR^3-$、$-C(=N-N(R^3)_2)-$、$-C(=NR^3)-$、$-C(=O)O-$、$-C(=O)S-$、$-C(=S)-$、$-O-P(=O)_2O-$、$-R^3O-$、$-R^3S-$、$-S-C=N-$、および$-(C=O)-NR^3-O-$から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、$-(CH_2)_{pNPL}-$アルキレン鎖は１個以上のアルキル基、アミノ基、もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよく、または不飽和であり、ｐＮＰＬは０～８であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して０～２であり、ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および$-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$から選択される極性基であり、ただし$R^5$、$R^{5'}$、および$R^{5''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、U^{PL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、$-(C=O)-$、$-(C=O)-N=N-NR^5$

－、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{5}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－Ｒ^{5}Ｏ－、－Ｒ^{5}Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個または複数で置換されていてもよく、－（ＣＨ$_{2}$）$_{pＰＬ}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよく、または不飽和であり、ｐＰＬは０～８であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０～２であり、ｍは１～約２５である］。

【００９２】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩＶの化合物：

Ｒ^{1}－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｘ－Ｙ－Ａ$_{2}$－Ｙ－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｘ－Ｒ^{2}　　ＸＸＩＶ

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、ＸはＮＲ^{8}、Ｏ、Ｓ、または－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、ＹはＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、またはＯ＝Ｓ＝Ｏであり、Ｒ^{8}は水素またはアルキルであり、Ａ$_{1}$およびＡ$_{2}$は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしＡ$_{1}$およびＡ$_{2}$は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、Ｒ^{1}は極性基（ＰＬ）または非極性基（ＮＰＬ）であり、Ｒ^{2}はＲ^{1}であり、ＮＰＬは－Ｂ（ＯＲ^{4}）$_{2}$および－（ＮＲ^{3}’）$_{q1ＮＰＬ}$－Ｕ^{ＮＰＬ}－（ＣＨ$_{2}$）$_{pＮＰＬ}$－（ＮＲ^{3}”）$_{q2ＮＰＬ}$－Ｒ^{4}’から独立して選択される非極性基であり、ただしＲ^{3}、Ｒ^{3}’、およびＲ^{3}”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、Ｒ^{4}およびＲ^{4}’は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、Ｕ^{ＮＰＬ}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{3}、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{3}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－Ｒ^{3}Ｏ－、－Ｒ^{3}Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{pＮＰＬ}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、ｐＮＰＬは０～８であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して０、１、または２であり、ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（ＮＲ^{5}’）$_{q1ＰＬ}$－Ｕ^{ＰＬ}－（ＣＨ$_{2}$）$_{pＰＬ}$－（ＮＲ^{5}’）$_{q2ＰＬ}$－Ｖから選択される極性基であり、ただしＲ^{5}、Ｒ^{5}’、およびＲ^{5}”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、Ｕ^{ＰＬ}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{5}、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{5}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－Ｒ^{5}Ｏ－、－Ｒ^{5}Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（Ｃ

$H_2CH_2NH_2)_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－NH（$CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～４である）、－N（$CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個または複数で置換されていてもよく、－（$CH_2)_{pPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、ｐＰＬは０～８であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０、１、または２である］。

【００９３】

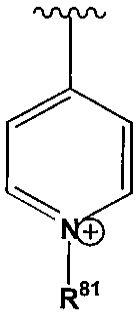
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＶの化合物：

$$A-(B)_{n1}-(D)_{m1}-H \qquad XXV$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する［式中、Ａは連鎖移動剤の残基であり、Ｂは－［CH_2－Ｃ（R^{11}）（B_{11}）］－であり、ただしB_{11}は$-X_{11}-Y_{11}-Z_{11}$であり、ここでX_{11}はカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－）もしくは置換されていてもよいC_{1-6}アルキレンであるか、またはX_{11}は何もなく、Y_{11}はＯ、ＮＨ、もしくは置換されていてもよいC_{1-6}アルキレンであるか、またはY_{11}は何もなく、Z_{11}は$-Z_{11A}-Z_{11B}$であり、ただしZ_{11A}はアルキレン、アリーレン、もしくはヘテロアリーレンであり、それらはいずれも置換されていてもよく、またはZ_{11A}は何もなく、Z_{11B}は－グアニジノ、－アミジノ、－Ｎ（R^3）（R^4）、または$-N^+$（R^3）（R^4）（R^5）であり、ただしR^3、R^4、およびR^5は独立して水素、アルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、またはアラルキルであり、あるいはZ_{11}はピリジニウム

【００９４】

【化３４】

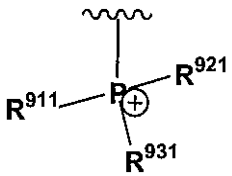


【００９５】

またはホスホニウム

【００９６】

【化３５】



【００９７】

であり、ただしR^{81}、R^{911}、R^{921}、およびR^{931}は独立して水素またはアルキルであり、R^{11}は水素またはC_{1-4}アルキルであり、Ｄは－［CH_2－Ｃ（R^{21}）（D_{21}）］－であり、ただしD_{21}は$-X_{21}-Y_{21}-Z_{21}$であり、ここでX_{21}はカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－）もしくは置換されていてもよいC_{1-6}アルキレンであるか、またはX_{21}は何もなく、Y_{21}はＯ、ＮＨ、もしくは置換されていてもよいＣ

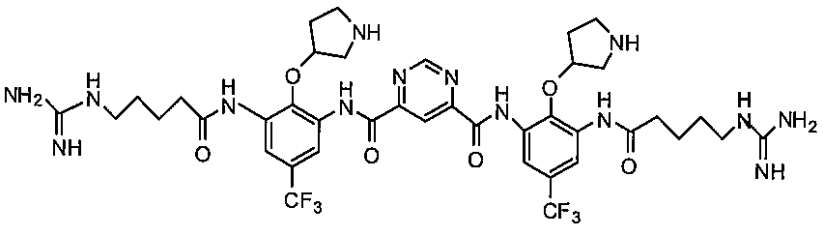
$_{1-6}$アルキレンであるか、またはY_{21}は何もなく、Z_{21}はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アリール、またはアラルキルであり、それらはいずれも置換されていてもよく、R^{21}は水素またはC_{1-4}アルキルであり、Ｄのモル分率m_1は約０．１～約０．９であり、Ｂのモル分率n_1は$1-m_1$であり、ただし化合物はＢとＤのランダム共重合体であり、この共重合体の重合度は約５～約５０である］。

【００９８】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【００９９】

【化３６】



【０１００】

を投与することを含む方法も提供する。

いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物またはそれを含む組成物を、粘膜炎の治療および／または予防用のパリフェルミンなどの他の治療剤またはそれを含む組成物と組み合わせることができる。

【０１０１】

いくつかの態様において、粘膜炎を治療および／または予防する本方法をがんに対する化学療法および／または放射線療法を受ける患者において使用することができる。いくつかの態様において、患者は造血細胞移植に先立って大量化学療法を受けているまたは受けることになる。いくつかの態様において、患者は頭頸部の腫瘍に対する放射線療法を受けているまたは受けることになる。いくつかの態様において、患者は白血病に対する導入療法を受けているまたは受けることになる。いくつかの態様において、患者は骨髄移植の移植前処置を受けているまたは受けることになる。いくつかの態様において、患者は基底上皮細胞死を経験しているまたは経験することになる。

【０１０２】

本発明は、本発明の化合物および組成物の粘膜炎を治療および／または予防するための医薬品の調製における使用も対象とする。

本発明は、本発明の化合物および組成物の粘膜炎を治療および／または予防するための使用も対象とする。

【発明を実施するための形態】

【０１０３】

別段の定義のない限り、科学技術用語はすべて、開示されている態様の属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

本明細書では、「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」（および「ｃｏｍｐｒｉｓｅ」、「ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ」、「ｃｏｍｐｒｉｓｅｄ」など、ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇの任意の形）、「ｈａｖｉｎｇ」（および「ｈａｖｅ」や「ｈａｓ」など、ｈａｖｉｎｇの任意の形）、「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ」（および「ｉｎｃｌｕｄｅｓ」や「ｉｎｃｌｕｄｅ」など、ｉｎｃｌｕｄｉｎｇの任意の形）、または「ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ」（および「ｃｏｎｔａｉｎｓ」や「ｃｏｎｔａｉｎ」など、ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇの任意の形）という用語は包括的またはオープンエンド形式であり、記載されていない他の要素または方法のステップを排除しない。

【０１０４】

本明細書では、「ａ」または「ａｎ」という用語は、文脈から別段の明示がない限り「

少なくとも１つの」または「１つ以上の」を意味する。
本明細書では、「約」という用語は、数値が概数であり、小さな差異は開示された態様の実施に大きな影響を及ぼさないことを意味する。数値限定が使用される場合、文脈から別段の示唆がない限り、「約」は、数値が±１０％変化し、開示された態様の範囲内のままであり得ることを意味する。
【０１０５】
本明細書では、「ｎ員の」（ただし、ｎは整数である）という用語は、典型的にはある部分の環形成原子の数を示し、環形成原子の数はｎである。例えば、ピリジンは６員のヘテロアリール環の例であり、チオフェンは５員のヘテロアリール環の例である。
【０１０６】
本明細書では、「アルキル」という用語は、直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基を指す。アルキル基は１～２０個、２～２０個、１～１０個、１～８個、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を含むことができる。アルキル基の例としては、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル）、ペンチル（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１０７】
本明細書では、「アルキレン」または「アルキレニル」という用語は２価のアルキル結合基を指す。アルキレン（またはアルキレニル）の例はメチレンまたはメチレニル（－CH_2－）である。
【０１０８】
本明細書では、「アルケニル」という用語は１個以上の炭素－炭素二重結合を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１０９】
本明細書では、「アルケニレニル」という用語は２価のアルケニル結合基を指す。
本明細書では、「アルキニル」という用語は１個以上の炭素－炭素三重結合を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１１０】
本明細書では、「アルキニレニル」という用語は２価のアルキニル結合基を指す。
本明細書では、「ハロアルキル」という用語は１個以上のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す。ハロアルキル基の例としては、CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5、CH_2CF_3などが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１１１】
本明細書では、「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、２、３または４個の縮合した環を有する）芳香族炭化水素を指す。いくつかの態様において、アリール基は６～約２０個の炭素原子を有する。いくつかの態様において、アリール基は６～１０個の炭素原子を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１１２】
本明細書では、「シクロアルキル」という用語は、環化アルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含めて、環形成炭素原子を２０個まで含む非芳香族環式炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環式、または、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系などの多環式の環系を含むことができる。いくつかの態様において、多環式環系は２、３、または４個の縮合した環を含む。シクロアルキル基は、環形成炭素原子を３～約１５個、３～１０個、３～８個、３～６個、４～６個、３～５個、または５～６個含むことができる。シクロアルキル基の環形成炭素原子はオキソまたはスルフィドで置換されていてもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ

ヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。また、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に（シクロアルキル環と共有する結合を有して）縮合している芳香族環を１個以上有する部分、例えばペンタン、ペンテン、ヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体（例えば、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルまたは１Ｈ－インデン－２（３Ｈ）－オン－１－イル）も包含される。

【０１１３】

本明細書では、「ヘテロアリール」という用語は、環形成原子を２０個まで有し、硫黄、酸素、または窒素などのヘテロ原子の環員（環形成原子）を少なくとも１個有する芳香族ヘテロ環を指す。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は少なくとも１個のヘテロ原子の環形成原子を有し、それらはそれぞれ独立して、硫黄、酸素、または窒素である。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は１～約２０個、１～５個、１～４個、１～３個、または１～２個の炭素原子を環形成原子として有する。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は３～１４個、３～７個、または５～６個の環形成原子を含む。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は１～４個、１～３個、または１～２個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基には、単環系および多環系（例えば、２、３、または４個の縮合環を有する）が含まれる。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル（インドール－３－イルなど）、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１４】

本明細書では、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環化アルキル基、環化アルケニル基、および環化アルキニル基を含めて、環形成原子を２０個まで有し、環形成炭素原子の１個以上はＯ、Ｎ、またはＳ原子などのヘテロ原子で置き換えられている非芳香族ヘテロ環を指す。ヘテロシクロアルキル基は単環系または多環系（例えば、縮合、架橋、またはスピロ系）であり得る。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキル基は１～約２０個の炭素原子または３～約２０個の炭素原子を有する。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキル基は３～１４個、３～７個、または５～６個の環形成原子を含む。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキル基は１～４個、１～３個、または１～２個のヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキル基は０～３個の二重結合を含む。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキル基は０～２個の三重結合を含む。ヘテロシクロアルキル基の例としては、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、２，３－ジヒドロベンゾフリル、１，３－ベンゾジオキソール、ベンゾ－１，４－ジオキサン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジン－２－オン－３－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子はオキソまたはスルフィドで置換されていてもよい。例えば、環形成Ｓ原子を１個または２個のオキソで置換することができる（Ｓ（Ｏ）またはＳ（Ｏ）$_2$を形成する）。別の例では、環形成Ｃ原子をオキソで置換することができる（カルボニルを形成する）。また、ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロ環式環に（非芳香族ヘテロ環式環と共有する結合を有して）縮合している芳香族環を１個以上有する部分も包含され、例として、インドレン、イソインドレン、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル、５，６－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－７（４Ｈ）－オン－５－イル、イソインドリン－１－オン－３－イル、および３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン－３－イル基などのヘテロ環のピリジニル、チオフェニ

ル、フタリミジル、ナフタリミジル、およびベンゾ誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子はオキソまたはスルフィドで置換されていてもよい。

【０１１５】

本明細書では、「ハロ」という用語はハロゲン基を指す。ハロゲン基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書では、「アルコキシ」という用語は－Ｏ－アルキル基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシ）、ｔ－ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１６】

本明細書では、「ハロアルコキシ」という用語は－Ｏ－ハロアルキル基を指す。ハロアルコキシ基の例はOCF_3である。

本明細書では、「アルキルチオ」という用語は－Ｓ－アルキル基を指す。アルキルチオ基の例は$-SCH_2CH_3$である。

【０１１７】

本明細書では、「アリールアルキル」という用語は、アリールで置換されたC_{1-6}アルキルを指し、「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキルで置換されたC_{1-6}アルキルを指す。

【０１１８】

本明細書では、「ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されたC_{1-6}アルキル基を指し、「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキルで置換されたC_{1-6}アルキルを指す。

【０１１９】

本明細書では、「アミノ」という用語はNH_2を指す。

本明細書では、「アルキルアミノ」という用語は、アルキル基で置換されたアミノ基を指す。アルキルアミノの例は$-NHCH_2CH_3$である。

【０１２０】

本明細書では、「アリールアミノ」という用語は、アリール基で置換されたアミノ基を指す。アリールアミノの例は－ＮＨ（フェニル）である。

本明細書では、「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。アミノアルキルの例は$-CH_2CH_2NH_2$である。

【０１２１】

本明細書では、「アミノスルホニル」という用語は$-S(=O)_2NH_2$を指す。

本明細書では、「アミノアルコキシ」という用語は、アミノ基で置換されたアルコキシ基を指す。アミノアルコキシの例は$-OCH_2CH_2NH_2$である。

【０１２２】

本明細書では、「アミノアルキルチオ」という用語は、アミノ基で置換されたアルキルチオ基を指す。アミノアルキルチオの例は$-SCH_2CH_2NH_2$である。

本明細書では、「アミジノ」という用語は$-C(=NH)NH_2$を指す。

【０１２３】

本明細書では、「アシルアミノ」という用語は、アシル基（例えば、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｈまたは－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル）で置換されたアミノ基を指す。アシルアミノの例は$-NHC(=O)H$または$-NHC(=O)CH_3$である。「低級アシルアミノ」という用語は、低級アシル基（例えば、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｈまたは－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－C_{1-6}アルキル）で置換されたアミノ基を指す。低級アシルアミノの例は$-NHC(=O)H$または$-NHC(=O)CH_3$である。

【０１２４】

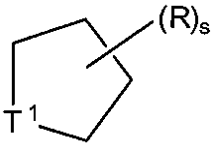
本明細書では、「カルバモイル」という用語は$-C(=O)-NH_2$を指す。

本明細書では、「シアノ」という用語は－ＣＮを指す。

本明細書では、「ジアルキルアミノ」という用語は、２個のアルキル基で置換されたア

ミノ基を指す。
【０１２５】
本明細書では、「ジアザミノ」という用語は－Ｎ（ＮＨ$_2$）$_2$－を指す。
本明細書では、「グアニジノ」という用語は－ＮＨ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$を指す。
本明細書では、「ヘテロアリールアミノ」という用語は、ヘテロアリール基で置換されたアミノ基を指す。アルキルアミノの例は－ＮＨ－（２－ピリジル）である。
【０１２６】
本明細書では、「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」という用語は、ヒドロキシル基で置換されたアルキル基を指す。ヒドロキシルアルキルの例としては、－ＣＨ$_2$ＯＨおよび－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１２７】
本明細書では、「ニトロ」という用語は－ＮＯ$_2$を指す。
本明細書では、「セミカルバゾン」という用語は＝ＮＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$を指す。
本明細書では、「ウレイド」という用語は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－ＮＨ$_2$を指す。
【０１２８】
本明細書では、「置換されていてもよい」という用語は、置換が任意選択であり、したがって置換されていない原子および部分と置換されている原子および部分とを包含することを意味する。「置換されている」原子または部分は、指定の原子または部分の通常の価数を超えないことを条件として、指定の原子または部分上の任意の水素が示された置換基から選択された置換基で置換され得ること、置換によって安定な化合物になることを示唆する。例えば、メチル基が置換されていてもよい場合、炭素原子上の３個の水素原子を置換基で置換することができる。
【０１２９】
本明細書では、「化合物」という用語は、本発明に記載の化合物のすべての立体異性体、互変異性体、および同位体を指す。
本明細書では、「実質的に単離される」という用語は、化合物が形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを指す。
【０１３０】
本明細書では、「薬剤的に許容される」という用語は、適切な医学的判断の範囲内でヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。
【０１３１】
本明細書では、「動物」という用語は、ヒトならびに野生動物、家畜動物、および農業用動物などの非ヒト脊椎動物を包含するが、これらに限定されない。
本明細書では、「接触している」という用語は、示された部分のインビトロ系またはインビボ系における接触を指す。
【０１３２】
本明細書では、同義的に使用される「個体」または「患者」という用語は、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、またはヒトなどの霊長類などの哺乳類を含めて任意の動物を指す。
【０１３３】
本明細書では、「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床医が組織、系、動物、個体またはヒトにおいて求めている生物学的または医薬的反応を誘発する活性化合物または薬剤の量を指す。
【０１３４】
本明細書の様々な箇所で、本発明の化合物の置換基が群単位または範囲単位で開示されている。特に、本発明はこのような群および範囲のメンバーのサブコンビネーションをそれぞれ個別に含むよう意図されている。例えば、「Ｃ$_{1-6}$アルキル」という用語は、具体的にメチル、エチル、Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_5$アルキル、およびＣ$_6$アルキルを個別に開示するよう意図されている。

【０１３５】
可変要素が２回以上出現する本発明の化合物では、各可変要素は可変要素を定義するマーカッシュ群から選択される異なる部分であり得る。例えば、同じ化合物上に同時に存在する２個のＲ基を有する構造が示されている場合、２個のＲ基は、Ｒについて定義されたマーカッシュ群から選択された異なる部分を表すことができる。別の例において、任意複数の置換基が次の形で示されているとき：
【０１３６】
【化３７】



【０１３７】
置換基Ｒは環上にｓ回出現することができ、出現するごとに異なる部分であり得ることが理解される。さらに、上記の例では、可変要素Ｔ^{1}が水素を含むように定義されている場合、具体的にはＴ^{1}がＣＨ$_{2}$、ＮＨなどであるとき、上記の例におけるＲなどの浮遊置換基はいずれも、可変要素Ｔ^{1}の水素および環の他のいかなる非可変性成分中の水素に置換することができる。
【０１３８】
本発明のいくつかの特徴は、明確にするため別々の態様の文脈に記載されているが、組み合わせて単一の態様に記載されることもあり得ることがさらに理解される。逆に、簡潔にするため単一の態様の文脈に記載されている本発明の様々な特徴が、別々にまたは任意の好適なサブコンビネーションとして記載されることもあり得る。
【０１３９】
本明細書に記載される化合物は不斉であり得る（例えば、１個以上の立体中心を有する）。エナンチオマーやジアステレオマーなどの立体異性体はすべて、別段の示唆のない限り本発明の範囲内に含まれるよう意図されている。不斉置換炭素原子を含む本発明の化合物は光学活性体またはラセミ体で単離することができる。光学活性出発材料から光学活性体を調製する方法はラセミ混合物の分割または立体選択的合成など当技術分野において公知である。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの幾何異性体は本明細書に記載される化合物にも存在することがあり、このような安定な異性体は本発明において考えられる。本発明の化合物のシスおよびトランスの幾何異性体も本発明の範囲内に含まれ、異性体の混合物または別々の異性体として単離することができる。異性または幾何異性をもつ化合物が特定のＲ／Ｓまたはシス／トランス配置に言及することなくその構造または名称で指定された場合、このような異性体はすべて考慮されるよう意図されている。
【０１４０】
化合物のラセミ混合物の分割は、例えば光学活性な塩形成機酸であるキラル分割酸を使用する分別再結晶を含めて当技術分野において公知である多数の方法のいずれでも実施することができる。分別再結晶法の好適な分割剤としては、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、およびβ－ショウノウスルホン酸などの様々な光学活性ショウノウスルホン酸のＤ体およびＬ体など光学活性酸が挙げられるが、これらに限定されない。分別結晶法に適した他の分割剤としては、α－メチルベンジルアミン（例えば、Ｓ体およびＲ体、またはジアステレオマーとして純粋な形）、２－フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、Ｎ－メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、１，２－ジアミノシクロヘキサンなどの立体異性体として純粋な形が挙げられるが、これらに限定されない。ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムを用いた溶離により実施することもできる。好適な溶離溶媒組成は当業者が決めることができる。
【０１４１】
本発明の化合物は互変異性形も含むことがある。互変異性形は、単結合と隣接する二重

結合の交換およびそれに付随するプロトンの移行の結果生じる。互変異性形には、同じ実験式および全電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が含まれる。プロトトロピー互変異性体の例としては、ケトン－エノール対、アミド－イミド酸対、ラクタム－ラクチム対、エナミン－イミン対、およびプロトンがヘテロ環式系の２つ以上の位置を占めることができる環状形が挙げられるが、これらに限定されない。環状形の例としては、１Ｈ－および３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－および４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－および２Ｈ－イソインドール、ならびに１Ｈ－および２Ｈ－ピラゾールが挙げられるが、これらに限定されない。互変異性形は平衡状態にあるか、または適切な置換により一方の形に立体的に固定することができる。

【０１４２】

本発明の化合物は、水和物および溶媒和物、ならびに無水形および非溶媒和形も含む。

化合物およびその薬剤として許容される塩はすべて、調製することができるか、あるいは水や溶媒などの他の物質と一緒に存在することができ（例えば、水和物および溶媒和物）、または単離することができる。

【０１４３】

本発明の化合物は、中間体または最終化合物中に生ずる原子の同位体もすべて含むことができる。同位体には、原子番号が同じであるが質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体には三重水素および重水素が含まれる。

【０１４４】

いくつかの態様において、本発明の化合物またはその塩は実質的に単離される。部分分離では、例えば本発明の化合物中に濃縮された組成物が含まれることがある。実質的分離では、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９７％、または少なくとも約９９重量％の本発明の化合物またはその塩を含む組成物が含まれることがある。化合物およびそれらの塩を単離する方法は当技術分野における慣例として行われる。

【０１４５】

本発明の化合物は、安定な構造をもつ化合物が含まれるよう意図されている。
本明細書では、「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度への単離および有効な治療剤への製剤を耐え抜くのに十分頑強な化合物を指す。

【０１４６】

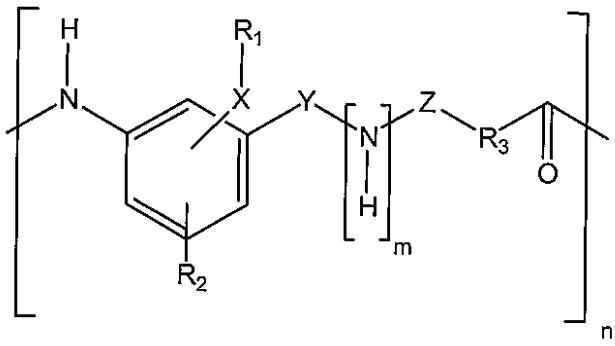
本発明は、本明細書に記載される１つ以上の第三級アミン部分を有する化合物の第四級アンモニウム塩も含む。本明細書では、「第四級アンモニウム塩」という用語は、開示された１つ以上の第三級アミン部分を有する化合物の誘導体を指す。親化合物中の第三級アミン部分の少なくとも１つは、その第三級アミン部分がアルキル化、例えばメチル化またはエチル化により第四級アンモニウムカチオンに変換されることによって修飾される（カチオンは、CI^-、CH_3COO^-、およびCF_3COO^-などのアニオンでバランスが取られる）。

【０１４７】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式Ｉの化合物：

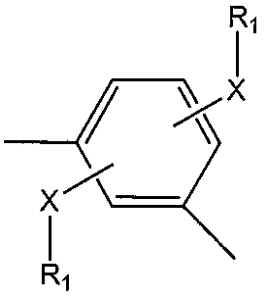
【０１４８】

【化３８】



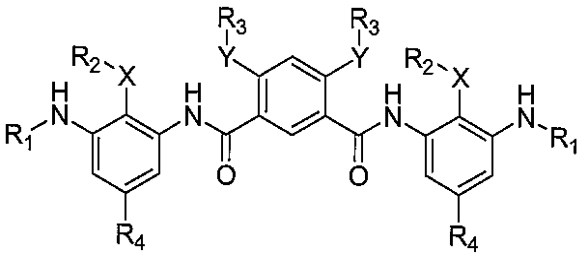
I

【０１４９】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する
［式中、
ＸはＯまたはＳであり、
R_1は１個以上の－NH_2または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよいC_1－C_9の直鎖または分枝鎖アルキルであり、
Ｙは結合またはカルボニルであり、
Ｚは結合またはカルボニルであり、
R_2は水素、または、１個以上の－NH_2もしくは－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよいC_1－C_9の直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり、
あるいはR_2は－Ｘ－R_1であり、
R_3はメチレンまたは
【０１５０】
【化３９】



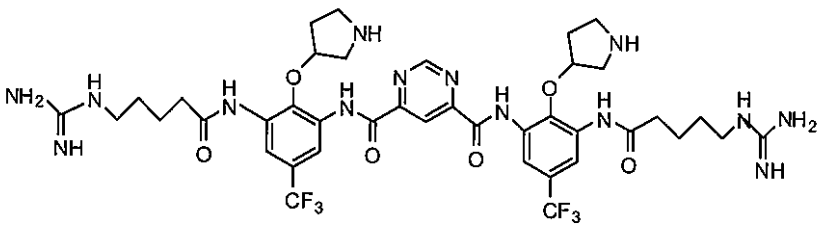
【０１５１】
であり、ただしメチレンはC_1－C_9の直鎖または分枝鎖アルキルで置換されており、ここでC_1－C_9の直鎖または分枝鎖アルキルは１個以上の－NH_2または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよく、
ｎは２～１０であり、
ｍは１または２である］。
【０１５２】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＩの化合物：
【０１５３】

【化４０】

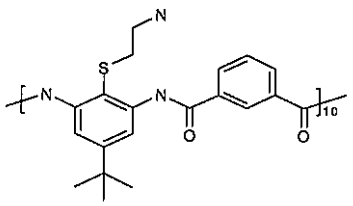


II

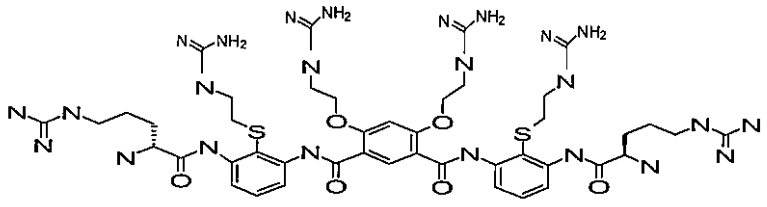
【０１５４】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
ＸはＯまたはＳであり、
ＹはＯまたはＳであり、
R_1はＨまたは－Ｃ（＝Ｏ）－Ａであり、ただしＡは１個以上の－NH_2、－$N(CH_3)_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよいC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルであり、
R_2は１個以上の－NH_2、－$N(CH_3)_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよいC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルであり、
R_3は１個以上の－NH_2、－$N(CH_3)_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよいC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルであり、
R_4はＨ、－Ｂ、または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｂであり、ただしＢはC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルである］。
【０１５５】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の
【０１５６】
【化４１】



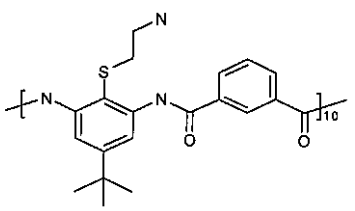
化合物Ｘ



,

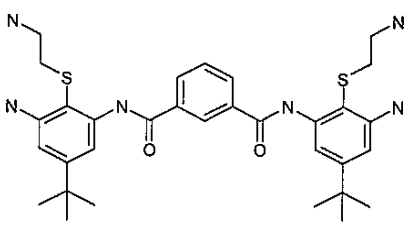
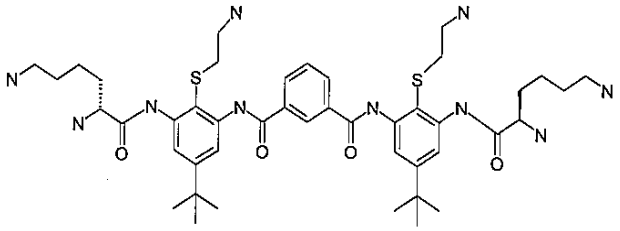
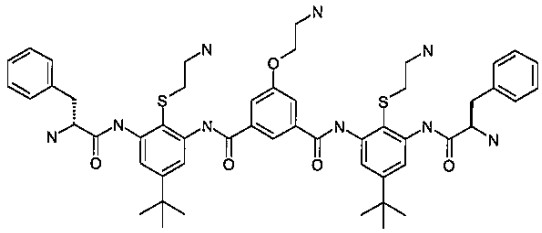
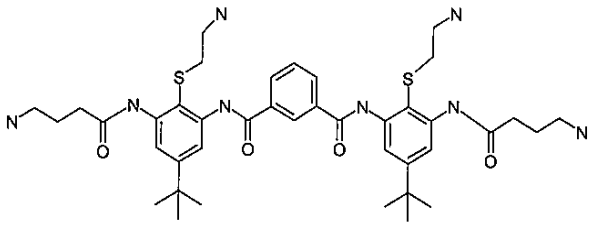
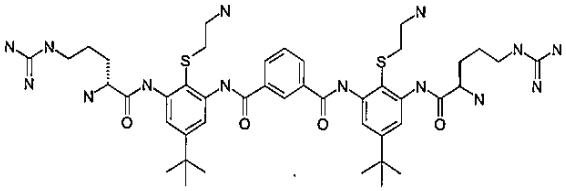
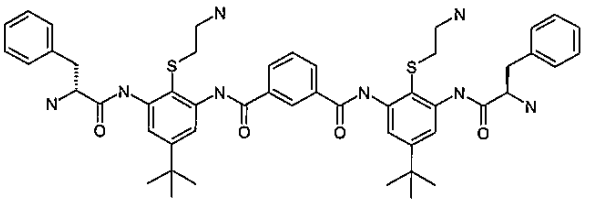
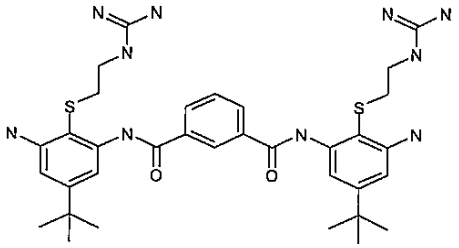
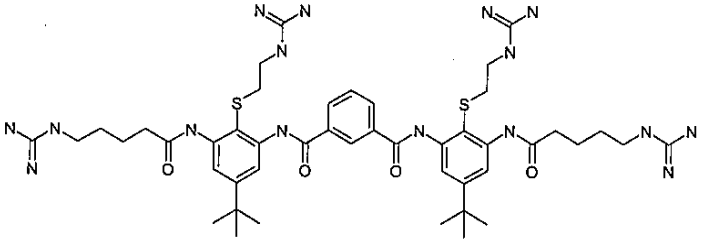
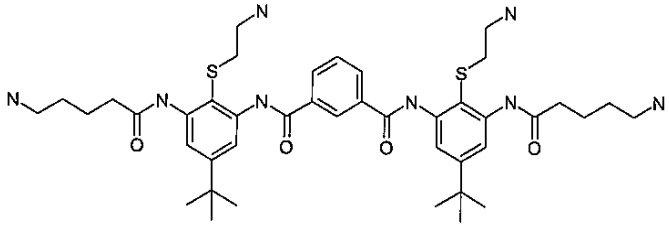
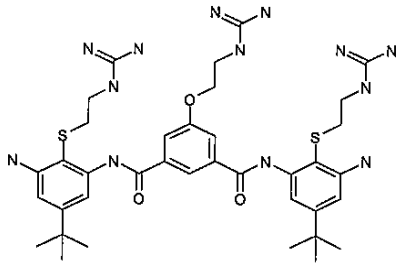


,



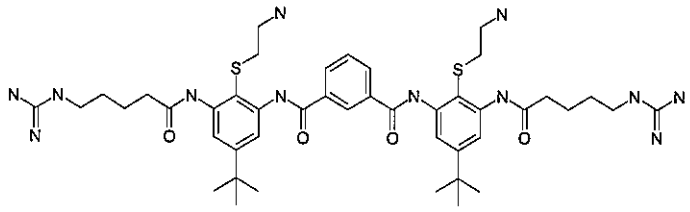
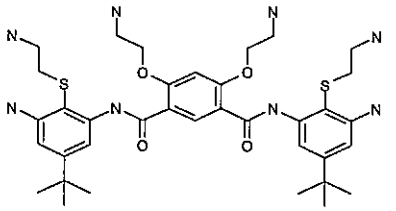
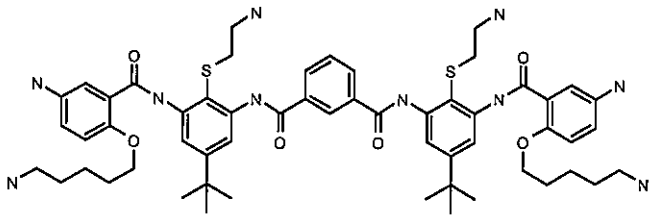
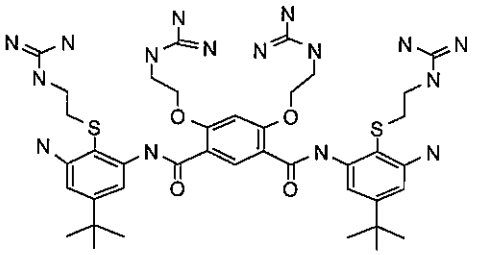
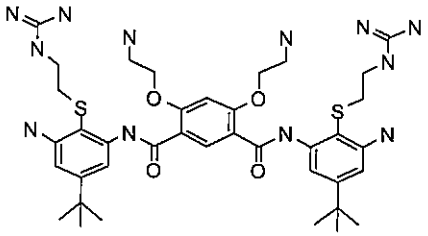
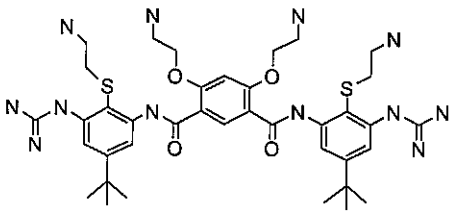
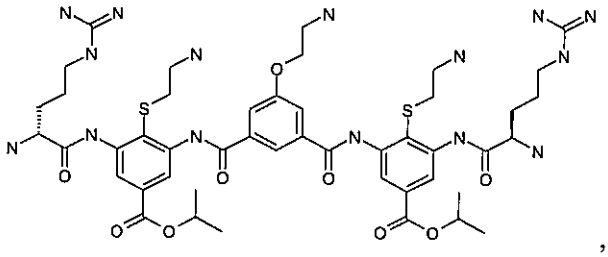
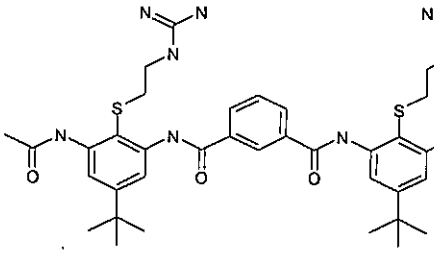
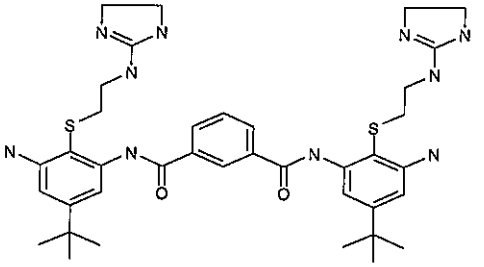
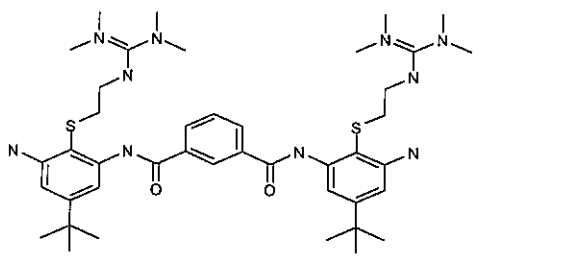
,

【０１５７】
【化４２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

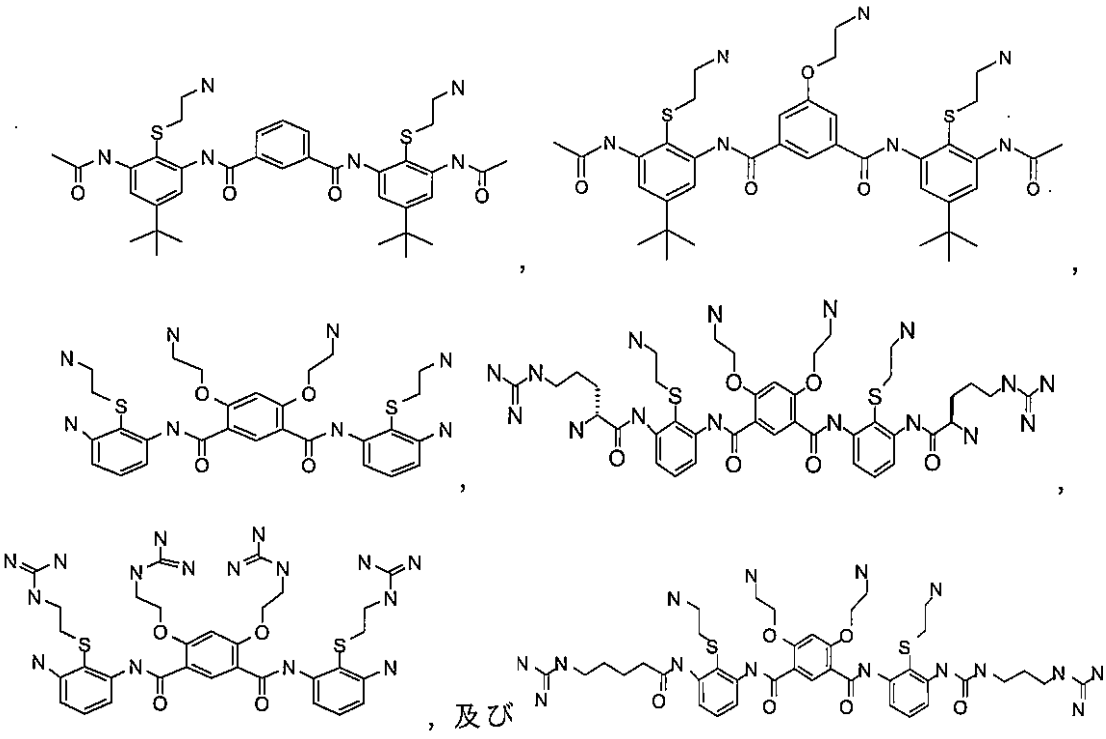
【０１５８】

【化４３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,


【０１５９】

【化４４】



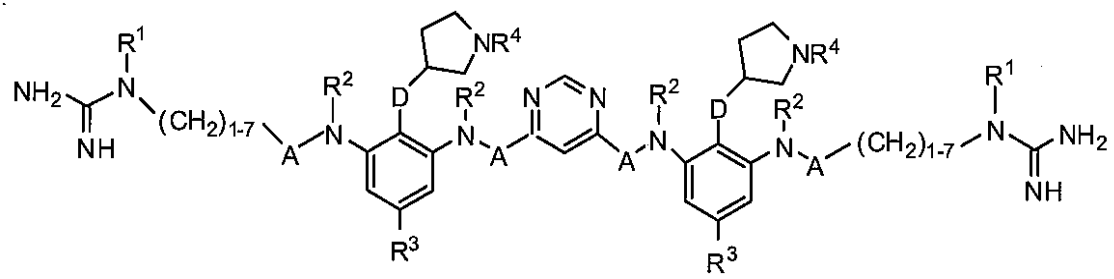
【０１６０】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＩＩの化合物：

【０１６１】

【化４５】



III

【０１６２】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ａはそれぞれ独立して－Ｃ＝Ｏ、－Ｃ＝Ｓ、またはＣＨ$_2$であり、

Ｄはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、

Ｒ^{1}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{2}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{3}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-4}$アルキルであり、

Ｒ^{4}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、ハロ、またはハロＣ$_{1-3}$アルキルである］。

【０１６３】
いくつかの態様において、少なくとも１つのＡは－Ｃ＝Ｏである。いくつかの態様において、Ａはそれぞれ－Ｃ＝Ｏである。
いくつかの態様において、少なくとも１つのＤはＯである。いくつかの態様において、Ｄはそれぞれ Ｏである。
【０１６４】
いくつかの態様において、R^1はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、R^1はそれぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、R^1はそれぞれ独立して水素、メチル、またはメトキシである。いくつかの態様において、少なくとも１つのR^1は水素である。いくつかの実施形態において、R^1はそれぞれ水素である。
【０１６５】
いくつかの態様において、R^2はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、R^2はそれぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、またはハロである。いくつかの態様において、少なくとも１つのR^2は水素である。いくつかの実施形態において、R^2はそれぞれ水素である。
【０１６６】
いくつかの態様において、R^3はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、R^3はそれぞれ独立してメチル、メトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、R^3はそれぞれ独立してハロまたはハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、R^3はそれぞれ独立してハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、少なくとも１つのR^3はトリフルオロメチルである。いくつかの態様において、R^3はそれぞれトリフルオロメチルである。
【０１６７】
いくつかの態様において、R^4はそれぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、またはハロC_{1-3}アルキルである。いくつかの態様において、R^4はそれぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、またはハロである。いくつかの態様において、少なくとも１つのR^4は水素である。いくつかの実施形態において、R^4はそれぞれ水素である。
【０１６８】
いくつかの態様において、Ａはそれぞれ独立して－Ｃ＝Ｏまたは－Ｃ＝Ｓであり、Ｄはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、R^1はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、ハロメチル、またはハロエチルであり、R^2はそれぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロメチルであり、R^3はそれぞれ独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、ハロ、またはハロアルキルであり、R^4はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、ハロメチル、またはハロエチルである。
【０１６９】
いくつかの態様において、Ａはそれぞれ独立して－Ｃ＝Ｏまたは－Ｃ＝Ｓであり、Ｄはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、R^1はそれぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロメチルであり、R^2はそれぞれ独立して水素、ハロ、またはハロメチルであり、R^3はそれぞれ独立してメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、ハロメチル、またはハロエチルであり、R^4はそれぞれ独立して水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ハロ、ハロメチル、またはハロエチルである。
【０１７０】
いくつかの態様において、Ａはそれぞれ－Ｃ＝Ｏであり、Ｄはそれぞれ Ｏであり、R^1はそれぞれ独立して水素、ハロ、またはハロメチルであり、R^2はそれぞれ独立して水素

またはハロであり、R^3はそれぞれ独立してメチル、メトキシ、ハロ、またはハロメチルであり、R^4はそれぞれ独立して水素、メチル、メトキシ、ハロ、またはハロメチルである。

【０１７１】

いくつかの態様において、Ａはそれぞれ－Ｃ＝Ｏであり、Ｄはそれぞれ Ｏであり、R^1はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^2はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^3はそれぞれ独立してメチル、ハロ、またはハロメチルであり、R^4はそれぞれ独立して水素、メチル、ハロ、またはハロメチルである。

【０１７２】

いくつかの態様において、Ａはそれぞれ－Ｃ＝Ｏであり、Ｄはそれぞれ Ｏであり、R^1はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^2はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^3はそれぞれ独立してハロまたはハロメチルであり、R^4はそれぞれ独立して水素またはハロである。

【０１７３】

いくつかの態様において、Ａはそれぞれ－Ｃ＝Ｏであり、Ｄはそれぞれ Ｏであり、R^1はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^2はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^3はそれぞれ独立してメチル、ハロ、またはハロメチルであり、R^4はそれぞれ独立して水素、メチル、ハロ、またはハロメチルである。

【０１７４】

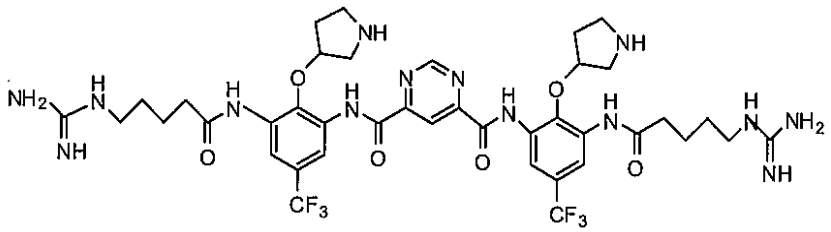
いくつかの態様において、Ａはそれぞれ－Ｃ＝Ｏであり、Ｄはそれぞれ Ｏであり、R^1はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^2はそれぞれ独立して水素またはハロであり、R^3はそれぞれ独立してハロまたはハロメチルであり、R^4はそれぞれ独立して水素、ハロ、またはハロメチルである。

【０１７５】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【０１７６】

【化４６】



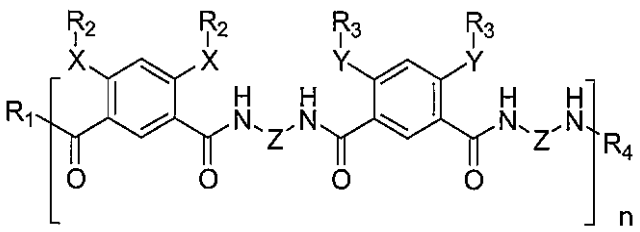
【０１７７】

を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＶの化合物：

【０１７８】

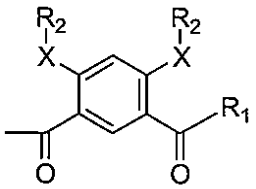
【化４７】



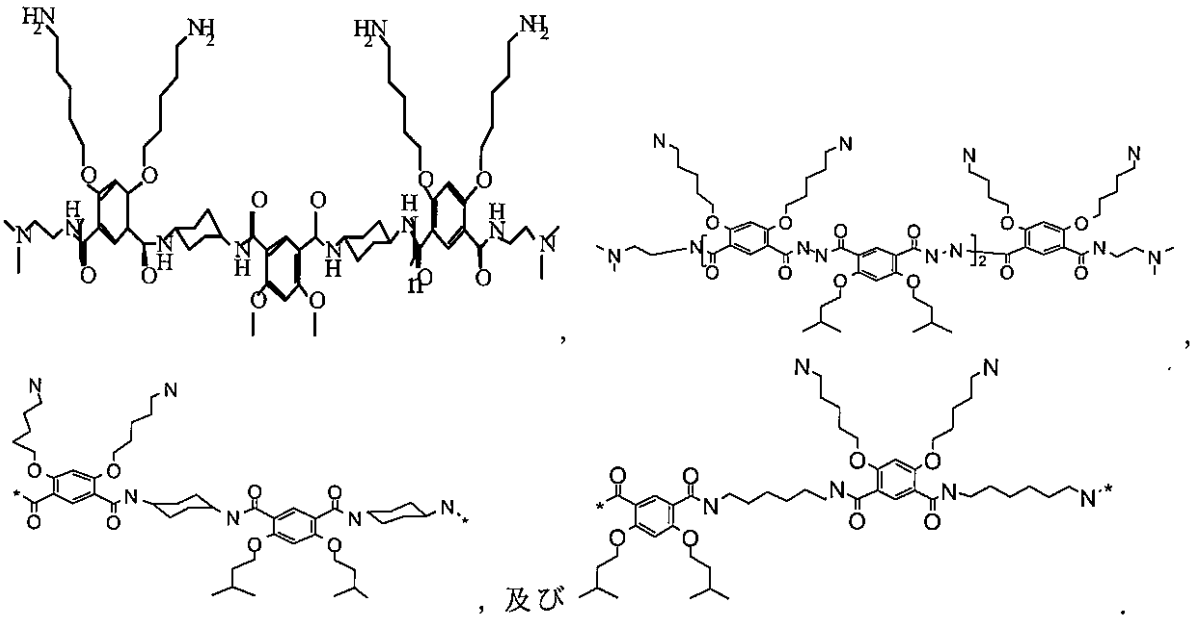
IV

【０１７９】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
ｎ＝１～１０であり、
ＸはＯまたはＳであり、
ＹはＯまたはＳであり、
Ｚは結合、Ｃ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖もしくは分枝アルキル、または１，４－シクロヘキシルであり、
Ｒ$_1$はＮＨ$_2$またはＮＨ－Ａであり、ただしＡはＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ここでＡは－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよく、
Ｒ$_2$はＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ただし、Ｒ$_2$は１個以上の－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよく、
Ｒ$_3$はＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ただし、Ｒ$_3$は１個以上の－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよく、
Ｒ$_4$はＨまたは
【０１８０】
【化４８】



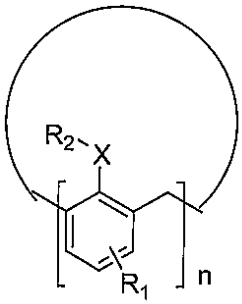
【０１８１】
である］。
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の
【０１８２】
【化４９】



，及び

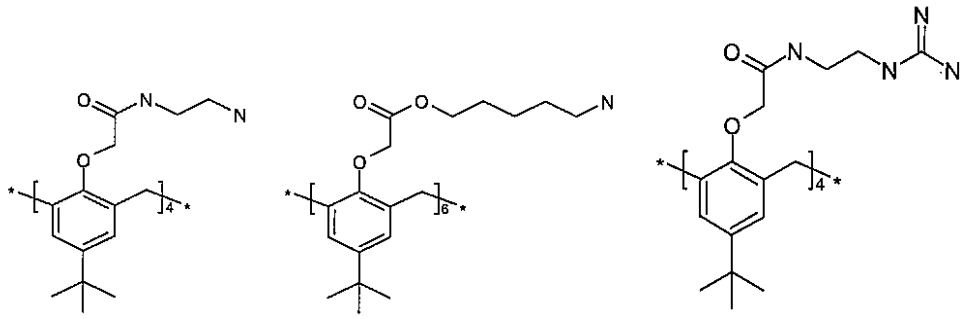
【０１８３】
から選択された化合物を投与することを含む方法も提供する。
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式Ｖの化合物：

【０１８４】
【化５０】



Ｖ

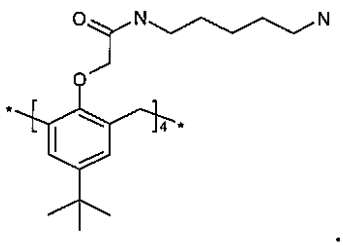
【０１８５】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
ｎは２～８であり、
Ｘは結合、Ｏ、または－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－であり、
Ｒ$_1$は－Ａまたは－Ｏ－Ａであり、ただしＡはＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、
Ｒ$_2$はＣ$_1$－Ｃ$_9$の直鎖または分枝アルキルであり、ただし、Ｒ$_2$は１個以上の－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$で置換されていてもよい］。
【０１８６】
いくつかの態様において、ｎは４～８である。
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の
【０１８７】
【化５１】



,

,

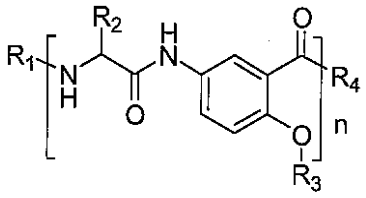
,



及び .

【０１８８】
から選択された化合物を投与することを含む方法も提供する。
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＶＩの化合物：
【０１８９】

【化５２】



VI

【０１９０】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

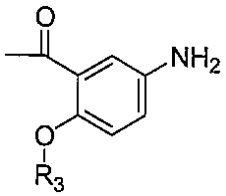
［式中、

ｎは２～１０であり、

R_1はＨまたは

【０１９１】

【化５３】



【０１９２】

であり、

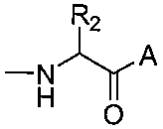
R_2はC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルであり、ただし、R_2は１個以上の－NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよく、

R_3はC_1－C_9の直鎖または分枝アルキルであり、ただし、R_2は１個以上の－NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、または－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2で置換されていてもよく、

R_4はＯＨ、NH_2、または

【０１９３】

【化５４】



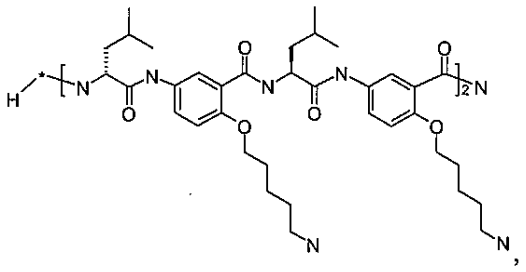
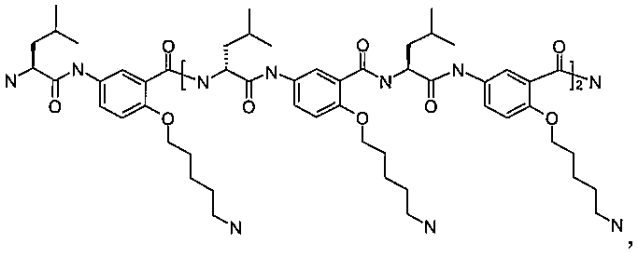
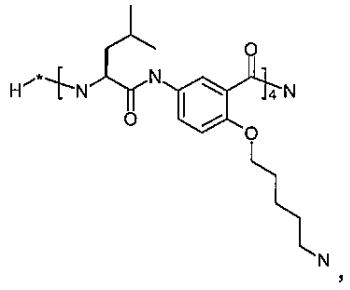
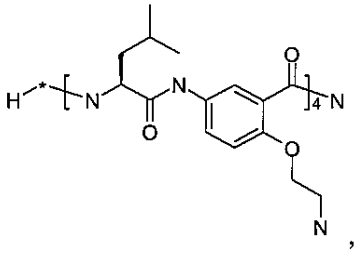
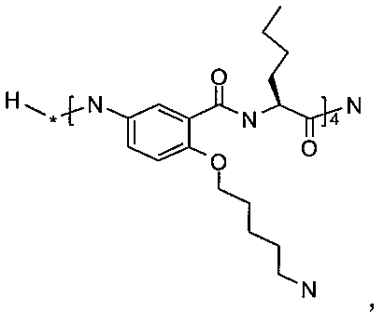
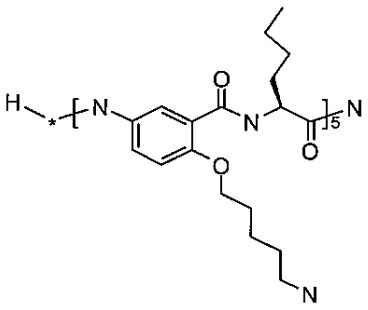
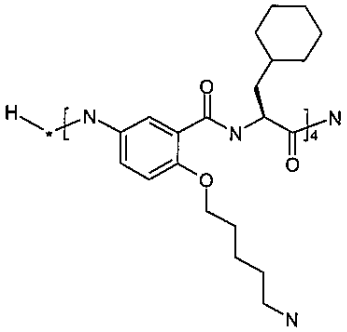
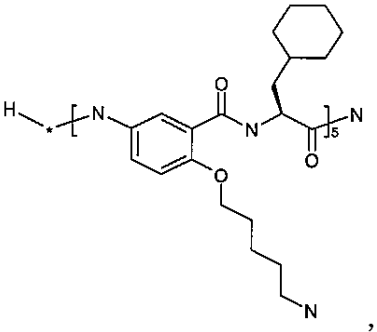
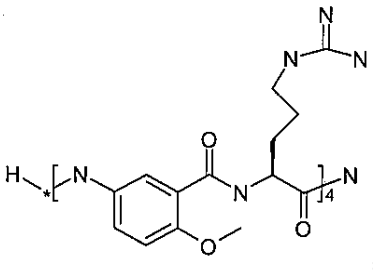
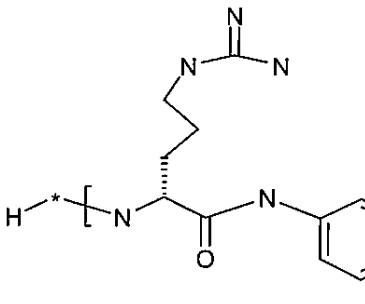
【０１９４】

であり、ただしＡはＯＨまたはNH_2である］。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

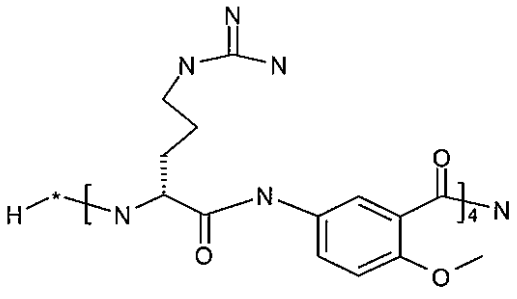
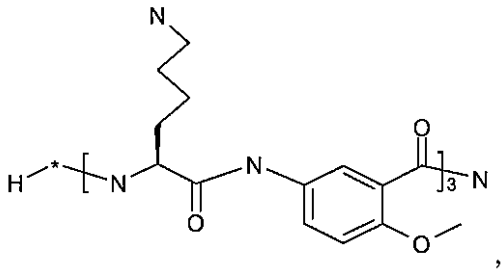
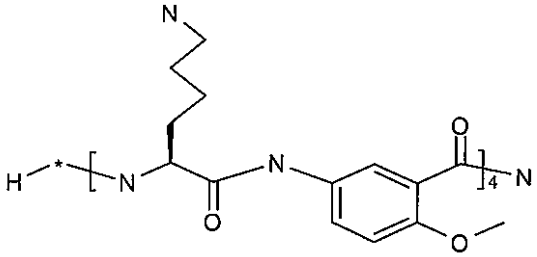
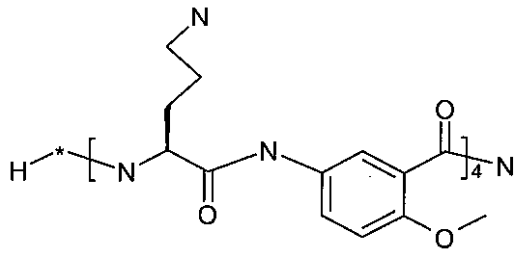
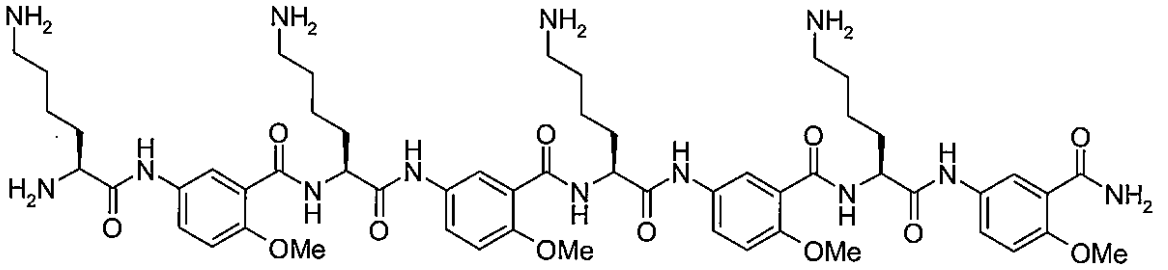
【０１９５】

【化５５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１９６】

【化５６】


,

,

,

，及び

.

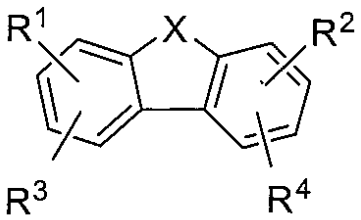
【０１９７】

から選択された化合物を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＶＩＩの化合物：

【０１９８】

【化５７】



VII

【０１９９】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

ＸはＣ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｒ^{8}）、Ｃ（＝Ｏ）、Ｎ（Ｒ^{9}）、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、またはＳ（＝Ｏ）$_{2}$であり、

Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロ、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、または芳香族基であり、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロ、ＯＨ、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、またはＣＮであり、

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は独立して炭素環（Ｒ^{5}）（Ｒ^{6}）であり、

Ｒ^{5}およびＲ^{6}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロ、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、芳香族基、ヘテロ環、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$もしくは－（Ｃ

H_2）$_n$－NH－（CH_2）$_n$－NH_2もしくは－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～８である］。

【０２００】

いくつかの態様において、ＸはＮ（R^9）、Ｏ、Ｓ、またはＳ（＝Ｏ）$_2$である。いくつかの態様において、ＸはＮＨ、Ｏ、またはＳである。いくつかの態様において、ＸはＮＨまたはＳである。

【０２０１】

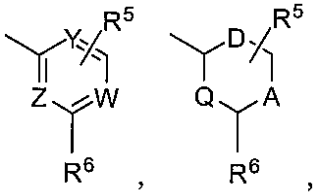
いくつかの態様において、R^1およびR^2は独立してＨ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシ、ハロ、ＯＨ、ハロC_1－C_3アルキル、またはＣＮである。いくつかの態様において、R^1およびR^2は独立してＨ、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシ、ハロ、またはＯＨである。いくつかの態様において、R^1およびR^2は独立してＨ、C_1－C_3アルキル、またはハロである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はＨである。

【０２０２】

いくつかの態様において、R^3およびR^4は独立して

【０２０３】

【化５８】

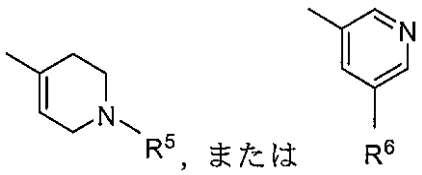


，

，

【０２０４】

【化５９】



，または

【０２０５】

であり、ただし

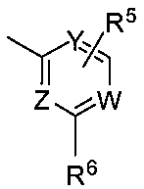
Ｗ、Ｙ、およびＺはそれぞれ独立してＣまたはＮであり、

Ａ、Ｄ、およびＱはそれぞれ独立してＣ（R^{10}）Ｃ（R^{11}）、Ｃ（＝Ｏ）、Ｎ（R^{12}）、Ｏ、またはＳであり、

R^{10}、R^{11}、およびR^{12}はそれぞれ独立してＨ、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、ハロ、ＯＨ、CF_3、または芳香族基である。いくつかの態様において、R^3およびR^4は独立して

【０２０６】

【化６０】

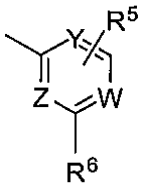


【０２０７】

であり、ただしＷ、Ｙ、およびＺはそれぞれ独立してＣまたはＮである。いくつかの態様において、R^3およびR^4は独立して

【０２０８】

【化６１】



【０２０９】
であり、ただしW、Y、およびZはそれぞれCであるか、またはYおよびZはそれぞれCであり、WはそれぞれNである。

いくつかの態様において、R^5はそれぞれ独立してH、C_1－C_8アルキル、C_1－C_8アルコキシ、ハロ、OH、CF_3、または－$(CH_2)_n$－NH_2、－$(CH_2)_n$－NH－$(CH_2)_n$－NH_2、もしくは－$(CH_2)_n$－NH－$C(=NH)NH_2$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしnはそれぞれ独立して１～８であり、R^6はそれぞれ独立してヘテロ環、または－$(CH_2)_n$－NH_2、－$(CH_2)_n$－NH－$(CH_2)_n$－NH_2、もしくは－$(CH_2)_n$－NH－$C(=NH)NH_2$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしnはそれぞれ独立して１～８である。

【０２１０】
いくつかの態様において、R^5はそれぞれ独立してH、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシ、ハロ、OH、またはCF_3であり、R^6はそれぞれ独立してヘテロ環、または－$(CH_2)_n$－NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしnはそれぞれ独立して１～８である。

【０２１１】
いくつかの態様において、R^5はそれぞれ独立してH、C_1－C_3アルキル、ハロ、またはOHであり、R^6はそれぞれ独立してヘテロ環、または－$(CH_2)_n$－NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしnはそれぞれ独立して１～４である。

【０２１２】
いくつかの態様において、R^5はそれぞれ独立してH、C_1－C_3アルキル、ハロ、またはOHであり、R^6はそれぞれ独立して６員ヘテロ環、または－$(CH_2)_n$－NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしnはそれぞれ独立して１～３である。

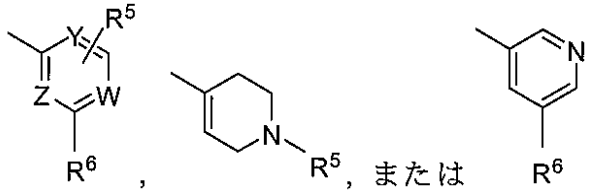
【０２１３】
いくつかの態様において、R^5はそれぞれ独立してHまたはハロであり、R^6はそれぞれピペラジニル、または－$(CH_2)_n$－NH_2の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしnはそれぞれ独立して１～３である。

【０２１４】
いくつかの態様において、R^5はそれぞれピペラジニルであり、R^6はそれぞれ独立してH、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3アルコキシ、ハロ、OH、またはCF_3である。

いくつかの態様において、R^5はそれぞれピペラジニルであり、R^6はそれぞれH、C_1－C_3アルキル、ハロ、OH、またはCF_3である。

【０２１５】
いくつかの態様において、XはNH、O、S、または$S(=O)_2$であり、R^1およびR^2はHであり、R^3およびR^4は独立して

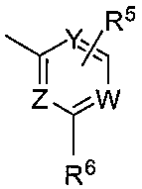
【０２１６】
【化６２】



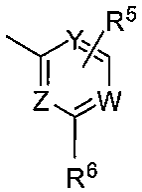
,

, または

【０２１７】
であり、ただしＷ、Ｙ、およびＺはそれぞれ独立してＣまたはＮであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}はそれぞれ独立してＨ、ヘテロ環、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～３である。
【０２１８】
いくつかの態様において、ＸはＮＨ、Ｏ、またはＳであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はＨであり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は
【０２１９】
【化６３】

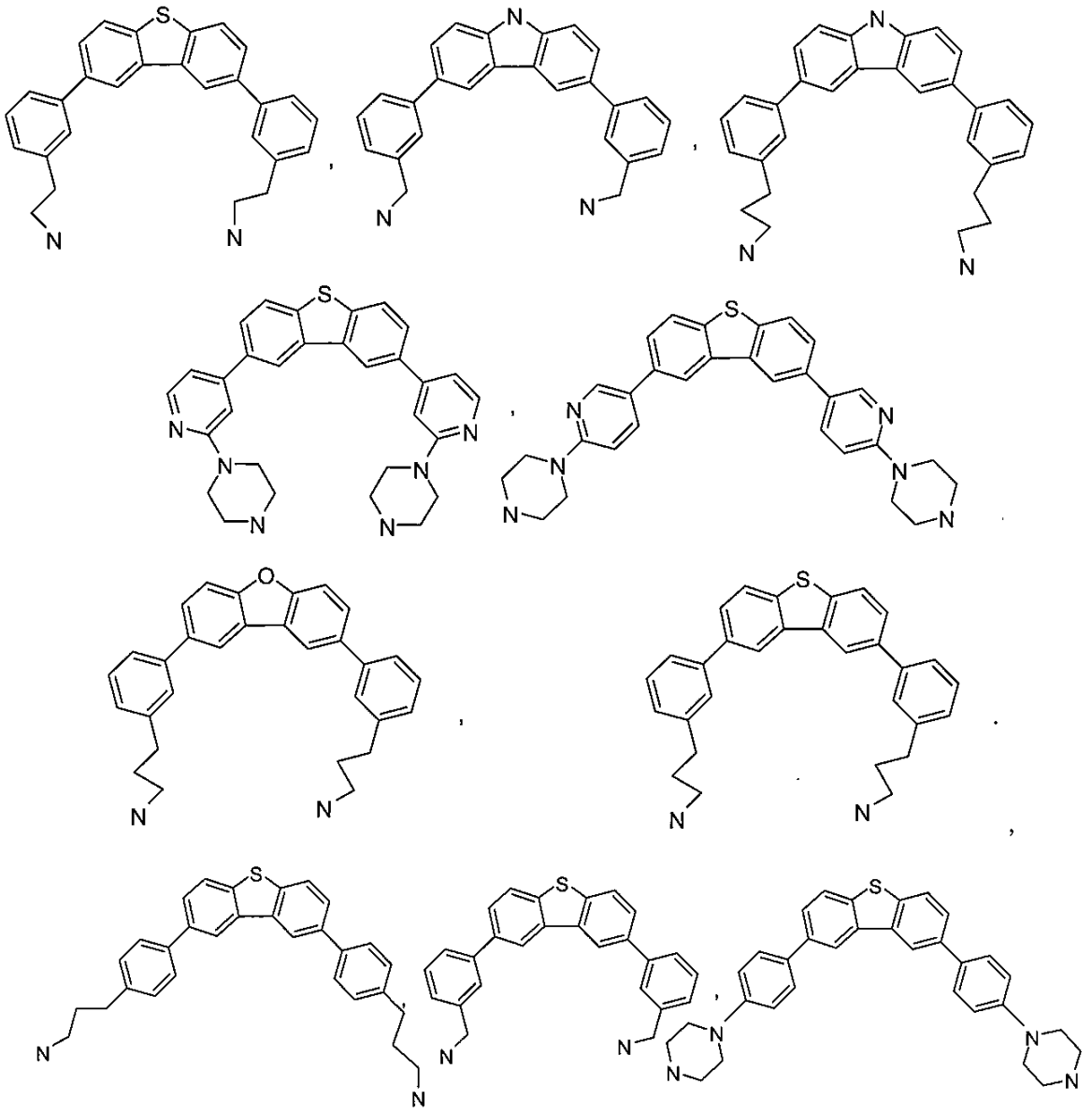


【０２２０】
であり、ただしＺおよびＹはそれぞれＣであり、Ｗはそれぞれ Ｎであるか、またはＷ、Ｙ、およびＺはそれぞれＣであり、Ｒ^{5}はそれぞれ独立してＨまたはハロであり、Ｒ^{6}はそれぞれピペラジニル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～３であり、あるいはＲ^{5}はそれぞれピペラジニルであり、Ｒ^{6}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、ハロ、ＯＨ、またはＣＦ$_{3}$である。
【０２２１】
いくつかの態様において、ＸはＮＨ、Ｏ、またはＳであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はＨであり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は
【０２２２】
【化６４】



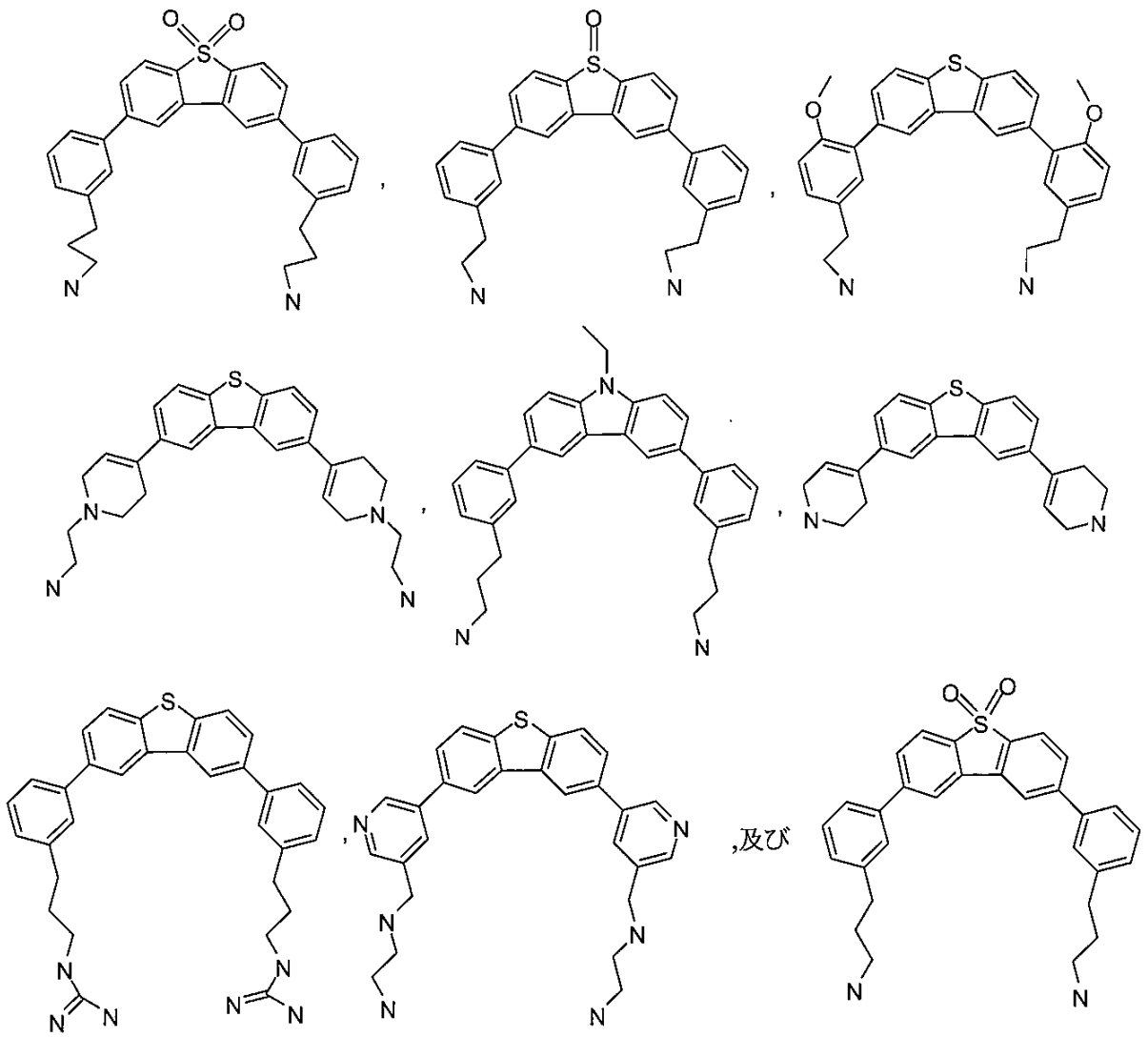
【０２２３】
であり、ただしＺおよびＹはそれぞれＣであり、Ｗはそれぞれ Ｎであり、またはＷ、Ｙ、およびＺはそれぞれＣであり、Ｒ^{5}はそれぞれＨであり、Ｒ^{6}はそれぞれピペラジニル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～３であり、あるいはＲ^{5}はそれぞれピペラジニルであり、Ｒ^{6}はそれぞれＨである。
【０２２４】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の
【０２２５】

【化６５】



【０２２６】

【化６６】



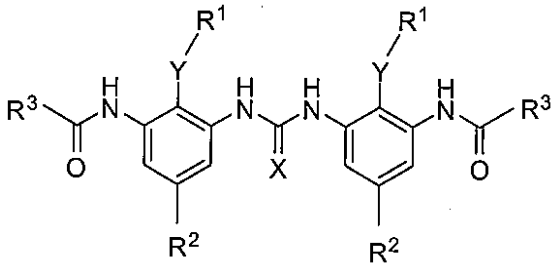
【０２２７】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＶＩＩＩの化合物：

【０２２８】

【化６７】



VIII

【０２２９】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

ＸはＯまたはＳであり、

Ｙはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＮであり、
Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨ、５員もしくは６員ヘテロ環、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$もしくは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、あるいはＲ^{1}はそれぞれ独立してＹと一緒になって５員または６員ヘテロ環となり、
Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、ＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、ハロ、またはＯＨであり、
Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である］。

【０２３０】

いくつかの態様において、ＸはＯである。

いくつかの態様において、ＹはＯまたはＳである。

いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して５員ヘテロ環、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して３－ピロリル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２である。

【０２３１】

いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、またはハロである。

いくつかの態様において、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、Ｒ^{3}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ４である。

【０２３２】

いくつかの態様において、ＸはＯまたはＳであり、ＹはそれぞれＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して５員ヘテロ環、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＣＦ$_{3}$またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$であり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。

【０２３３】

いくつかの態様において、ＸはＯまたはＳであり、ＹはそれぞれＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ５員ヘテロ環、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ１～４であり、Ｒ^{2}はそれぞれＣＦ$_{3}$またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$であり、Ｒ^{3}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ１～４である。

【０２３４】

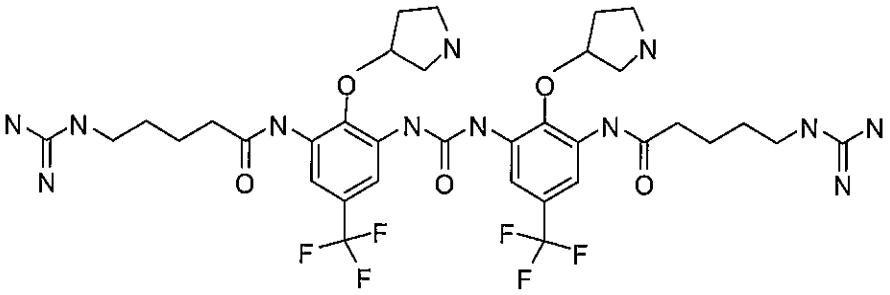
いくつかの態様において、ＸはＯまたはＳであり、ＹはそれぞれＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ３－ピロリル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２であり、Ｒ^{2}はそれぞれＣＦ$_{3}$またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$であり、Ｒ^{3}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ４である。

【０２３５】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

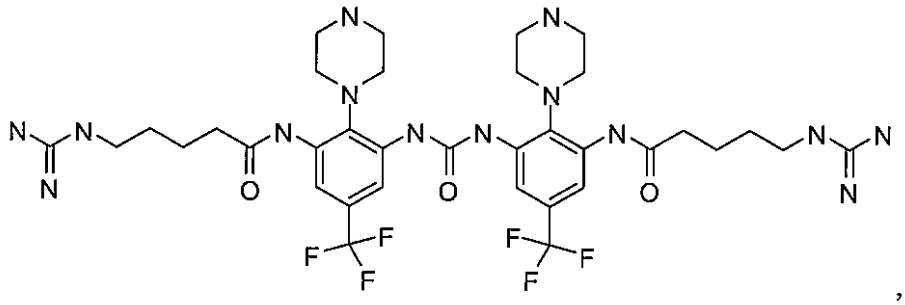
【０２３６】

【化６８】



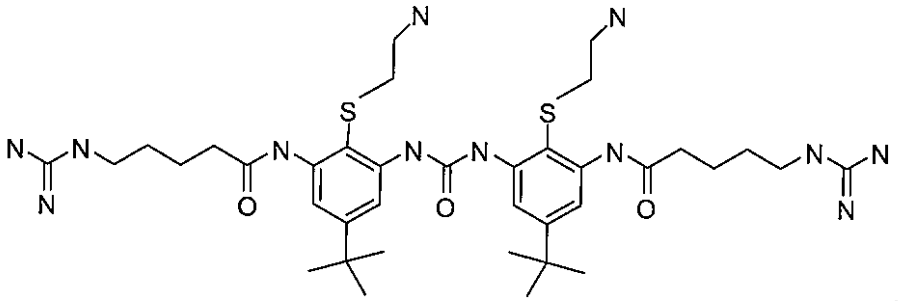
【０２３７】

【化６９】



，

及び



，

【０２３８】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＩＸの化合物：

Ｑ－Ｘ－Ｚ－Ｘ－Ｑ　　ＩＸ

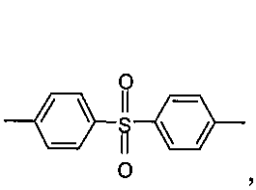
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

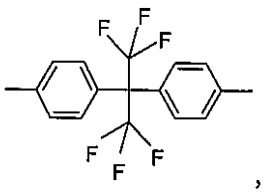
Ｚは

【０２３９】

【化７０】



，



，

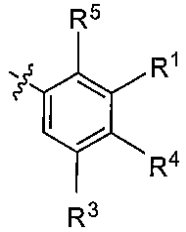
【０２４０】

またはフェニルであり、

Ｑはそれぞれ独立して

【０２４１】

【化７１】



【０２４２】

または－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_b$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_2$であり、ただしｂはそれぞれ独立して１～４であり、

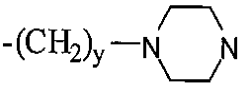
Ｘはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＮであり、

Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨ、ＣＦ$_3$、Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、ハロ、またはＯＨであり、

Ｒ^{3}はそれぞれ独立してＨ、－ＮＨ－Ｒ^2、－（ＣＨ$_2$）$_r$－ＮＨ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_w$－ＮＨ$_2$、または

【０２４３】

【化７２】



【０２４４】

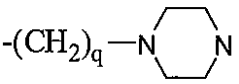
であり、ただしｒはそれぞれ独立して１または２であり、ｗはそれぞれ独立して１～３であり、ｙはそれぞれ独立して１または２であり、

Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$もしくは－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、

Ｒ^{4}はそれぞれ独立してＨ、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_2$、または

【０２４５】

【化７３】



【０２４６】

であり、ただしｐはそれぞれ独立して１～６であり、ｑはそれぞれ独立して１または２であり、

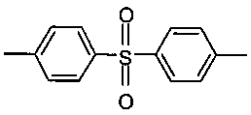
Ｒ^{5}はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_3$である］。

【０２４７】

いくつかの態様において、Ｚは

【０２４８】

【化７４】



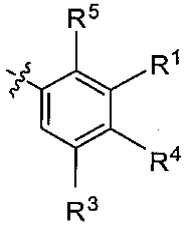
【０２４９】

である。

いくつかの態様において、Ｑはそれぞれ独立して

【０２５０】

【化７５】



【０２５１】

である。

いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ Ｏである。

いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨ、ＣＦ$_{3}$、またはハロである。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれＣＦ$_{3}$である。

【０２５２】

いくつかの態様において、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－ＮＨ－Ｒ^{2}である。

いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２である。いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２である。

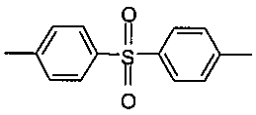
【０２５３】

いくつかの態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれＨである。

いくつかの態様において、Ｚは

【０２５４】

【化７６】

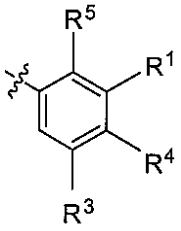


【０２５５】

であり、Ｑはそれぞれ独立して

【０２５６】

【化７７】



【０２５７】

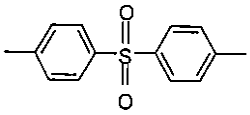
であり、ＸはそれぞれＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、またはハロであり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－ＮＨ－Ｒ^{2}であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれＨである。

【０２５８】

いくつかの態様において、Ｚは

【０２５９】

【化７８】

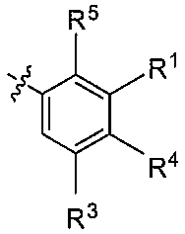


【０２６０】

であり、Ｑはそれぞれ独立して

【０２６１】

【化７９】



【０２６２】

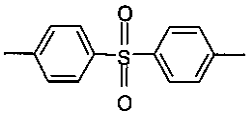
であり、Ｘはそれぞれ Ｏであり、Ｒ^{1}はそれぞれＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、またはハロであり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－ＮＨ－Ｒ^{2}であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ１または２であり、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれＨである。

【０２６３】

いくつかの態様において、Ｚは

【０２６４】

【化８０】

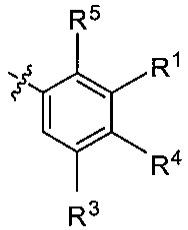


【０２６５】

であり、Ｑはそれぞれ独立して

【０２６６】

【化８１】



【０２６７】

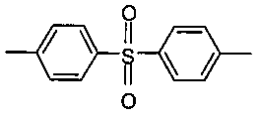
であり、Ｘはそれぞれ Ｏであり、Ｒ^{1}はそれぞれＣＦ$_{3}$またはハロであり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－ＮＨ－Ｒ^{2}であり、Ｒ^{2}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２であり、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれＨである。

【０２６８】

いくつかの態様において、Ｚは

【０２６９】

【化８２】

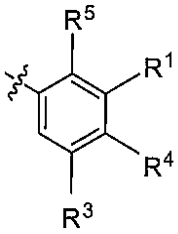


【０２７０】

であり、Ｑはそれぞれ独立して

【０２７１】

【化８３】



【０２７２】

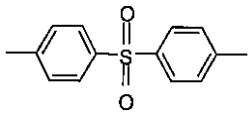
Ｘはそれぞれ独立してＯ、またはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨ、またはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{3}はそれぞれＨであり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立してＨまたは－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_{2}$であり、ただしｐはそれぞれ独立して３または４であり、Ｒ^{5}はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_{3}$である。

【０２７３】

いくつかの態様において、Ｚは

【０２７４】

【化８４】



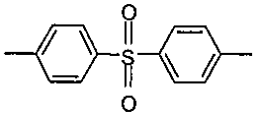
【０２７５】

であり、Ｑはそれぞれ独立して－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_{2}$であり、ただしｂはそれぞれ独立して３または４であり、Ｘはそれぞれ Ｎである。

いくつかの態様において、Ｚは

【０２７６】

【化８５】

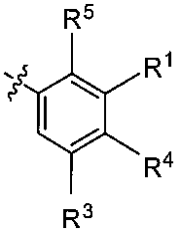


【０２７７】

であり、Ｑはそれぞれ独立して

【０２７８】

【化８６】

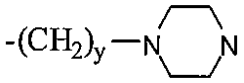


【０２７９】

であり、ＸはそれぞれＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{w}$－ＮＨ$_{2}$、または

【０２８０】

【化８７】



【０２８１】

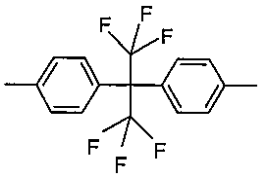
であり、ただしｒはそれぞれ独立して１または２であり、ｗはそれぞれ独立して１～３であり、ｙはそれぞれ独立して１または２であり、Ｒ^{4}はそれぞれＨであり、Ｒ^{5}はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_{3}$である。

【０２８２】

いくつかの態様において、Ｚは

【０２８３】

【化８８】

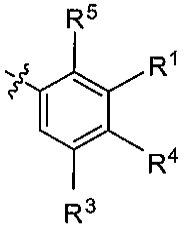


【０２８４】

またはフェニルであり、Ｑはそれぞれ独立して

【０２８５】

【化８９】

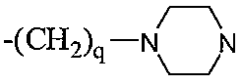


【０２８６】

であり、Ｘはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{3}はそれぞれＨであり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立して

【０２８７】

【化９０】



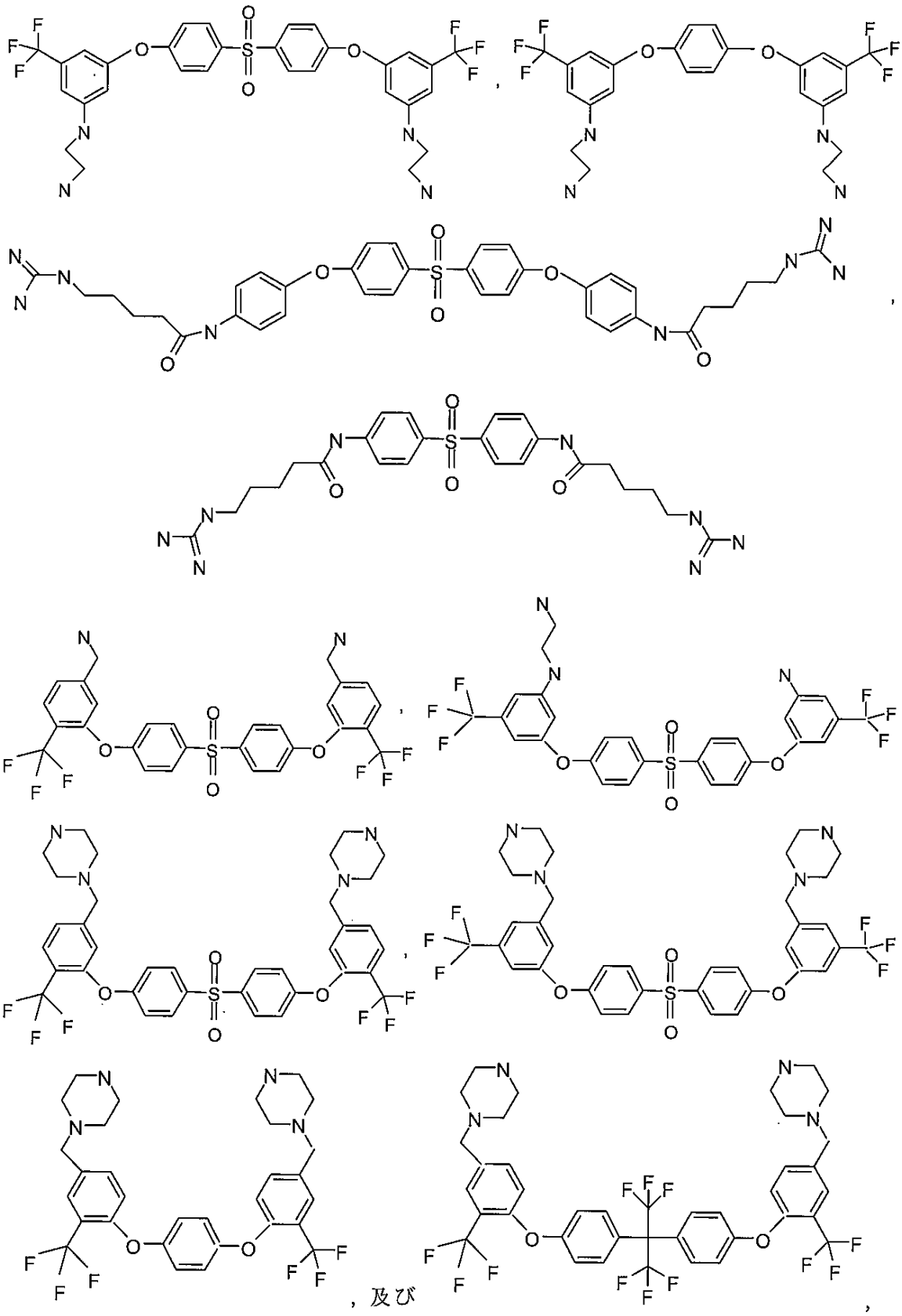
【０２８８】

であり、ただしｑはそれぞれ独立して１または２であり、Ｒ^{5}はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_{3}$である。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【０２８９】

【化９１】



【０２９０】

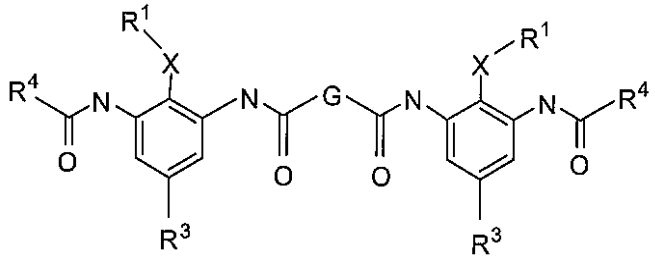
から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎

の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式Ｘの化合物：

【０２９１】

【化９２】



Ｘ

【０２９２】

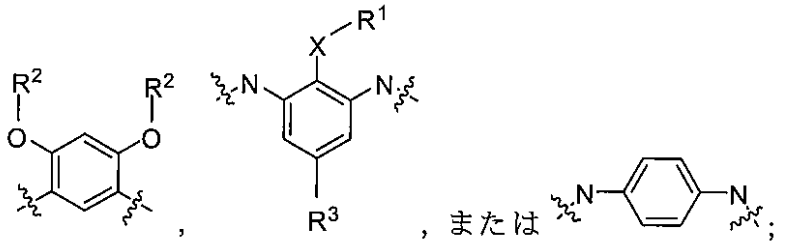
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ｇは

【０２９３】

【化９３】



，

，または

；

【０２９４】

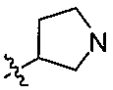
であり、

Ｘはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、

Ｒ^{1}はそれぞれ独立して

【０２９５】

【化９４】



【０２９６】

または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$もしくは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、

Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$もしくは－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、

Ｒ^{3}はそれぞれ独立してＨ、ＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、ハロ、またはＯＨであり、

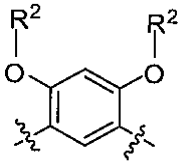
Ｒ^{4}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である］。

【０２９７】

いくつかの態様において、Ｇは

【０２９８】

【化９５】



【０２９９】

であり、Ｘはそれぞれ Ｓである。

いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２である。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２である。

【０３００】

いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎは１～４である。いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２である。いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してメチル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して２である。いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれメチル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２である。

【０３０１】

いくつかの態様において、Ｒ^{3}はそれぞれ独立してＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、またはハロである。いくつかの態様において、Ｒ^{3}はそれぞれＣＦ$_{3}$である。

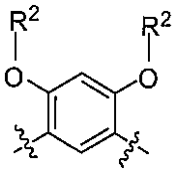
いくつかの態様において、Ｒ^{4}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、Ｒ^{4}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ４である。

【０３０２】

いくつかの態様において、Ｇは

【０３０３】

【化９６】



【０３０４】

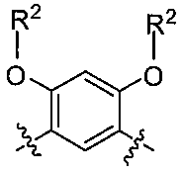
であり、Ｘはそれぞれ Ｓであり、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２であり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立してＣＦ$_{3}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、またはハロであり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して３または４である。

【０３０５】

いくつかの態様において、Ｇは

【０３０６】

【化９７】



【０３０７】

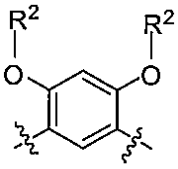
であり、Ｘはそれぞれ Ｓであり、Ｒ[1]はそれぞれ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ１または２であり、Ｒ[2]はそれぞれ独立してＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２であり、Ｒ[3]はそれぞれ独立してＣＦ$_3$またはＣ（ＣＨ$_3$）$_3$であり、Ｒ[4]はそれぞれ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$であり、ただしｎはそれぞれ３または４である。

【０３０８】

いくつかの態様において、Ｇは

【０３０９】

【化９８】



【０３１０】

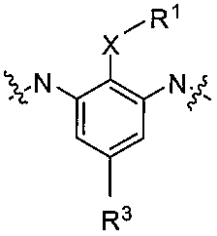
であり、Ｘはそれぞれ Ｓであり、Ｒ[1]はそれぞれ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２であり、Ｒ[2]はそれぞれ独立してメチル、または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$の遊離塩基もしくは塩の形であり、ただしｎはそれぞれ２であり、Ｒ[3]はそれぞれ独立してＣＦ$_3$またはＣ（ＣＨ$_3$）$_3$であり、Ｒ[4]はそれぞれ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$であり、ただしｎはそれぞれ４である。

【０３１１】

いくつかの態様において、Ｇは

【０３１２】

【化９９】



【０３１３】

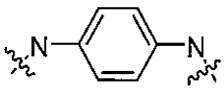
であり、Ｘはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、Ｒ[1]はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$の遊離塩基または塩の形であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ[3]はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_3$であり、Ｒ[4]はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。

【０３１４】

いくつかの態様において、Ｇは

【０３１５】

【化１００】

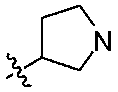


【０３１６】

であり、Ｘはそれぞれ独立してＯまたはＳであり、Ｒ^{1}はそれぞれ

【０３１７】

【化１０１】



【０３１８】

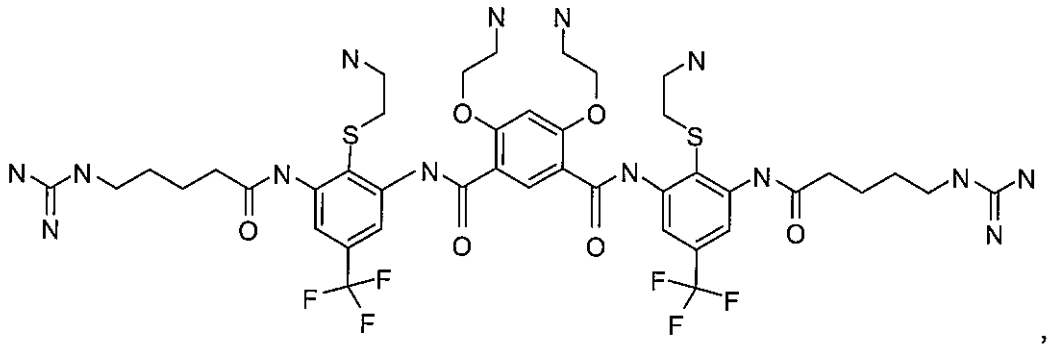
であり、Ｒ^{3}はそれぞれ独立してＨまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。

【０３１９】

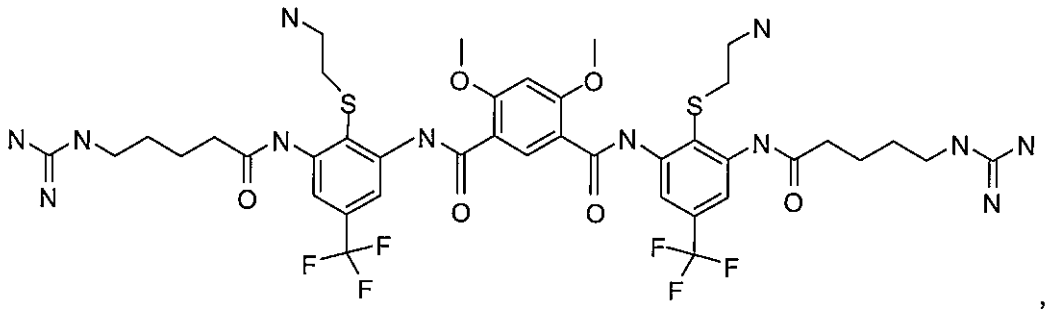
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【０３２０】

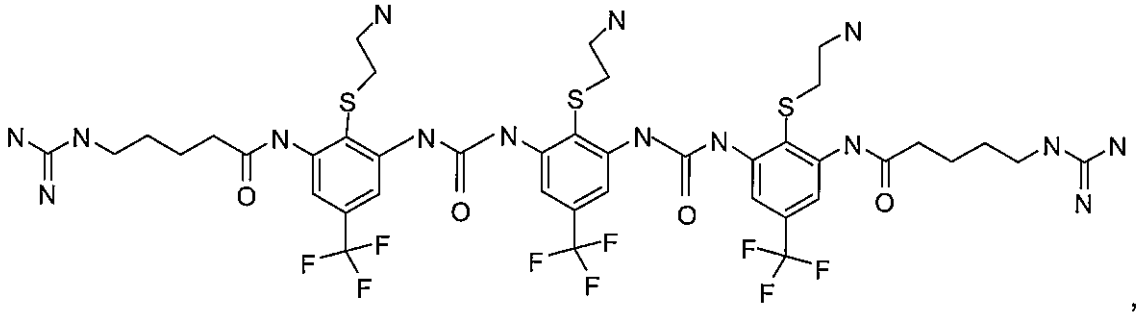
【化１０２】



,



,



,

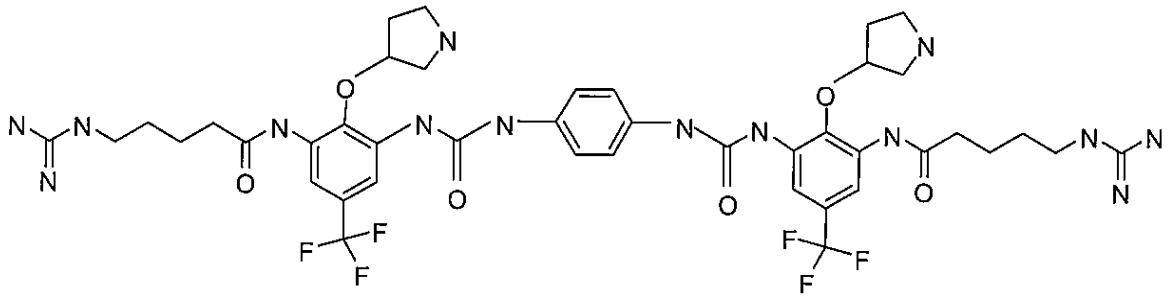
及び

【０３２１】

および

【０３２２】

【化１０３】



化合物Ｙ

【０３２３】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

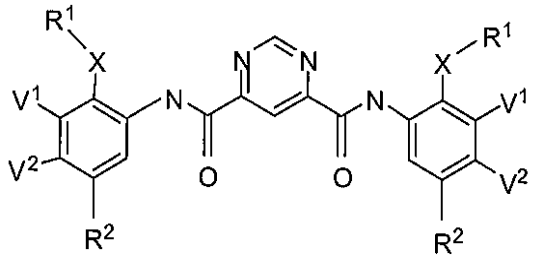
本発明のいくつかの態様において、粘膜炎を治療および／または予防するのに使用される化合物は化合物Ｙではない。

【０３２４】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩの化合物：

【０３２５】

【化１０４】



XI

【０３２６】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ｘはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＳ（＝Ｏ）$_2$であり、

Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$，－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{4}であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、または－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$であり、ただしｐはそれぞれ独立して１または２であり、

Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、ハロ、ＣＦ$_3$、またはＣ（ＣＨ$_3$）$_3$であり、

Ｖ^{2}はそれぞれＨであり、Ｖ^{1}はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{3}であり、ただしＲ^{3}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～４であり、あるいはＶ^{1}はそれぞれＨであり、Ｖ^{2}はそれぞれ独立して－Ｓ－Ｒ^{5}であり、ただしＲ^{5}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～４である］。

【０３２７】

いくつかの態様において、Ｘはそれぞれぞれ Ｓである。

いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、または－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{4}であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２であり、Ｒ^{4}はそれぞれ独立してＨまたは

メチルである。いくつかの態様において、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2，－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝O）－R^4であり、ただしｎはそれぞれ２であり、R^4はそれぞれＨである。いくつかの態様において、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ２である。いくつかの態様において、R^1はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ２である。

【０３２８】

いくつかの態様において、R^2はそれぞれ独立してＨ、Ｂｒ、Ｆ、Ｃｌ、CF_3、またはＣ（CH_3）$_3$である。いくつかの態様において、R^2はそれぞれＢｒ、Ｆ、Ｃｌ、CF_3、またはＣ（CH_3）$_3$である。

【０３２９】

いくつかの態様において、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、ただしR^3はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、ただしR^3はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎはそれぞれ独立して１または２である。いくつかの態様において、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、ただしR^3はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎはそれぞれ２である。いくつかの態様において、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、ただしR^3はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎは２である。

【０３３０】

いくつかの態様において、V^1はそれぞれＨであり、V^2はそれぞれ独立して－Ｓ－R^5であり、ただしR^5はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、V^1はそれぞれＨであり、V^2はそれぞれ独立して－Ｓ－R^5であり、ただしR^5はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎはそれぞれ１または２である。いくつかの態様において、V^1はそれぞれＨであり、V^2はそれぞれ独立して－Ｓ－R^5であり、ただしR^5はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎはそれぞれ２である。いくつかの態様において、V^1はそれぞれＨであり、V^2はそれぞれ－Ｓ－R^5であり、ただしR^5はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ここでｎはそれぞれ２である。

【０３３１】

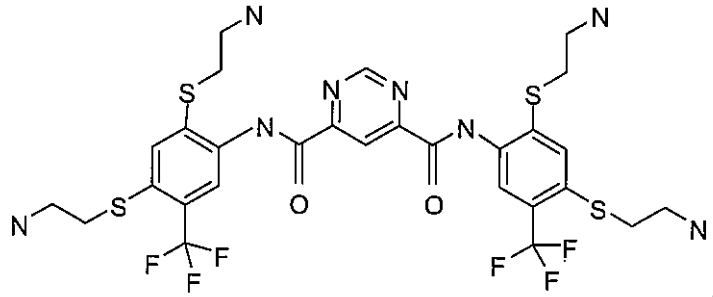
いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ Ｓであり、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、R^2はそれぞれ独立してハロ、CF_3、またはＣ（CH_3）$_3$であり、V^1はそれぞれＨであり、V^2はそれぞれ独立して－Ｓ－R^5であり、ただしR^5はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2であり、ここでｎはそれぞれ独立して１～４である。

【０３３２】

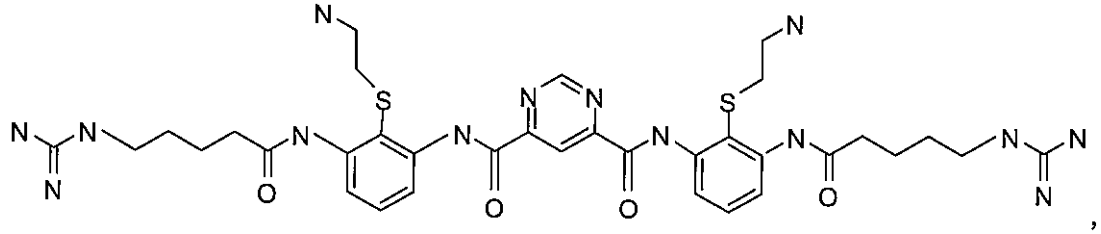
いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ Ｓであり、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２であり、R^2はそれぞれ独立してCF_3またはＣ（CH_3）$_3$であり、V^1はそれぞれＨであり、V^2はそれぞれ独立して－Ｓ－R^5であり、ただしR^5はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2であり、ここでｎはそれぞれ独立して１または２である。

【０３３３】
いくつかの態様において、ＸはそれぞれＳであり、R^1はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2であり、ただしｎはそれぞれ１または２であり、R^2はそれぞれ独立してCF_3またはＣ（CH_3）$_3$であり、V^1はそれぞれＨであり、V^2はそれぞれ－Ｓ－R^5であり、ただしR^5はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2であり、ここでｎはそれぞれ１または２である。
【０３３４】
いくつかの態様において、ＸはそれぞれＯまたはＳであり、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2、－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^4であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、R^4はそれぞれ独立してＨまたはメチルであり、R^2はそれぞれ独立してハロ、CF_3、またはＣ（CH_3）$_3$であり、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、ただしR^3はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。
【０３３５】
いくつかの態様において、ＸはそれぞれＳであり、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^4であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２であり、R^4はそれぞれ独立してＨまたはメチルであり、R^2はそれぞれ独立してハロであり、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、ただしR^3はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ４である。
【０３３６】
いくつかの態様において、ＸはそれぞれＯまたはＳであり、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、R^2はそれぞれ独立してハロ、CF_3、またはＣ（CH_3）$_3$であり、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、R^3はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。
【０３３７】
いくつかの態様において、ＸはそれぞれＯまたはＳであり、R^1はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ１または２であり、R^2はそれぞれハロ、CF_3、またはＣ（CH_3）$_3$であり、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、R^3はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ３または４である。
【０３３８】
いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ独立してＳまたはＳ（＝Ｏ）$_2$であり、R^1はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^4であり、ただしｎはそれぞれ独立して１または２であり、R^4はそれぞれ独立して－（CH_2）$_p$－NH_2であり、ただしｐはそれぞれ独立して１または２であり、R^2はそれぞれ独立してハロまたはCF_3であり、V^2はそれぞれＨであり、V^1はそれぞれ独立して－Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－R^3であり、R^3はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH_2または－（CH_2）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して３または４である。
【０３３９】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の
【０３４０】

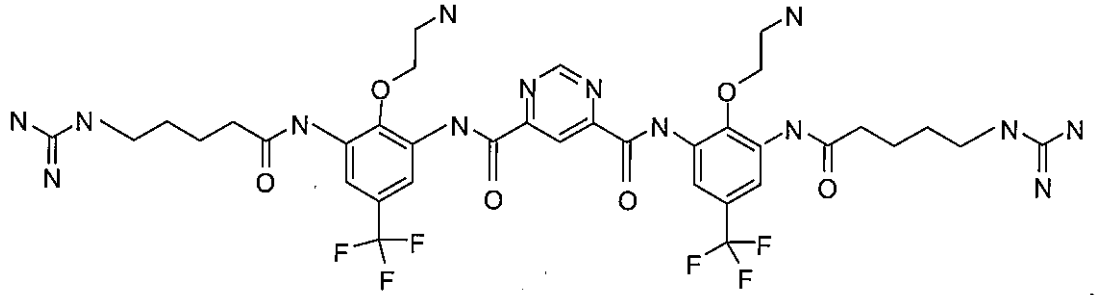
【化１０５】



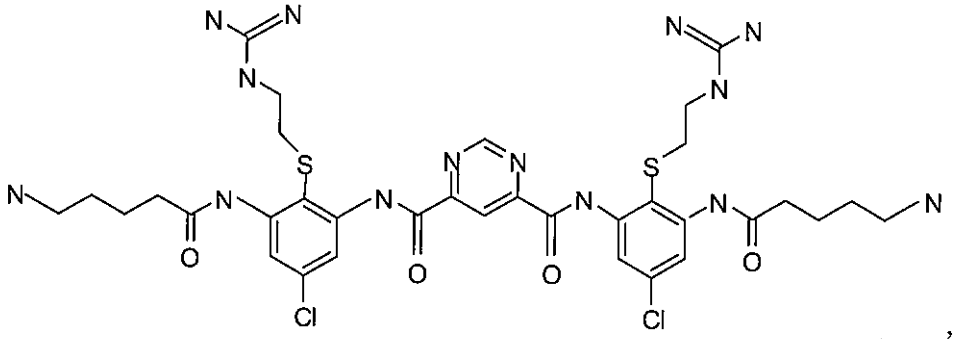
,



,



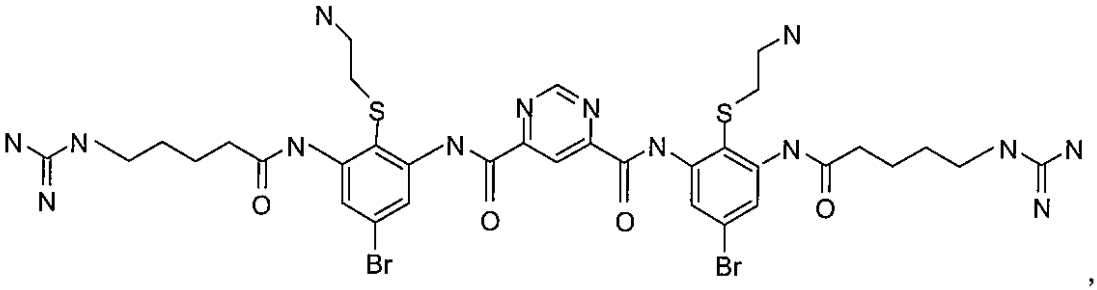
,



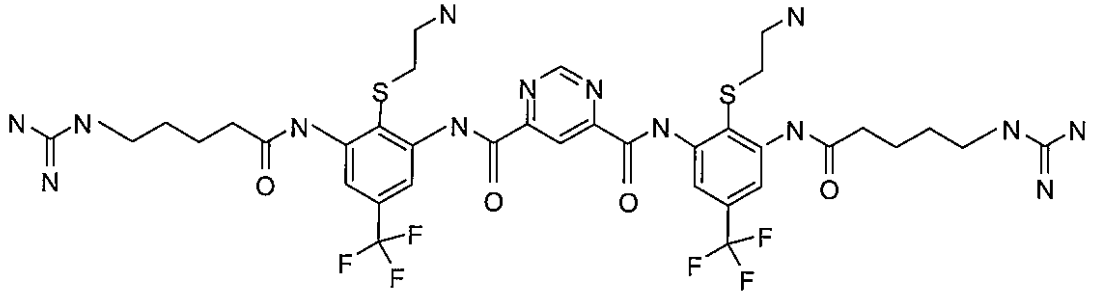
,

【０３４１】

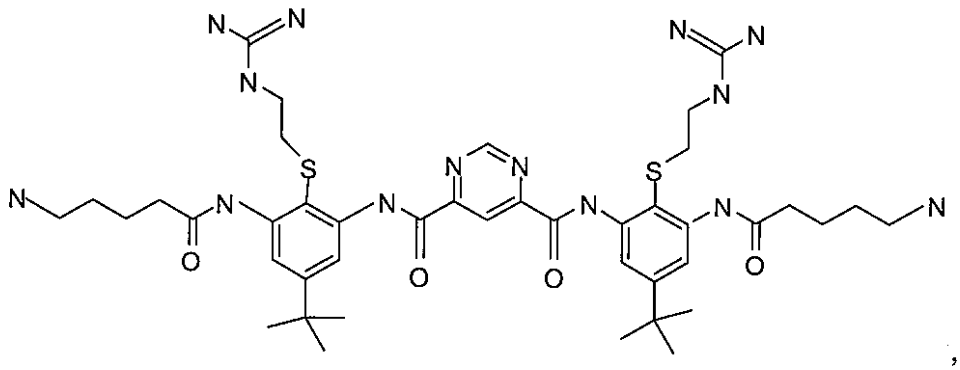
【化１０６】



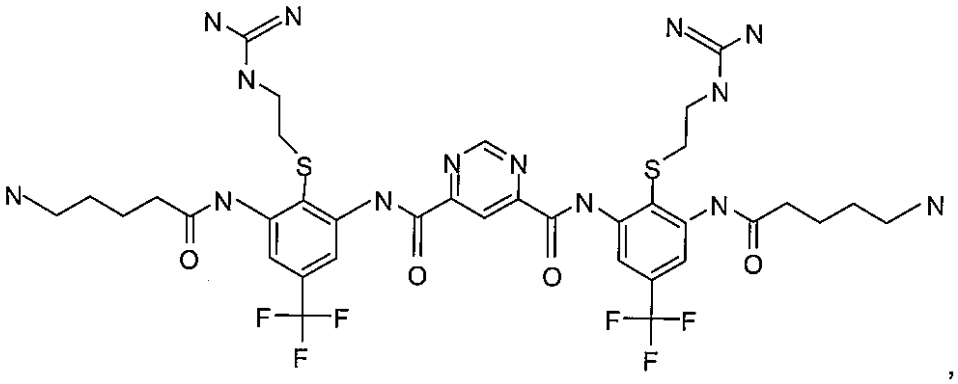
,



化合物Ｚ（化合物６）



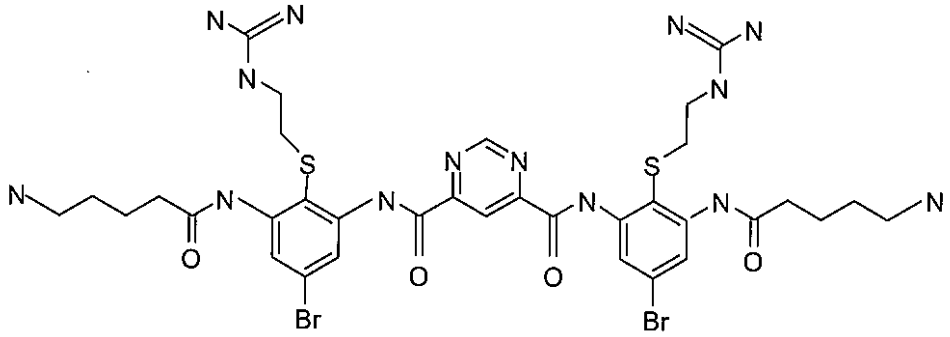
,



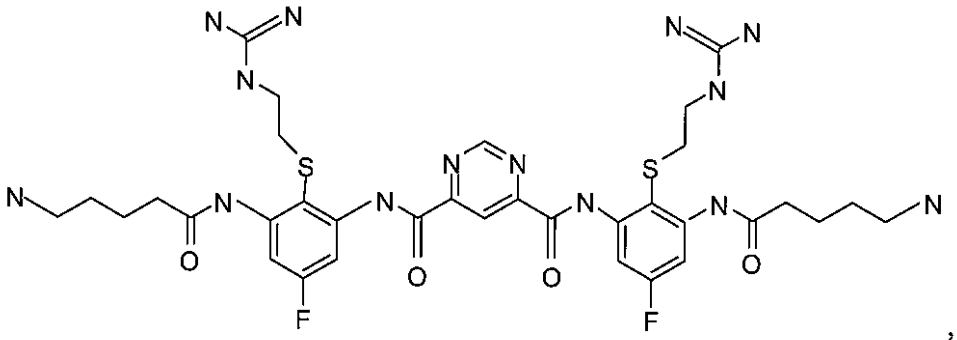
,

【０３４２】

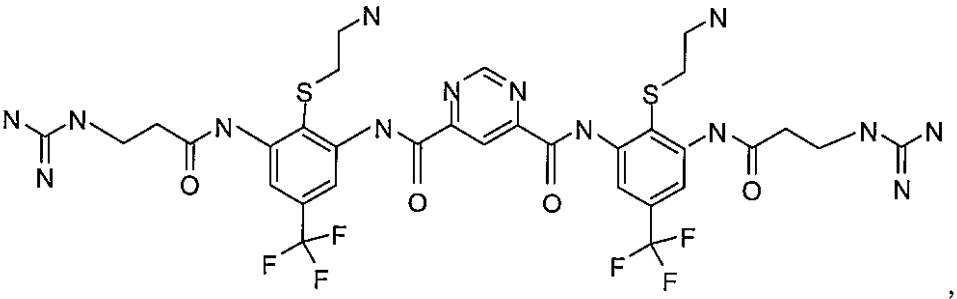
【化１０７】



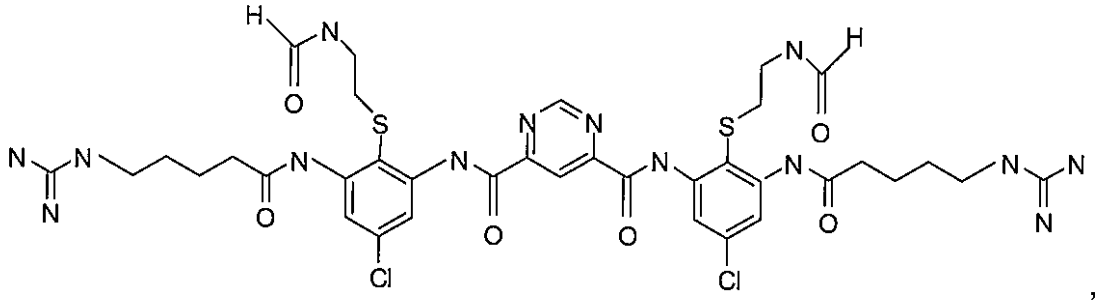
,



,



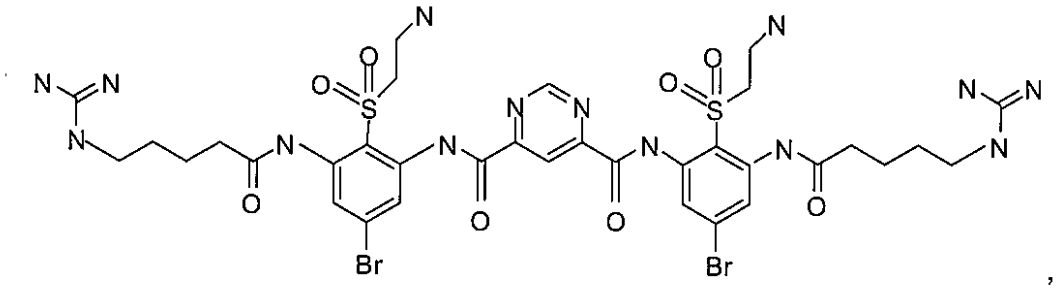
,



,

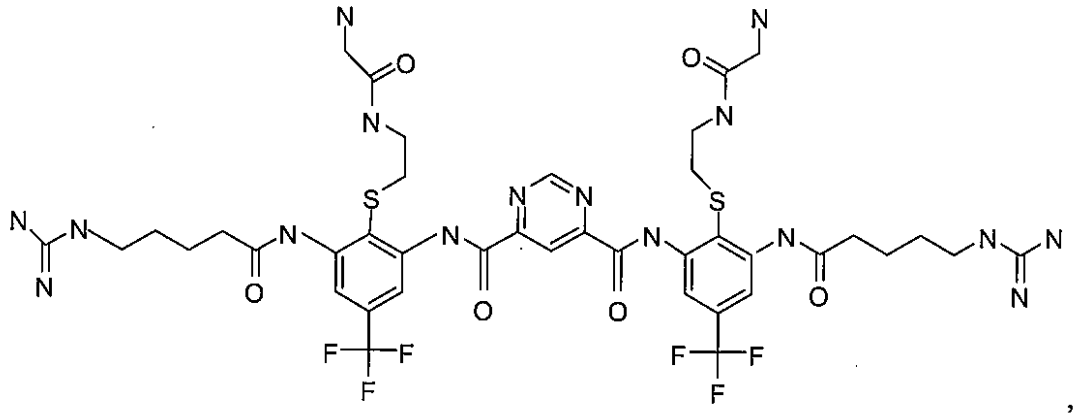
【０３４３】

【化１０８】



，

及び



，

【０３４４】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

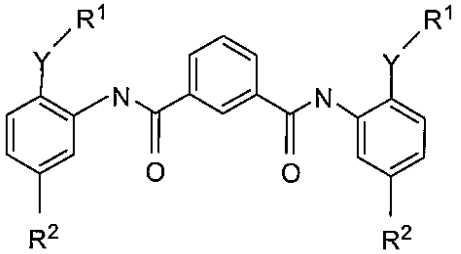
本発明のいくつかの態様において、粘膜炎を治療および／または予防するのに使用される化合物は化合物Ｚではない。

【０３４５】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＩの化合物：

【０３４６】

【化１０９】



XII

【０３４７】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ｙはそれぞれ独立してＯ、Ｓ、またはＮＨであり、

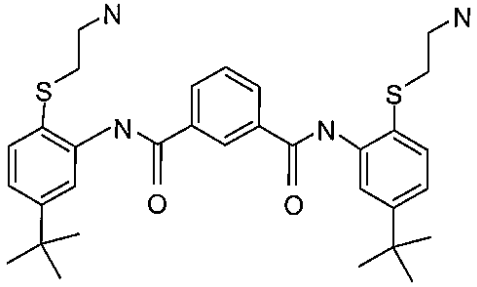
Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４であり、

Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＨ、ハロ、ＣＦ$_{3}$、またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$である］。

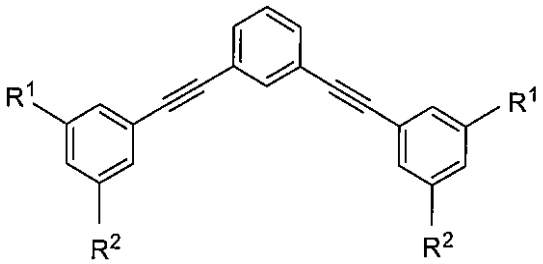
【０３４８】

いくつかの態様において、Ｙはそれぞれ独立してＯまたはＳである。いくつかの態様に

おいて、ＹはそれぞれＯまたはＳである。
いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して２から４である。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ２から４である。
【０３４９】
いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してハロ、ＣＦ$_{3}$、またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$である。いくつかの態様において、Ｒ^{2}はそれぞれハロ、ＣＦ$_{3}$、またはＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$である。
【０３５０】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の次式の化合物：
【０３５１】
【化１１０】



【０３５２】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＩＩの化合物：
【０３５３】
【化１１１】



XIII

【０３５４】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルコキシ、ハロ、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、またはＣＮであり、
Ｒ^{2}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ$_{2}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である］。
【０３５５】
いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、ハロ、ＯＨ、ＣＦ$_{3}$、またはＣＮである。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれ独立してＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ハロ、ＣＦ$_{3}$、またはＣＮである。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれメチルまたはハロである。いくつかの態様において、Ｒ^{1}はそれぞれＢｒ、Ｆ、またはＣｌである。
【０３５６】

いくつかの態様において、R^2はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。いくつかの態様において、R^2はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ１～４である。いくつかの態様において、R^2はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ１または２である。

【０３５７】

いくつかの態様において、R^1はそれぞれ独立してC_1－C_8アルキル、ハロ、ＯＨ、CF_3、またはＣＮであり、R^2はそれぞれ独立して－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。

【０３５８】

いくつかの態様において、R^1はそれぞれ独立してC_1－C_3アルキル、ハロ、CF_3、またはＣＮであり、R^2はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ１～４である。

【０３５９】

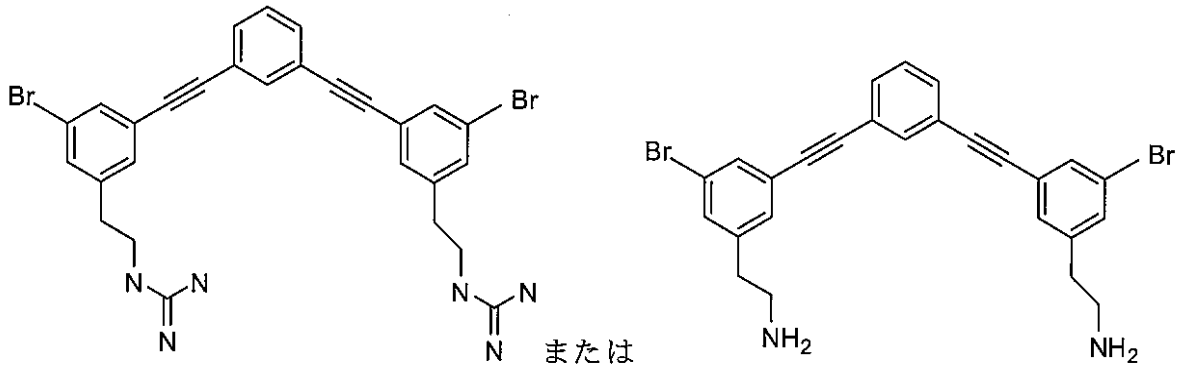
いくつかの態様において、R^1はそれぞれメチルまたはハロであり、R^2はそれぞれ－（CH_2）$_n$－NH－C（＝NH）NH_2であり、ただしｎはそれぞれ１または２である。

【０３６０】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の次式の化合物：

【０３６１】

【化１１２】



mPE

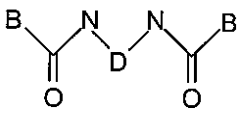
【０３６２】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＶの化合物：

【０３６３】

【化１１３】



XIV

【０３６４】

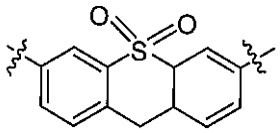
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ｄは

【０３６５】

【化１１４】

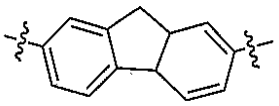


【０３６６】

または

【０３６７】

【化１１５】



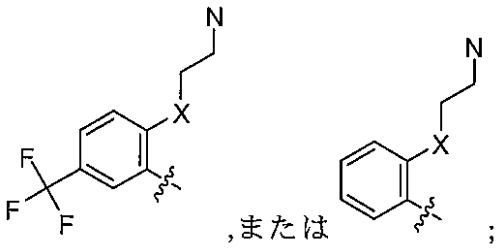
【０３６８】

であり、

Ｂはそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$（式中、ｎはそれぞれ独立して１～４である）、

【０３６９】

【化１１６】



,または ;

【０３７０】

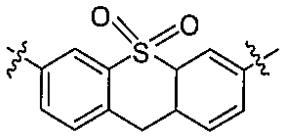
であり、

ＸはそれぞれＯまたはＳである］。

いくつかの態様において、Ｄは

【０３７１】

【化１１７】



【０３７２】

である。

いくつかの態様において、Ｂはそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$であり、ただしｎはそれぞれ独立して１～４である。

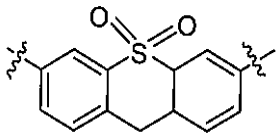
【０３７３】

いくつかの態様において、ＸはそれぞれＳである。

いくつかの態様において、Ｄは

【０３７４】

【化１１８】



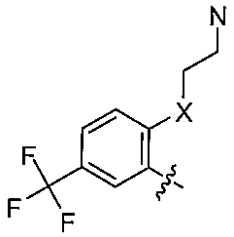
【０３７５】

であり、Ｂはそれぞれ独立して－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$（式中、ｎは

それぞれ独立して３または４である）または

【０３７６】

【化１１９】



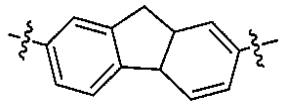
【０３７７】

であり、Ｘはそれぞれ Ｓである。

いくつかの態様において、Ｄは

【０３７８】

【化１２０】

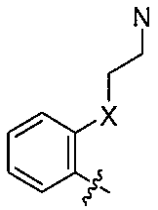


【０３７９】

であり、Ｂはそれぞれ独立して

【０３８０】

【化１２１】



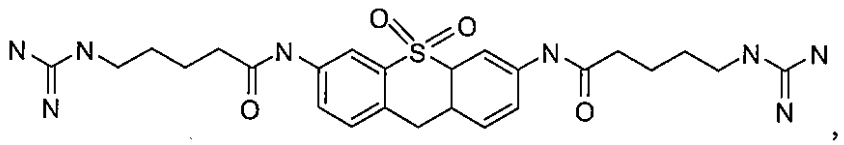
【０３８１】

であり、Ｘはそれぞれ独立してＯまたはＳである。

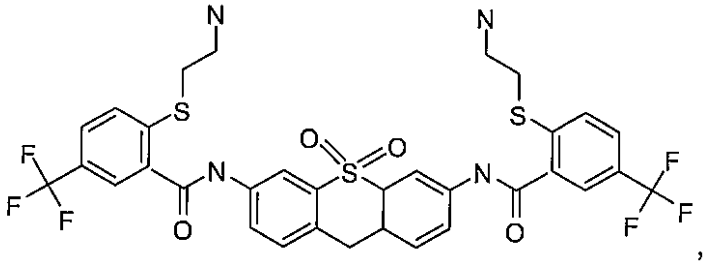
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の次式の化合物：

【０３８２】

【化１２２】

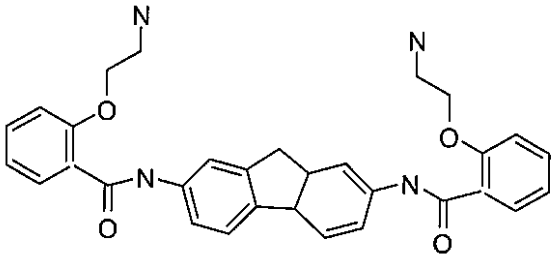


,



,

及び



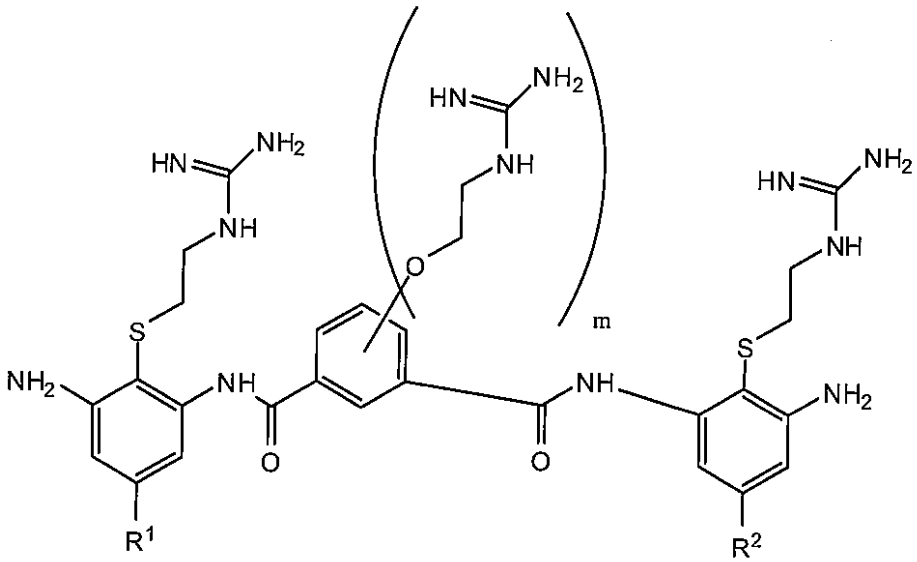
【０３８３】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶの化合物：

【０３８４】

【化１２３】



XV

【０３８５】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

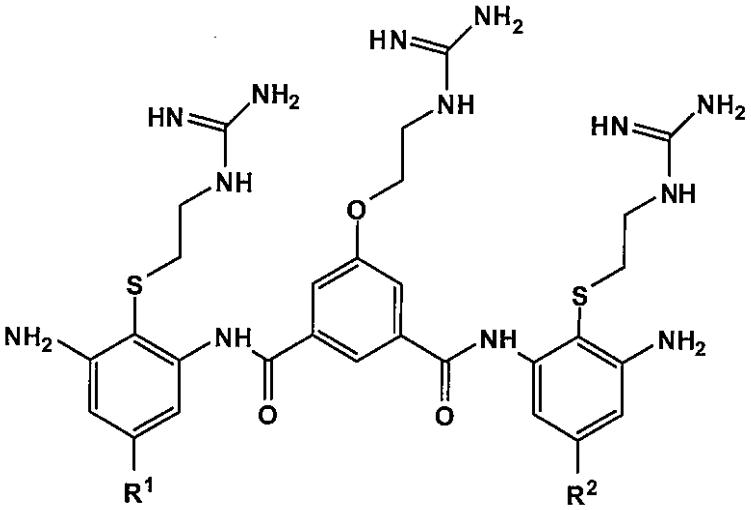
［式中、

R^1はＨまたはC_{1-10}アルキルであり、

R^2はＨまたはC_{1-10}アルキルであり、

ｍは１または２である］。

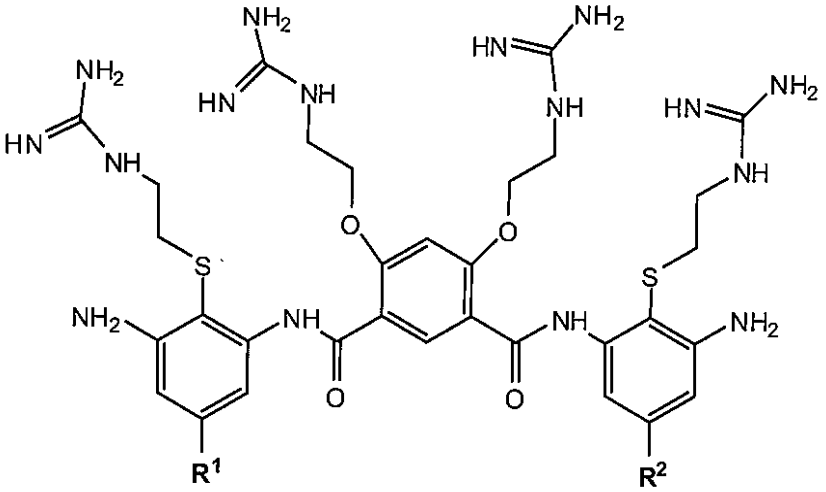
【０３８６】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶＩの化合物：
【０３８７】
【化１２４】



XVI

【０３８８】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
R^1はＨまたはC_{1-8}アルキルであり、
R^2はＨまたはC_{1-8}アルキルである］。
【０３８９】
いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨまたはC_{1-8}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してC_{1-8}アルキル、C_{2-7}アルキル、C_{3-7}アルキル、またはC_{3-6}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立して２－メチルプロパン－２－イル、プロパン－２－イル、２－メチルブタン－２－イル、２，３－ジメチルブタン－２－イル、または２，３，３－トリメチルブタン－２－イルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立して分枝状C_{3-7}アルキルまたは分枝状C_{3-6}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨまたはC_{1-4}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨ、メチル、エチル、プロパン－１－イル、プロパン－２－イル、ブタン－１－イル、ブタン－２－イル、または２－メチルプロパン－２－イルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨ、メチル、またはエチルである。いくつかの態様において、R^1とR^2は同じである。いくつかの態様において、R^1とR^2は異なる。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ２－メチルプロパン－２－イルである。
【０３９０】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶＩＩの化合物：
【０３９１】

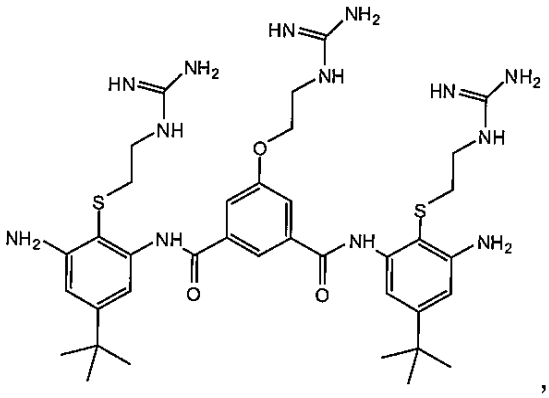
【化１２５】



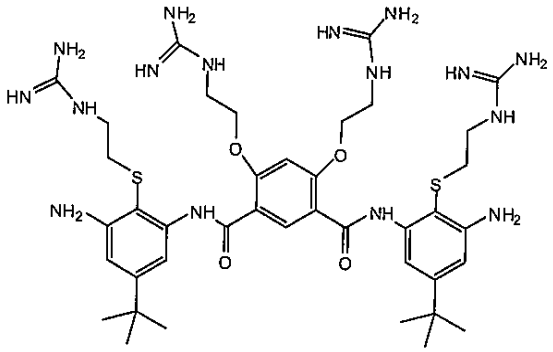
XVII

【０３９２】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
R^1はＨまたはC_{1-8}アルキルであり、
R^2はＨまたはC_{1-8}アルキルである］。
【０３９３】
いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨまたはC_{1-8}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してC_{1-8}アルキル、C_{2-7}アルキル、C_{3-7}アルキル、またはC_{3-6}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してプロパン－２－イル、２－メチルプロパン－２－イル、２－メチルブタン－２－イル、２，３－ジメチルブタン－２－イル、または２，３，３－トリメチルブタン－２－イルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立して分枝状C_{3-7}アルキルまたは分枝状C_{3-6}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨまたはC_{1-4}アルキルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨ、メチル、エチル、プロパン－１－イル、プロパン－２－イル、ブタン－１－イル、ブタン－２－イル、または２－メチルプロパン－２－イルである。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨ、メチル、またはエチルである。いくつかの態様において、R^1とR^2は同じである。いくつかの態様において、R^1とR^2は異なる。いくつかの態様において、R^1およびR^2はそれぞれ２－メチルプロパン－２－イルである。
【０３９４】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の次式の化合物：
【０３９５】

【化１２６】



，及び



【０３９６】

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＶＩＩＩの化合物：

$R^1-[-X-A_1-Y-X-A_2-Y-]_m-R^2$　　ＸＶＩＩＩ

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ｘはそれぞれ独立してNR^8、－Ｎ（R^8）Ｎ（R^8）－、Ｏ、またはＳであり、

Ｙはそれぞれ独立してＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｏ＝Ｓ＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）－、または$-CR^aR^b-$であり、

R^aおよびR^bはそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、

R^8はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、

A_1およびA_2はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしA_1およびA_2は独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

A_1はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_2はそれぞれC_3-C_8シクロアルキルまたは$-(CH_2)_q-$であり、ここでｑは１～７であり、ただしA_1およびA_2は独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

A_2はそれぞれ、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_1はそれぞれC_3-C_8シクロアルキルまたは$-(CH_2)_q-$であり、ここでｑは１～７であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、

R^1は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は$-X-A_1-Y-R^{11}$であり、ただしR^{11}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいは

R^1およびR^2はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいは

R^1およびR^2は一緒になって単結合となり、あるいは

R^1は$-Y-A_2-X-R^{12}$であり、ただしR^{12}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、

ＮＰＬ基はそれぞれ独立して$-B(OR^4)_2$または$-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-LK^{NPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$であり、

R^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、

R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ただしアルキル、アルケニル、アル

キニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、
U^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
LK^{NPL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pNPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、
ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－LK^{PL}－（$NR^{5''}$）$_{q2PL}$－Ｖであり、
R^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、
U^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、
Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）$NH(CH_2)_pNHC(=NH)NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）$NH(CH_2)_pNHC(=O)NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、セミカルバゾン、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールおよびシクロアルキルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここでアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、
R^cはそれぞれ独立してC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく

、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
R^dおよびR^eは独立してＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ただしC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれＯＨ、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、
あるいはR^dおよびR^eはそれらが結合しているＮ原子と一緒になって４員、５員、６員、７員、または８員のヘテロシクロアルキルを形成し、
LK^{PL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$－およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、
ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ｍは１～約２０の整数である］。

【０３９７】

いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ独立してNR^8であり、Ｙはそれぞれ$C=O$であり、A_2はそれぞれ、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_1はそれぞれC_3－C_8シクロアルキルまたは－（CH_2）ｑ－であり、ここでｑは１～７であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよい。

【０３９８】

いくつかの態様において、A_2はそれぞれ、置換されていてもよいフェニルであり、A_1はそれぞれ－（CH_2）－であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよい。

【０３９９】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－（$NR^{3'}$）$_{q1NPL}$－U^{NPL}－LK^{NPL}－（$NR^{3''}$）$_{q2NPL}$－$R^{4'}$であり、ただしR^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルである。

【０４００】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ（OR^4）$_2$、$R^{4'}$、または$OR^{4'}$であり、R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルである。

【０４０１】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立してＲ^{4}’またはＯＲ^{4}’であり、Ｒ^{4}’はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルである。

【０４０２】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはアルコキシであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルである。いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。

【０４０３】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、セミカルバゾン、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールは１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここでアリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４０４】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４０５】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、置換アリール基、ヘテロ

シクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４０６】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４０７】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４０８】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、３～８員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、または６～１０員置換アリールであり、ただし置換アリールは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ヒドロキシルアルキル、またはアミノアルキルであり、３～８員ヘテロシクロアルキルおよび５～１０員ヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４０９】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、－Ｃ

（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、３～８員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、または６～１０員置換アリールであり、ただし置換アリールは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ヒドロキシルアルキル、またはアミノアルキルである。

【０４１０】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、アゼパニル、アゾカニル、テトラゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、または置換フェニルであり、ただし置換フェニルは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨまたはアミノである。

【０４１１】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４１２】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－メチルピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはインドリルである。いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはインドリルである。

【０４１３】

いくつかの態様において、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（ＮＲ^{5}’）$_{q1PL}$－Ｕ^{PL}－（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－（ＮＲ^{5}”）$_{q2PL}$－Ｖである。

【０４１４】

いくつかの態様において、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖ、およびＳ－（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれは０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（

$CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４１５】

いくつかの態様において、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、およびＳ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれ０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、$-NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４１６】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ$(OR^4)_2$、$R^{4'}$、または$OR^{4'}$であり、R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれ０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、$-NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、$-NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、$-NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４１７】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して$R^{4'}$または$OR^{4'}$であり、R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれ０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、$-NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、$-N(CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で

置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４１８】

いくつかの態様において、Ａ$_2$はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＲ$^{4'}$、ハロ、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、Ａ$_1$はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキルまたは－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖである。

【０４１９】

いくつかの態様において、Ａ$_2$はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－アルキル、ハロ、またはＯ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ａ$_1$はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立してＣＨ$_3$または－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、置換アリール基、置換シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基および置換シクロアルキル基はそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４２０】

いくつかの態様において、Ａ$_2$はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－アルキル、ハロ、またはＯ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ａ$_1$はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立してＣＨ$_3$または－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、置換アリール基、置換シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基および置換シクロアルキル基はそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ

$_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４２１】

いくつかの態様において、A_2はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－アルキル、ハロ、またはＯ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、A_1はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよい－(CH_2)－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立してCH_3または－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－$N(CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４２２】

いくつかの態様において、A_2はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－(CH_3)、ハロ、またはＯ－$(CH_2)_2$－Ｖであり、A_1はそれぞれ１個の置換基で置換されていてもよい－(CH_2)－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立してCH_3、(CH_2)－Ｖ、$(CH_2)_2$－Ｖ、$(CH_2)_3$－Ｖ、－$(CH_2)_4$－Ｖ、または－$(CH_2)_5$－Ｖであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、３～８員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、または６～１０員置換アリールであり、ただし置換アリールは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ヒドロキシルアルキル、またはアミノアルキルである。

【０４２３】

いくつかの態様において、A_2はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－(CH_3)、ハロ、またはＯ－$(CH_2)_2$－Ｖであり、A_1はそれぞれ１個の置換基で置換されていてもよい－(CH_2)－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立してCH_3、(CH_2)－Ｖ、$(CH_2)_3$－Ｖ、－$(CH_2)_4$－Ｖ、および－$(CH_2)_5$－Ｖであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシル、アミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、アゼパニル、アゾカニル、テトラゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、または置換フェニルであり、ただし置換フェニルは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨまたはアミノである。

【０４２４】
いくつかの態様において、A_2はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－（CH_3）、ハロ、またはＯ－（$CH_2)_2$－Ｖであり、A_1はそれぞれ１個の置換基で置換されていてもよい－（CH_2）－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立して（CH_2）－Ｖ、（$CH_2)_3$－Ｖ、－（$CH_2)_4$－Ｖ、および－（$CH_2)_5$－Ｖであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシル、アミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、またはインドリルである。
【０４２５】
いくつかの態様において、A_2はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－（CH_3）、ハロ、またはＯ－（$CH_2)_2$－Ｖであり、A_1はそれぞれ１個の置換基で置換されていてもよい－（CH_2）－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立して（CH_2）－Ｖ、（$CH_2)_3$－Ｖ、－（$CH_2)_4$－Ｖ、および－（$CH_2)_5$－Ｖであり、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、またはインドリルである。
【０４２６】
いくつかの態様において、A_2はそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してＯ－（CH_3）、ハロ、またはＯ－（$CH_2)_2$－Ｖであり、A_1はそれぞれ１個の置換基で置換されていてもよい－（CH_2）－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立してCH_3、－（CH_2）－Ｖ、－（$CH_2)_2$－Ｖ、－（$CH_2)_3$－Ｖ、－（$CH_2)_4$－Ｖ、または－（$CH_2)_5$－Ｖであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシル、アミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、アゼパニル、アゾカニル、テトラゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、または置換フェニルであり、ただし置換フェニルは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨまたはアミノであり、A_1の少なくとも１つは１個の置換基で置換されている－（CH_2）－基であり、ここで置換基はそれぞれ独立して（CH_2）－V^1、（$CH_2)_2$－V^1、－（$CH_2)_3$－V^1、－（$CH_2)_4$－V^1、または－（$CH_2)_5$－V^1であり、ここでV^1はインドリルである。
【０４２７】
いくつかの態様において、R^1は水素、－Ｃ（＝ＮR^3）－ＮR^3”R^4’、－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pNPL}$－R^4’、－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pPL}$－Ｖ、－Ｃ（＝Ｏ）－A_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pPL}$－Ｖ、または－Ｃ（＝Ｏ）－A_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pNPL}$－R^4’であり、R^2はNH_2、－ＮＨ－（$CH_2)_{pPL}$－Ｖ、または－ＮＨ－A_1－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2である。
【０４２８】
いくつかの態様において、R^1は水素、－Ｃ（＝ＮR^3）－ＮR^3”R^4’、－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pNPL}$－R^4’、－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pPL}$－Ｖ、－Ｃ（＝Ｏ）－A_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pPL}$－Ｖ、または－Ｃ（＝Ｏ）－A_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（$CH_2)_{pNPL}$－R^4’であり、ただしＶはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（$CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、R^3、R^3”、およびR^4’はそれぞれ独立してＨまたはアルキルであり、R^2はNH_2、－ＮＨ（$CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨ－（$CH_2)_{pPL}$－Ｖ、またはＮＨ－A_1－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2であり、ただしＶはヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（$CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、ヘテロシクロア

ルキル、またはヘテロアリールである。

【０４２９】

いくつかの態様において、R^1は水素、－Ｃ（＝ＮＨ）－NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）－$R^{4'}$、－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、－Ｃ（＝Ｏ）－A_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、または－Ｃ（＝Ｏ）－A_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－$R^{4'}$であり、ただしＶはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ$(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ$(CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、$R^{4'}$はアルキルであり、R^2はNH_2、－ＮＨ$(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨ－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、または$NH-A_1$－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2であり、ただしＶはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ$(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ$(CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはカルバモイルである。

【０４３０】

いくつかの態様において、ｍは３または４である。いくつかの実施形態では、ｍは４である。

いくつかの態様において、A_2基の少なくとも１つは他のA_2基と異なる。いくつかの態様において、A_2基はすべて同じである。

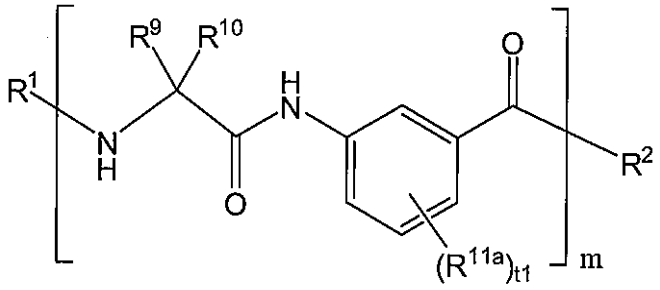
【０４３１】

いくつかの態様において、A_1基の少なくとも１つは他のA_1基と異なる。いくつかの態様において、A_1基はすべて同じである。

いくつかの実施態様では、化合物は式ＸＶＩＩＩａの化合物：

【０４３２】

【化１２７】



XVIIIa

【０４３３】

またはその薬剤的に許容される塩である［式中、
R^9はそれぞれ独立してＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、
R^{10}はそれぞれ独立してＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、
R^{11a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、
ｔ１はそれぞれ独立して０、１、または２である］。

【０４３４】

いくつかの態様において、R^9はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基である。いくつかの態様において、R^9はそれぞれ独立してアルキルまたは$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。いくつかの態様において、R^9はそれぞれ独立して$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。

【０４３５】

いくつかの態様において、R^{10}はそれぞれＨである。

いくつかの態様において、R^{11a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、－Ｏ$(CH_2)_{pPL}$－Ｖ、または－Ｓ$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。いくつか

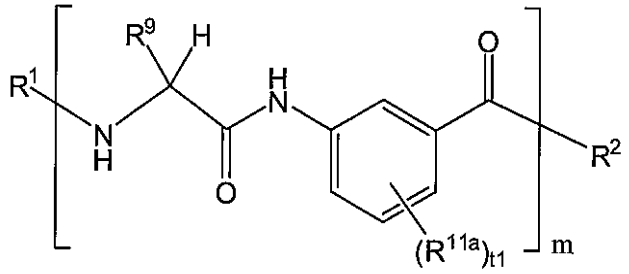
の態様において、R^{11a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシである。いくつかの態様において、R^{11a}はそれぞれ独立してアルコキシである。いくつかの態様において、R^{11a}はそれぞれメトキシである。

【０４３６】

いくつかの実施態様では、化合物は式ＸＶＩＩＩａ－１、ＸＶＩＩＩａ－２、またはＸＶＩＩＩａ－３の化合物：

【０４３７】

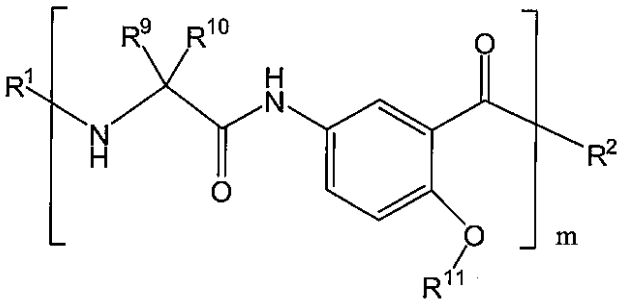
【化１２８】



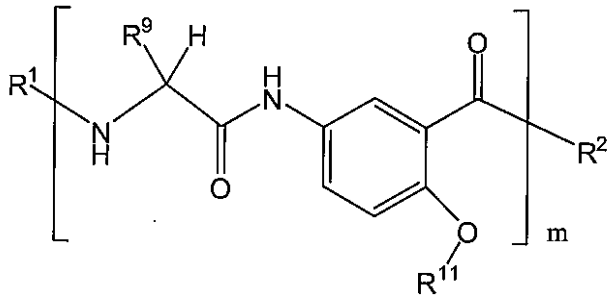
XVIIIa-1

【０４３８】

【化１２９】



XVIIIa-2



XVIIIa-3

【０４３９】

またはその薬剤的に許容される塩である［式中、R^{11}はそれぞれ独立してH、アルキル、ハロアルキル、または－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である］。

【０４４０】

いくつかの態様において、式ＸＶＩＩＩａ－２もしくはＸＶＩＩＩａ－３またはその薬剤的に許容される塩のR^{11}はそれぞれ独立してアルキルである。

いくつかの態様において、R^{11}はそれぞれメチルである。

【０４４１】

本発明において有用な式ＸＶＩＩＩ、ＸＶＩＩＩａ、ＸＶＩＩＩａ－１、ＸＶＩＩＩａ－２、もしくはＸＶＩＩＩａ－３の化合物（重合体やオリゴマーなど）、またはその塩は、例えば米国特許出願公開第２００６－００４１０２３号、米国特許第７，１７３，１０２号、および国際公開第２００５／１２３６６０号に記載の方法で製造することができる。いくつかの態様において、本発明において有用な式ＸＶＩＩＩ、ＸＶＩＩＩａ、ＸＶＩＩＩａ－１、ＸＶＩＩＩａ－２、もしくはＸＶＩＩＩａ－３の化合物（重合体やオリゴマ

ーなど）、またはその塩は、米国特許出願公開第２００６－００４１０２３号、米国特許第７，１７３，１０２号、および国際公開第２００５／１２３６６０号に記載されているものから選択することができる。いくつかの態様において、本発明において有用な式ＸＶＩＩＩ、ＸＶＩＩＩａ、ＸＶＩＩＩａ－１、ＸＶＩＩＩａ－２、もしくはＸＶＩＩＩａ－３の化合物（重合体やオリゴマーなど）、またはその塩は、米国特許出願公開第２００６－００４１０２３号、米国特許第７，１７３，１０２号、および国際公開第２００５／１２３６６０号に記載のものから選択された化合物またはその塩である。

【０４４２】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＩＸの化合物：

$$R^1-[-X-A_1-X-Y-A_2-Y-]_m-R^2 \qquad XIX$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ｘはそれぞれ独立してＮＲ^8、Ｏ、Ｓ、－Ｎ（Ｒ^8）Ｎ（Ｒ^8）－、－Ｎ（Ｒ^8）－（Ｎ＝Ｎ）－、－（Ｎ＝Ｎ）－Ｎ（Ｒ^8）－、－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ$^{7'}$）ＮＲ^8－、－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ$^{7'}$）Ｏ－、または－Ｃ（Ｒ^{7}Ｒ$^{7'}$）Ｓ－であり、

Ｙはそれぞれ独立してＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｏ＝Ｓ＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ（Ｒ^{6}Ｒ$^{6'}$）Ｃ＝Ｏ、またはＣ（Ｒ^{6}Ｒ$^{6'}$）Ｃ＝Ｓであり、

Ｒ^{8}はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、

Ｒ^{7}およびＲ$^{7'}$はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、あるいはＲ^{7}とＲ$^{7'}$は一緒になって－（ＣＨ$_2$）$_p$－を形成し、ただしｐは４～８であり、

Ｒ^{6}およびＲ$^{6'}$はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、あるいはＲ^{6}とＲ$^{6'}$は一緒になって－（ＣＨ$_2$）$_2$ＮＲ^{12}（ＣＨ$_2$）$_2$－を形成し、ただしＲ^{12}は水素、－Ｃ（＝Ｎ）ＣＨ$_3$、または－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_2$であり、

Ａ$_1$およびＡ$_2$はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしＡ$_1$およびＡ$_2$はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、

あるいはＡ$_2$はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、Ａ$_1$はそれぞれ独立して、置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルであり、ただしＡ$_1$およびＡ$_2$はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、

Ｒ^{1}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、Ｒ^{2}は－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－Ｒ^{1}であり、ただしＡ$_1$は上記に定義する通りであり、１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

Ｒ^{1}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、Ｒ^{2}は－Ｘ－Ａ’－Ｘ－Ｒ^{1}であり、ただしＡ’はＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

Ｒ^{1}は－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－Ｒ^{2}であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいは

Ｒ^{1}は－Ｙ－Ａ’であり、Ｒ^{2}は－Ｘ－Ａ’であり、ただしＡ’はそれぞれ独立してＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、あるいは

Ｒ^{1}とＲ^{2}は一緒になって単結合を形成し、

ＮＰＬはそれぞれ独立して－Ｂ（ＯＲ^4）$_2$または－（ＮＲ$^{3'}$）$_{q1NPL}$－Ｕ^{NPL}－ＬＫ^{NPL}－（ＮＲ$^{3''}$）$_{q2NPL}$－Ｒ$^{4'}$であり、ただし

R^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、
R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、
U^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
LK^{NPL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pNPL}$－またはＣ$_{2-8}$アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{NPL}$－およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、
ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ＰＬはそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－LK^{PL}－（$NR^{5'}$）$_{q2PL}$－Ｖであり、ただし
R^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、およびアルコキシであり、
U^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、
Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）$NH(CH_2)_pNHC(=NH)NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）$NH(CH_2)_pNHC(=O)NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－$NHC(=O)$－アルキル、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、セミカルバゾン、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールおよびシクロアルキルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここでアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－$NH(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、
LK^{PL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pPL}$－またはＣ$_{2-8}$アルケニレニルであり

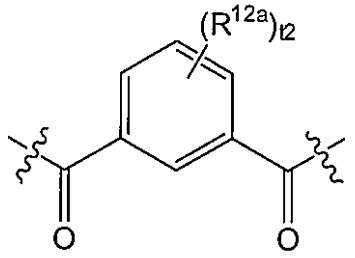
、ただし－（ＣＨ$_2$）$_{pNPL}$－およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、
ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ｍは１～約２０の整数である］。

【０４４３】

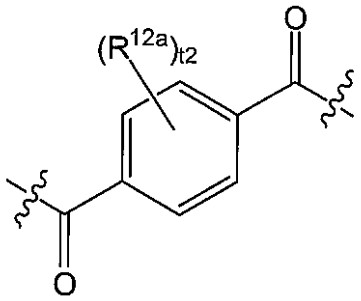
いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１、ＸＩＸ－２、またはＸＩＸ－３の部分である：

【０４４４】

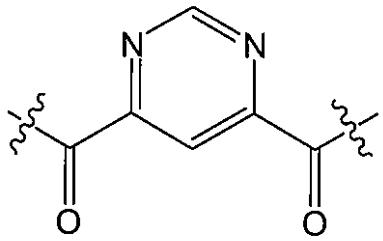
【化１３０】



XIX-1



XIX-2



XIX-3

【０４４５】

［式中、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、ｔ２は０、１、または２である］。

いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１またはＸＩＸ－２の部分であり、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－（ＣＨ$_2$）$_{ppL}$－Ｖ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{ppL}$－Ｖ、または－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_{ppL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。

【０４４６】

いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシである。いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してアルコキシである。いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれメトキシである。

【０４４７】

いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１またはＸＬＸ－２の部分であり、ｔ２は２である。

いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してアルコキシである。いくつかの

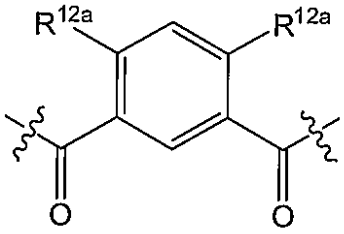
態様において、R^{12a}はそれぞれメトキシである。

【０４４８】

いくつかの態様において、－Ｙ－A_2－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１の部分であり、式ＸＩＸ－１の部分は式ＸＩＸ－１ａの部分である

【０４４９】

【化１３１】



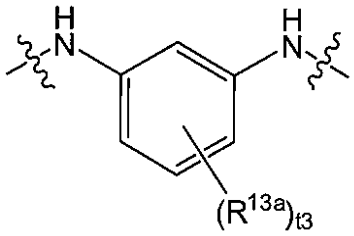
XIX-1a.

【０４５０】

いくつかの態様において、－Ｘ－A_1－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－Ｂの部分である：

【０４５１】

【化１３２】



XIX-B

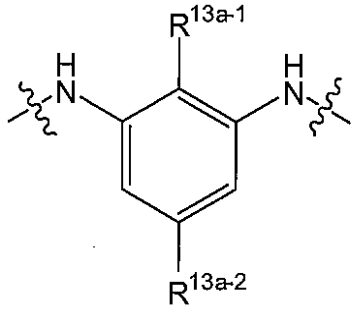
【０４５２】

［式中、R^{13a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、ｔ３は０、１、または２である］。

いくつかの態様において、－Ｘ－A_1－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－Ｃの部分である：

【０４５３】

【化１３３】



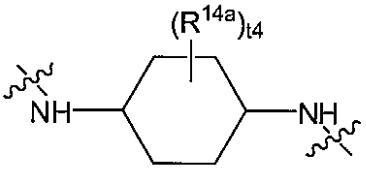
XIX-C

【０４５４】

［式中、R^{13a-1}およびR^{13a-2}はそれぞれ独立してＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基である］。

いくつかの態様において、R^{13a-1}およびR^{13a-2}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基である。いくつかの態様において、R^{13a-1}およびR^{13a-2}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、ハロアルキル、－Ｏ（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、または－Ｓ（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。いくつかの態様において、R^{13a-1}およびR^{13a-2}はそれぞれ独立してハロアルキルまたは－Ｓ（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。

【０４５５】
いくつかの態様において、－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して、式ＸＩＸ－Ｄの部分である：
【０４５６】
【化１３４】



XIX-D

【０４５７】
［式中、Ｒ^{14a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、ｔ４は０、１、または２である］。
いくつかの態様において、ｔ４は０である。
【０４５８】
いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１、ＸＩＸ－１ａ、ＸＩＸ－２、またはＸＩＸ－３の部分であり、－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－Ｂ、ＸＩＸ－Ｃ、またはＸＩＸ－Ｄの部分である。いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１またはＸＩＸ－１ａの部分であり、－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－ＢまたはＸＩＸ－Ｃの部分である。いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１ａの部分であり、－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－Ｃの部分である。いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１、ＸＩＸ－１ａ、ＸＩＸ－２、またはＸＩＸ－３の部分であり、－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－Ｄの部分である。いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－１ａの部分である。
【０４５９】
いくつかの態様において、化合物は式ＸＩＸａの化合物：

Ｒ^1－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－Ｒ^2　　ＸＩＸａ

またはその薬剤的に許容される塩である
［式中、
Ｘはそれぞれ独立してＮＲ^8、Ｏ、Ｓ、または－Ｎ（Ｒ^8）Ｎ（Ｒ^8）－であり、
Ｙはそれぞれ独立してＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、またはＯ＝Ｓ＝Ｏであり、
Ｒ^{1}はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、
Ａ$_1$およびＡ$_2$はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしＡ$_1$およびＡ$_2$はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、
Ｒ^{1}はＰＬ基またはＮＰＬ基であり、
Ｒ^{2}はＲ^{1}であり、
ＮＰＬはそれぞれ独立して－（ＮＲ^3’）$_{q1NPL}$－Ｕ^{NPL}－ＬＫ^{NPL}－（ＮＲ^3”）$_{q2NPL}$－Ｒ^4’であり、ただし
Ｒ^3、Ｒ^3’、およびＲ^3”はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、
Ｒ^{4}およびＲ^4’はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、
Ｕ^{NPL}は独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、ＮＲ^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝

Ｎ－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{3}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、
ＬＫ^{ＮＰＬ}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＮＰＬ}$－またはＣ$_{2－8}$アルケニレニルであり、ただし－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＮＰＬ}$－は１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、またはアルキルであり、
ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ＰＬはそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（ＮＲ^{5}’）$_{ｑ１ＰＬ}$－Ｕ^{ＰＬ}－ＬＫ^{ＰＬ}－（ＮＲ^{5}’）$_{ｑ２ＰＬ}$－Ｖであり、ただし
Ｒ^{5}、Ｒ^{5}’、およびＲ^{5}”はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、
Ｕ^{ＰＬ}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{5}、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{5}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{5}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ、－Ｒ^{5}Ｏ－、－Ｒ^{5}Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{5}－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、セミカルバゾン、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールは１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、
ＬＫ^{ＰＬ}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＰＬ}$－またはＣ$_{2－8}$アルケニレニルであり、ただし－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＮＰＬ}$－は１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、またはアルキルであり、
ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２である。

【０４６０】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ（ＯＲ^{4}）$_{2}$、Ｒ^{4}’、またはＯＲ^{4}’であり、Ｒ^{4}およびＲ^{4}’はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルである。

【０４６１】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立してＲ^{4}またはＯＲ^{4}’であり、Ｒ^{4}’はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはア

リールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルである。

【０４６２】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはアルコキシであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルである。いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。

【０４６３】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、セミカルバゾン、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールは１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４６４】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４６５】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞ

れ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４６６】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４６７】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^e、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４６８】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、３～８員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、または６～１０員置換アリールであり、ただし置換アリールは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ヒドロキシルアルキル、またはアミノアルキルであり、３～８員ヘテロシクロアルキルおよび５～１０員ヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４６９】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、３～８員ヘテロシクロアルキル、５～１０

員ヘテロアリール、または６～１０員置換アリールであり、ただし置換アリールは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ヒドロキシルアルキル、またはアミノアルキルである。

【０４７０】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、カルバモイル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、アゼパニル、アゾカニル、テトラゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、または置換フェニルであり、ただし置換フェニルは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨまたはアミノである。

【０４７１】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４７２】

いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－メチルピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはインドリルである。いくつかの態様において、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはインドリルである。

【０４７３】

いくつかの態様において、ＰＬはそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（ＮＲ^{5}’）$_{q1PL}$－Ｕ^{PL}－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－（ＮＲ^{5}’）$_{q2PL}$－Ｖである。

【０４７４】

いくつかの態様において、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれ０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシル

アミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４７５】

いくつかの態様において、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれ０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^c、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４７６】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ（OR^4）$_2$、$R^{4'}$、または$OR^{4'}$であり、R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれ０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。

【０４７７】

いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ独立してNR^8であり、Ｙはそれぞれ Ｃ＝Ｏであり、A_1およびA_2はそれぞれ独立してフェニルまたは６員ヘテロアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、ハロ、－Ｏ－アルキル、Ｏ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、R^1は－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖまたは－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_{pNPL}$－$R^{4'}$であり、R^2はR^1であり、$R^{4'}$はＨまたはアルキルであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールである。

【０４７８】

いくつかの態様において、ＸはそれぞれＮＨであり、Ｙはそれぞれ Ｃ＝Ｏであり、A_1はそれぞれ独立して１個または２個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、こ

ここで置換基はそれぞれ独立してハロアルキル、ハロ、－Ｏ－アルキル、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、Ａ$_2$はフェニルまたは６員ヘテロアリールであり、それぞれ１個または２個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立して－Ｏ－アルキルであり、Ｒ^{1}は－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、Ｒ^{2}はＲ^{1}であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールである。

【０４７９】

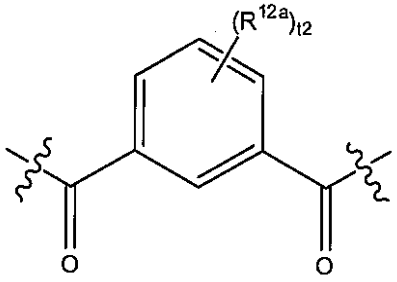
いくつかの態様において、ＸはそれぞれＮＨであり、ＹはそれぞれＣ＝Ｏであり、Ａ$_1$はそれぞれ独立して、１個または２個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してハロアルキル、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、Ａ$_2$はフェニルまたはピリミジニルであり、それぞれ１個または２個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立して－Ｏ－アルキルであり、Ｒ^{1}は－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、Ｒ^{2}はＲ^{1}であり、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、またはインドリルである。

【０４８０】

いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分は式ＸＩＸ－１、ＸＩＸ－２、またはＸＩＸ－３の部分である：

【０４８１】

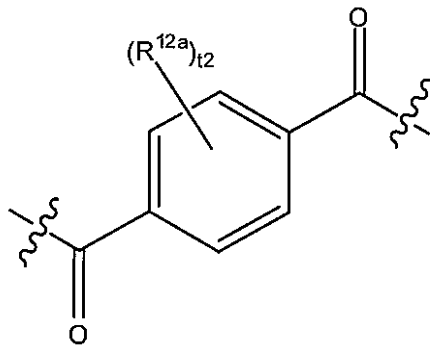
【化１３５】



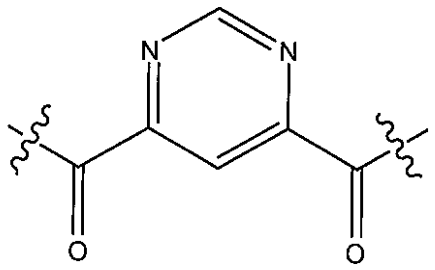
SI-1

【０４８２】

【化１３６】



SI-2



SI-3

【０４８３】

［式中、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、ｔ２は０、１、または２である］。

いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分は式ＸＩＸ－１またはＸＩＸ－２の部分であり、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、または－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。

【０４８４】

いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシである。いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してアルコキシである。いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれメトキシである。

【０４８５】

いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分は式ＸＩＸ－１またはＸＩＸ－２の部分であり、ｔ２は２である。

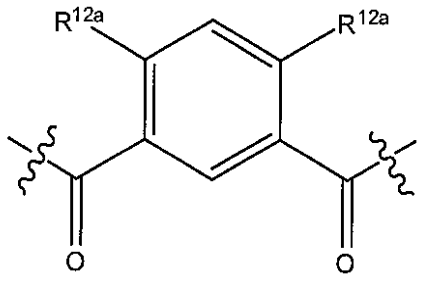
いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してアルコキシである。いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれメトキシである。

【０４８６】

いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分は式ＸＩＸ－１の部分であり、式ＸＩＸ－１の部分は式ＸＩＸ－１ａの部分である：

【０４８７】

【化１３７】



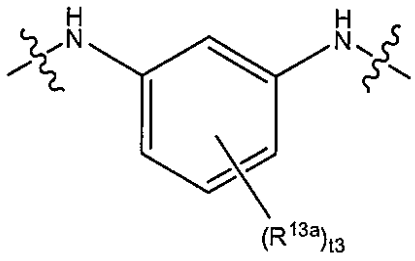
XIX-1a.

【０４８８】

いくつかの態様において、Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－Ｂの部分である：

【０４８９】

【化１３８】



XIX-B

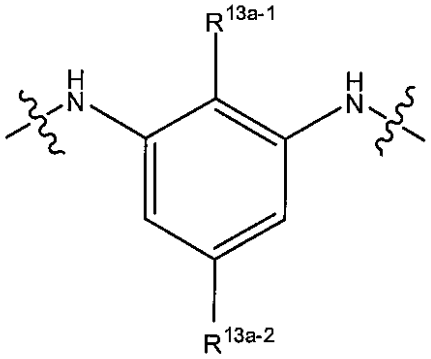
【０４９０】

［式中、Ｒ^{13a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、ｔ３は０、１、または２である］。

いくつかの態様において、－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して式ＸＩＸ－Ｃの部分である：

【０４９１】

【化１３９】



XIX-C

【０４９２】

［式中、Ｒ$^{13a-1}$およびＲ$^{13a-2}$はそれぞれ独立してＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基である］。

いくつかの態様において、Ｒ$^{13a-1}$およびＲ$^{13a-2}$はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基である。いくつかの態様において、Ｒ$^{13a-1}$およびＲ$^{13a-2}$はそれぞれ独立してハロ、アルキル、ハロアルキル、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖ、または－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。いくつかの態様において、Ｒ$^{13a-1}$およびＲ$^{13a-2}$はそれぞれ独立してハロアルキルまたは－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。

【０４９３】

いくつかの態様において、Ａ$_{2}$はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、Ａ$_{1}$はそれぞれ独立して、置換されていてもよいＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルであり、ただしＡ$_{1}$およびＡ$_{2}$はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、Ｒ^{1}は－Ｙ－Ａ$_{2}$－Ｙ－Ｒ^{2}であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基である。いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ－ＮＨであり、Ｙはそれぞれ－Ｃ（＝Ｏ）－である。いくつかの態様では、ｍは１または２である。

【０４９４】

いくつかの態様において、Ａ$_{2}$はそれぞれ独立して、置換されていてもよいフェニルで

あり、A_1はそれぞれ独立して、置換されていてもよいC_3－C_8シクロアルキルであり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、R^1は－Ｙ－A_2－Ｙ－R^2であり、R^2はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基である。いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ－ＮＨ－であり、Ｙはそれぞれ－Ｃ（＝Ｏ）－である。いくつかの態様では、ｍは１または２である。

【０４９５】

いくつかの態様において、A_1はそれぞれ独立してC_5－C_6シクロアルキルであり、A_2はそれぞれ独立して、１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよいフェニルであり、R^1は－Ｙ－A_2－Ｙ－R^2であり、R^2はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基である。いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ－ＮＨ－であり、Ｙはそれぞれ－Ｃ（＝Ｏ）－である。いくつかの態様では、ｍは１または２である。

【０４９６】

いくつかの態様において、ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ（OR^4）$_2$、R^4’、またはOR^4’であり、R^4およびR^4’はそれぞれ独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、Ｏ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ｐＰＬはそれぞれ０～５の整数であり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルである。いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ－ＮＨ－であり、Ｙはそれぞれ－Ｃ（＝Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、ｍは１または２である。

【０４９７】

いくつかの態様において、A_1はそれぞれC_6シクロアルキルであり、A_2はそれぞれ独立して、１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそれぞれ独立してハロアルキル、ハロ、－Ｏ－アルキル、Ｏ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖ、またはＳ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、R^1は－Ｙ－A_2－Ｙ－R^2であり、R^2はそれぞれ独立してＮＨ－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールである。いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ－ＮＨ－であり、Ｙはそれぞれ－Ｃ（＝Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、ｍは１または２である。

【０４９８】

いくつかの態様において、A_1はそれぞれC_6シクロアルキルであり、A_2はそれぞれ独立して、１個以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで置換基はそ

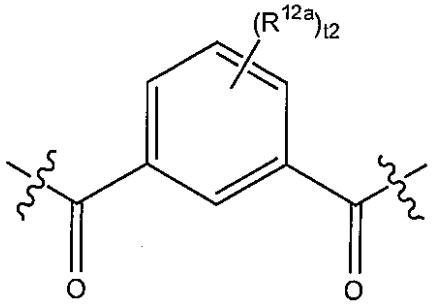
れぞれ独立してハロアルキル、－Ｏ－アルキル、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖ、またはＳ－（ＣＨ$_2$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖであり、Ｒ^{1}は－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－Ｒ^{2}であり、Ｒ^{2}はそれぞれ独立してＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖであり、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_ｐ$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、またはインドリルである。いくつかの態様において、Ｘはそれぞれ ＮＨであり、Ｙはそれぞれ Ｃ＝Ｏである。いくつかの実施形態では、ｍは１または２である。

【０４９９】

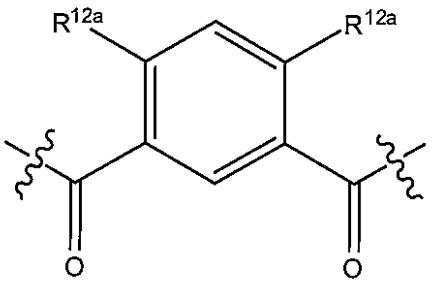
いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ式ＸＩＸ－１またはＸＩＸ－１ａの部分である：

【０５００】

【化１４０】



SI-1



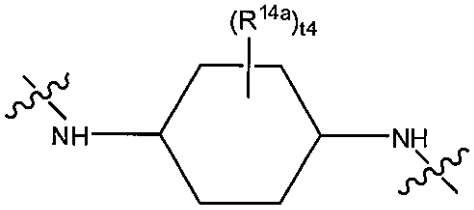
SI-1a

【０５０１】

［式中、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、ｔ２は０、１、または２であり、－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－部分はそれぞれ独立して、式ＸＩＸ－Ｄの部分であり：

【０５０２】

【化１４１】



XIX-D

【０５０３】

式中、Ｒ^{14a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基である］。いくつかの態様において、－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－部分はそれぞれ式ＸＩＸ－１ａの部分であり、－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－部分はそれぞれ式ＸＩＸ－Ｄの部分であり、ただしｔ４は０である。いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－（ＣＨ$_2$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖ、または－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。いくつかの態様において、Ｒ^{12a}はそれぞれ独立してアルコキシまたは－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖであり、ただしｐＰＬは１～５の整数である。いくつかの態様において、Ｒ^{1}は－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－Ｒ$_2$であり、Ｒ$_2$はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基である。いくつかの態様では、

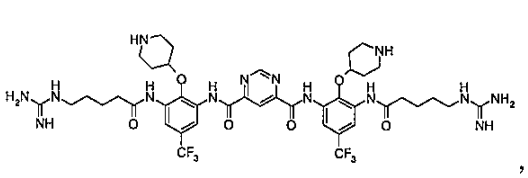
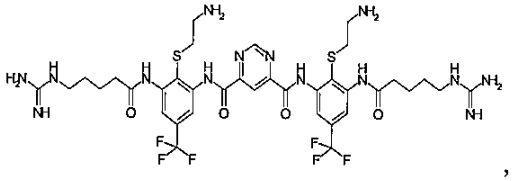
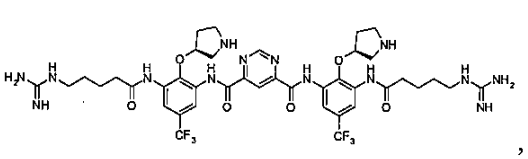
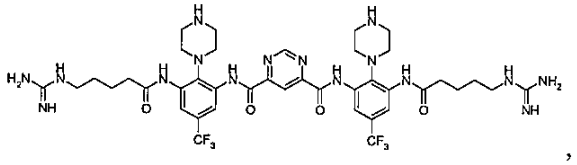
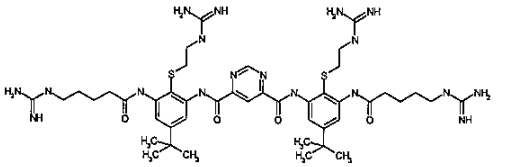
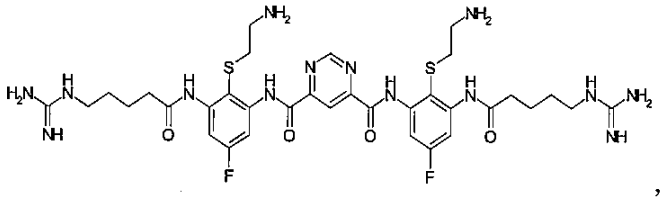
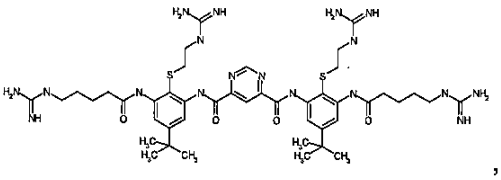
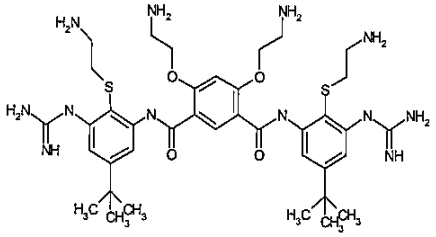
ｍは１、２、または３である。いくつかの態様では、ｍは１または２である。

【０５０４】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【０５０５】

【化１４２】


,

,

,

,

,

,

,または


【０５０６】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明において有用な式ＸＩＸもしくはＸｌＸａの化合物（重合体やオリゴマーなど）またはその薬剤的に許容される塩は、例えば米国特許出願公開第２００６－００４１０２３号、米国特許第７，１７３，１０２号、国際公開第２００４／０８２６４３号、国際公開第２００６／０９３８１３号、および米国特許出願公開第２０１０－００８１６６５号に記載の方法で製造することができる。いくつかの態様において、本発明において有用な式ＸＩＸもしくはＸＩＸａの化合物（重合体やオリゴマーなど）またはその薬剤的に許容される塩は、米国特許出願公開第２００６－００４１０２３号、米国特許第７，１７３，１０２号、国際公開第２００４／０８２６４３号、国際公開第２００６／０９３８１３号、および米国特許出願公開第２０１０－００８１６６５号に記載されているものから選択することができる。

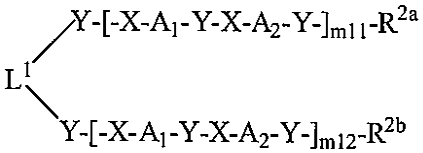
【０５０７】

いくつかの態様において、本発明の方法において有用な化合物は、米国特許出願公開第２００６－００４１０２３号、米国特許第７，１７３、１０２号、国際公開第２００５／１２３６６０号、国際公開第２００４／０８２６４３号、国際公開第２００６／０９３８１３号、および米国特許出願公開第２０１０－００８１６６５号に開始されている化合物（すなわち、属、亜属、および種）の１個以上から選択することができる。それらの特許文献はそれぞれ、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【０５０８】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎

の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸの化合物：
【０５０９】
【化１４３】



ＸＸ

【０５１０】
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
Ｘはそれぞれ独立してＮＲ^{8}であり、
Ｙはそれぞれ Ｃ＝Ｏであり、
Ｒ^{8}はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、
Ａ$_{2}$はそれぞれ、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、Ａ$_{1}$はそれぞれ－（ＣＨ$_{2}$）ｑ－であり、ここでｑは１～７であり、ただしＡ$_{1}$およびＡ$_{2}$はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、
Ｒ^{2}およびＲ$^{2\,a}$はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、ＮＰＬ基、または－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｙ－Ｒ^{11}であり、ただしＲ^{11}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、
Ｌ^{1}は１個以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-10}$アルキレンであり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、Ｖ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、
ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ（ＯＲ^{4}）$_{2}$または－（ＮＲ^{3}’）$_{q1NPL}$－Ｕ^{NPL}－ＬＫ^{NPL}－（ＮＲ^{3}”）$_{q2NPL}$－Ｒ^{4}’であり、ただし
Ｒ３、Ｒ３’、およびＲ３”はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、
Ｒ^{4}およびＲ^{4}’はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ただしアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、
Ｕ^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{3}、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{3}－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^{3}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{3}－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
ＬＫ^{NPL}はそれぞれ独立して－（ＣＨ$_{2}$）$_{pNPL}$－およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルであり、ただし－（ＣＨ$_{2}$）$_{pNPL}$およびＣ$_{2-8}$アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、
ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－（ＮＲ^{5}’）$_{q1PL}$－Ｕ^{PL}－ＬＫ^{PL}－（ＮＲ^{5}”）$_{q2PL}$－Ｖであり、ただし
Ｒ^{5}、Ｒ^{5}’、およびＲ^{5}”はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであ

り、
U^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはO、S、S（＝O）、S（＝O）$_2$、NR^5、－C（＝O）－、－C（＝O）－NR^5－、－C（＝O）－N＝N－NR^5－、－C（＝O）－NR^5－N＝N－、－N＝N－NR^5－、－C（＝N－N（R^5）$_2$）－、－C（＝NR^5）－、－C（＝O）O－、－C（＝O）S－、－C（＝S）－、－O－P（＝O）$_2$O－、－S－C＝N－、もしくは－C（＝O）－NR^5－O－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、
Vはそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－NH（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_p$NHC（＝NH）$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－C（＝O）NH（$CH_2$）$_p$NHC（＝O）$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－NHC（＝O）－アルキル、－N（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－C（＝O）OH、－C（＝O）OR^c、－C（＝O）NH－OH、－O－NH－C（＝NH）NH_2、－NH－S（＝O）$_2$OH、S（＝O）$_2$OH、NR^dR^e、セミカルバゾン、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしアリールおよびシクロアルキルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されており、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここでアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールの置換基はそれぞれ独立してニトロ、シアノ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－NH（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－N（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、－C（＝O）OH、－C（＝O）OR^c、－C（＝O）NH－OH、－O－NH－C（＝NH）NH_2、－NH－S（＝O）$_2$OH、S（＝O）$_2$OH、NR^dR^e、セミカルバゾン、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、
R^cはそれぞれ独立してC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してOH、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
R^dおよびR^eは独立してH、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ただしC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれOH、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、
あるいはR^dおよびR^eはそれらが結合しているN原子と一緒になって４員、５員、６員、７員、または８員のヘテロシクロアルキルを形成し、
LK^{PL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$－およびC_{2-8}アルケニレニルは１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、

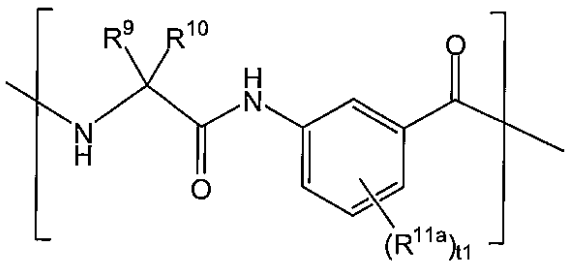
ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ｍ１１は１～約２０の整数であり、
ｍ１２は１～約２０の整数である］。

【０５１１】

いくつかの態様において、－［－Ｘ－Ａ$_1$－Ｙ－Ｘ－Ａ$_2$－Ｙ－］－部分はそれぞれ独立して

【０５１２】

【化１４４】



【０５１３】

の部分であり、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、Ｒ^{10}はそれぞれＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、Ｒ^{11a}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、ｔ１はそれぞれ独立して０、１、または２である。

【０５１４】

いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、Ｒ^{10}はそれぞれＨである。いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してアルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ｒ^{10}はそれぞれＨであり、Ｒ^{11a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ、または－Ｓ（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数である。

【０５１５】

いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してアルキル、－（ＣＨ$_2$）－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_3$－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_4$－Ｖ、または－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｖであり、Ｒ^{10}はそれぞれＨであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシル、アミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、アゼパニル、アゾカニル、テトラゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、または置換フェニルであり、ただし置換フェニルは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨまたはアミノであり、Ｒ^{11a}はそれぞれ独立してアルコキシである。

【０５１６】

いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_3$－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_4$－Ｖ、および－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｖであり、Ｒ^{10}はそれぞれＨであり、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはインドリルであり、Ｒ^{11a}はそれぞれ独立してアルコキシである。

【０５１７】

いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してＣＨ$_3$、－（ＣＨ$_2$）－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_3$－Ｖ、－（ＣＨ$_2$）$_4$－Ｖ、および－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｖで

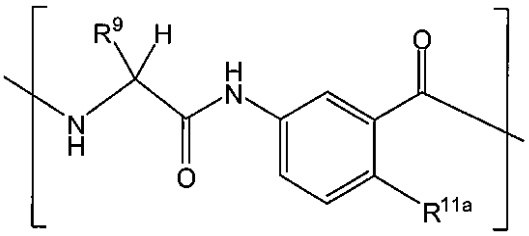
あり、R^{10}はそれぞれHであり、Vはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－NH（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、pは１～５である）、－N（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはインドリルであり、R^{11a}はそれぞれメトキシである。

【０５１８】

いくつかの態様において、－［－X－A_1－Y－X－A_2－Y－］－部分はそれぞれ独立して

【０５１９】

【化１４５】



【０５２０】

の部分である。

いくつかの態様において、R^2およびR^{2a}はそれぞれ独立してNH_2、アミジノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－NH（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、pは１～５である）、または－NH－（$CH_2$）$_{pPL}$－$V^{10}$であり、ただしVはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－NH（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、pは１～５である）、－N（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはカルバモイルであり、L^1は１個以上の置換基で置換されていてもよいC_{5-10}アルキレンであり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノアルキル、またはヒドロキシルアルキルである。

【０５２１】

いくつかの態様において、R^2およびR^{2a}はそれぞれNH_2であり、L^1は例えばC_{7-10}アルキレンまたはC_{7-9}アルキレンなどのC_{5-10}アルキレンである。

いくつかの態様において、ｍ１１は１～約１０の整数であり、ｍ１２は１～約１０の整数である。いくつかの態様において、ｍ１１は３～７の整数であり、ｍ１２は３～７の整数である。いくつかの態様において、ｍ１１は３～５の整数であり、ｍ１２は３～５の整数である。

【０５２２】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩの化合物：

R^1－［－X－A_1－Y－X－A_2－Y－］$_{m13}$－X－L^1－Y－［－X－A_1－Y－X－A_2－Y－］$_{m14}$－R^2　　ＸＸＩ

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

Ｘはそれぞれ独立してNR^8であり、

Ｙはそれぞれ$C=O$であり、

R^8はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、

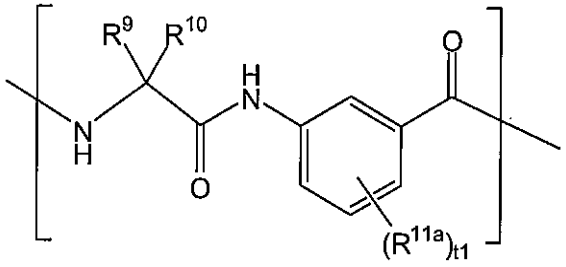
A_2はそれぞれ、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、A_1はそれぞれ－（CH_2）$_q$－であり、ここでｑは１～７であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ独立して１個以上のＰＬ基、１個以上のＮＰＬ基、または１個以上のＰＬ基と１個以上のＮＰＬ基の組合せで置換されていてもよく、

R^1は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は－X－A_1－Y－R^{11}であり、ただしR^{11}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいは

R^1およびR^2はそれぞれ独立して水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、あるいは

R^1およびR^2は一緒になって単結合となり、あるいは
R^1は－Ｙ－A_2－Ｘ－R^{12}であり、ただしR^{12}は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^2は水素、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、
L^1は１個以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-10}アルキレンであり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、Ｖ、または－$(CH_2)_{pPL}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、
Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ$(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_pNHC(=NH)NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_pNHC(=O)NH_2$（式中、ｐは１～５である）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－アルキル、－Ｎ$(CH_2CH_2NH_2)_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）OR^c、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、NR^dR^e、置換アリール基、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり、ただしヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ$(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ$(CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、ただし置換アリール基は１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ$(CH_2)_pNH_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ$(CH_2CH_2NH_2)_2$、アミジノ、グアニジノ、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルであり、
ＮＰＬ基はそれぞれ独立して－Ｂ$(OR^4)_2$または－$(NR^{3'})_{q1NPL}$－U^{NPL}－LK^{NPL}－$(NR^{3''})_{q2NPL}$－$R^{4'}$であり、ただし
R^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであり、
R^4および$R^{4'}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ただしアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、
U^{NPL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ$(R^3)_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
LK^{NPL}はそれぞれ独立して－$(CH_2)_{pNPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－$(CH_2)_{pNPL}$およびC_{2-8}アルケニレニルは１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、
ｐＮＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ＰＬ基はそれぞれ独立してハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、または－$(NR^{5'})_{q1PL}$－U^{PL}－LK^{PL}－$(NR^{5''})_{q2PL}$－Ｖであり、ただし
R^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$はそれぞれ独立して水素、アルキル、またはアルコキシであ

り、
U^{PL}はそれぞれ独立して何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－であり、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向のどちらかをとることができ、
R^cはそれぞれ独立してC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、それぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨ、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
R^dおよびR^eは独立してＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ただしC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれＯＨ、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、
あるいはR^dおよびR^eはそれらが結合しているＮ原子と一緒になって４員、５員、６員、７員、または８員のヘテロシクロアルキルを形成し、
LK^{PL}はそれぞれ独立して－（CH_2）$_{pPL}$－またはC_{2-8}アルケニレニルであり、ただし－（CH_2）$_{pNPL}$－およびC_{2-8}アルケニレニルはそれぞれ１個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基はそれぞれ独立してアミノ、ヒドロキシル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、またはアルキルであり、
ｐＰＬはそれぞれ独立して０～８の整数であり、
ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬはそれぞれ独立して０、１、または２であり、
ｍ１３は１～約１０の整数であり、
ｍ１４は１～約１０の整数である］。
【０５２３】
いくつかの態様において、－［－Ｘ－A_1－Ｙ－Ｘ－A_2－Ｙ－］－部分はそれぞれ独立して
【０５２４】
【化１４６】



【０５２５】
の部分であり、R^9はそれぞれ独立してＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^{10}はそれぞれ独立してＨ、ＰＬ基、またはＮＰＬ基であり、R^{11a}はそれぞれ独立してＰＬ基

またはＮＰＬ基であり、ｔ１はそれぞれ独立して０、１、または２である。

【０５２６】

いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してＰＬ基またはＮＰＬ基であり、Ｒ^{10}はそれぞれＨである。いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してアルキルまたは（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖ、ここでｐＰＬは１～５の整数であり、Ｒ^{10}はそれぞれＨであり、Ｒ^{11a}はそれぞれ独立してハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖ、または－Ｓ（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖであり、ここでｐＰＬは１～５の整数である。

【０５２７】

いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－Ｖ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$－Ｖであり、Ｒ^{10}はそれぞれＨであり、Ｖはそれぞれ独立してヒドロキシル、アミノ、ヘテロアリールアミノ、ウレイド、グアニジノ、カルバモイル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｏ－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、アゼパニル、アゾカニル、テトラゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、または置換フェニルであり、ただし置換フェニルは１個以上の置換基で置換されており、ここで置換基はそれぞれ独立してＯＨまたはアミノであり、Ｒ^{11a}はそれぞれ独立してアルコキシである。

【０５２８】

いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－Ｖ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$－Ｖであり、Ｒ^{10}はそれぞれＨであり、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはインドリルであり、Ｒ^{11a}はそれぞれ独立してアルコキシである。

【０５２９】

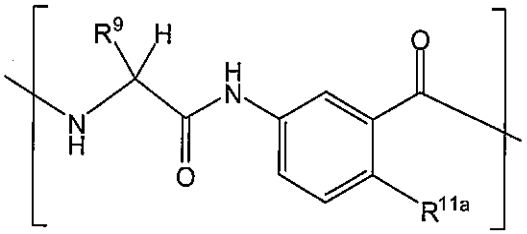
いくつかの態様において、Ｒ^{9}はそれぞれ独立してＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－Ｖ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－Ｖ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$－Ｖであり、Ｒ^{10}はそれぞれＨであり、Ｖはそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ$_{2}$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）$_{2}$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはインドリルであり、Ｒ^{11a}はそれぞれメトキシである。

【０５３０】

いくつかの態様において、－［－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｙ－Ｘ－Ａ$_{2}$－Ｙ－］－部分はそれぞれ独立して

【０５３１】

【化１４７】



【０５３２】

の部分である。

いくつかの態様において、－Ｘ－Ｌ^{1}－Ｙ－部分は－ＮＨ－Ｌ^{1}－Ｃ（＝Ｏ）－の部分であり、Ｒ^{1}はＨまたはアルキルであり、Ｒ^{2}はＮＨ$_{2}$、アミジノ、アルキルアミノ、ジ

アルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、または－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ^{10}であり、ただしＶ^{10}はアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはカルバモイルであり、Ｌ^{1}は１個以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-3}$アルキレンであり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、Ｖ^{11}、または－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ^{11}であり、ただしｐＰＬは１～５の整数であり、Ｖ^{11}はそれぞれ独立してアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはカルバモイルである。

【０５３３】

いくつかの態様において、－Ｘ－Ｌ^1－Ｙ－部分は－ＮＨ－Ｌ^1－Ｃ（＝Ｏ）－の部分であり、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}はＮＨ$_2$であり、Ｌ^{1}は１個以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_1$アルキレンであり、ここで置換基はそれぞれ独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、Ｖ^{11}、または－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－Ｖ^{11}であり、ただしｐＰＬは１～５の整数であり、Ｖ^{11}はアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～５である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、グアニジノ、アミジノ、ウレイド、またはカルバモイルである。

【０５３４】

いくつかの態様において、ｍ１３は１～約５の整数であり、ｍ１４は１～約５の整数である。いくつかの態様において、ｍ１３は１～３の整数であり、ｍ１２は１～３の整数である。いくつかの態様において、ｍ１３とｍ１４の合計は３から５の整数である。いくつかの態様において、ｍ１３とｍ１４の合計は４である。

【０５３５】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩＩの化合物：

Ｒ^1－［－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－Ｚ－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－Ｚ］$_m$－Ｒ^2　　ＸＸＩＩ

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

ＸはＮＲ^8、－ＮＲ^{8}ＮＲ^8－、Ｃ＝Ｏ、またはＯであり、

ＹはＮＲ^8、－ＮＲ^{8}ＮＲ^8－、Ｃ＝Ｏ、Ｓ、またはＯであり、

Ｒ^{8}は水素またはアルキルであり、

ＺはＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｏ＝Ｓ＝Ｏ、－ＮＲ^{8}ＮＲ^8－、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）－であり、

Ａ$_1$およびＡ$_2$は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしＡ$_1$およびＡ$_2$は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、

Ｒ^{1}は

（ｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、Ｒ^{2}は－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－Ｒ^{1}であり、ただしＡ$_1$は上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

（ｉｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、Ｒ^{2}は－Ｘ－Ａ$_1$－Ｘ－Ｚ－Ｙ－Ａ$_2$－Ｙ－Ｒ^{1}であり、ただしＡおよびＡ$_2$は上記に定義する通りであり、それぞれ１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

（ｉｉｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、Ｒ^{2}は－Ｘ－Ａ’－Ｘ－Ｒ^{1}であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、１個以上の極性

（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは
（ｉｖ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^2は－Ｘ－A_1－Ｘ－Ｚ－Ｙ－Ａ’－Ｙ－R^1であり、ただしA_1は上記に定義する通りであり、Ａ’はアリールまたはヘテロアリールであり、A_1およびＡ’はそれぞれ１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは
（ｖ）－Ｚ－Ｙ－Ａ’であり、R^2は水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは
（ｖｉ）－Ｚ－Ｙ－Ａ’であり、R^2は－Ｘ－Ａ”であり、ただしＡ’およびＡ”は独立してアリールまたはヘテロアリールであり、Ａ’およびＡ”はそれぞれ１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは
（ｖｉｉ）R^1およびR^2は独立して極性基（ＰＬ）または非極性基（ＮＰＬ）であり、あるいは
（ｖｉｉｉ）R^1とR^2は一緒になって単結合を形成し、
ＮＰＬは－Ｂ（OR^4）$_2$および－（NR^3’）$_{q1NPL}$－U^{NPL}－（CH_2）$_{pNPL}$－（NR^3”）$_{q2NPL}$－R^4’から独立して選択される非極性基であり、ただしR^3、R^3’、およびR^3”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、
R^4およびR^4’は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、
U^{NPL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ、－R^3Ｏ－、－R^3Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
－（CH_2）$_{pNPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＮＰＬは０～８であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して、０、１、または２であり、
ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（NR^5’）$_{q1PL}$－U^{PL}－（CH_2）$_{pPL}$－（NR^5’）$_{q2PL}$－Ｖから選択される極性基であり、ただし
R^5、R^5’、およびR^5”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、
U^{PL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－R^5Ｏ－、－R^5Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、

ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個以上で置換されていてもよく、
－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＰＬは０～８であり、
ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０、１、または２であり、
ｍは１～約２０である］。

【０５３６】

いくつかの実施態様では、化合物は、式ＸＸＩＩａ、式ＸＸＩＩｂ、または式ＸＸＩＩｃの化合物である：

$R^1-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-R^2$　　ＸＸＩＩａ

$R^1-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z-X-A_1-X-R^2$　　ＸＸＩＩｂ

$R^1-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-Z-X-A_1-X-Z-Y-A_2-Y-R^2$　　ＸＸＩＩｃ

［式中、ＸはＮＲ^8、－ＮＲ^{8}ＮＲ^8－、Ｃ＝Ｏ、またはＯであり、ＹはＮＲ^8、－ＮＲ^{8}ＮＲ^8－、Ｃ＝Ｏ、Ｓ、またはＯであり、Ｒ^{8}は水素またはアルキルであり、ＺはＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｏ＝Ｓ＝Ｏ、－ＮＲ^{8}ＮＲ^8－、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ａ$_1$およびＡ$_2$は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただしＡ$_1$およびＡ$_2$は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、Ｒ^{1}は水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、Ｒ^{2}はＲ^{1}であり、ＮＰＬは非極性基－（ＮＲ^3’）$_{q1NPL}$－Ｕ^{NPL}－（ＣＨ$_2$）$_{pNPL}$－（ＮＲ^3”）$_{q2NPL}$－Ｒ^4’であり、ただしＲ^3、Ｒ^3’、およびＲ^3”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、Ｒ^{4}およびＲ^4’は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、Ｕ^{NPL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、ＮＲ^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^3）$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｒ^{3}Ｏ－、－Ｒ^{3}Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^3－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、－（ＣＨ$_2$）$_{pNPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、ｐＮＰＬは０～８であり、ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して０、１、または２であり、ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（ＮＲ^5’）$_{q1PL}$－Ｕ^{PL}－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－（ＮＲ^5’）$_{q2PL}$－Ｖから選択される極性基であり、ここでＲ^5、Ｒ^5’、およびＲ^5”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、Ｕ^{PL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、ＮＲ^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（Ｒ^5）$_2$）－、－Ｃ（＝ＮＲ^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｒ^{5}Ｏ－、－Ｒ^{5}Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^5－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、

ヘテロ環、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨ$_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個以上で置換されていてもよく、－（ＣＨ$_2$）$_{pPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、ｐＰＬは０～８であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０、１、または２である］。

【０５３７】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩＩＩの化合物：

$$R^1-[-A_1-W-A_2-W-]_m-R^2 \qquad XXIII$$

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

A_1およびA_2は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただし

（ｉ）A_1およびA_2は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

（ｉｉ）A_1またはA_2の一方は上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、A_1またはA_2の他方は－Ｃ≡Ｃ（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ≡Ｃ－基であり（式中、ｐは０から８である）、－（ＣＨ$_2$）$_p$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基またはヒドロキシル基で置換されていてもよく、

Ｗは、何もないか、または、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、もしくは－Ｃ≡Ｃ－を表し、

R^1は

（ｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^2は$-A_1-R^1$であり、ただしA_1は上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

（ｉｉ）水素、極性基（ＰＬ）、または非極性基（ＮＰＬ）であり、R^2は$-A_1-W-A_2-R^1$であり、ただしA_1およびA_2はそれぞれ上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

（ｉｉｉ）Ａ’－Ｗ－であり、R^2は$-A_1-W-A'$であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのどちらも１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

（ｉｖ）Ａ’－Ｗ－であり、R^2はＡ’であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのどちらも１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは

（ｉｖ）R^1およびR^2は一緒になって単結合を形成し、

ＮＰＬは－Ｂ（ＯＲ^4）$_2$または$-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$から独立して選択される非極性基であり、ただし

R^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、

R^4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、

U^{NPL}は何もないまたはO、S、S（＝O）、S（＝O）$_2$、NR^3、－（C＝O）－、－（C＝O）－N＝N－NR^3－、－（C＝O）－NR^3－N＝N－、－N＝N－NR^3－、－C（＝N－N（R^3）$_2$）－、－C（＝NR^3）－、－C（＝O）O－、－C（＝O）S－、－C（＝S）－、－O－P（＝O）$_2$O－、－R^3O－、－R^3S－、－S－C＝N－、および－（C＝O）－NR^3－O－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
－（CH_2）$_{pNPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアルキル基、アミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＮＰＬは０～８であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して０から２であり、
ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－（CH_2）$_{pPL}$－（$NR^{5'}$）$_{q2PL}$－Ｖから選択される極性基であり、ただし
R^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、
U^{PL}は何もないまたはO、S、S（＝O）、S（＝O）$_2$、NR^5、－（C＝O）－、－（C＝O）－N＝N－NR^5－、－（C＝O）－NR^5－N＝N－、－N＝N－NR^5－、－C（＝N－N（R^5）$_2$）－、－C（＝NR^5）－、－C（＝O）O－、－C（＝O）S－、－C（＝S）－、－O－P（＝O）$_2$O－、－R^5O－、－R^5S－、－S－C＝N－、および－（C＝O）－NR^5－O－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－NH（CH_2）$_pNH_2$、－N（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、－NH（CH_2）$_pNH_2$、－N（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個以上で置換されていてもよく、
－（CH_2）$_{pPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＰＬは０～８であり、
ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０～２であり、
ｍは１～約２５である］。

【０５３８】

いくつかの態様において、式ＸＸＩＩＩの化合物は、式ＸＸＩＩＩａの化合物である：

R^1－A_1－W－A_2－W－A_1－R^2　　ＸＸＩＩＩａ

［式中、
A_1およびA_2は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、ただし
（ｉ）A_1およびA_2は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、あるいは
（ｉｉ）A_1またはA_2の一方は上記に定義する通りであり、１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、A_1またはA_2の他方は－C≡C（CH_2）$_p$C≡C－基であり（式中、ｐは０から８である）、－（CH_2）$_p$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基またはヒドロキシル基で置換されていてもよく、
Ｗは－C≡C－であり、
R^1は水素、極性基（ＰＬ）、非極性基（ＮＰＬ）、または－Ｗ－Ａ’であり、ただしＡ’はアリールまたはヘテロアリールであり、それらはどちらも１個以上の極性（ＰＬ）基

、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、
R^2はR^1であり、
ＮＰＬは非極性基－（$NR^{3'}$）$_{q1NPL}$－U^{NPL}－（CH_2）$_{pNPL}$－（$NR^{3''}$）$_{q2NPL}$－R^4であり、
R^3、$R^{3'}$、および$R^{3''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、
R^4は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、
U^{NPL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－（Ｃ＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－R^3－Ｏ－、－R^3－Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－（Ｃ＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
アルキレン鎖－（CH_2）$_{pNPL}$－は１個以上のアルキル基、アミノ基、もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＮＰＬは０～８であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して０～２であり、
ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－（CH_2）$_{pPL}$－（$NR^{5'}$）$_{q2PL}$－Ｖから選択される極性基であり、ただし
R^5、$R^{5'}$、および$R^{5''}$は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、
U^{PL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、－（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－（Ｃ＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－R^5Ｏ－、－R^5Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－（Ｃ＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個以上で置換されていてもよく、
アルキレン鎖－（CH_2）$_{pPL}$－は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＰＬは０～８であり、
ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０～２である］。

【０５３９】

いくつかの態様において、A_1およびA_2は独立して、置換されていてもよいｍ－フェニレンであり、ただしA_1は２個の極性（ＰＬ）基で置換されていてもよく、A_2は非置換であり、R^1は極性基であり、ＰＬは独立してハロまたは－（$NR^{5'}$）$_{q1PL}$－U^{PL}－（CH_2）$_{pPL}$－（$NR^{5'}$）$_{q2PL}$－Ｖであり、ただしU^{PL}は何もないまたはＯ、Ｓ、NR^5、および－Ｃ（＝Ｏ）－から選択され、Ｖはアミノ、アミジノ、およびグアニジノから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、

グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、および低級アシルアミノの１個以上で置換されていてもよく、ｐＰＬは０～８であり、ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは０である。

【０５４０】

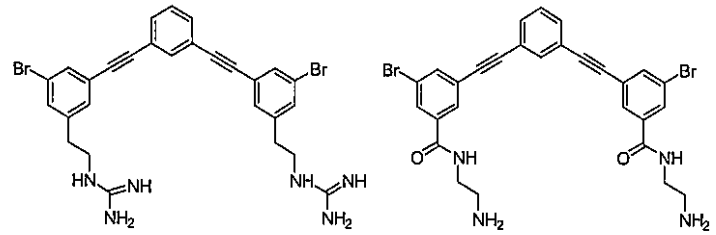
いくつかの態様において、Ｒ^{1}はハロであり、ＰＬは－Ｕ^{ＰＬ}－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖであり、ただしＵ^{ＰＬ}は何もなく、Ｖはアミノ、アミジノ、およびグアニジノから選択され、それらはいずれもアミノおよびハロの１個以上で置換されていてもよく、ｐＰＬは０～６である。

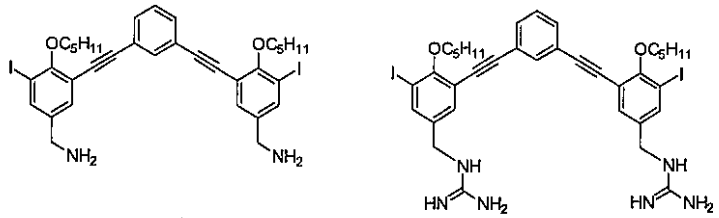
【０５４１】

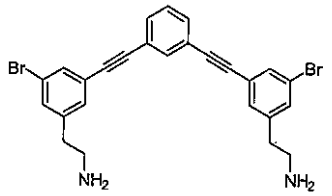
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【０５４２】

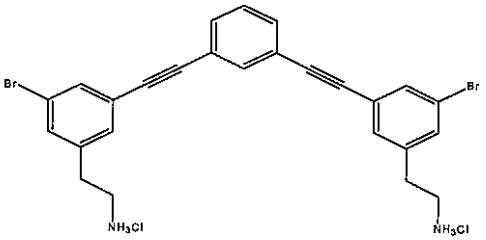
【化１４８】







,または



【０５４３】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＩＶの化合物：

Ｒ^{1}－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｘ－Ｙ－Ａ$_{2}$－Ｙ－Ｘ－Ａ$_{1}$－Ｘ－Ｒ^{2}　　ＸＸＩＶ

またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する

［式中、

ＸはＮＲ^{8}、Ｏ、Ｓ、または－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、

ＹはＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、またはＯ＝Ｓ＝Ｏであり、

Ｒ^{8}は水素またはアルキルであり、

Ａ$_{1}$およびＡ$_{2}$は独立して、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよ

いヘテロアリーレンであり、A_1およびA_2は独立して１個以上の極性（ＰＬ）基、１個以上の非極性（ＮＰＬ）基、または１個以上の極性（ＰＬ）基と１個以上の非極性（ＮＰＬ）基の組合せで置換されていてもよく、
R^1は極性基（ＰＬ）または非極性基（ＮＰＬ）であり、
R^2はR^1であり、
ＮＰＬは－Ｂ（OR^4）$_2$および－（NR^3’）$_{q1NPL}$－U^{NPL}－（CH_2）$_{pNPL}$－（NR^3”）$_{q2NPL}$－R^4’から独立して選択される非極性基であり、ただし
R^3、R^3’、およびR^3”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、
R^4およびR^4’は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、それらはいずれも１個以上のアルキル基またはハロ基で置換されていてもよく、
U^{NPL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^3、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^3－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^3）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^3）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－R^3Ｏ－、－R^3Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－NR^3－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
－（CH_2）$_{pNPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＮＰＬは０～８であり、
ｑ１ＮＰＬおよびｑ２ＮＰＬは独立して、０、１、または２であり、
ＰＬはハロ、ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ポリオキシエチレン、および－（NR^5’）$_{q1PL}$－U^{PL}－（CH_2）$_{pPL}$－（NR^5’）$_{q2PL}$－Ｖから選択される極性基であり、ただし
R^5、R^5’、およびR^5”は独立して水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、
U^{PL}は何もないまたはＯ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、NR^5、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－NR^5－、－Ｃ（＝Ｎ－Ｎ（R^5）$_2$）－、－Ｃ（＝NR^5）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－R^5Ｏ－、－R^5Ｓ－、－Ｓ－Ｃ＝Ｎ－、および－Ｃ（＝Ｏ）－NR^5－Ｏ－から選択され、ただし化学的に非等価な２つの末端を有する基は２つの可能な配向をとることができ、
Ｖはニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、ジアザミノ、アミジノ、グアニジノ、グアニル、セミカルバゾン、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、それらはいずれもアミノ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、－ＮＨ（CH_2）$_p$$NH_2$（式中、ｐは１～４である）、－Ｎ（$CH_2CH_2NH_2$）$_2$、アミジノ、グアニジノ、グアニル、アミノスルホニル、アミノアルコキシ、アミノアルキルチオ、低級アシルアミノ、またはベンジルオキシカルボニルの１個以上で置換されていてもよく、
－（CH_2）$_{pPL}$－アルキレン鎖は１個以上のアミノ基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよく、または不飽和であり、
ｐＰＬは０～８であり、
ｑ１ＰＬおよびｑ２ＰＬは独立して０、１、または２である。］

いくつかの態様において、A_1は１個の（ＰＬ）基および１個の非極性（ＮＰＬ）基で置換されているｍ－フェニレンであり、A_2は非置換ｍ－ピリミジニレンまたは１個もしくは２個の極性（ＰＬ）基で置換されているｍ－ピリミジニレンであり、ＮＰＬはR^4’であり、ただしR^4’は１個以上のハロ基で置換されていてもよい（C_1－C_6）アルキルであり、ＰＬは－U^{PL}－（CH_2）$_{pPL}$－Ｖであり、ただしU^{PL}はＯまたはＳで

あり、Ｖはアミノ、アミジノ、およびグアニジノから選択され、ｐＰＬは０～６である。

【０５４４】

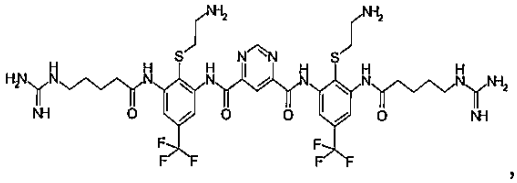
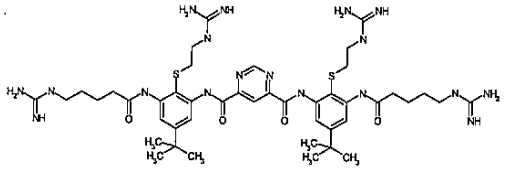
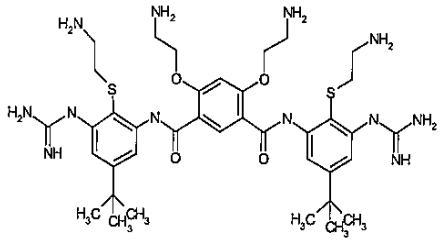
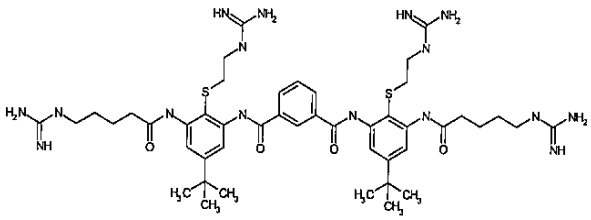
いくつかの態様において、$Ａ_{1}$は１個の（ＰＬ）基および１個の非極性（ＮＰＬ）基で置換されているｍ－フェニレンであり、$Ａ_{2}$は非置換ｍ－フェニレンまたは１個もしくは２個の極性（ＰＬ）基で置換されているｍ－フェニレンであり、ＮＰＬは$Ｒ^{4}$’であり、ただし$Ｒ^{4}$’は１個以上のハロ基で置換されていてもよい（$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$）アルキルであり、ＰＬは－$Ｕ^{ＰＬ}$－（$ＣＨ_{2}$）$_{ｐＰＬ}$－Ｖであり、ただし$Ｕ^{ＰＬ}$はＯまたはＳであり、Ｖはアミノ、アミジノ、およびグアニジノから選択され、ｐＰＬは０～６である。

【０５４５】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【０５４６】

【化１４９】


,

,

または


【０５４７】

から選択された化合物またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、本明細書に記載される化合物のいずれかまたはその任意の組合せを含む組成物を開示する。重合体は通常、分子量が多分散であり、ワンポット合成手順で最もよく調製される、モノマーサブユニットから構築された合成化合物と定義される。本明細書では、「重合体」という用語は複数の繰返し単位またはモノマーを含む高分子を指す。この用語は、単一のタイプのモノマーから形成された単独重合体、および異なる２種以上のモノマーから形成された共重合体を包含する。共重合体では、モノマーはランダムに分布（ランダム共重合体）、交互に分布（交互共重合体）、またはブロック単位で分布（ブロック共重合体）していることがある。本発明の重合体は、約２個のモノマー単位～約５００個のモノマー単位を有し、平均分子量が約３００ダルトン～約１，０００，０００ダルトン、または約４００ダルトン～約１２０，０００ダルトンに及ぶ単独重合体または交互共重合体である。好ましい重合体は、約５個～約１００個のモノマー単位を有し、平均分子量が約１，０００ダルトン～約２５，０００ダルトンに及ぶ重合体である。

【０５４８】

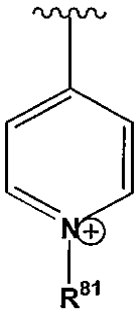
本明細書では、「オリゴマー」という用語は、所定の配列および分子量をもつ均質な重合体を指す。固相有機化学の近代的方法によって、５，０００ダルトンに近づく分子量をもつホモ分散性の配列特異的オリゴマーの合成が可能になった。オリゴマーは重合体とは対照的に、所定の配列および分子量を有し、通常固相法または逐次溶液化学反応によって合成され、均質にまで精製される。本発明のオリゴマーは、約２個のモノマー単位～約２５個のモノマー単位を有し、分子量が約３００ダルトン～約６，０００ダルトンに及ぶオリゴマーである。好適なオリゴマーは、約２個のモノマー単位～約１０個のモノマー単位を有し、分子量が約３００ダルトン～約２，５００ダルトンに及ぶオリゴマーである。

【０５４９】
本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の式ＸＸＶの化合物：

$$A-(B)_{n1}-(D)_{m1}-H \qquad XXV$$

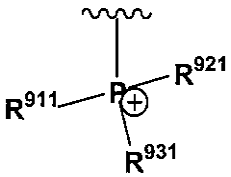
またはその薬剤的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する
［式中、
Ａは連鎖移動剤の残基であり、
Ｂは－［ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｒ^{11}）（Ｂ$_{11}$）］－であり、ただしＢ$_{11}$は－Ｘ$_{11}$－Ｙ$_{11}$－Ｚ$_{11}$であり、ここで
Ｘ$_{11}$はカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－）もしくは置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレンであり、または、Ｘ$_{11}$は何もなく、
Ｙ$_{11}$はＯ、ＮＨ、もしくは置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレンであり、または、Ｙ$_{11}$は何もなく、
Ｚ$_{11}$は－Ｚ$_{11A}$－Ｚ$_{11B}$であり、ただしＺ$_{11A}$はアルキレン、アリーレン、もしくはヘテロアリーレンであり、それらはいずれも置換されていてもよく、またはＺ$_{11A}$は何もなく、Ｚ$_{11B}$は－グアニジノ、－アミジノ、－Ｎ（Ｒ^3）（Ｒ^4）、または－Ｎ$^+$（Ｒ^3）（Ｒ^4）（Ｒ^5）であり、ただしＲ^3、Ｒ^4、およびＲ^{5}は独立して水素、アルキル、アミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、もしくはアラルキルであり、あるいは
Ｚ$_{11}$はピリジニウム

【０５５０】
【化１５０】



【０５５１】
またはホスホニウム

【０５５２】
【化１５１】



【０５５３】
であり、ただしＲ^{81}、Ｒ^{911}、Ｒ^{921}、およびＲ^{931}は独立して水素またはアルキルであり、
Ｒ^{11}は水素またはＣ$_{1-4}$アルキルであり、
Ｄは－［ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｒ^{21}）（Ｄ$_{21}$）］－であり、ただしＤ$_{21}$は－Ｘ$_{21}$－Ｙ$_{21}$－Ｚ$_{21}$であり、ここで
Ｘ$_{21}$はカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－）もしくは置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレンであり、または、Ｘ$_{21}$は何もなく、
Ｙ$_{21}$はＯ、ＮＨ、もしくは置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキレンであり、または、Ｙ$_{21}$は何もなく、
Ｚ$_{21}$はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アリール、またはアラルキルであり、

それらはいずれも置換されていてもよく、
R^{21}は水素またはC_{1-4}アルキルであり、
Dのモル分率m_1は約０．１～約０．９であり、
Bのモル分率n_1は$1-m_1$であり、
化合物はBとDのランダム共重合体であり、
共重合体の重合度は約５～約５０である］。

【０５５４】

いくつかの態様において、AはC_{1-4}アルコキシカルボニル（C_{1-4}）アルキルチオであり、X_{11}およびX_{21}はカルボニルであり、Y_{11}およびY_{21}はOであり、Z_{11}は$-Z_{11A}-Z_{11B}$であり、ただしZ_{11A}はC_{1-4}アルキルまたはアリールで置換されていてもよいC_{1-6}アルキレンであり、Z_{11B}は$-N(R^{31})(R^{41})$または$-N^{+}(R^{31})(R^{41})(R^{51})$であり、ただし$R^{31}$、$R^{41}$、および$R^{51}$は独立して水素または$C_{1-4}$アルキルであり、$Z_{21}$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アリール、または$C_{1-6}$アリール（$C_{1-4}$）アルキルであり、$R^{11}$および$R^{21}$は独立して水素またはメチルであり、$m_1$は約０．３５～約０．６０であり、共重合体の重合度は約５～約１０である。

【０５５５】

いくつかの態様において、共重合体の分子量は約２，０００ダルトン～約１５，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約２，０００ダルトン～約３，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約３，０００ダルトン～約４，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約４，０００ダルトン～約５，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約５，０００ダルトン～約６，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約６，０００ダルトン～約７，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約７，０００ダルトン～約８，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約８，０００ダルトン～約９，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約９，０００ダルトン～約１０，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約１０，０００ダルトン～約１１，０００ダルトンである。いくつかの態様において、共重合体の分子量は約１１，０００ダルトン～約１２，０００ダルトンである。

【０５５６】

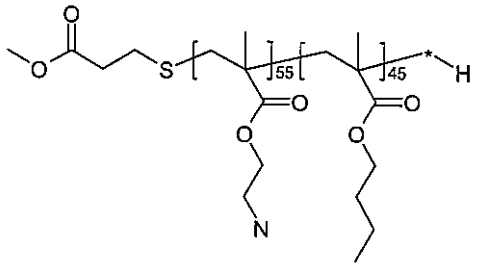
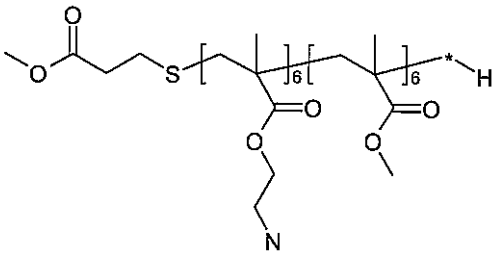
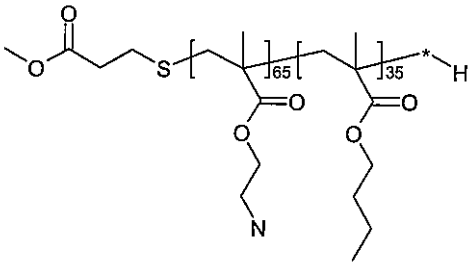
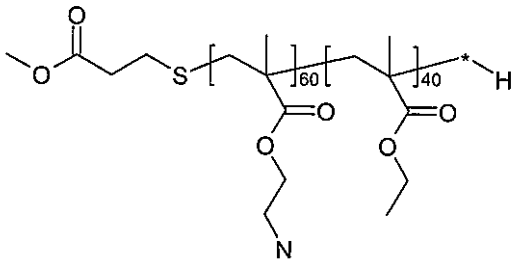
いくつかの態様において、共重合体はポリメタクリラートである。いくつかの態様において、BとDの一方はアミノ－エチルメタクリラートであり、BとDの他方はブチル－メタクリラート、エチル－メタクリラート、またはメチル－メタクリラートである。

【０５５７】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の

【０５５８】

【化１５２】


,

,


，及び
.

【０５５９】

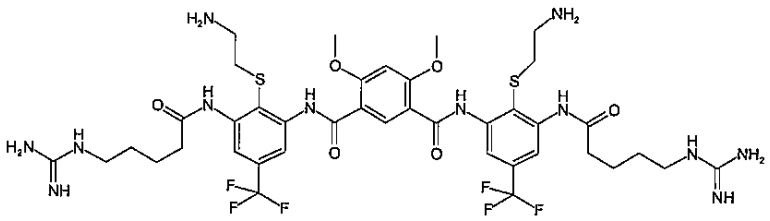
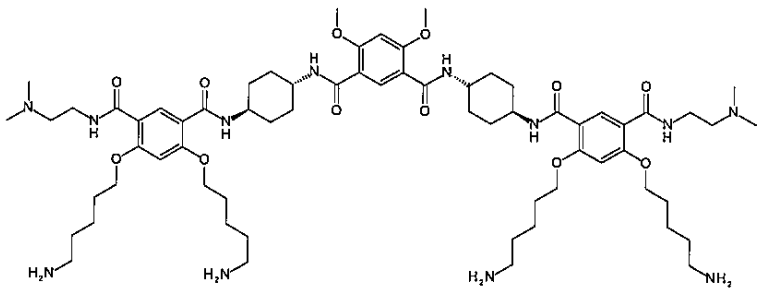
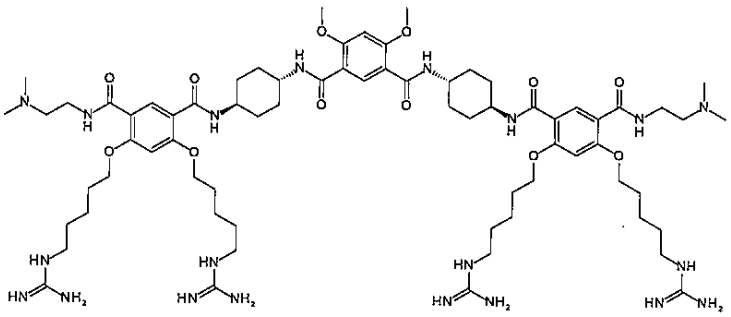
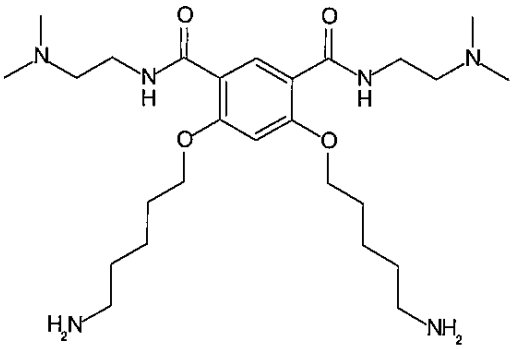
から選択された化合物を投与することを含む方法も提供する。

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の表１から選択される化合物を投与することを含む方法も提供する。

【０５６０】

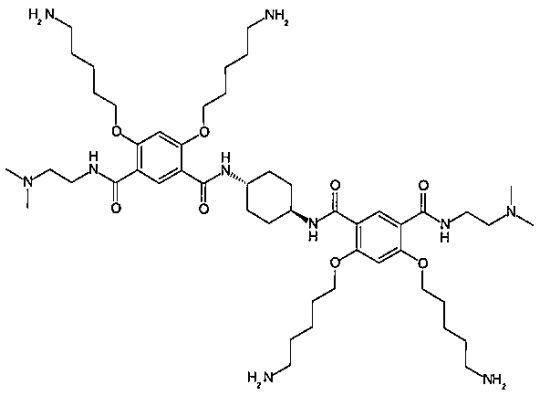
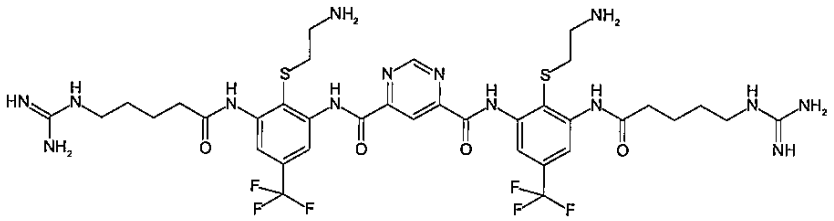
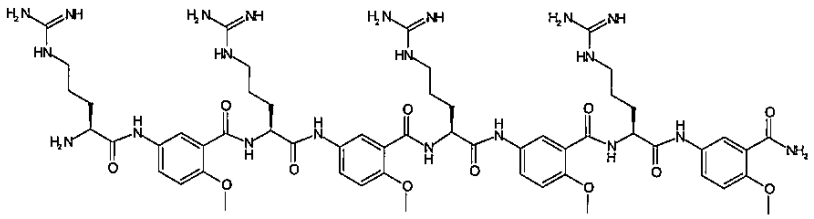
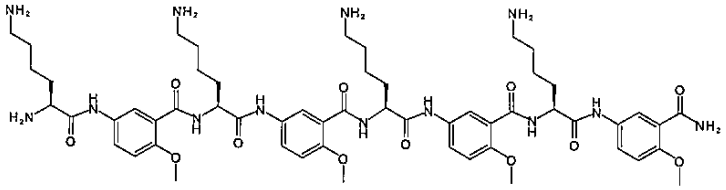
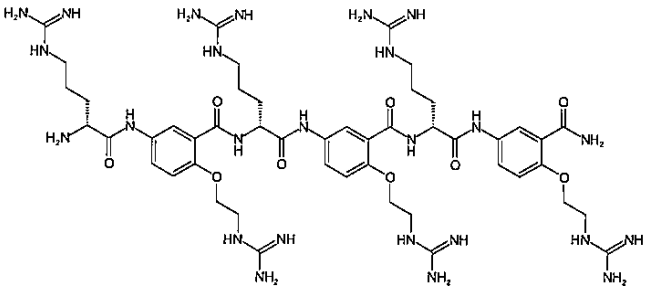
【表１－１】

表１

化合物No.	構造
1	
2	
3	
4	

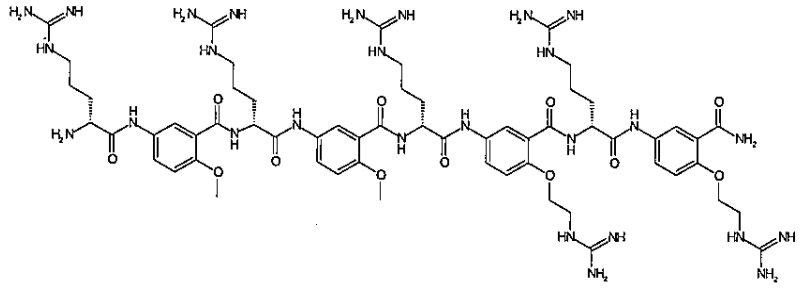
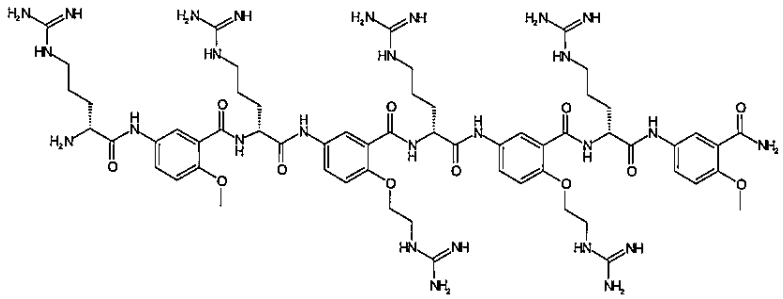
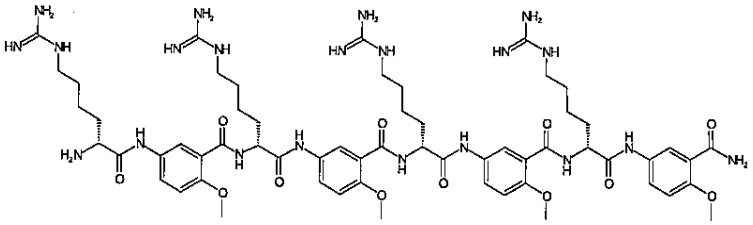
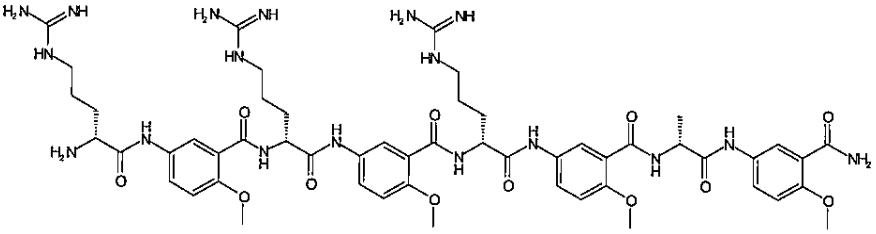
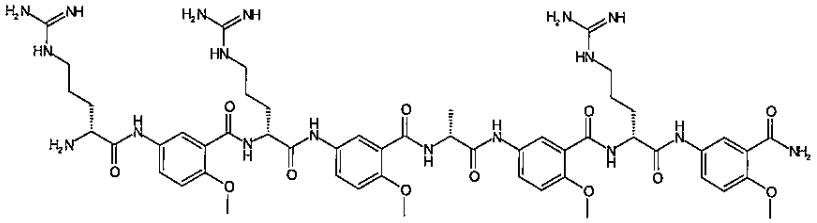
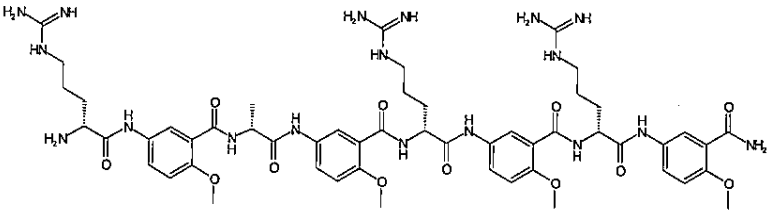
【０５６１】

【表１－２】

5	
6 (Z)	
7	
8	
9	

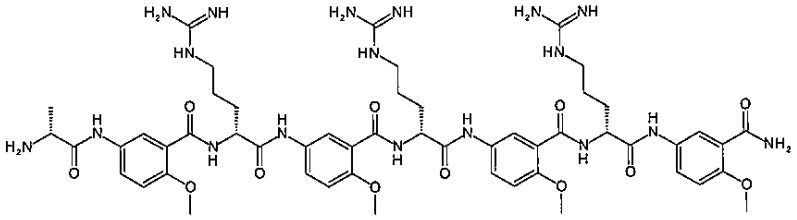
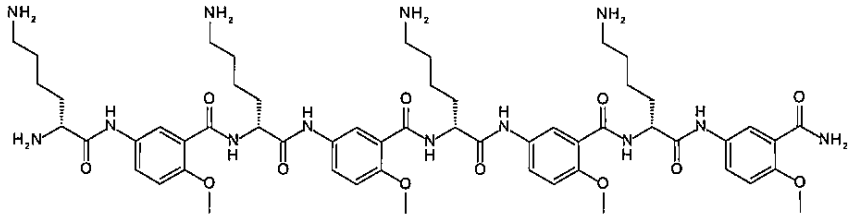
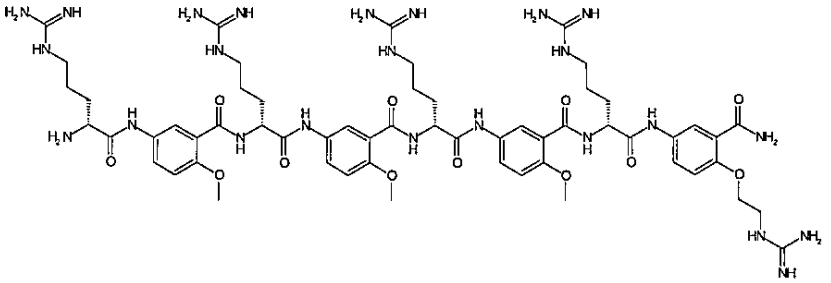
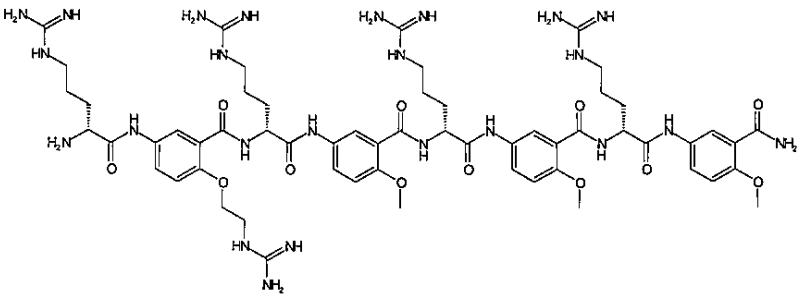
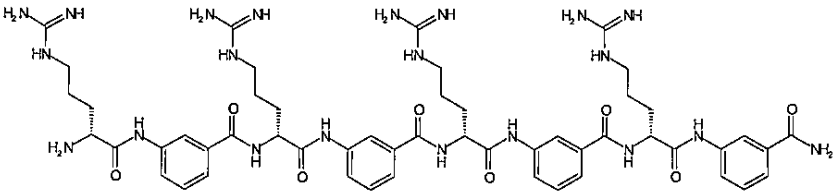
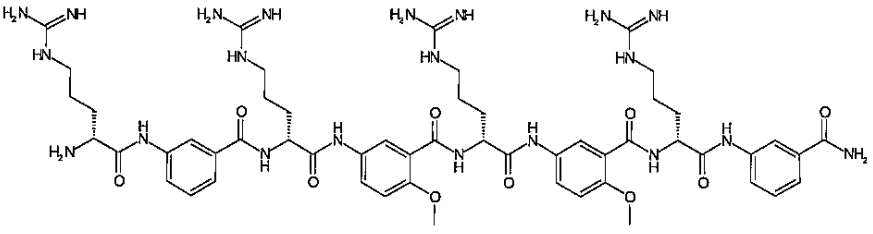
【０５６２】

【表１－３】

10	
11	
12	
13	
14	
15	

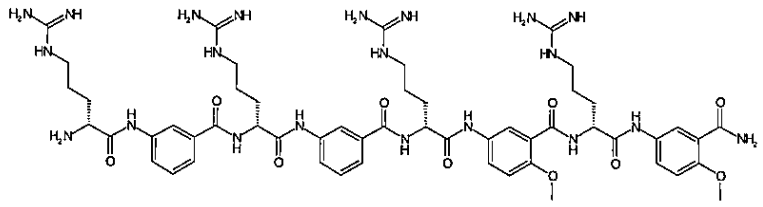
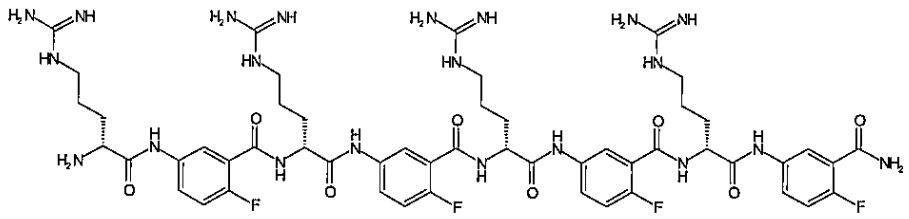
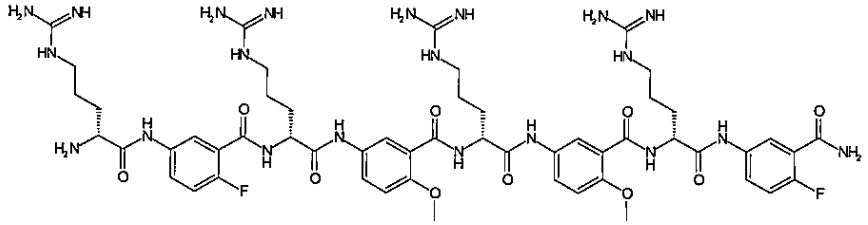
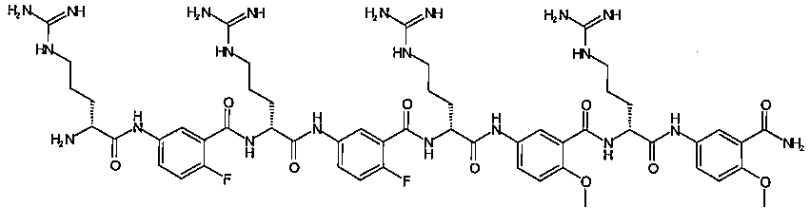
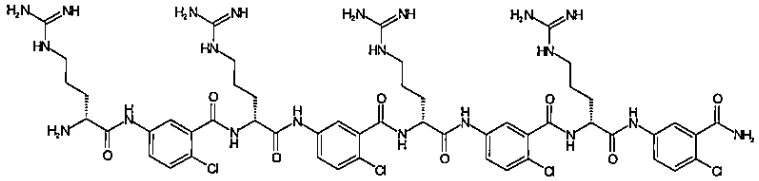
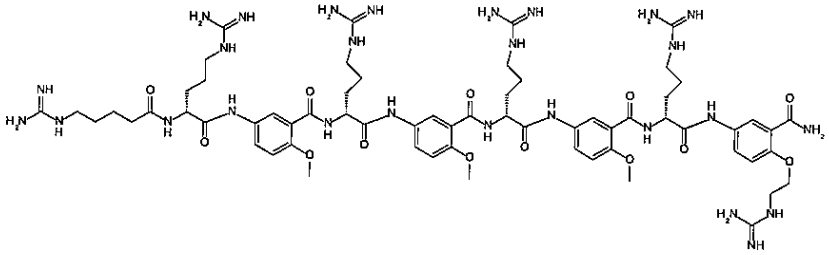
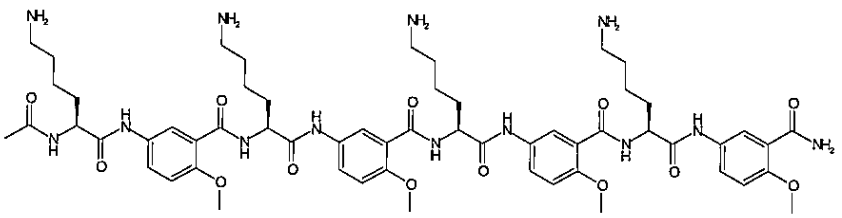
【０５６３】

【表１－４】

16	
17	
18	
19	
20	
21	

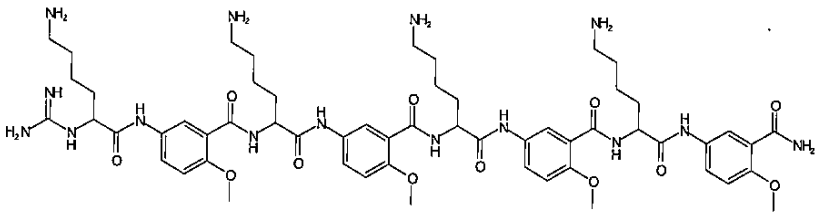
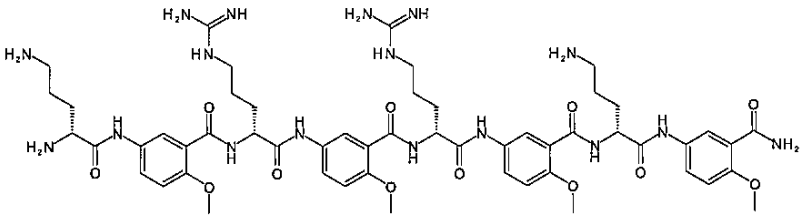
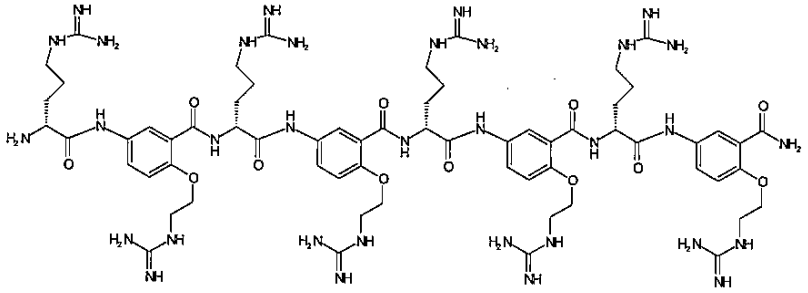
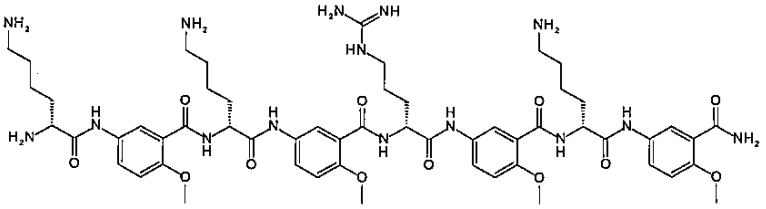
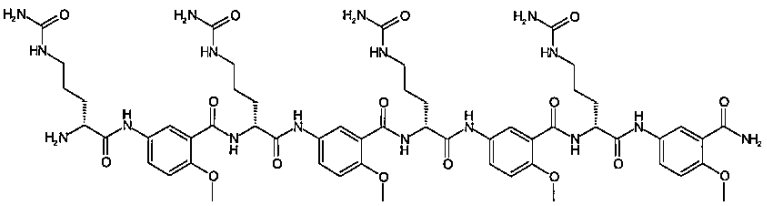
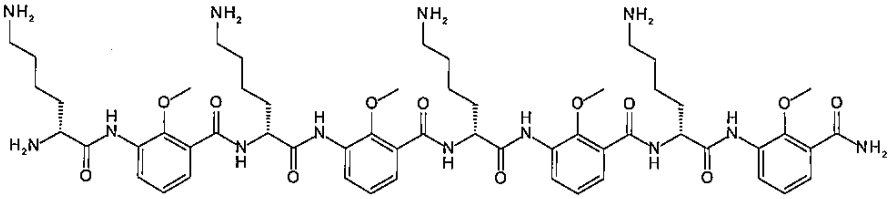
【０５６４】

【表１－５】

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

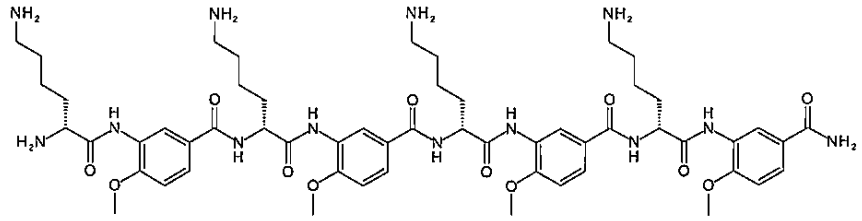
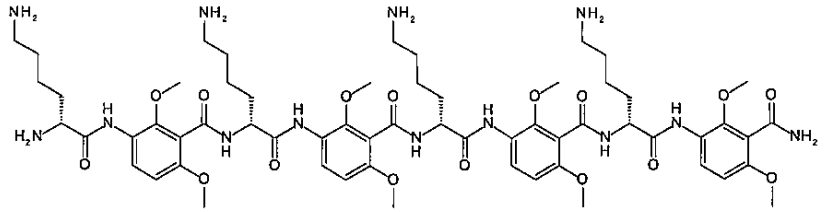
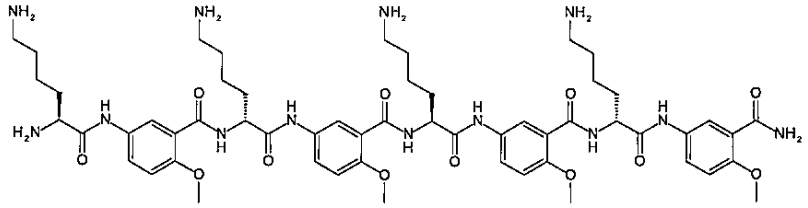
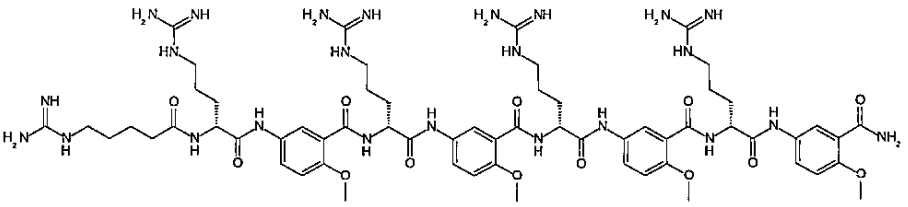
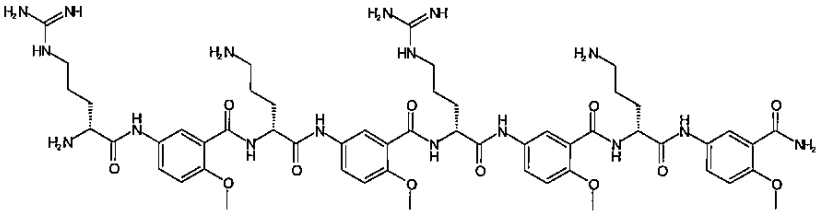
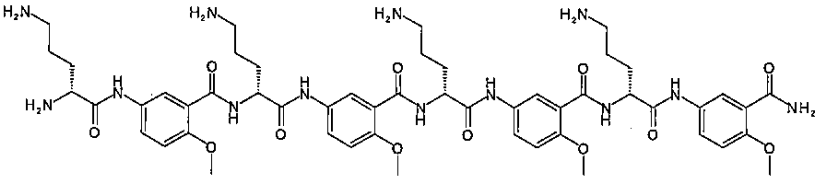
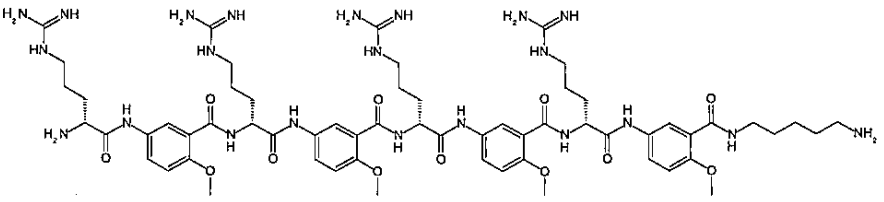
【０５６５】

【表１－６】

29	
30	
31	
32	
33	
34	

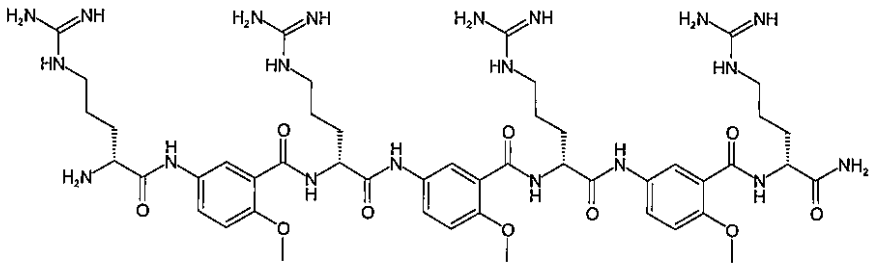
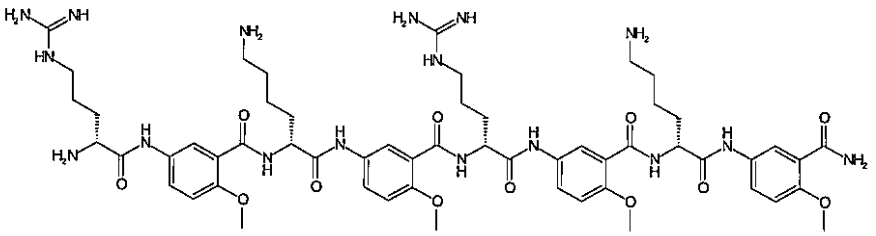
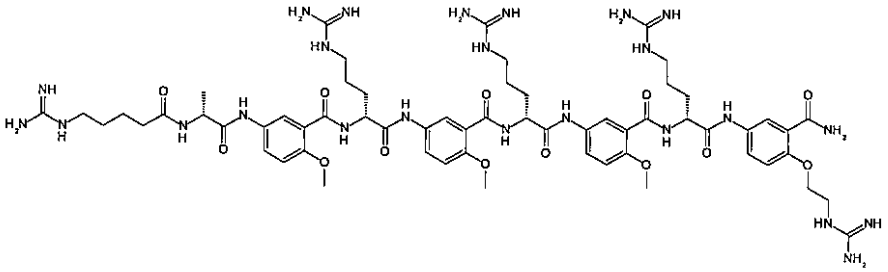
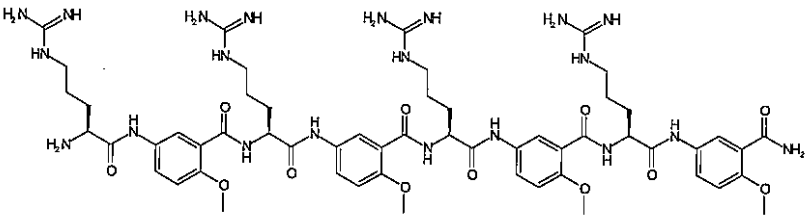
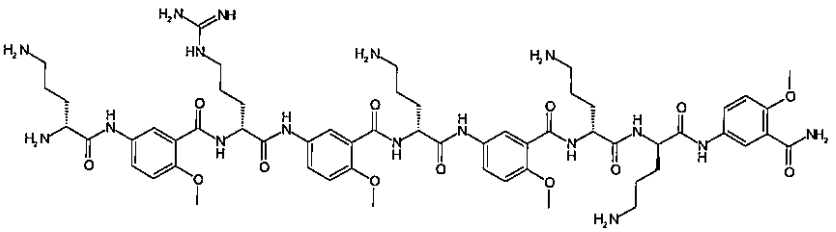
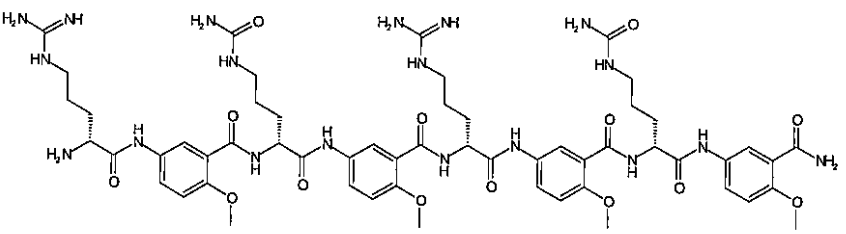
【０５６６】

【表１－７】

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

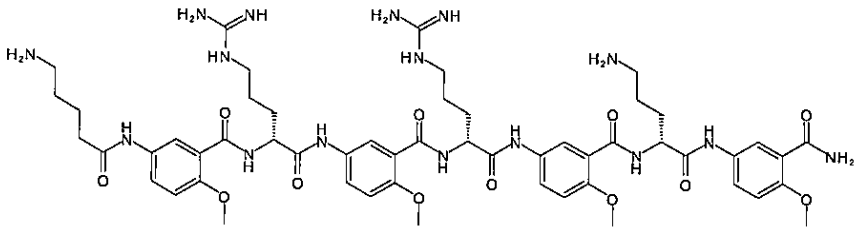
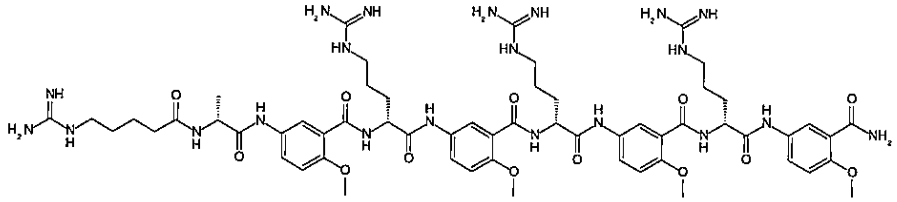
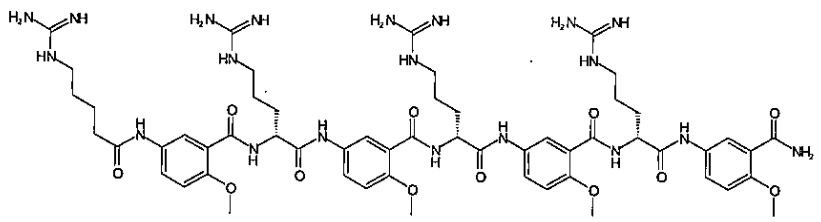
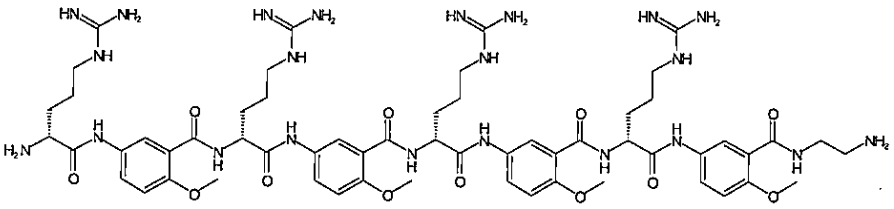
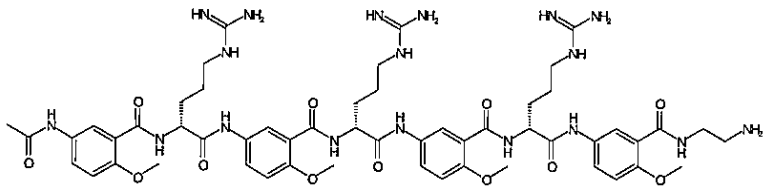
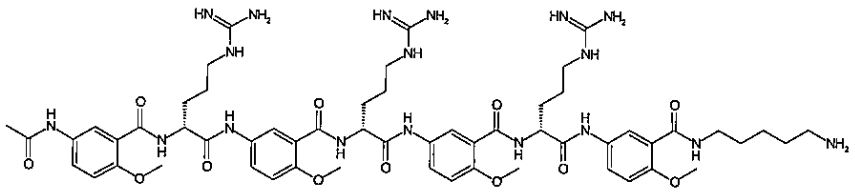
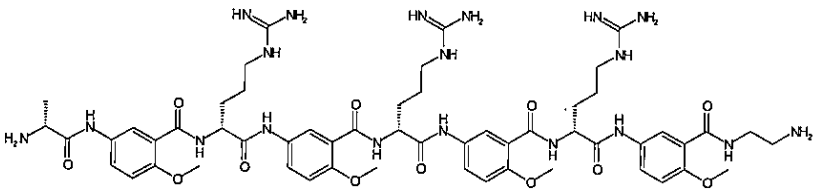
【０５６７】

【表１－８】

42	
43	
44	
45	
46	
47	

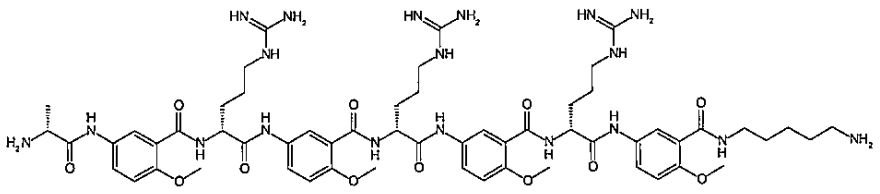
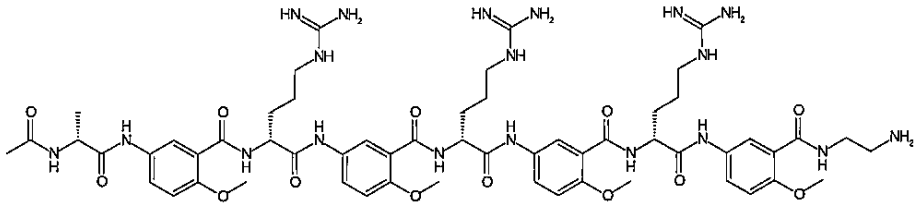
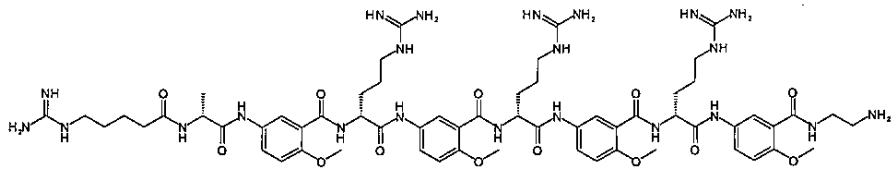
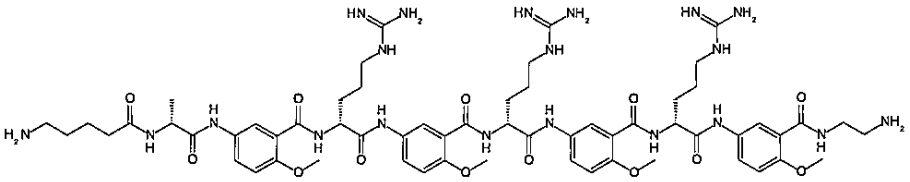
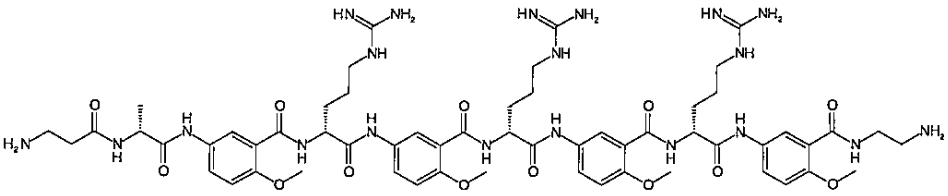
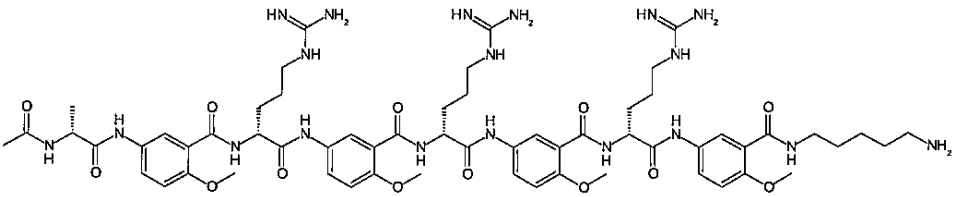
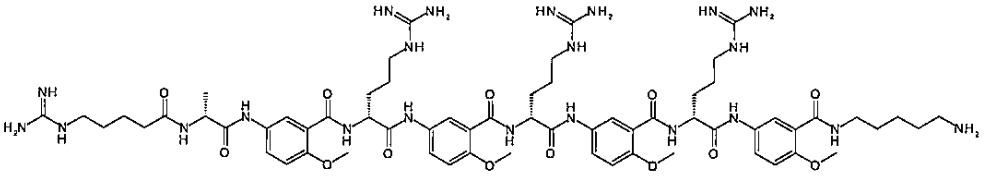
【０５６８】

【表１－９】

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

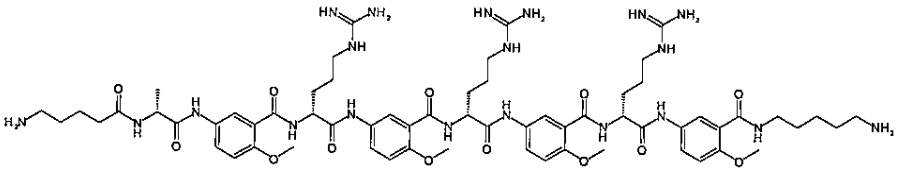
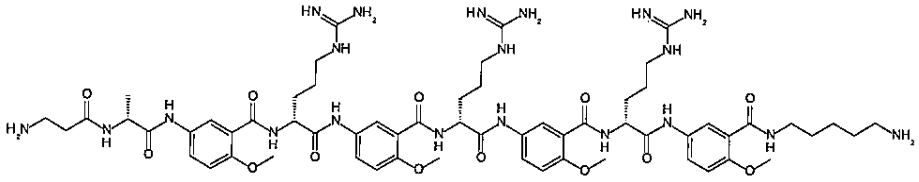
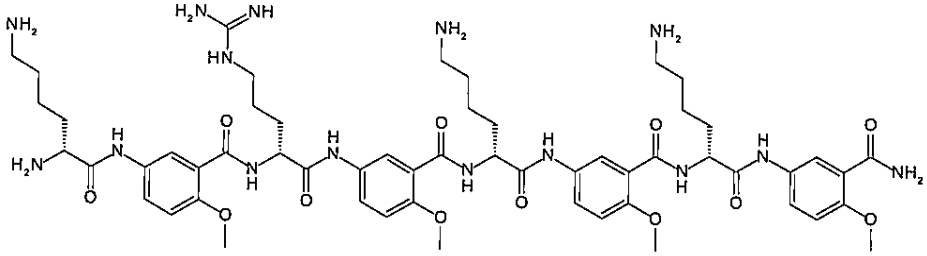
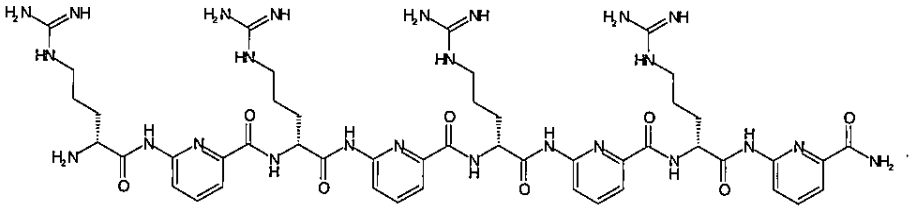
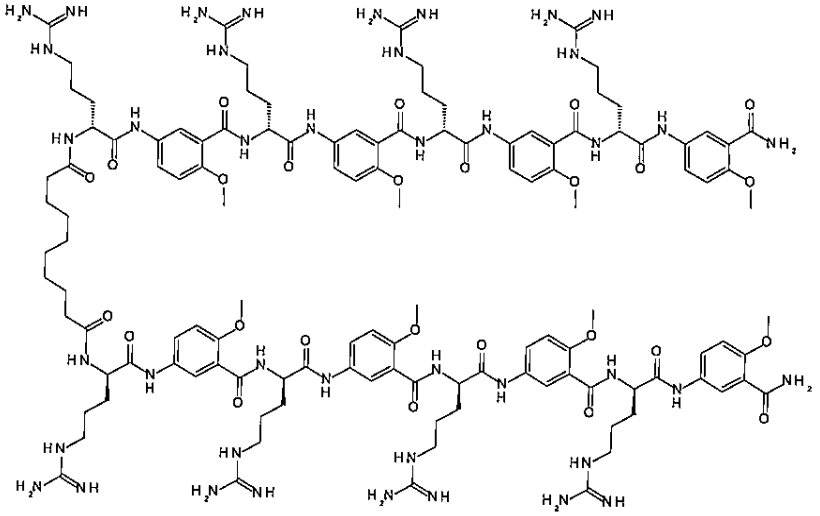
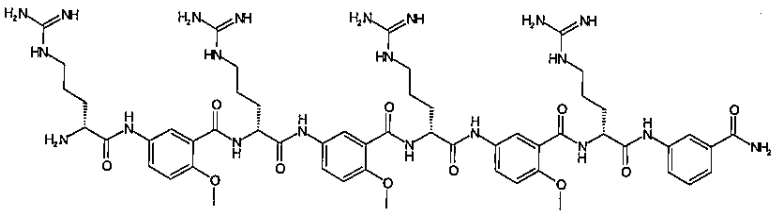
【０５６９】

【表１－１０】

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

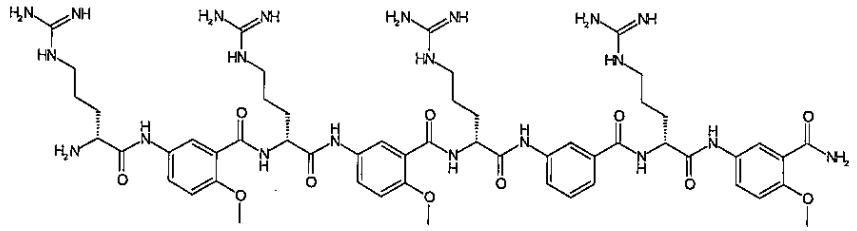
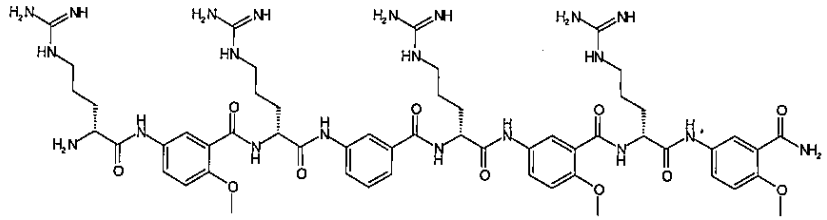
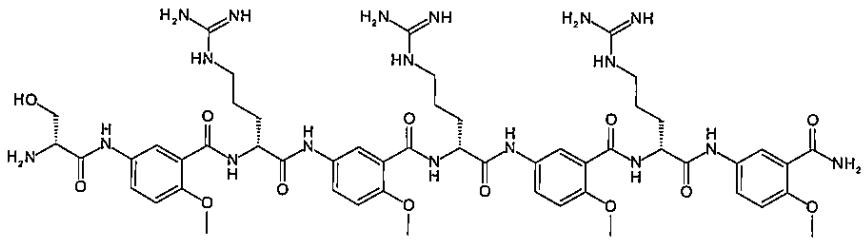
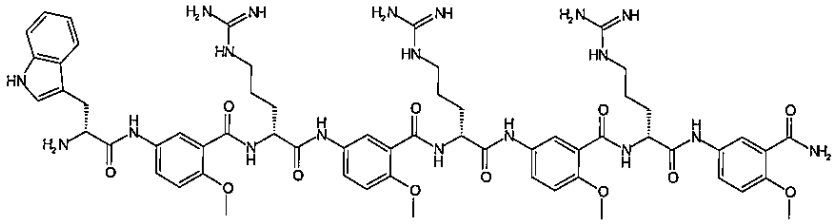
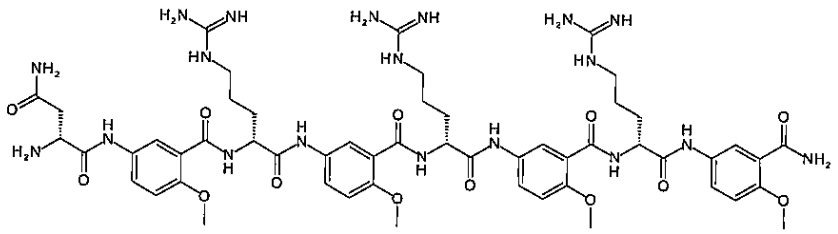
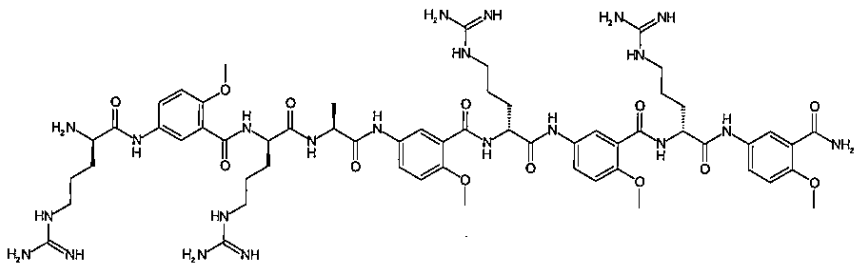
【０５７０】

【表１－１１】

62	
63	
64	
65	
66	
67	

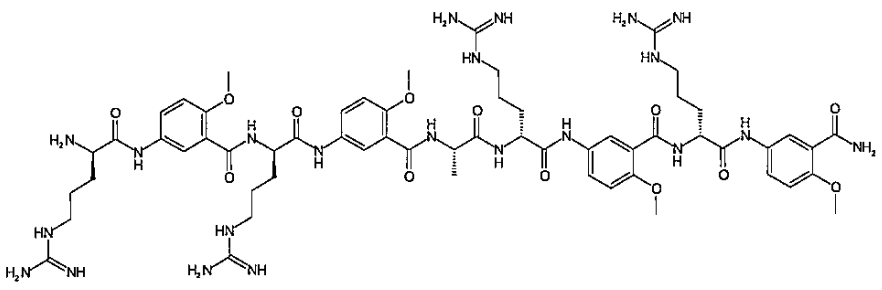
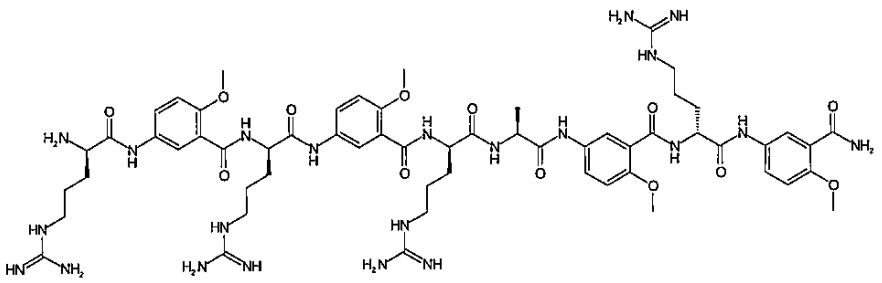
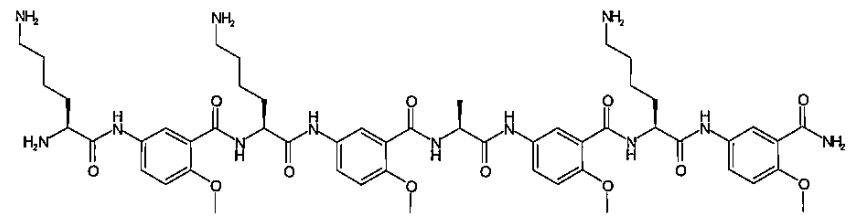
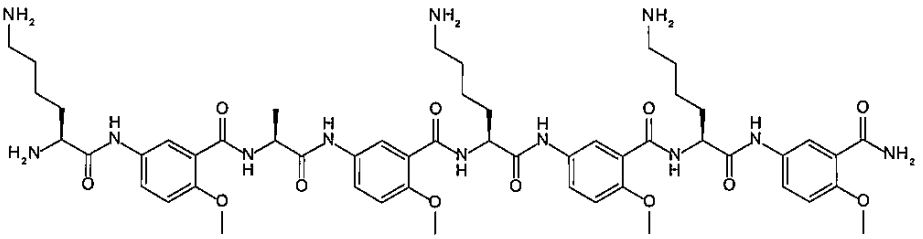
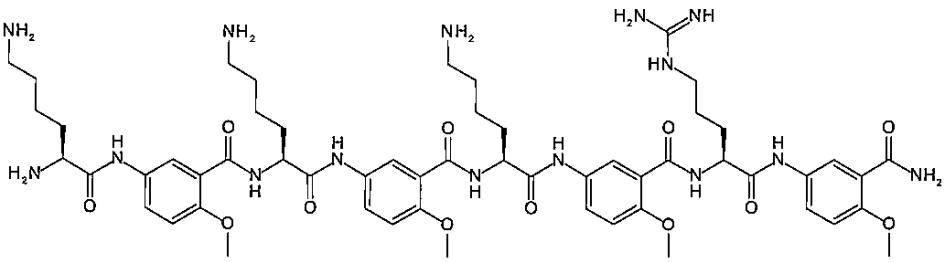
【０５７１】

【表１－１２】

68	
69	
70	
71	
72	
73	

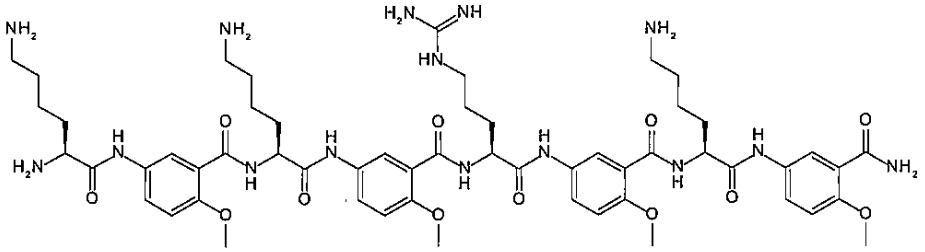
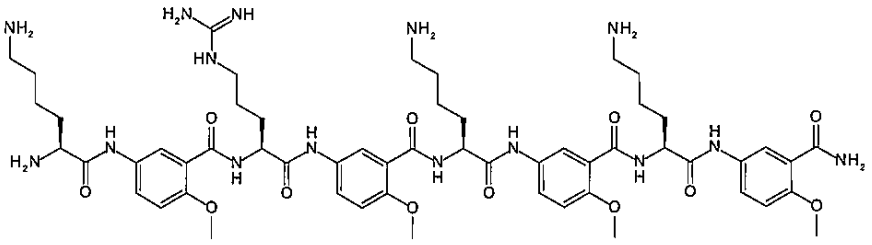
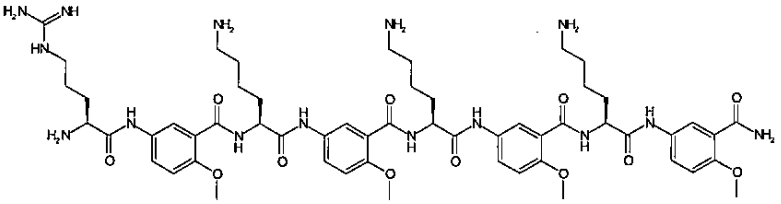
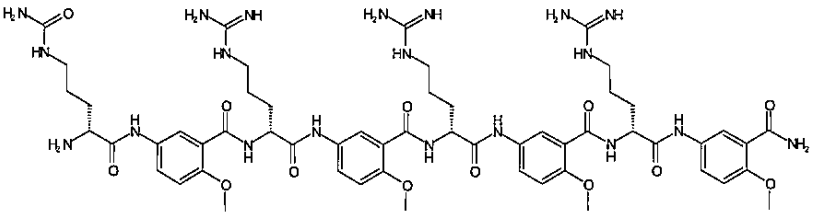
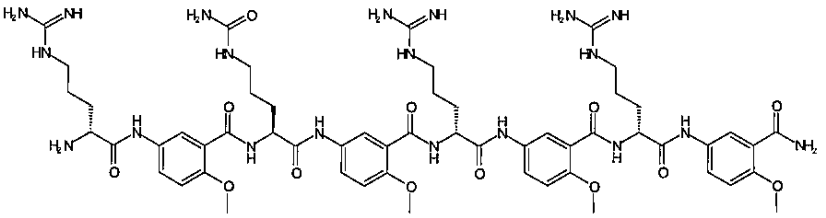
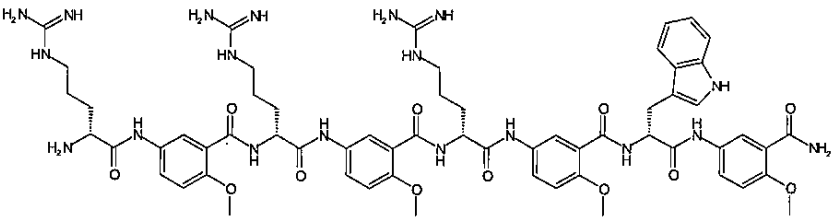
【０５７２】

【表１－１３】

74	
75	
76	
77	
78	

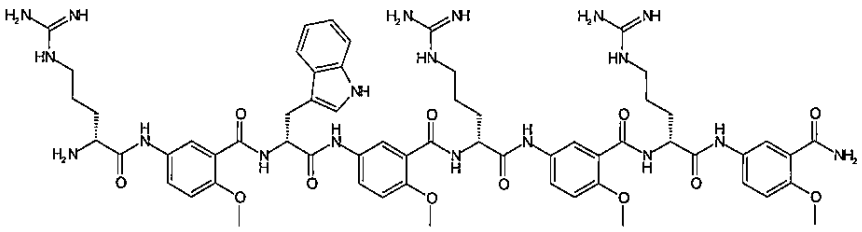
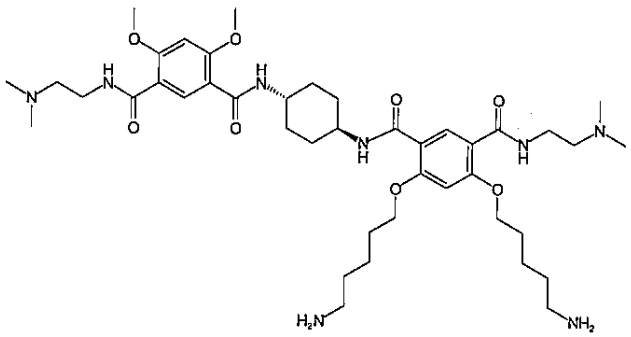
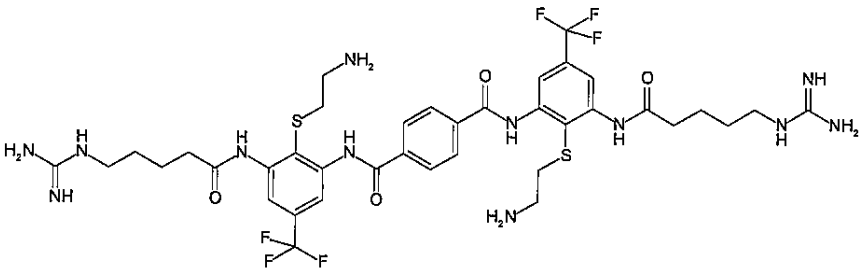
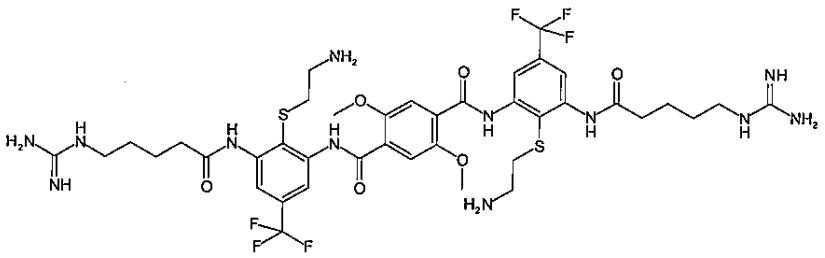
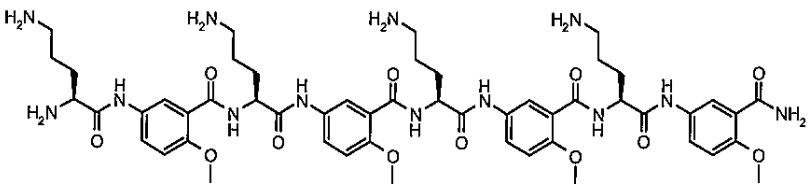
【０５７３】

【表１－１４】

79	
80	
81	
82	
83	
84	

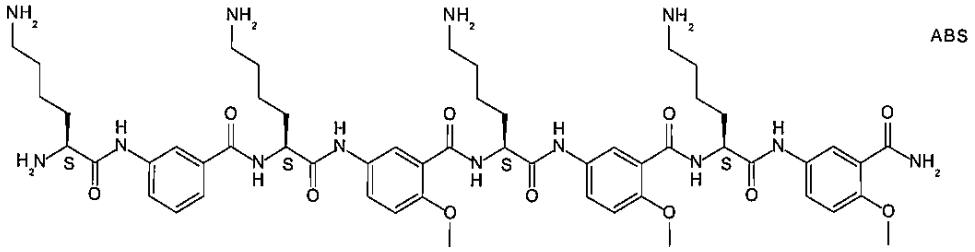
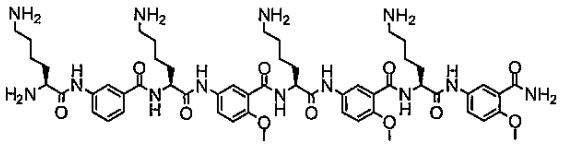
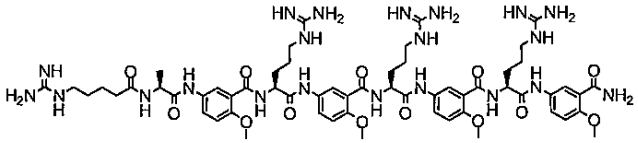
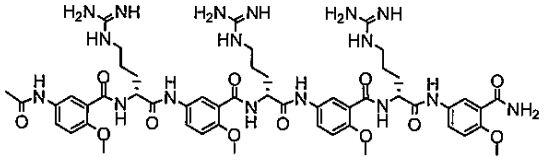
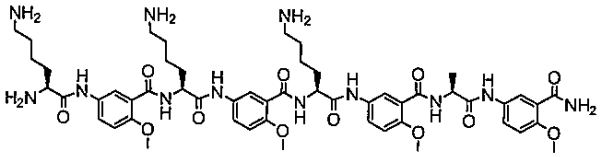
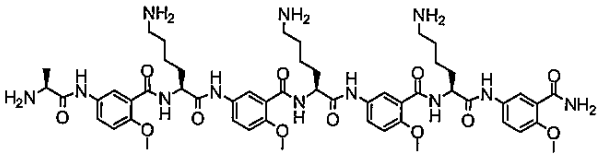
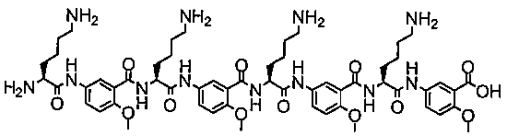
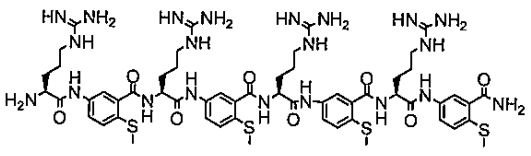
【０５７４】

【表１－１５】

85	
86	
87	
88	
89	

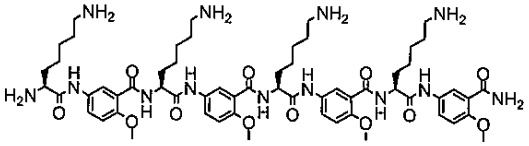
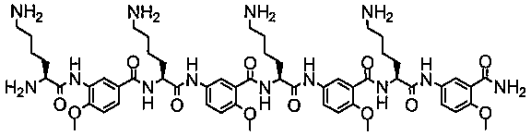
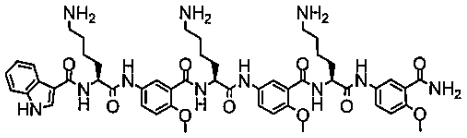
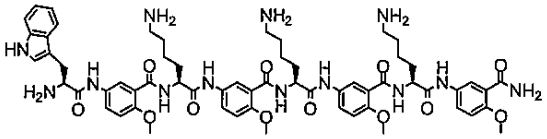
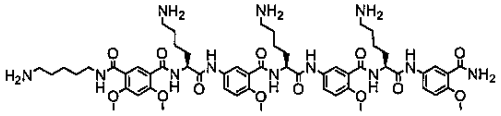
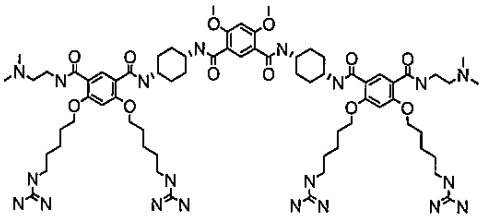
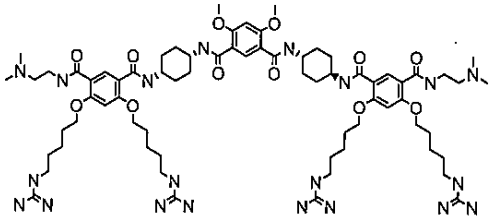
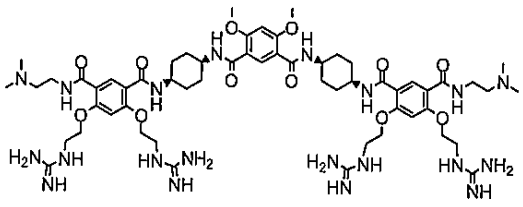
【０５７５】

【表１－１６】

90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

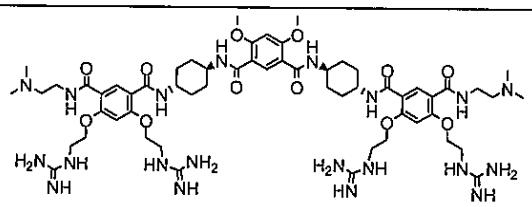
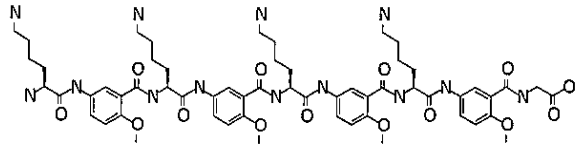
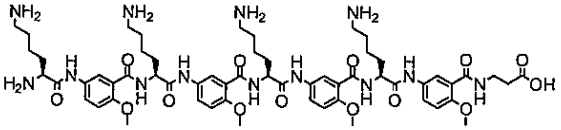
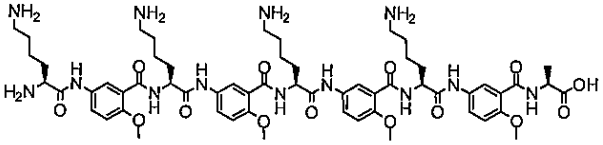
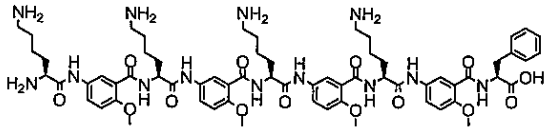
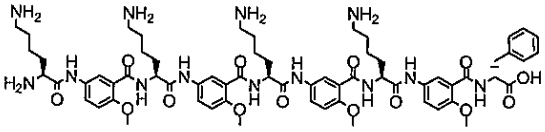
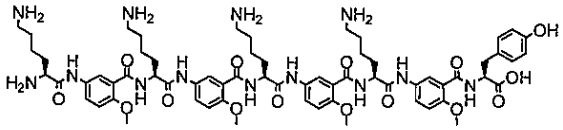
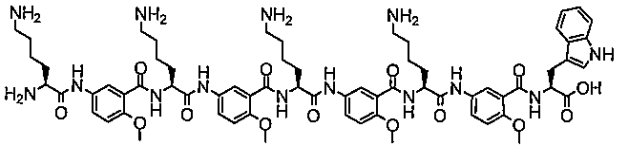
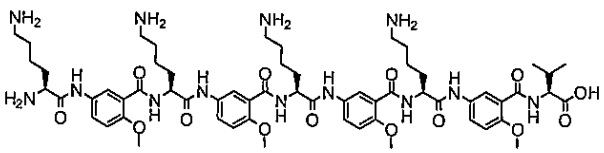
【０５７６】

【表１－１７】

98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

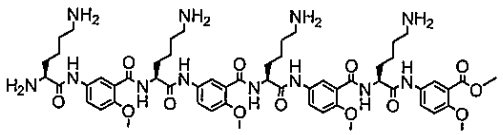
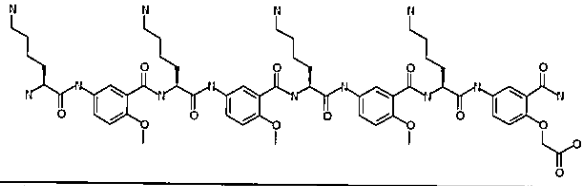
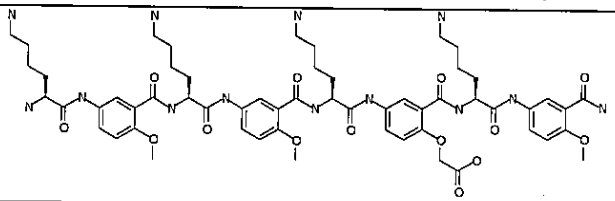
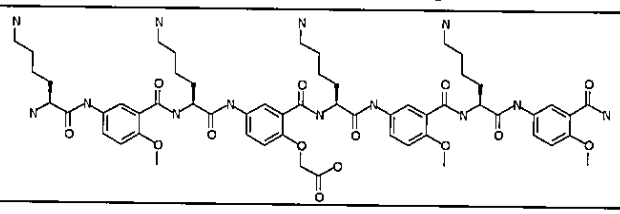
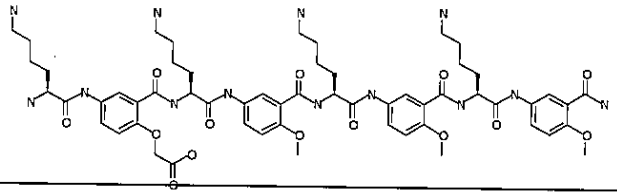
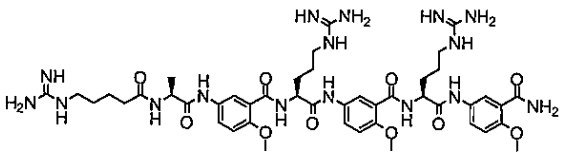
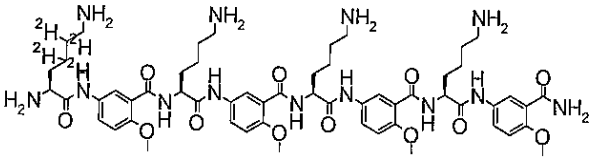
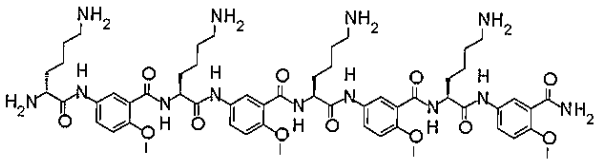
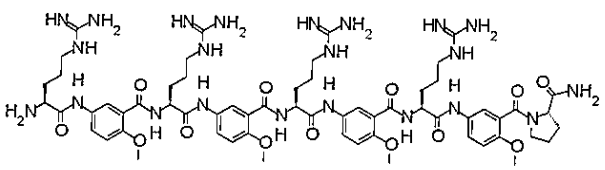
【０５７７】

【表１－１８】

106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

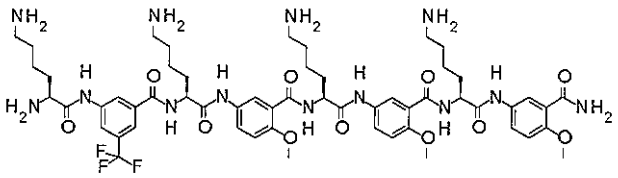
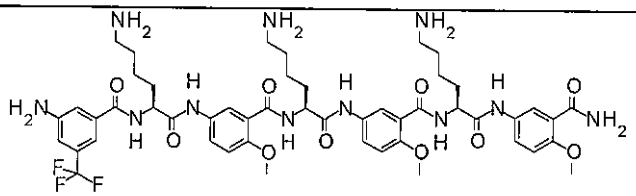
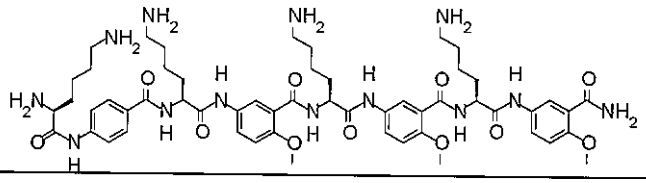
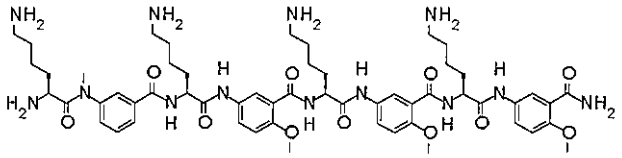
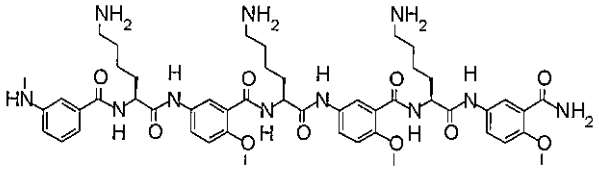
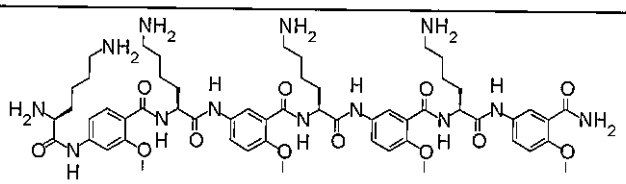
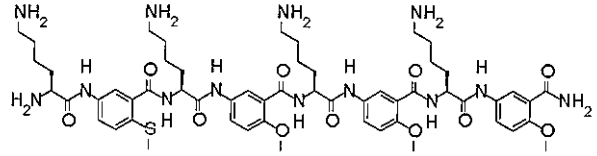
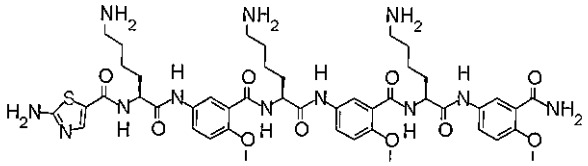
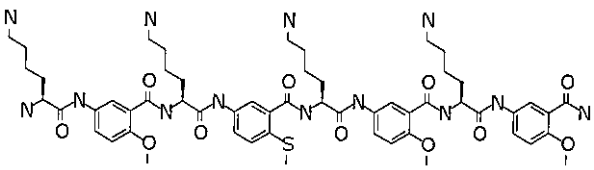
【０５７８】

【表１－１９】

115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

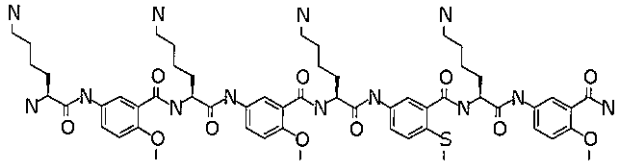
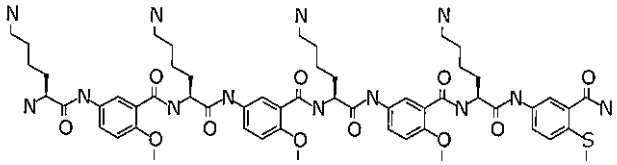
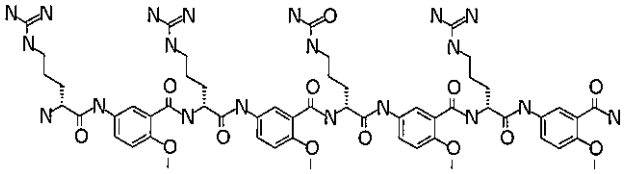
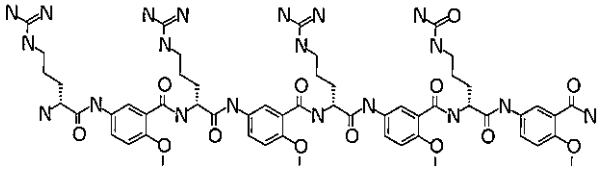
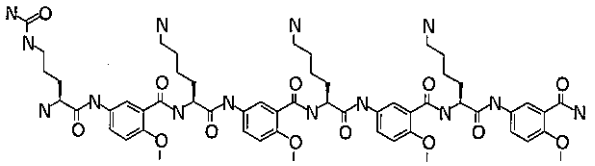
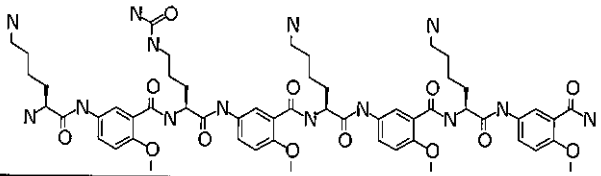
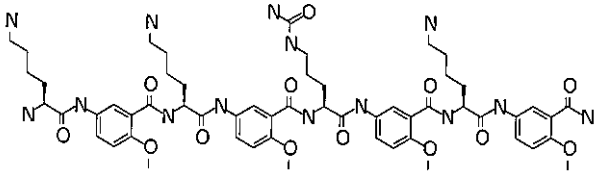
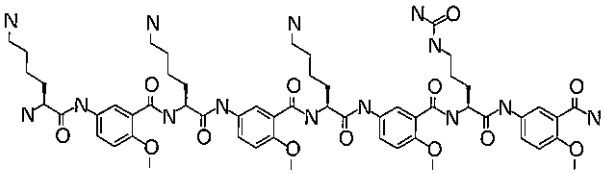
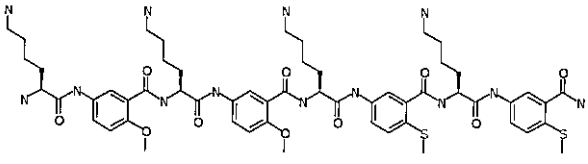
【０５７９】

【表１－２０】

124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	

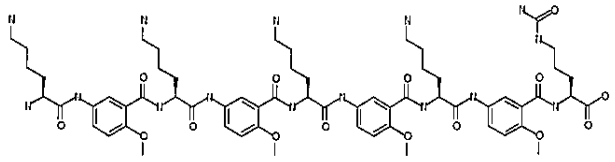
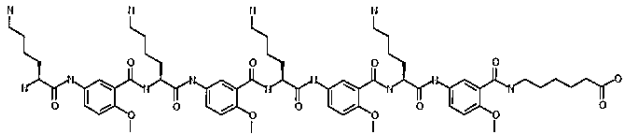
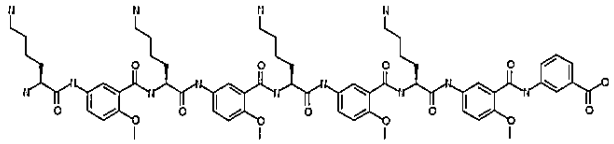
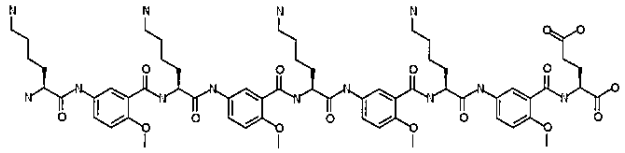
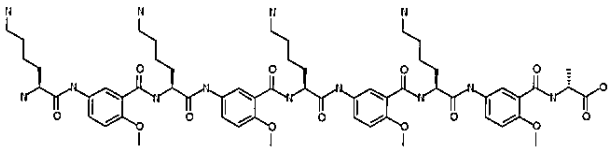
【０５８０】

【表１－２１】

133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

【０５８１】

【表１－２２】

142	
143	
144	
145	 ,または
146	

【０５８２】

表１の例示的な化合物（および／またはそれらの塩）は、米国特許出願公開第２００５／０２８７１０８号、米国特許出願公開第２００６／００４１０２３号、米国特許第７，１７３，１０２号、国際公開第２００５／１２３６６０号、国際公開第２００４／０８２６４３号、国際公開第２００６／０９３８１３号、および２００９年７月２８日出願の米国特許出願第１２／５１０，５９３号に報告されている方法などの方法で調製した。

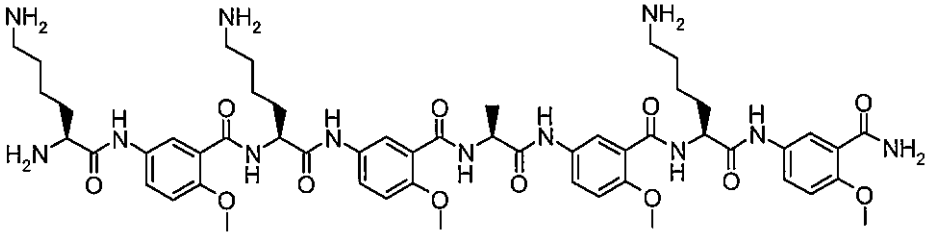
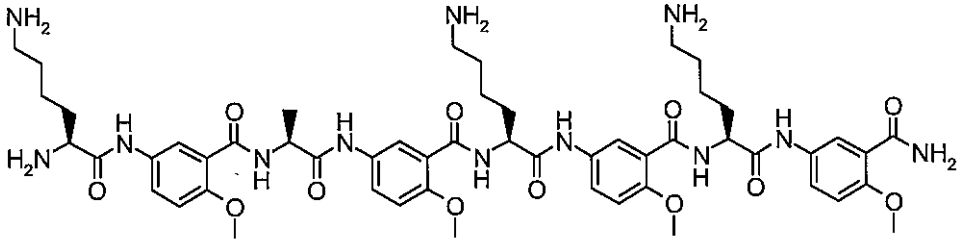
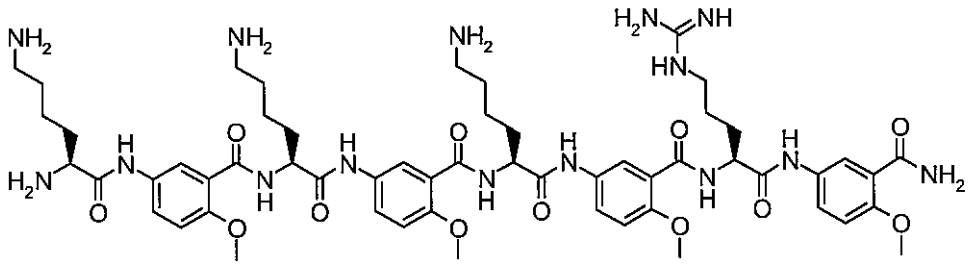
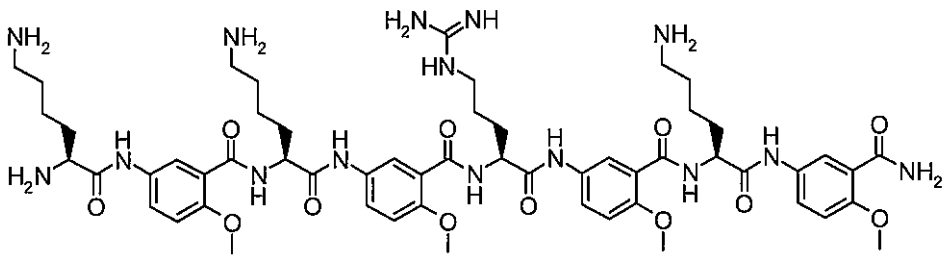
【０５８３】

本発明は、哺乳類における粘膜炎を治療および／または予防する方法であって、粘膜炎の治療および／または予防を必要とする哺乳類に治療上有効量の表２から選択される化合物を投与することを含む方法も提供する。

【０５８４】

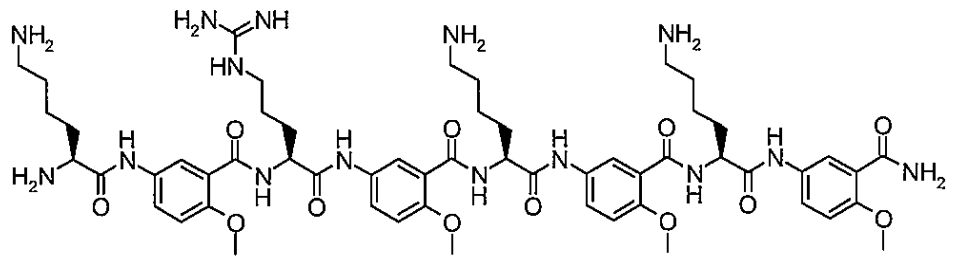
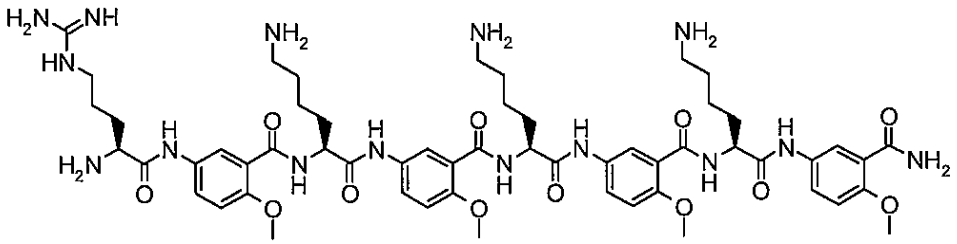
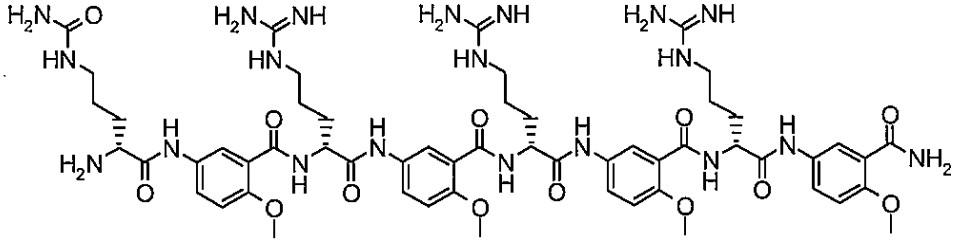
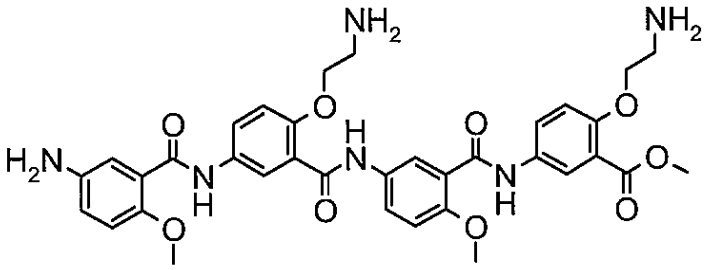
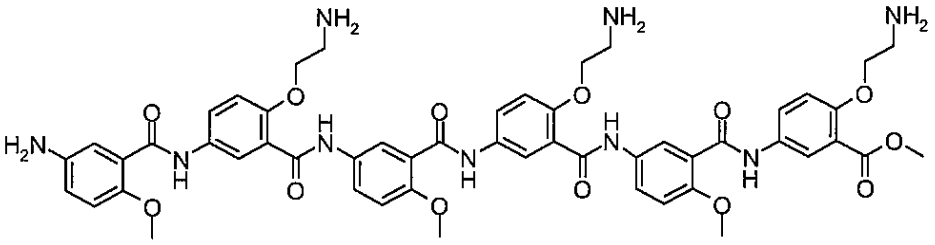
【表２－１】

表２

化合物番号	化合物構造
201	
202	
203	
204	

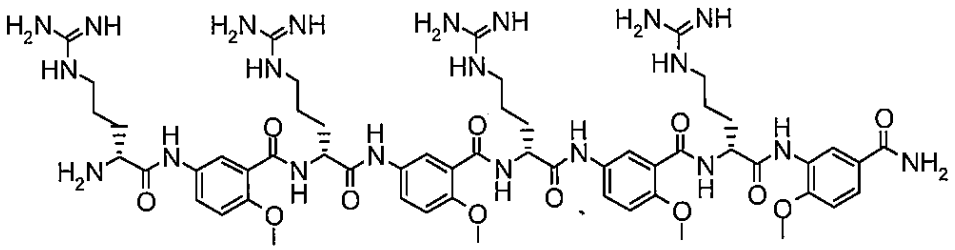
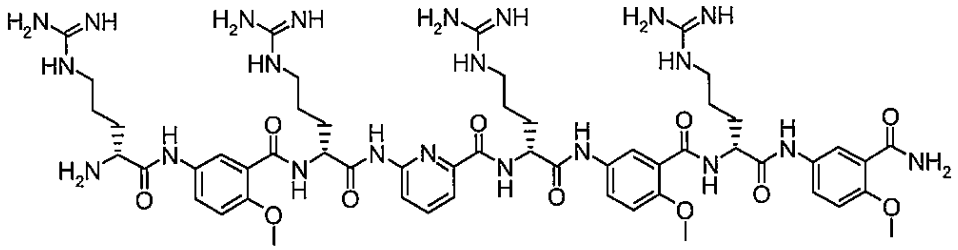
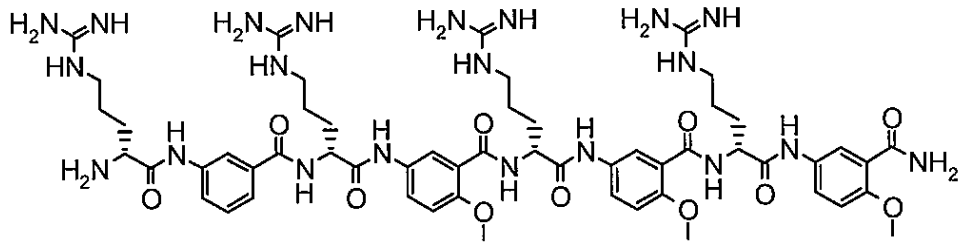
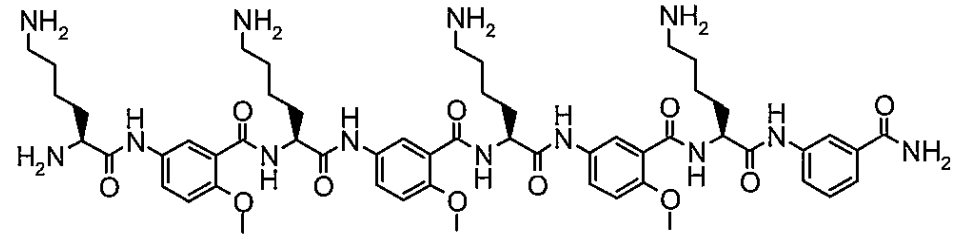
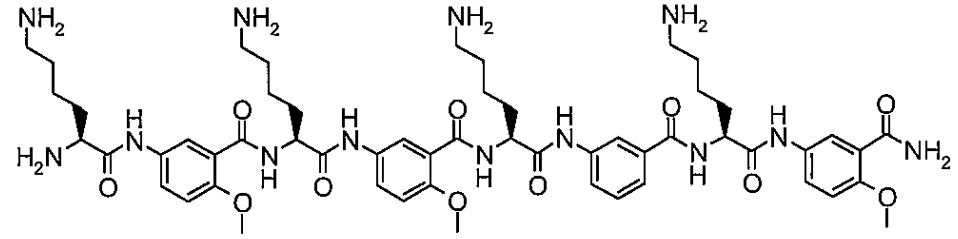
【０５８５】

【表２－２】

205	
206	
207	
208	
209	

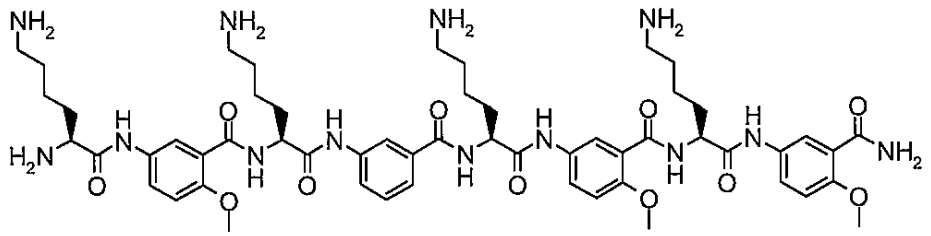
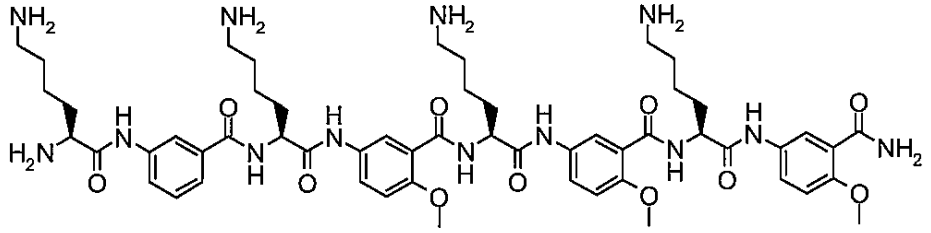
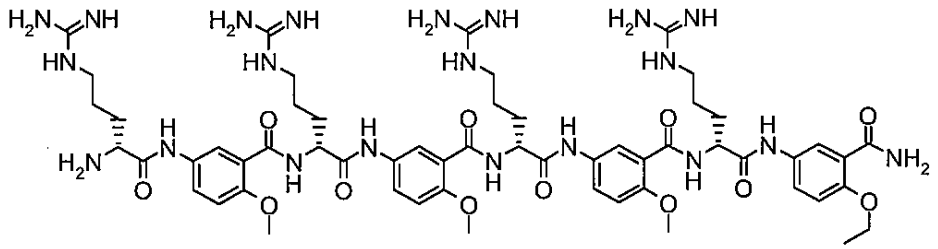
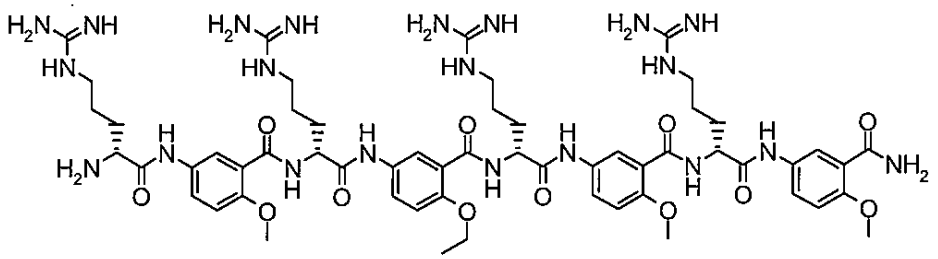
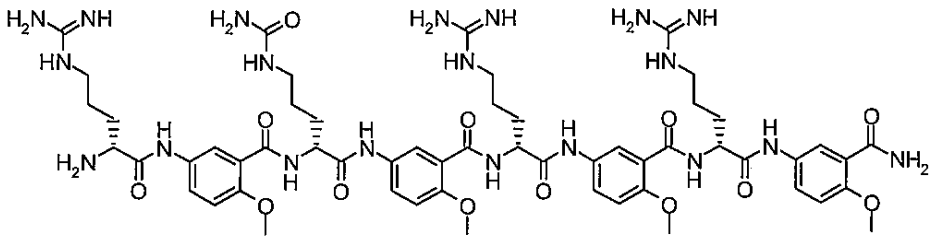
【０５８６】

【表２－３】

210	
211	
212	
213	
214	

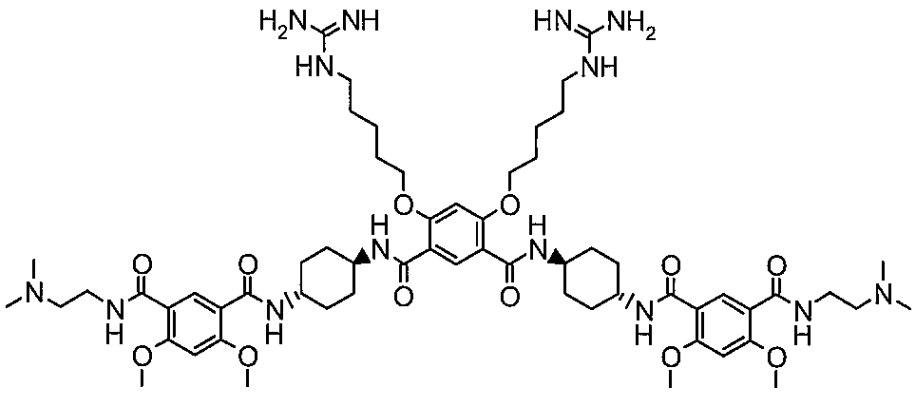
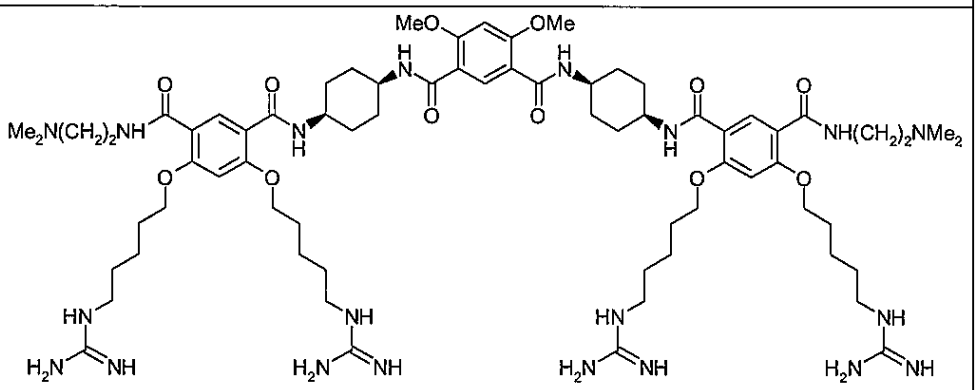
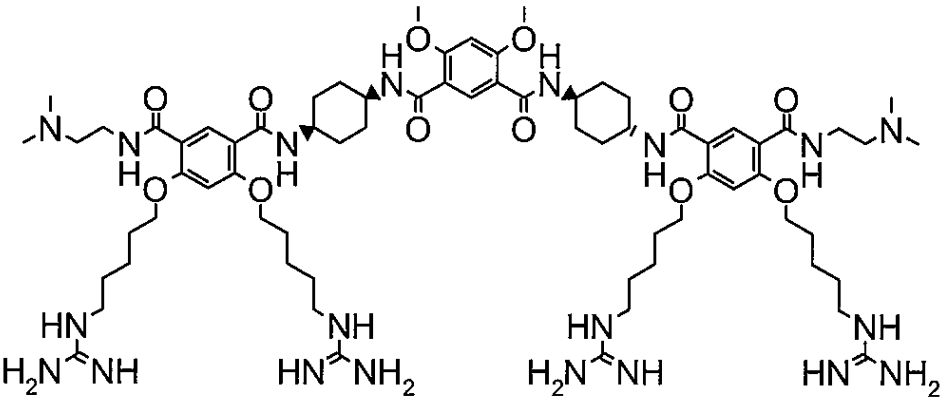
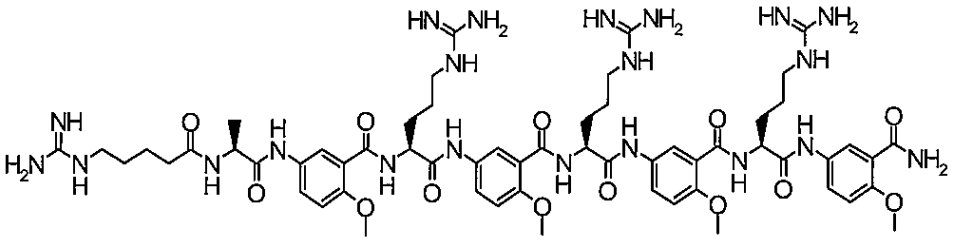
【０５８７】

【表２－４】

215	
216	
217	
218	
219	

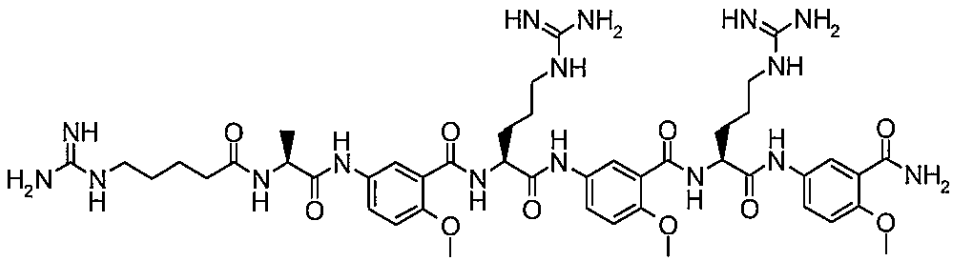
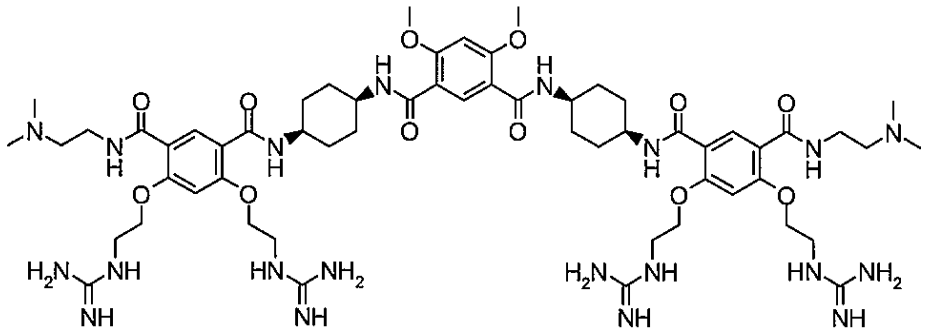
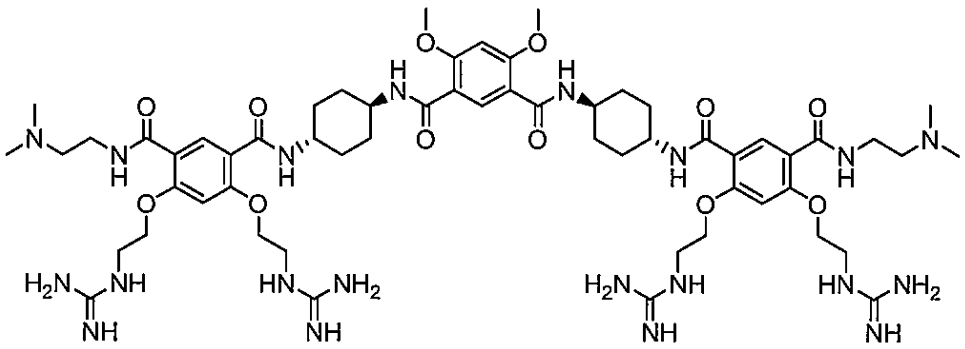
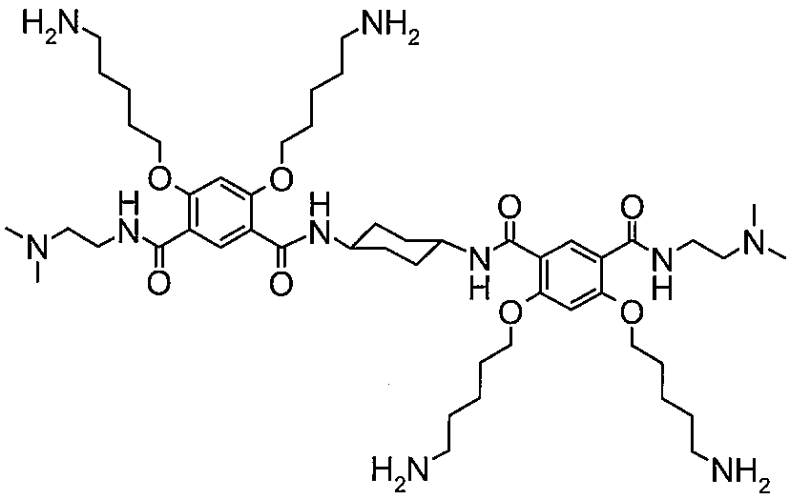
【０５８８】

【表２－５】

220	
221	
222	
223	

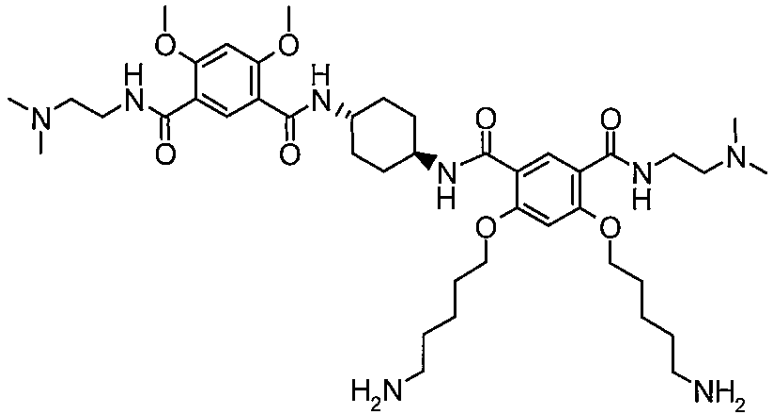
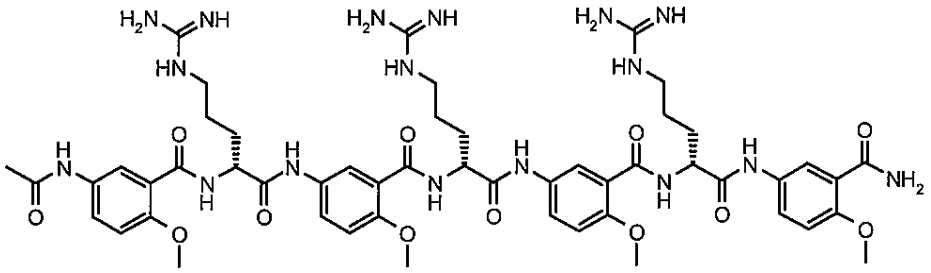
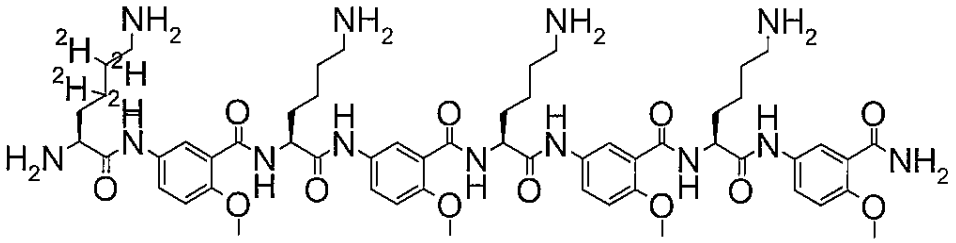
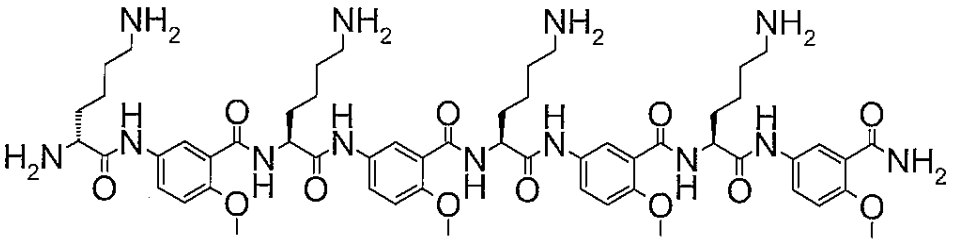
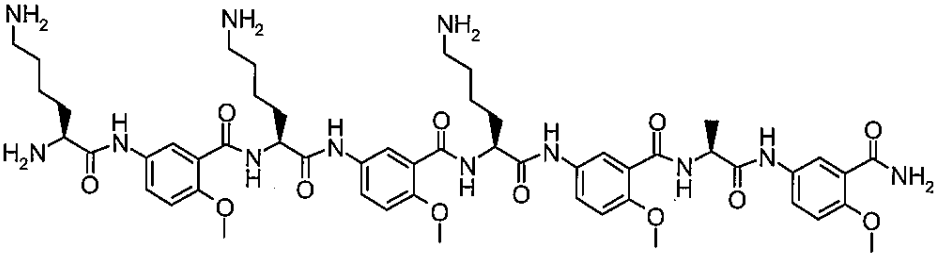
【０５８９】

【表２－６】

224	
225	
226	
227	

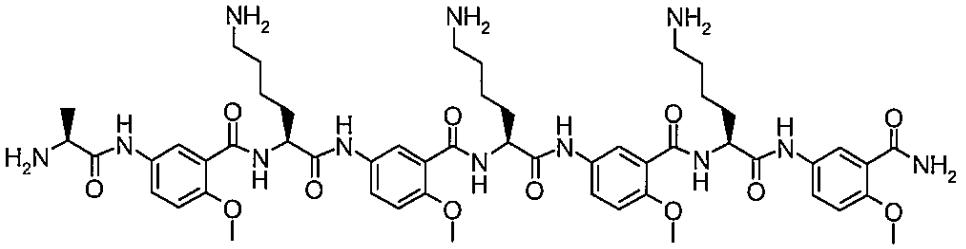
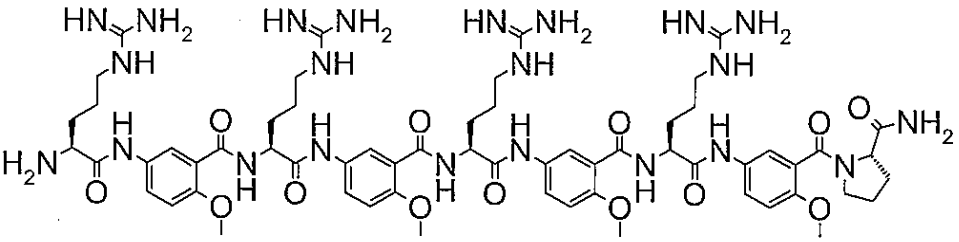
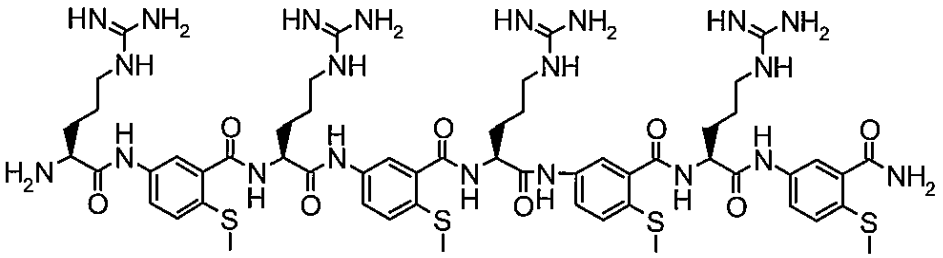
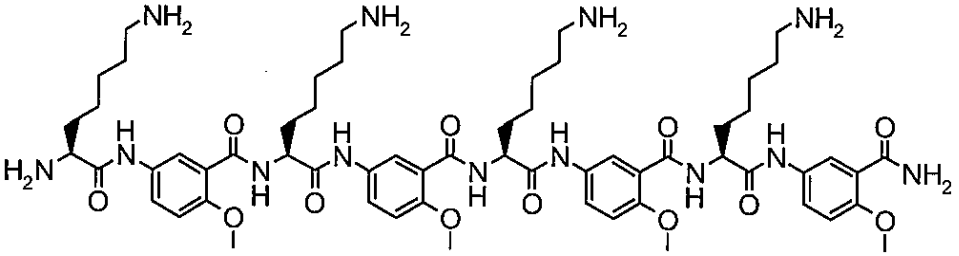
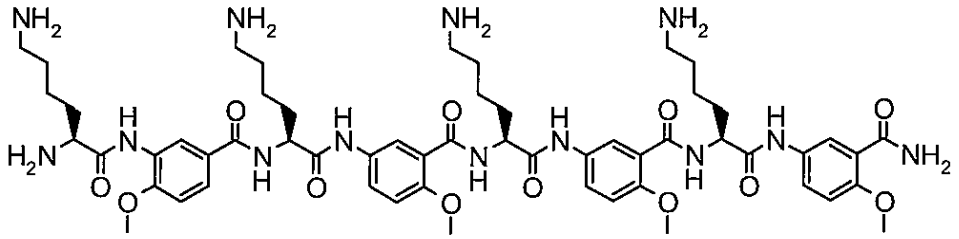
【０５９０】

【表２－７】

228	
229	
230	
231	
232	

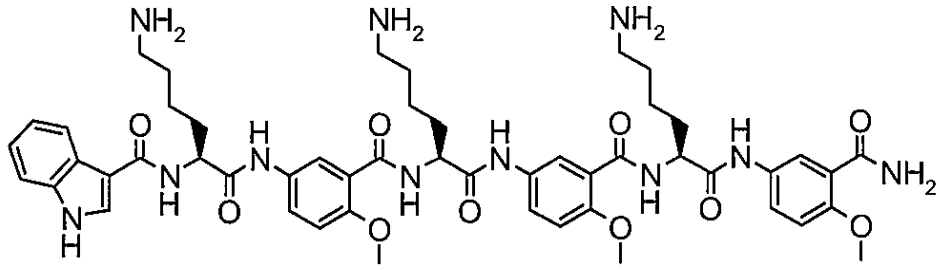
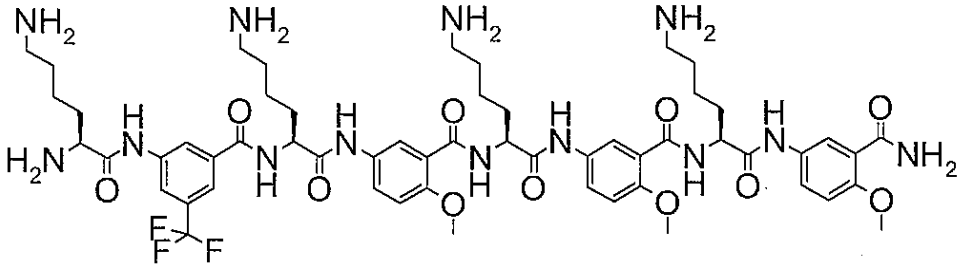
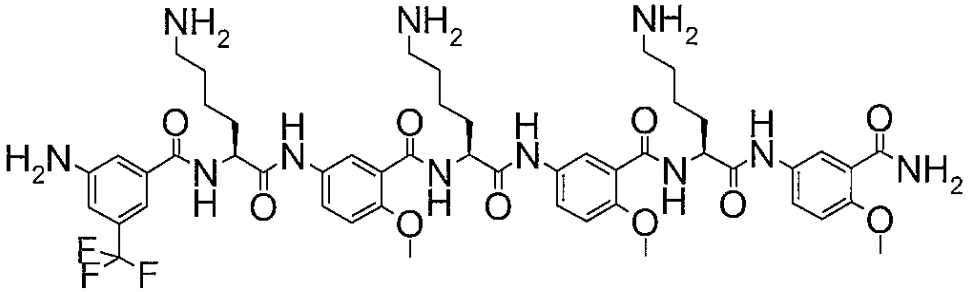
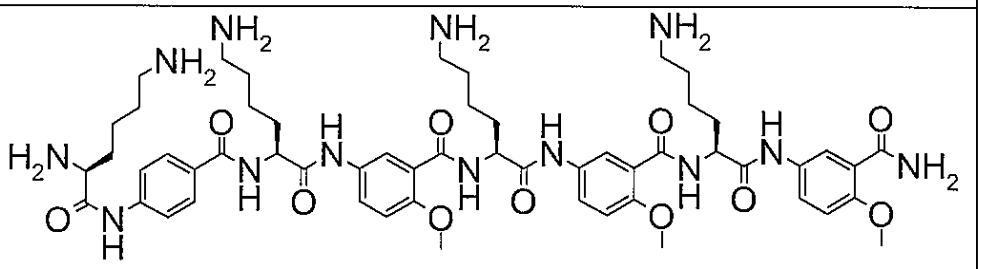
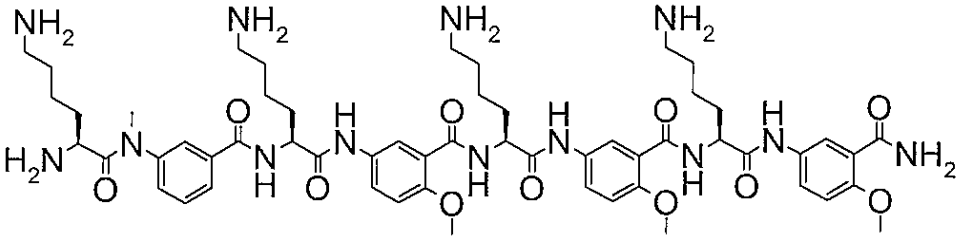
【０５９１】

【表２－８】

233	
234	
235	
236	
237	

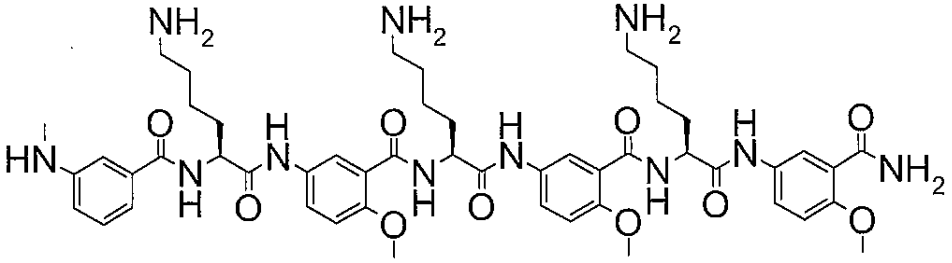
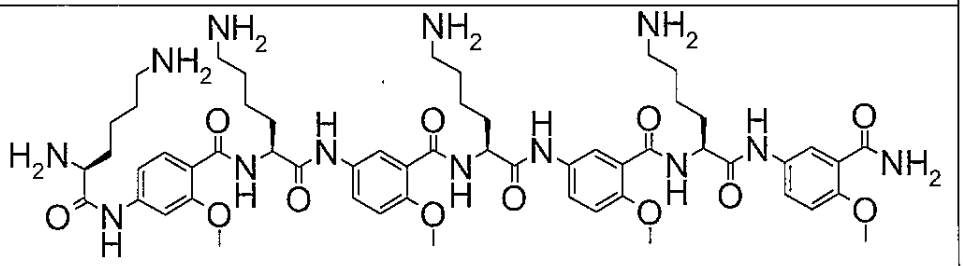
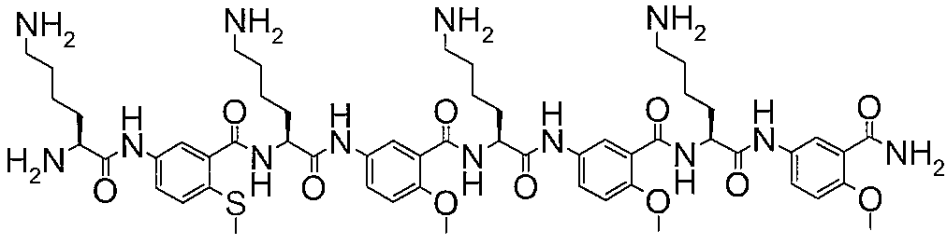
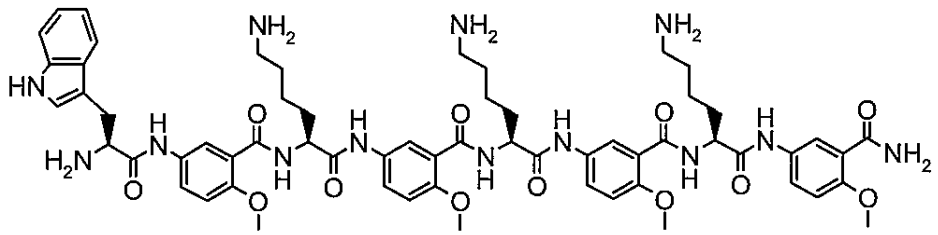
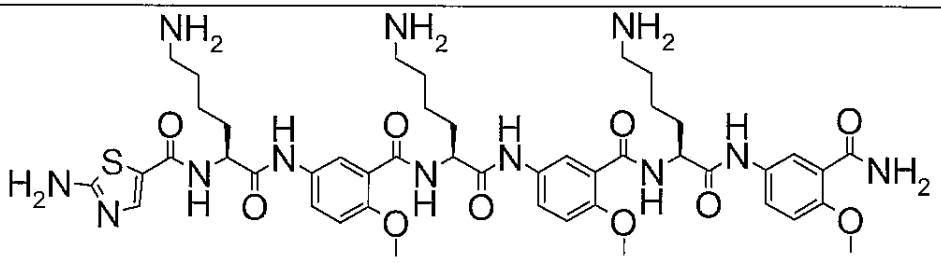
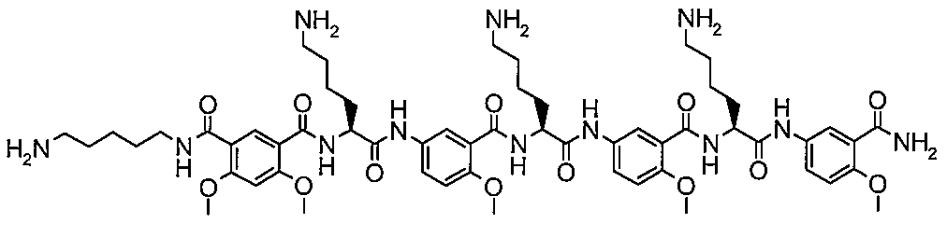
【０５９２】

【表２－９】

238	
239	
240	
241	
242	

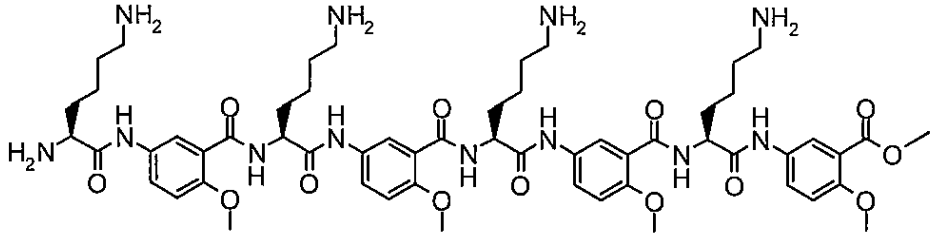
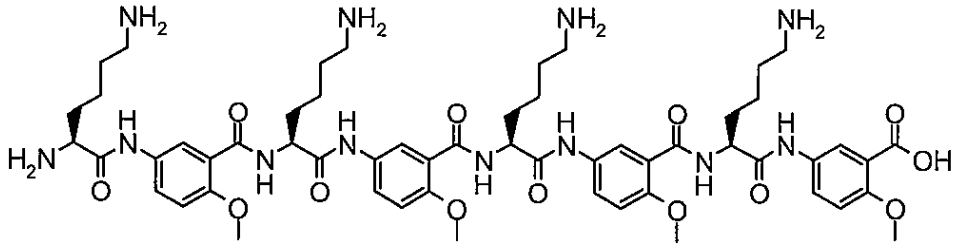
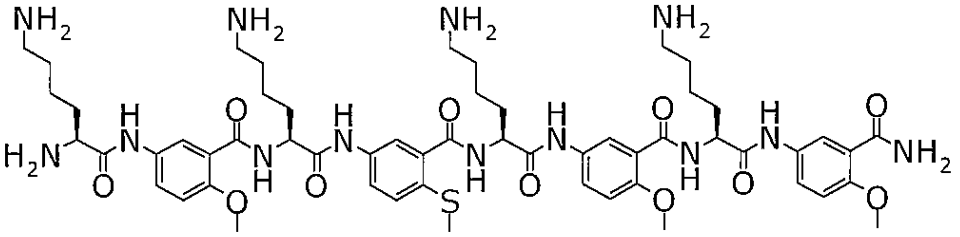
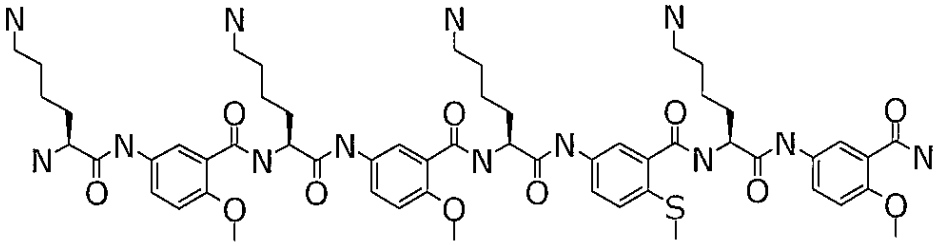
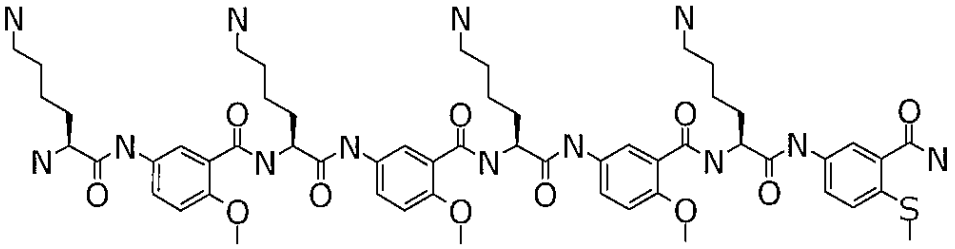
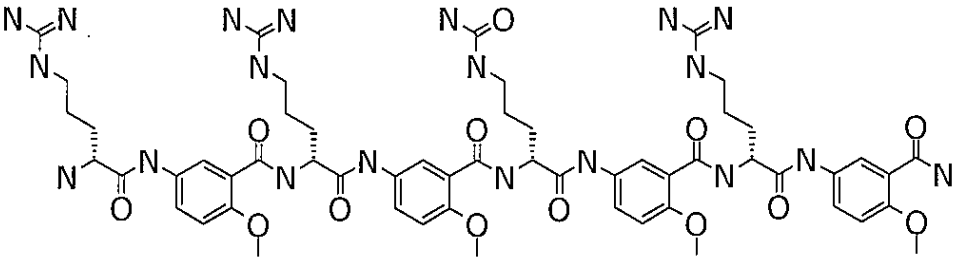
【０５９３】

【表２－１０】

243	
244	
245	
246	
247	
248	

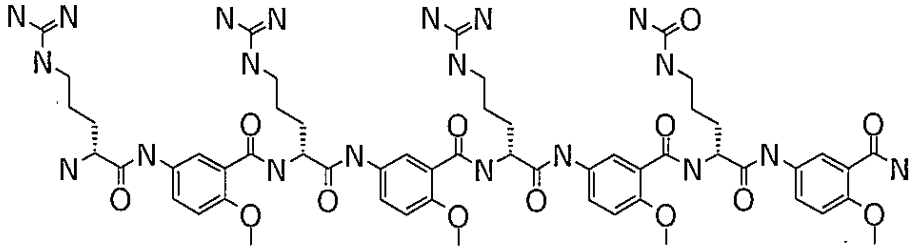
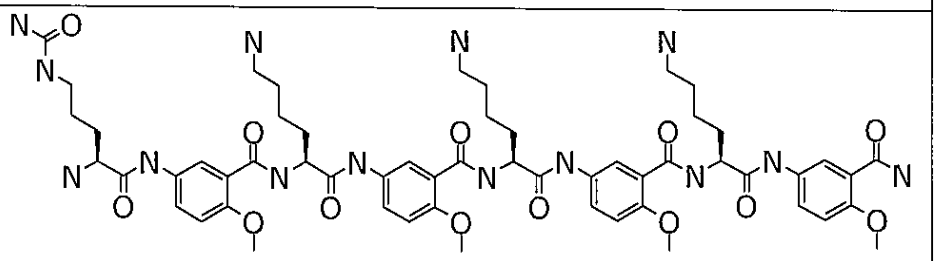
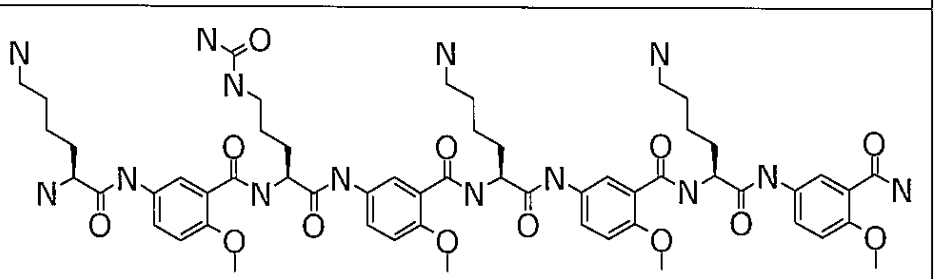
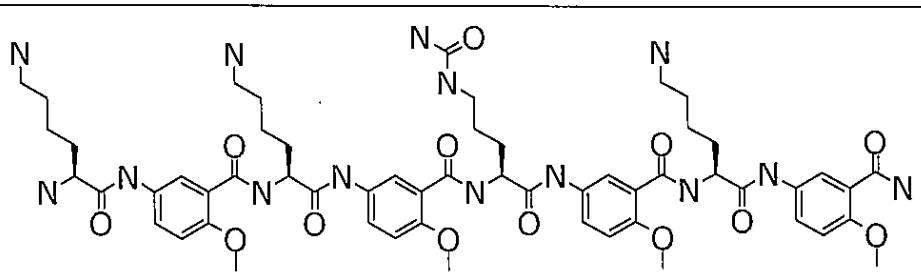
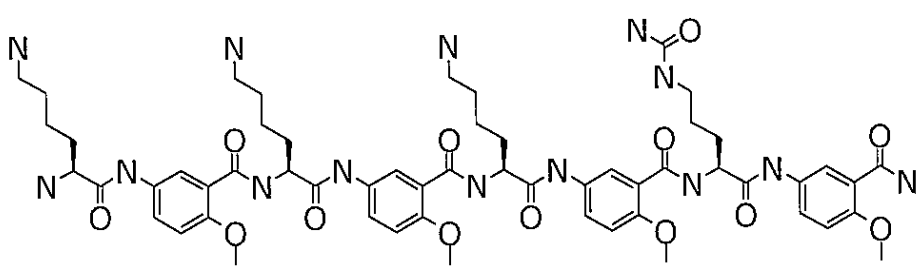
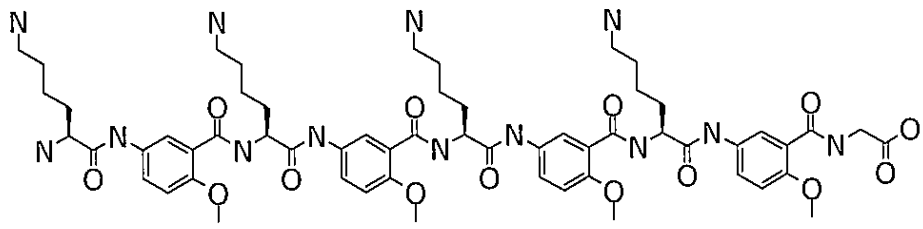
【０５９４】

【表２－１１】

249	
250	
251	
252	
253	
254	

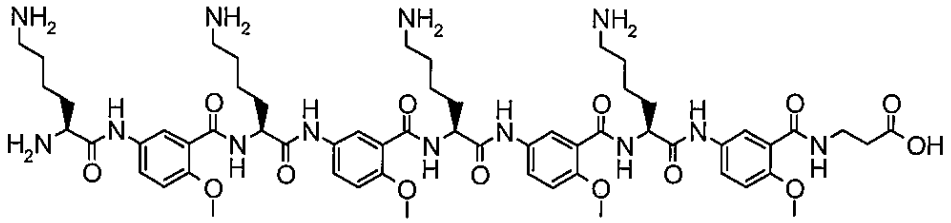
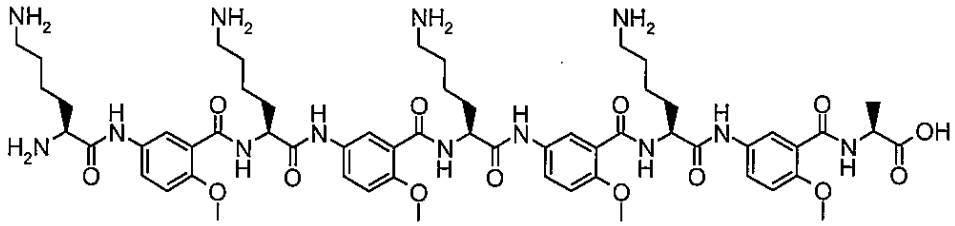
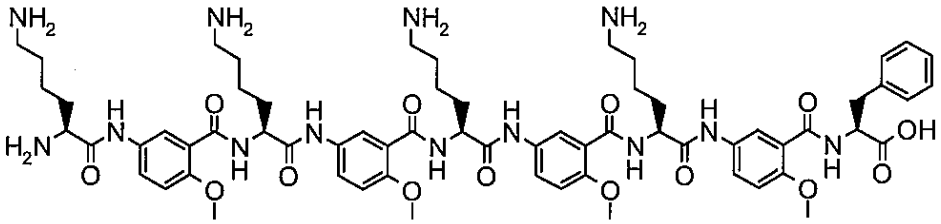
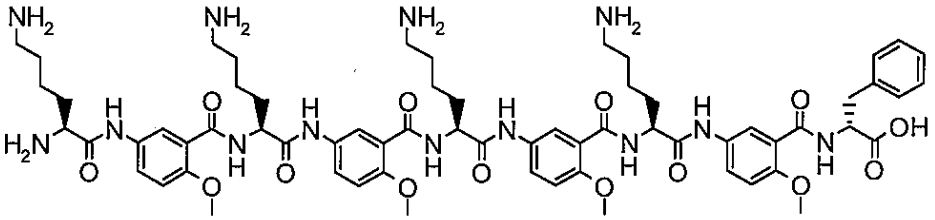
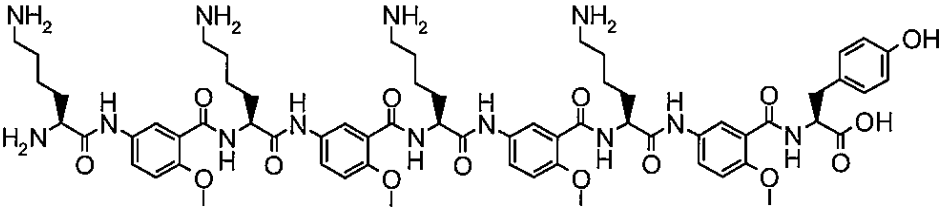
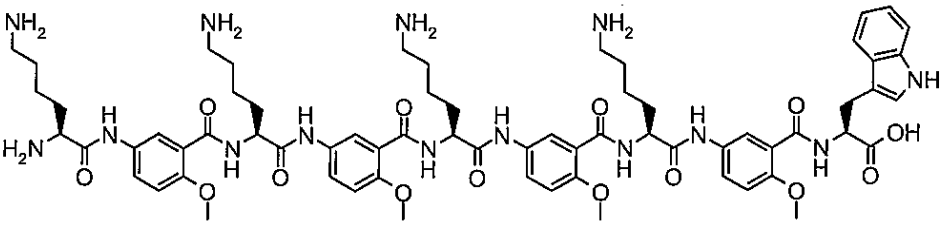
【０５９５】

【表２－１２】

255	
256	
257	
258	
259	
260	

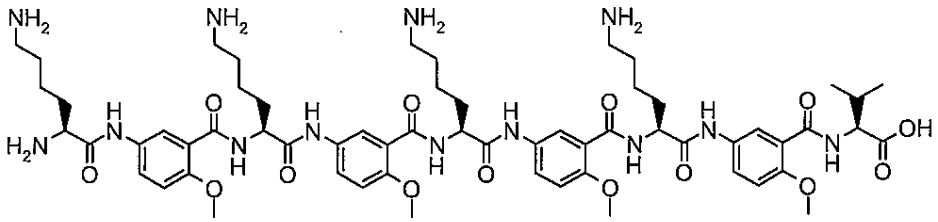
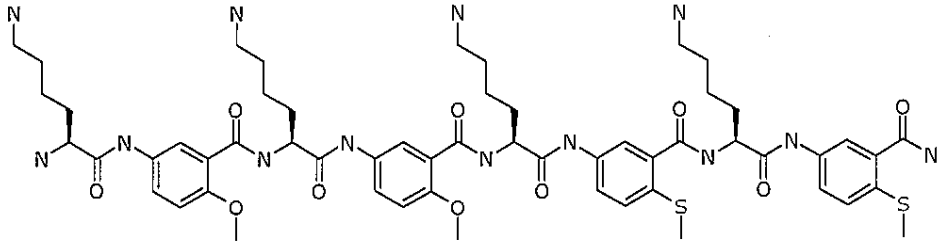
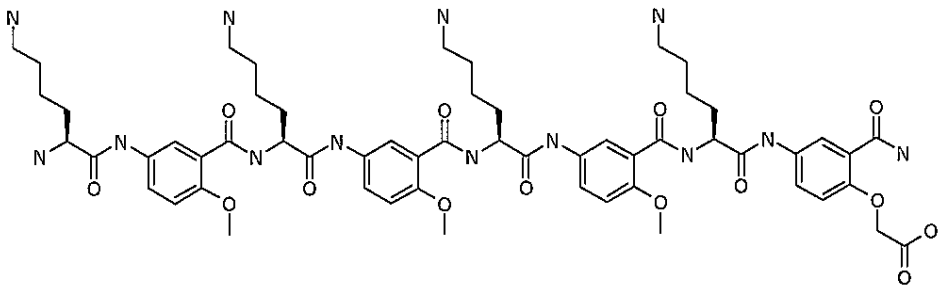
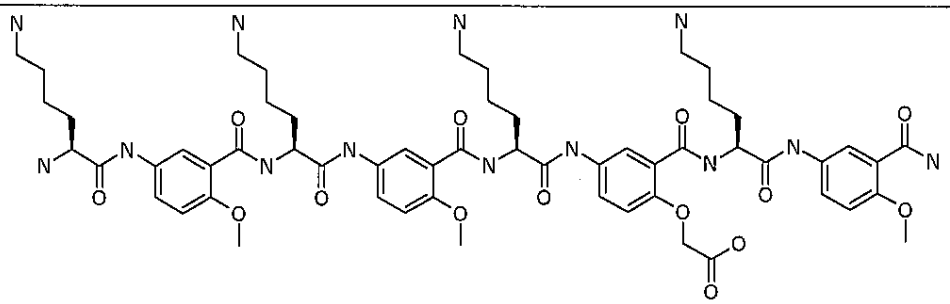
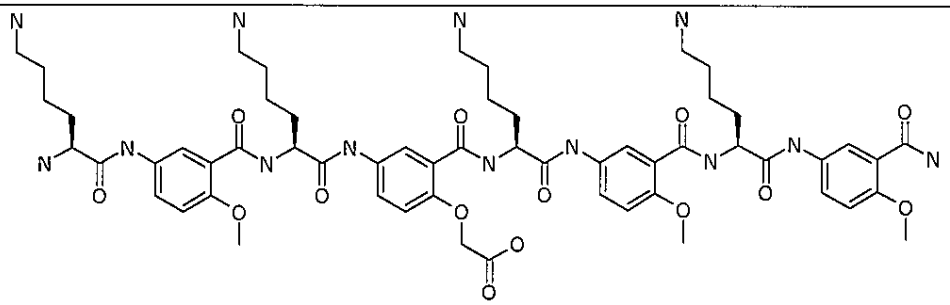
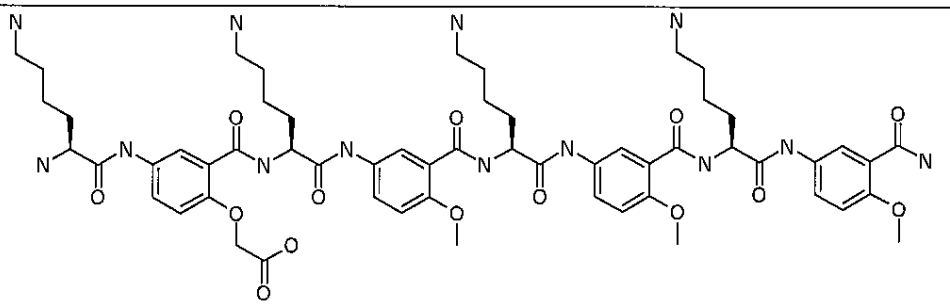
【０５９６】

【表２－１３】

261	
262	
263	
264	
265	
266	

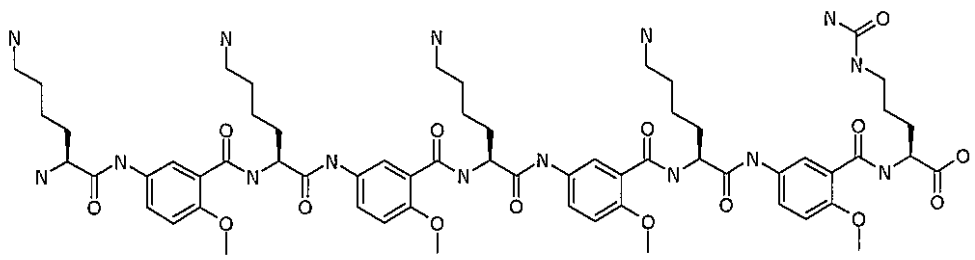
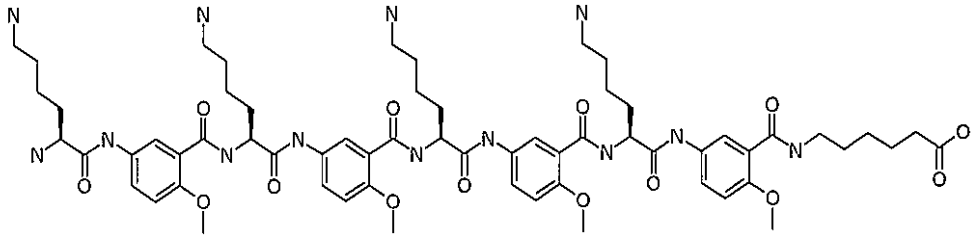
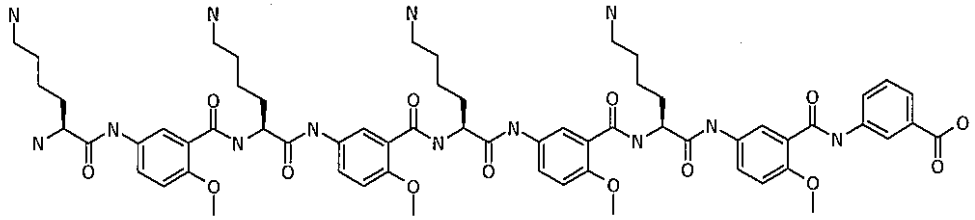
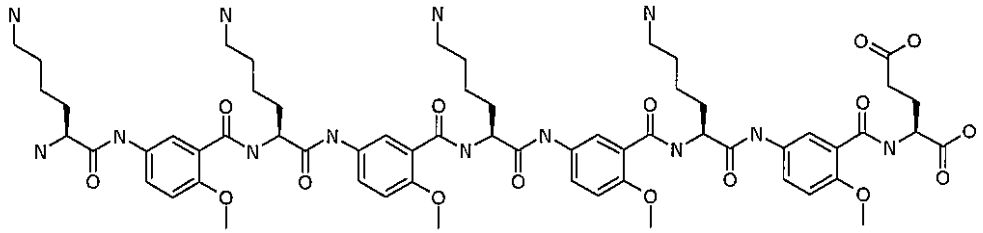
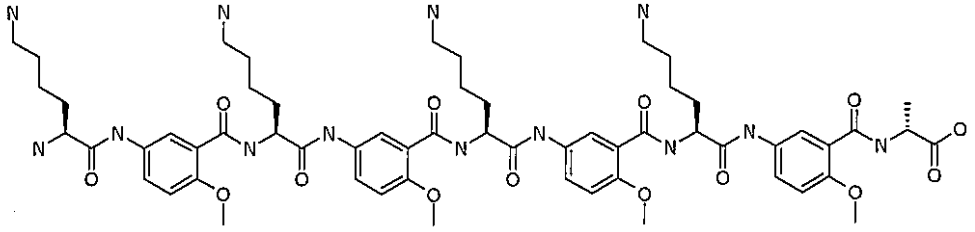
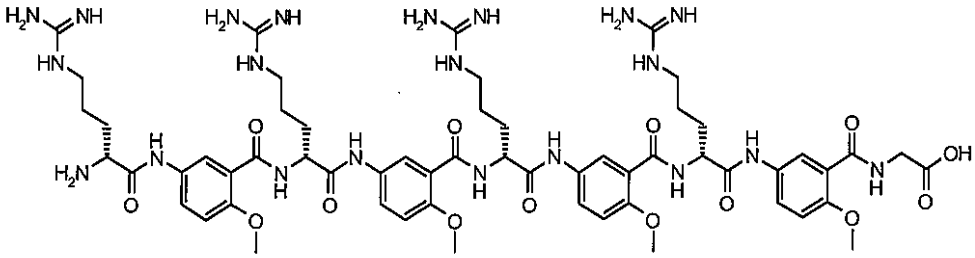
【０５９７】

【表２－１４】

267	
268	
269	
270	
271	
272	

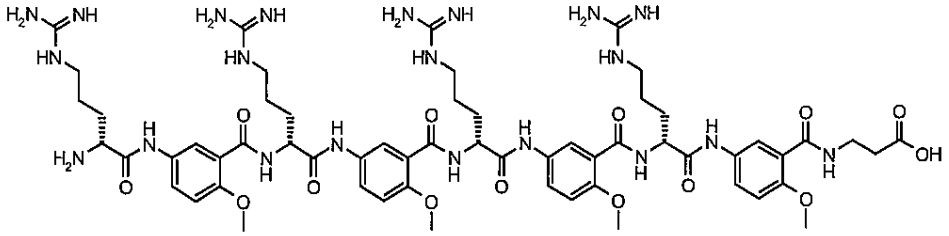
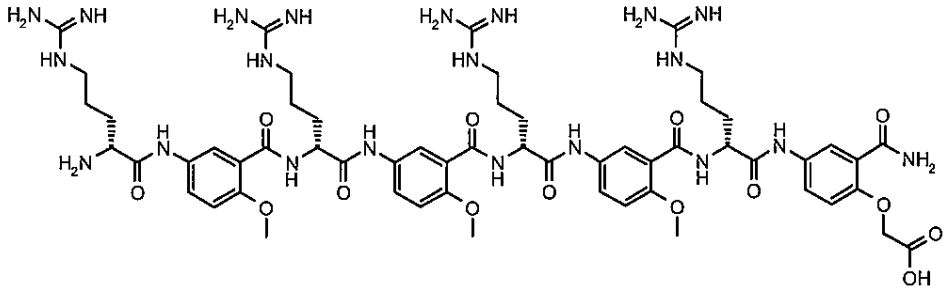
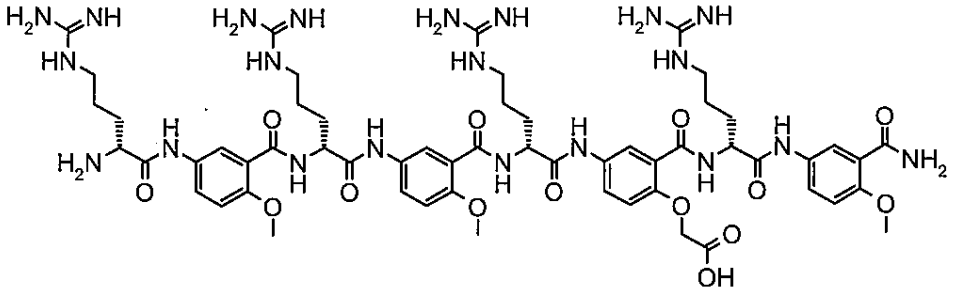
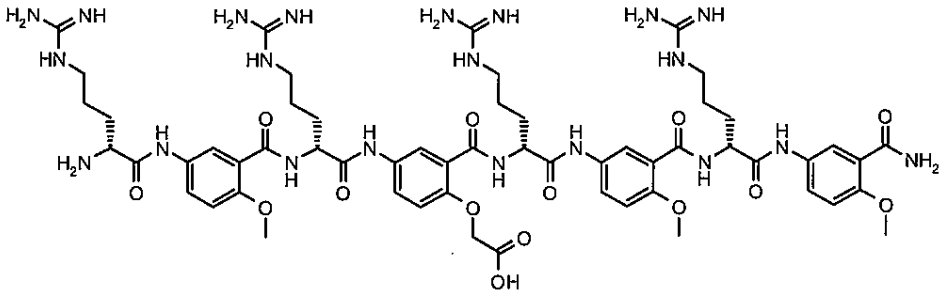
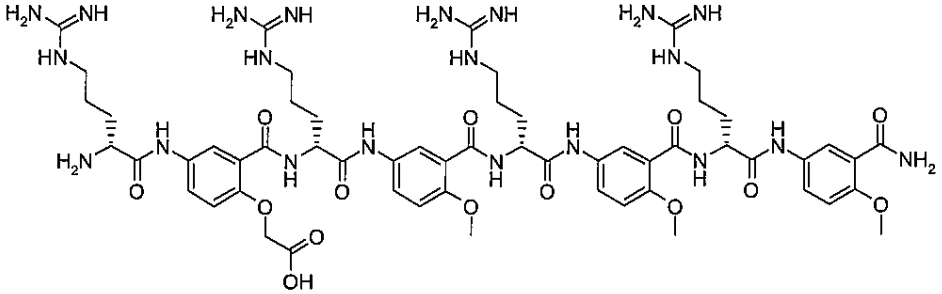
【０５９８】

【表２－１５】

273	
274	
275	
276	
277	
278	

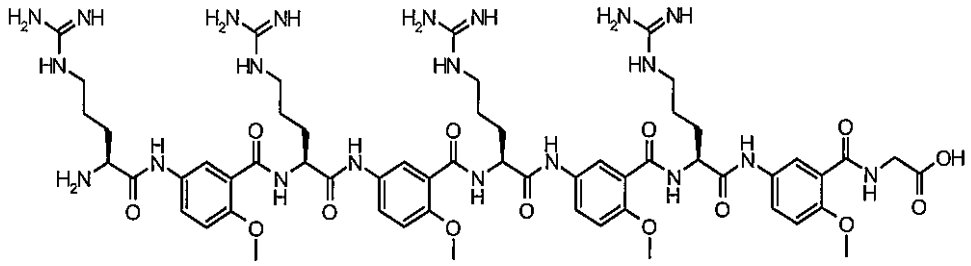
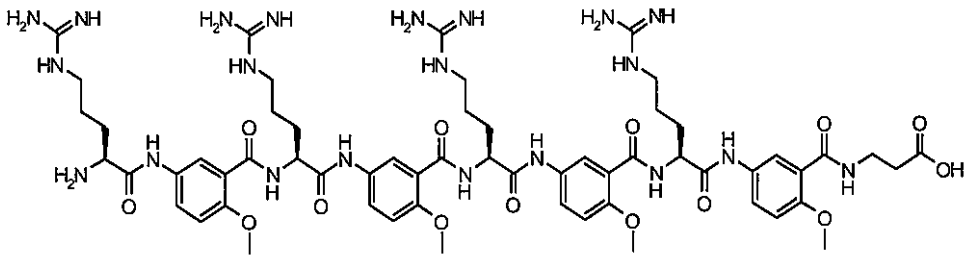
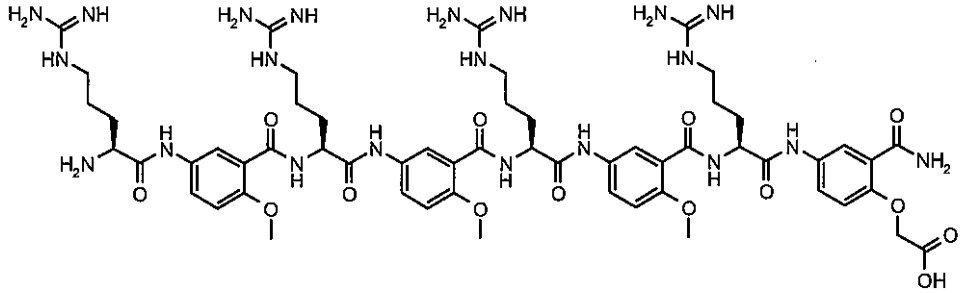
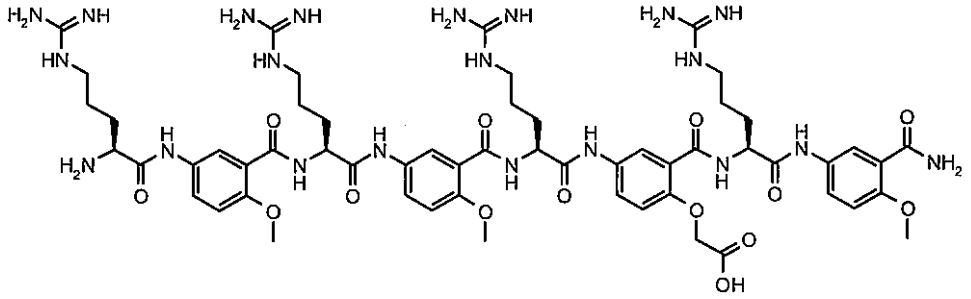
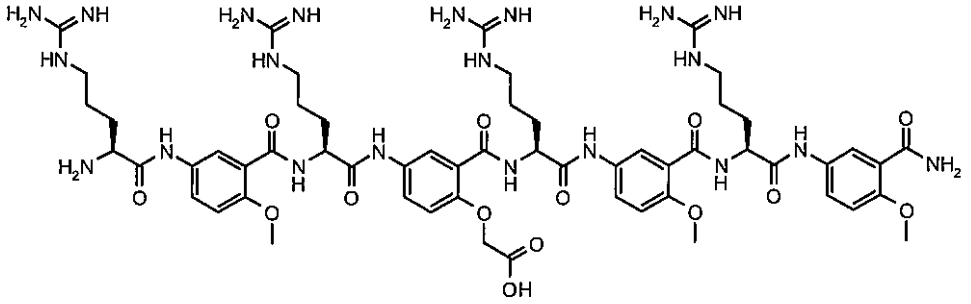
【０５９９】

【表２－１６】

279	
280	
281	
282	
283	

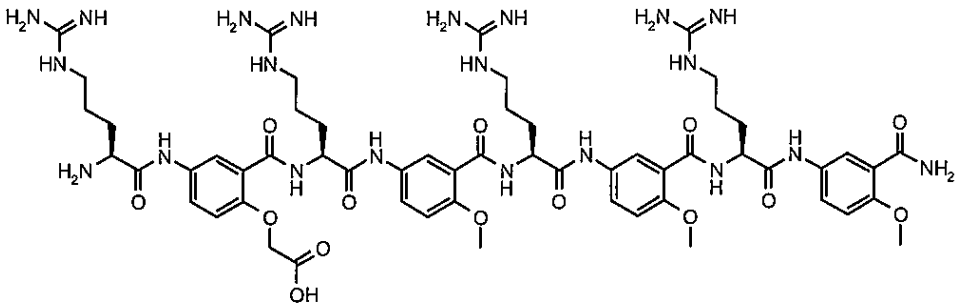
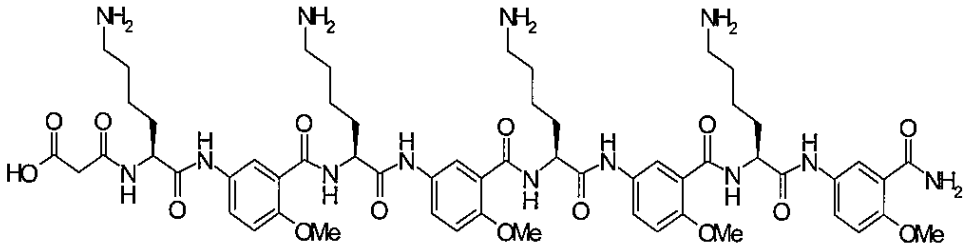
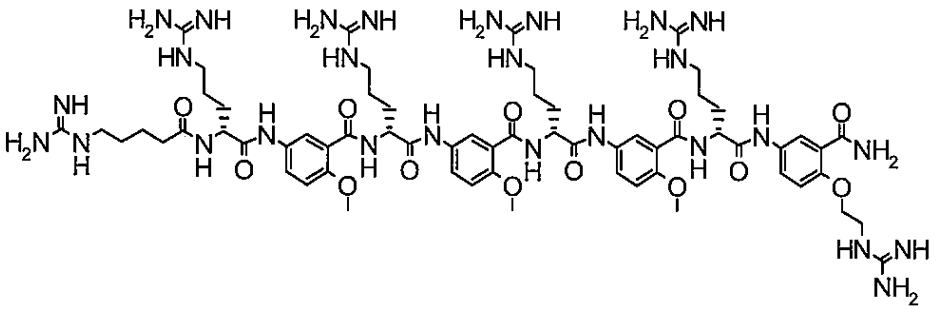
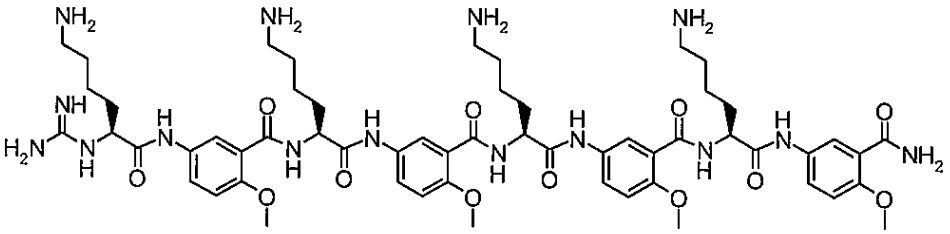
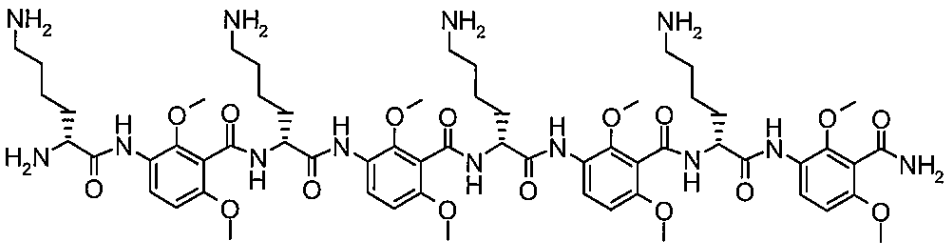
【０６００】

【表２－１７】

284	
285	
286	
287	
288	

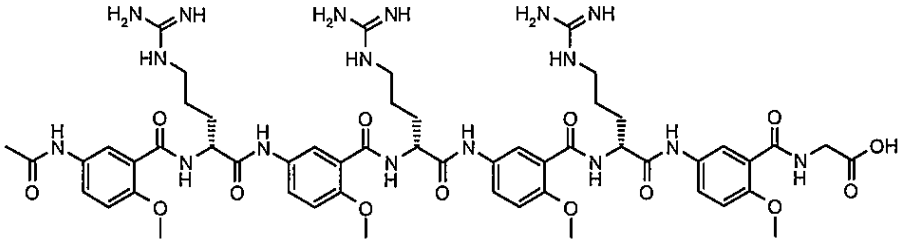
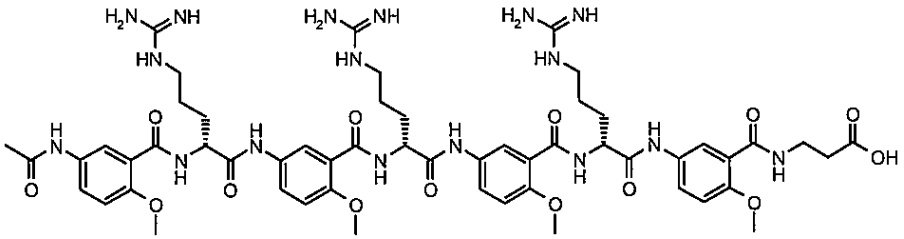
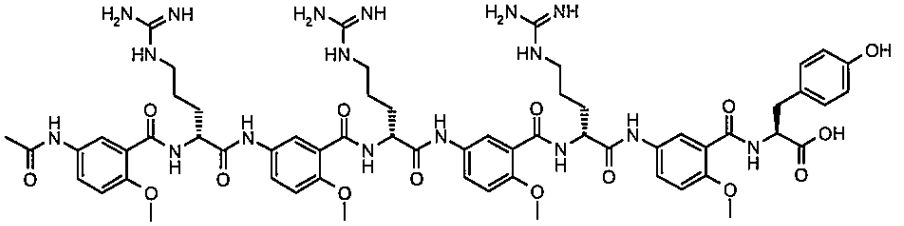
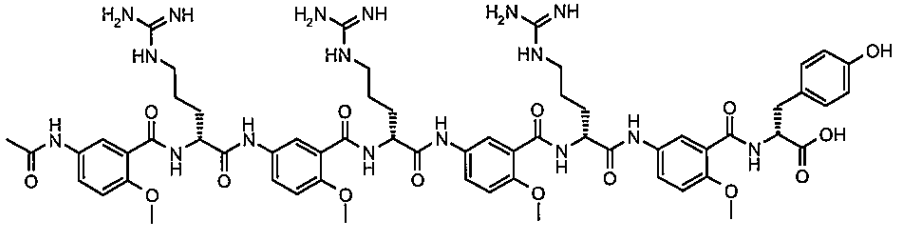
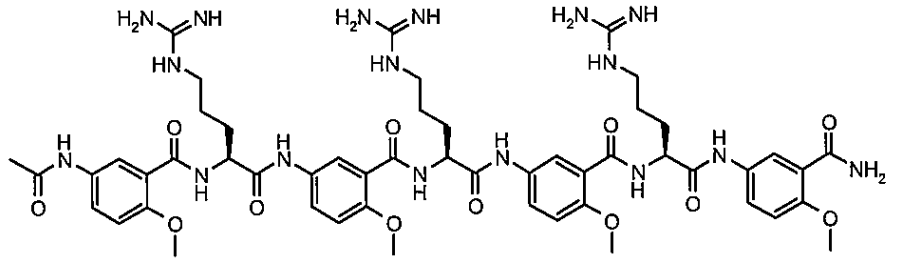
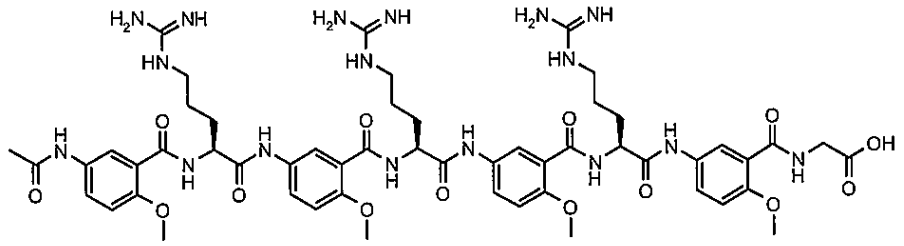
【０６０１】

【表２－１８】

289	
290	
291	
292	
293	

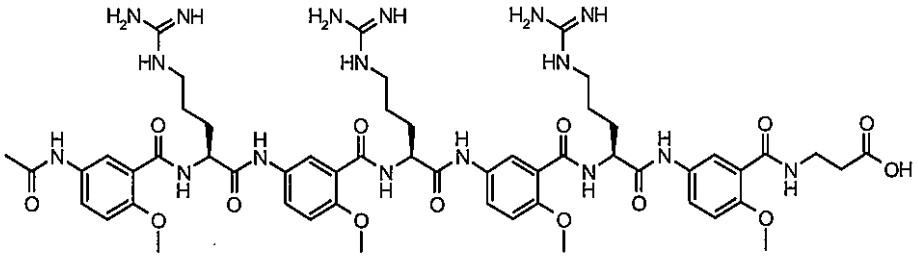
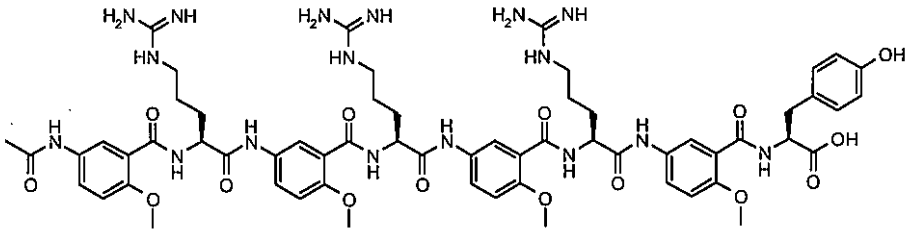
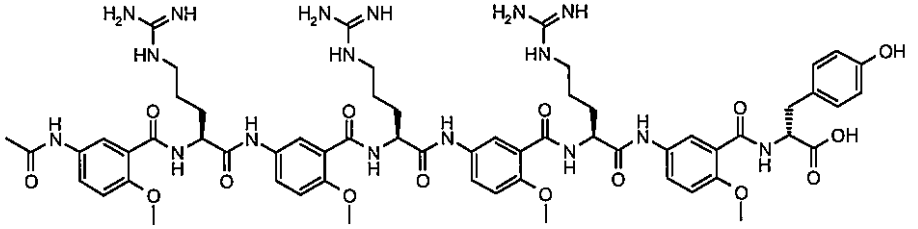
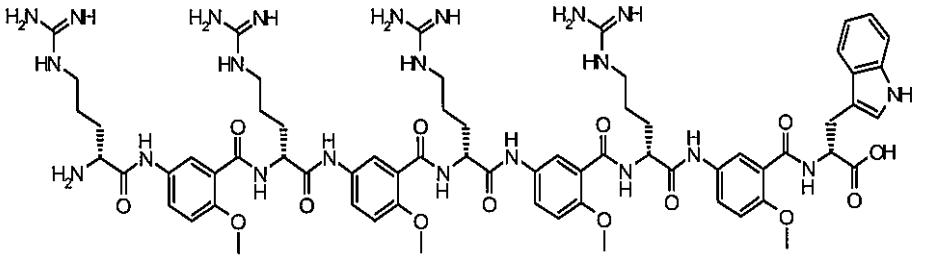
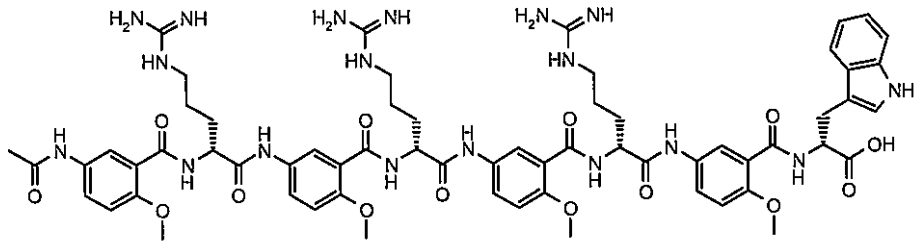
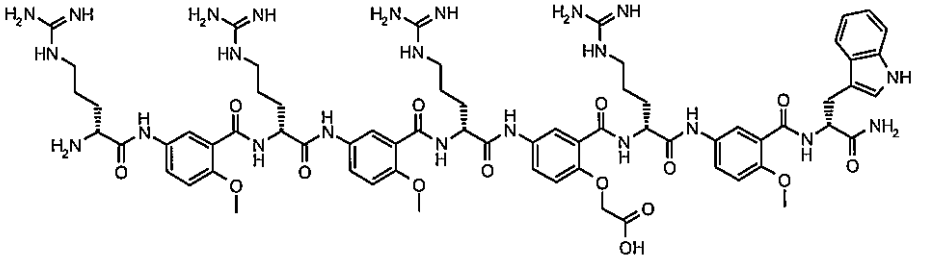
【０６０２】

【表２－１９】

294	
295	
296	
297	
298	
299	

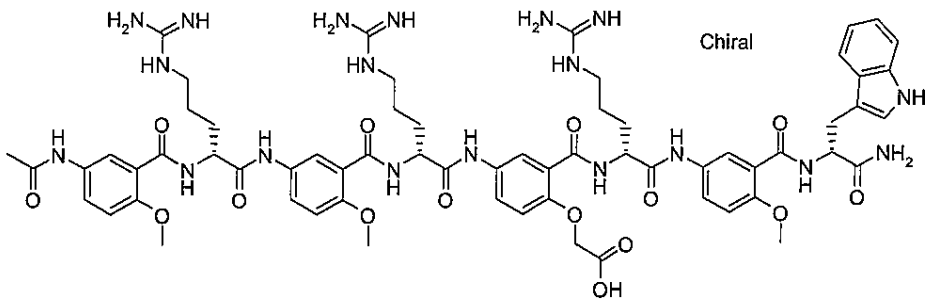
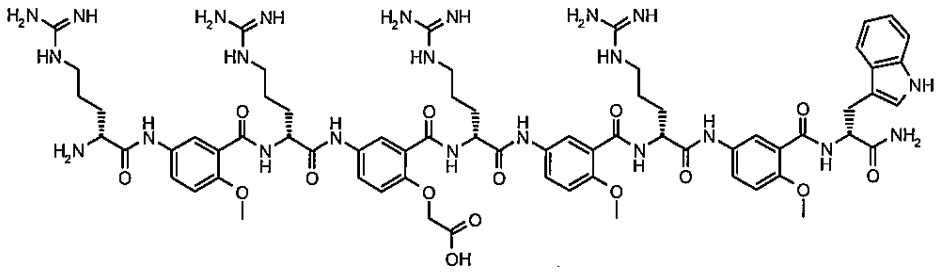
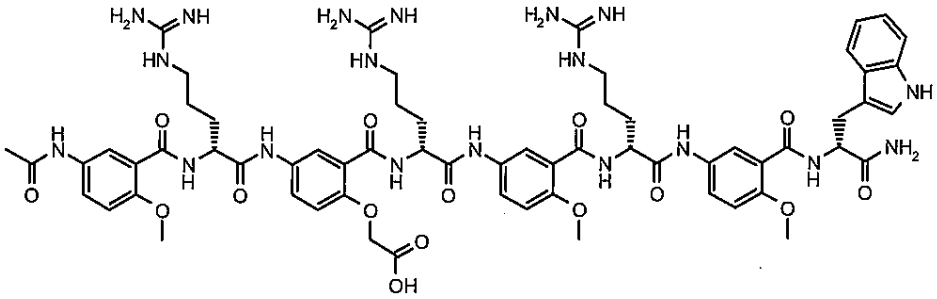
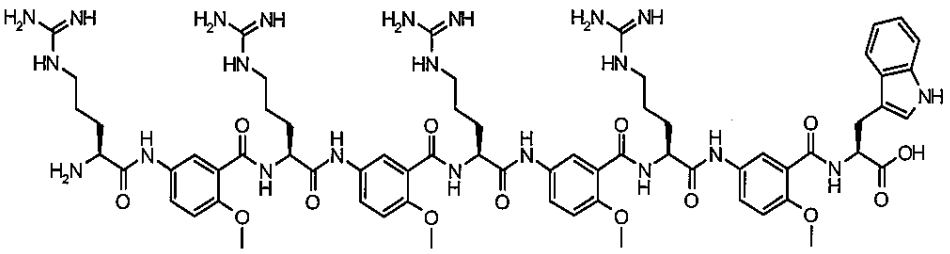
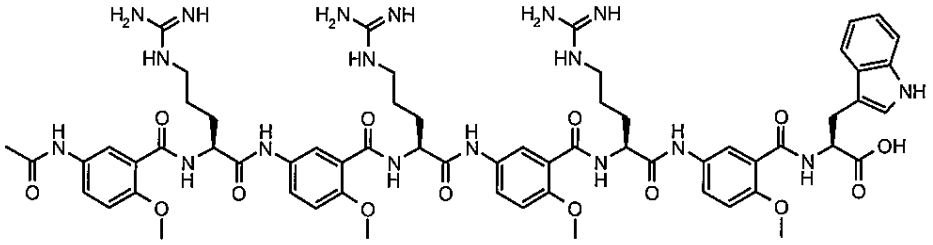
【０６０３】

【表２－２０】

300	
301	
302	
303	
304	
305	

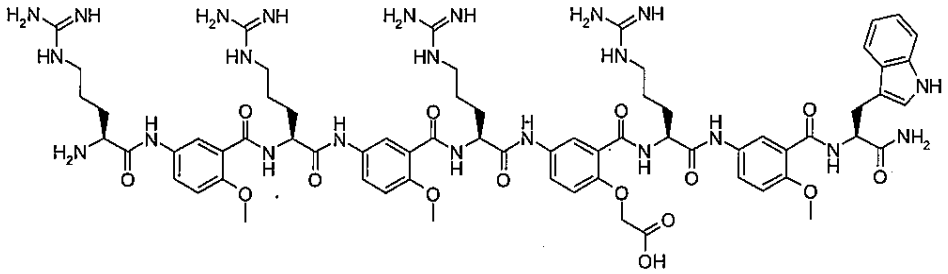
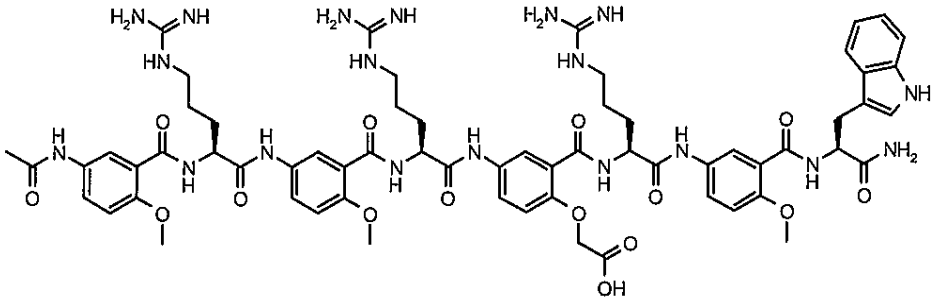
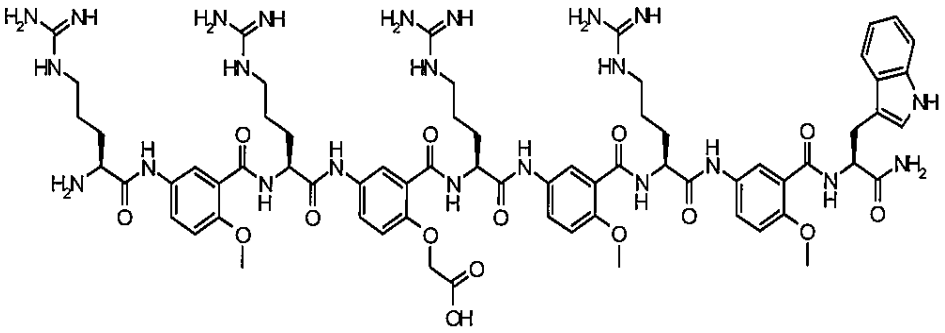
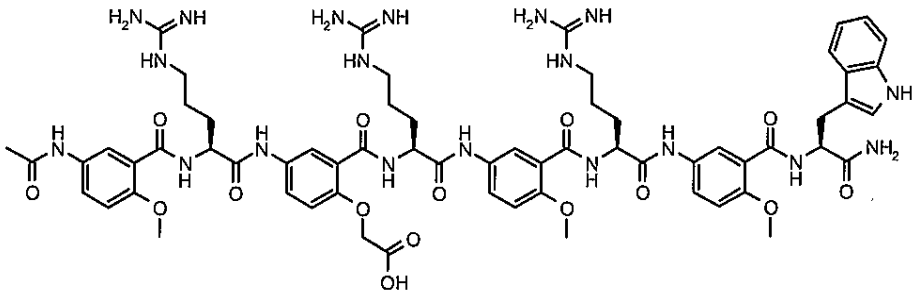
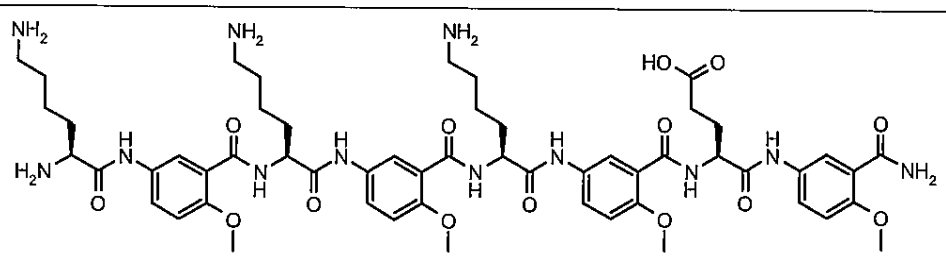
【０６０４】

【表２－２１】

306	
307	
308	
309	
310	

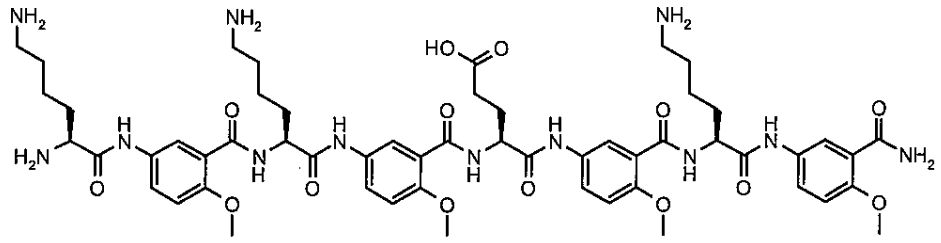
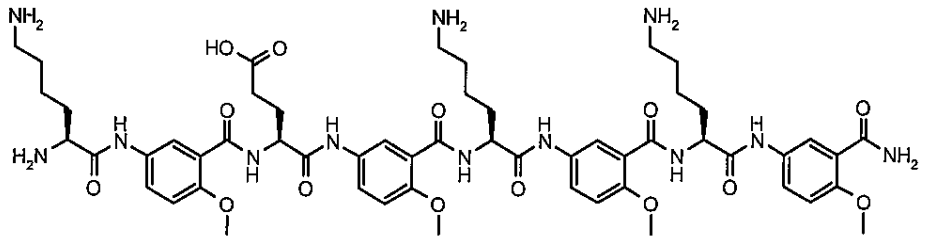
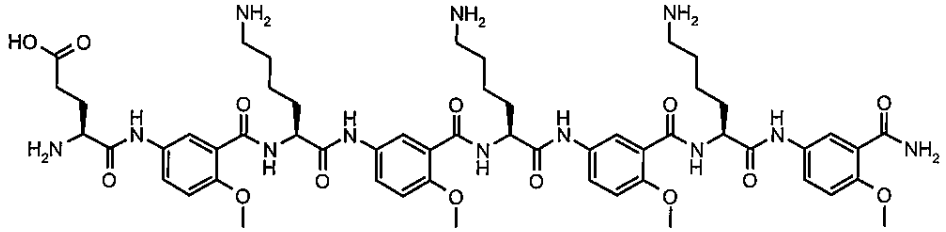
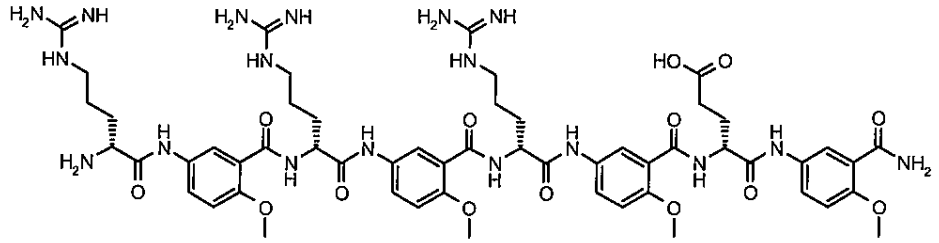
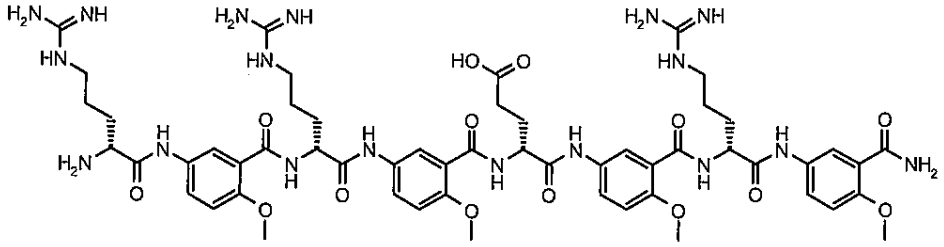
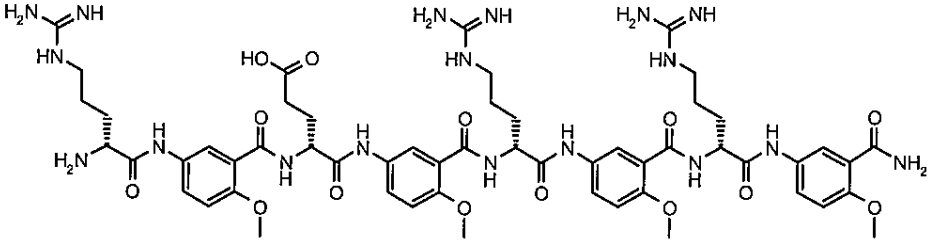
【０６０５】

【表２－２２】

311	
312	
313	
314	
315	

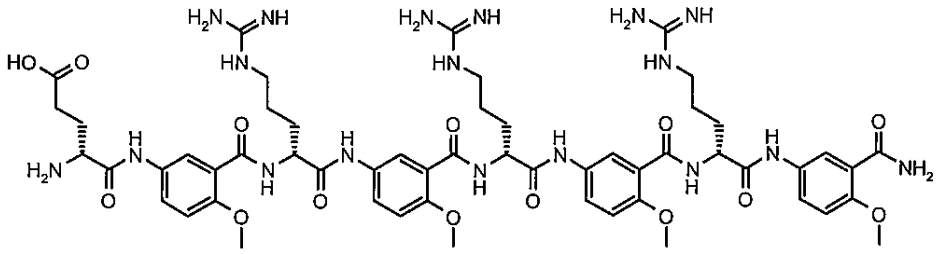
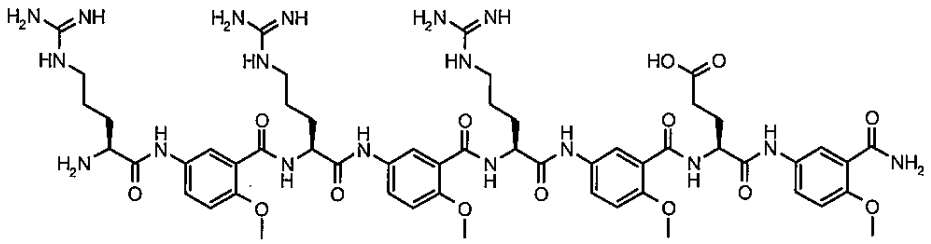
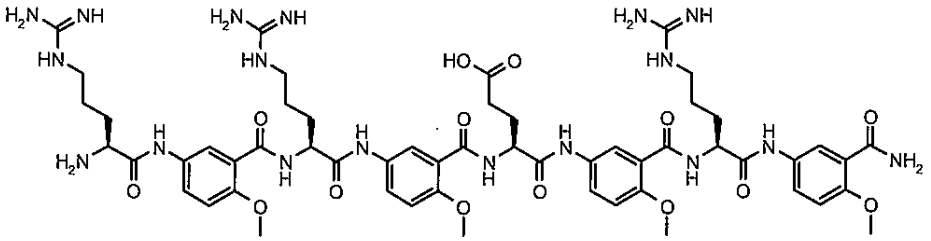
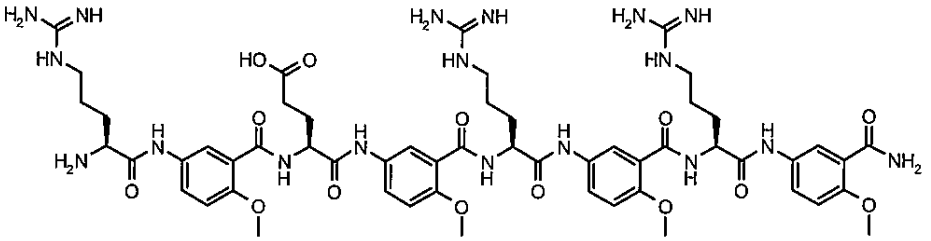
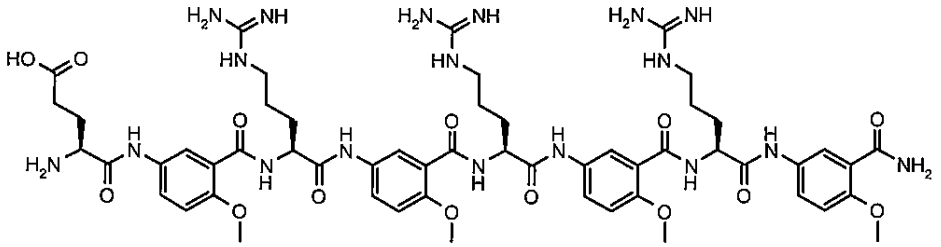
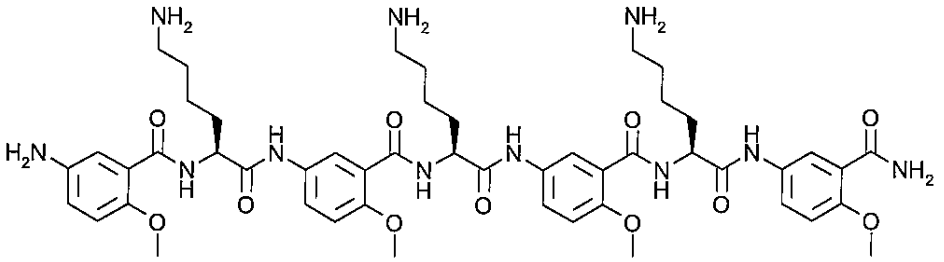
【０６０６】

【表２－２３】

316	
317	
318	
319	
320	
321	

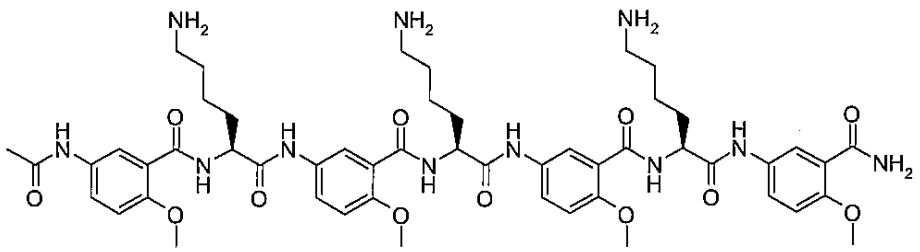
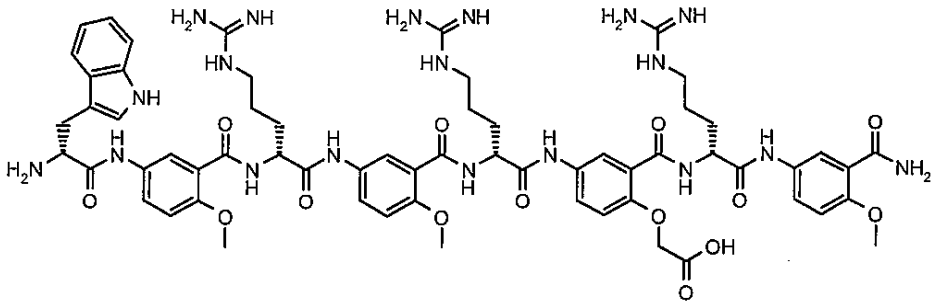
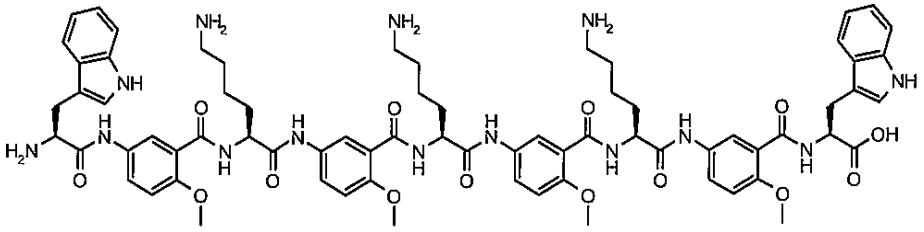
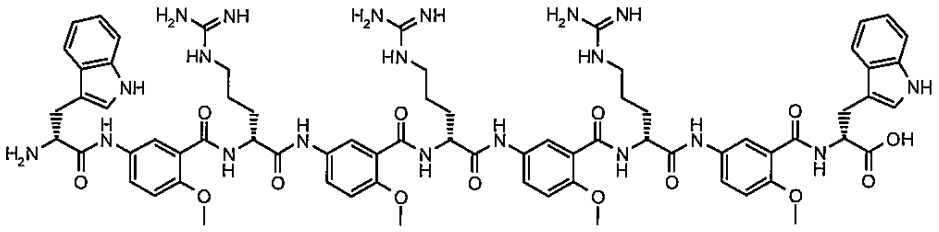
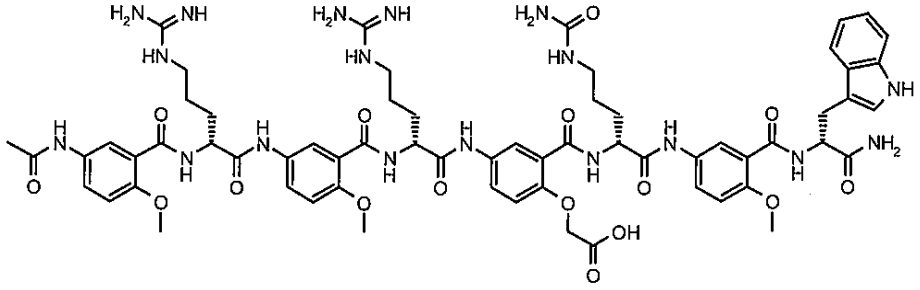
【０６０７】

【表２－２４】

322	
323	
324	
325	
326	
327	

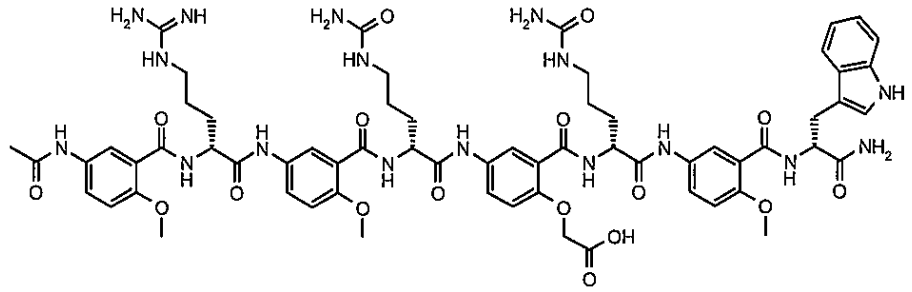
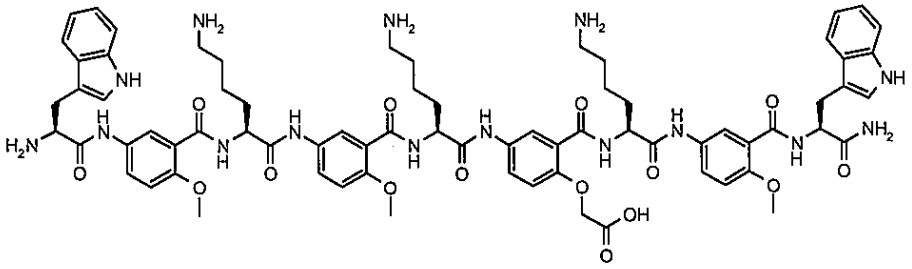
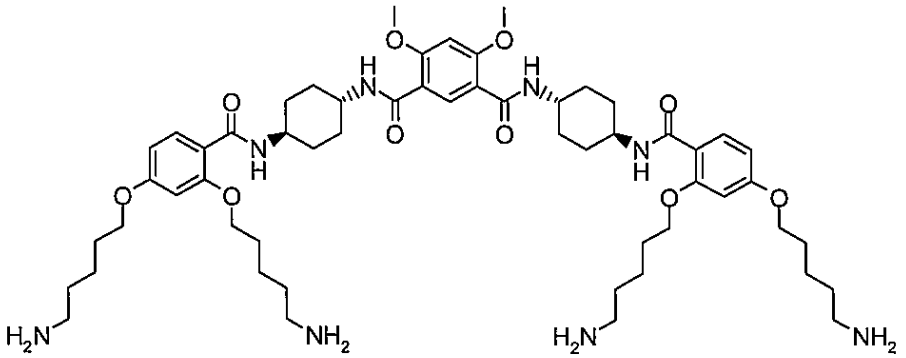
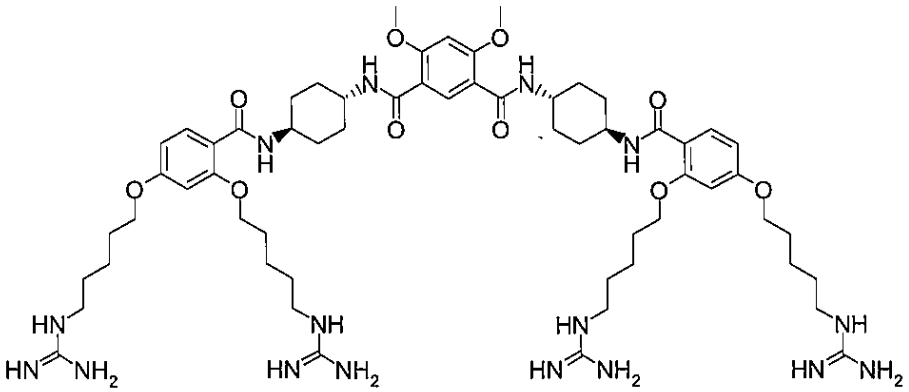
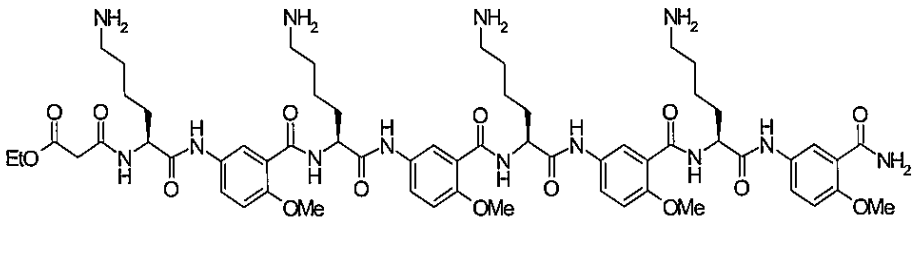
【０６０８】

【表２－２５】

328	
329	
330	
331	
332	

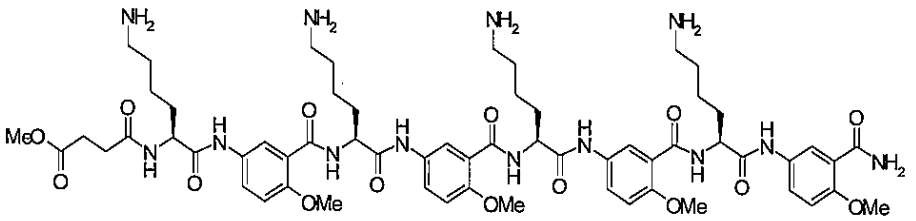
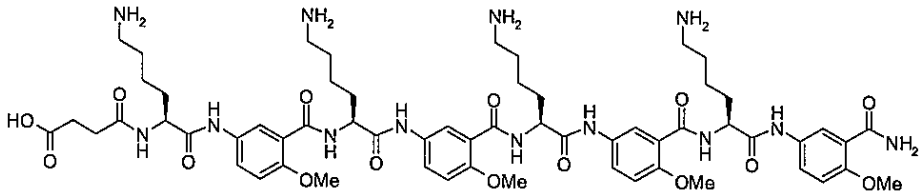
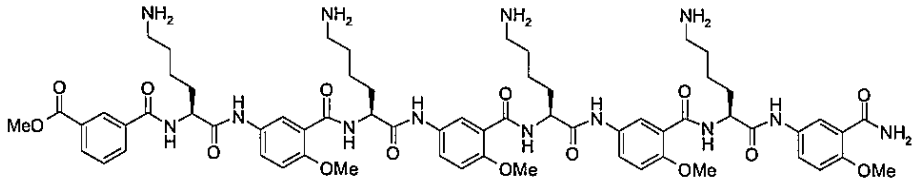
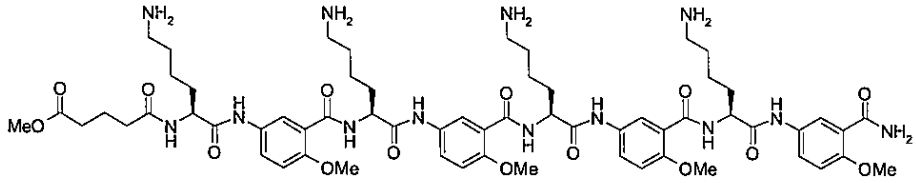
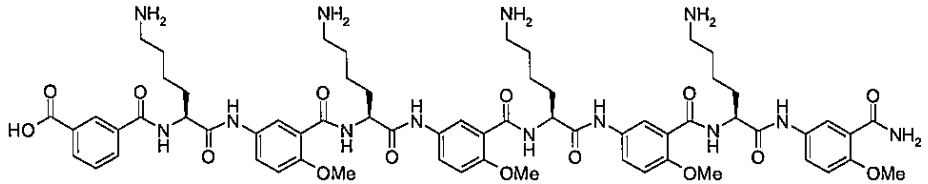
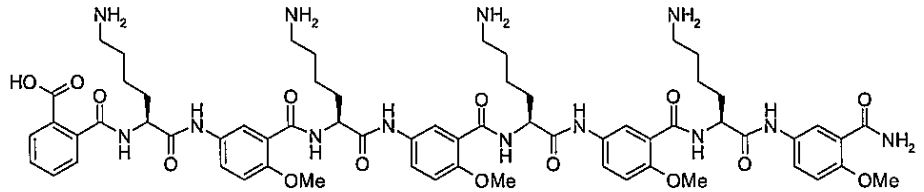
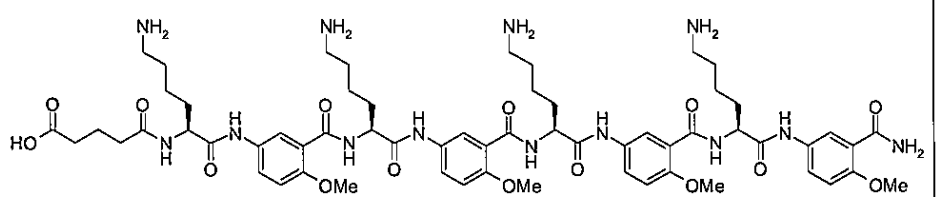
【０６０９】

【表２－２６】

333	
334	
335	
336	
337	

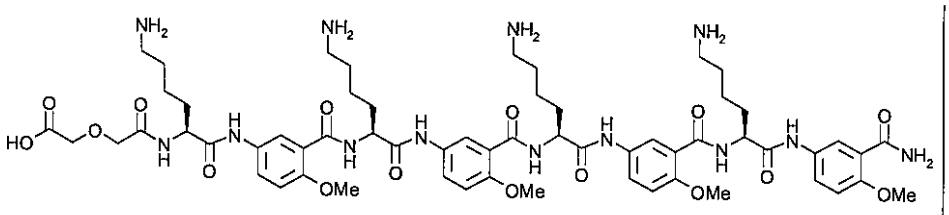
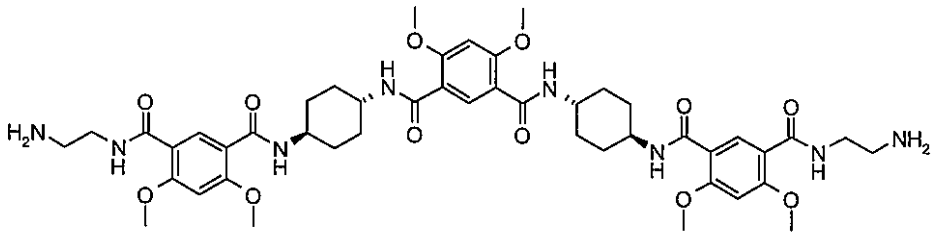
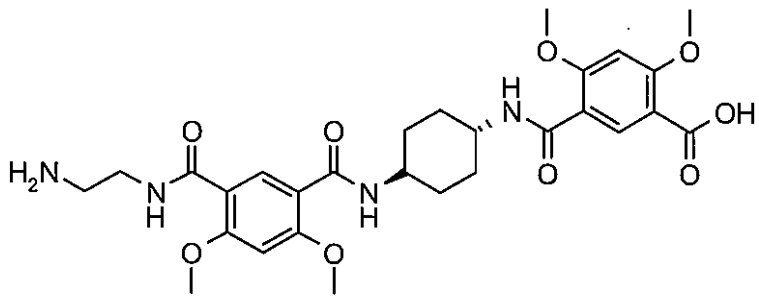
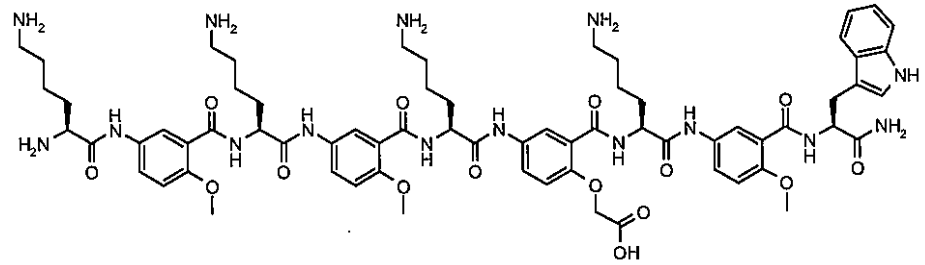
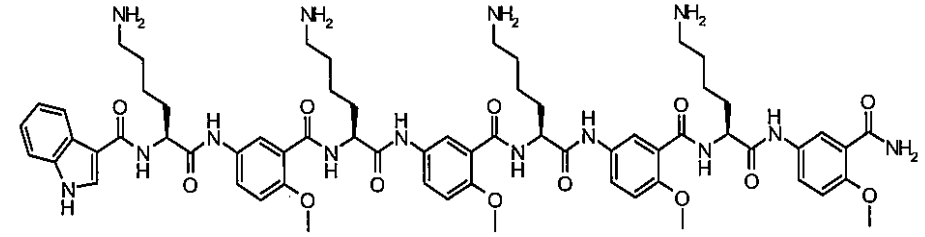
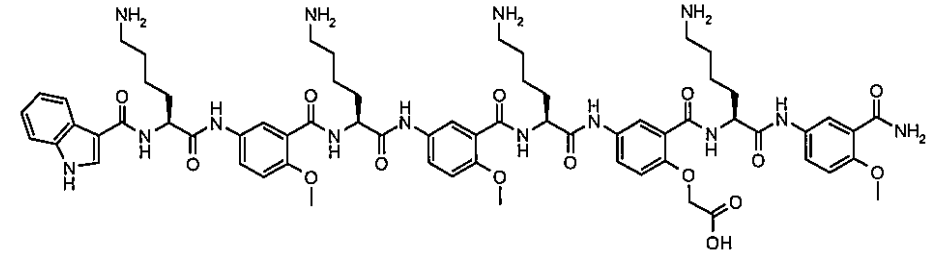
【０６１０】

【表２－２７】

338	
339	
340	
341	
342	
343	
344	

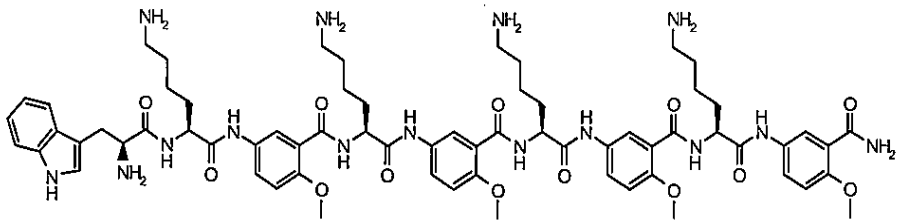
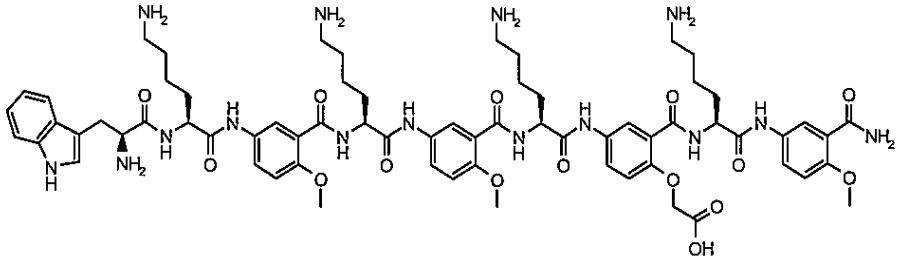
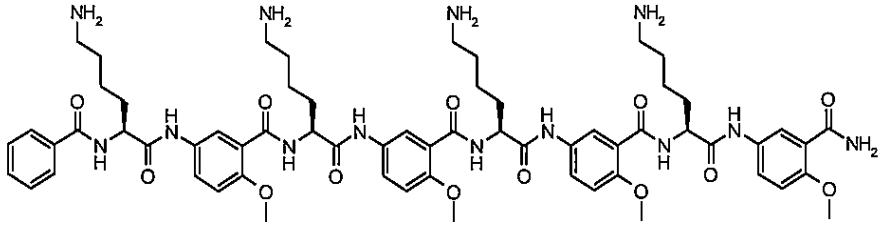
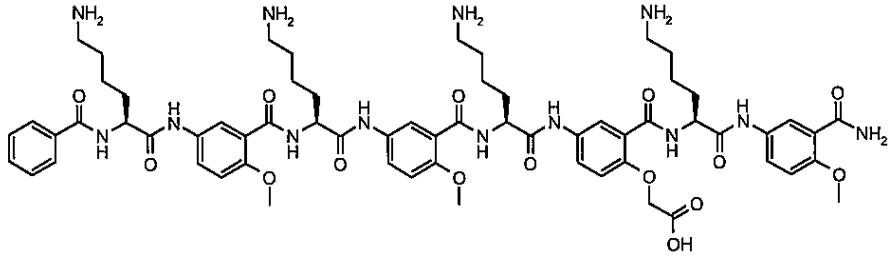
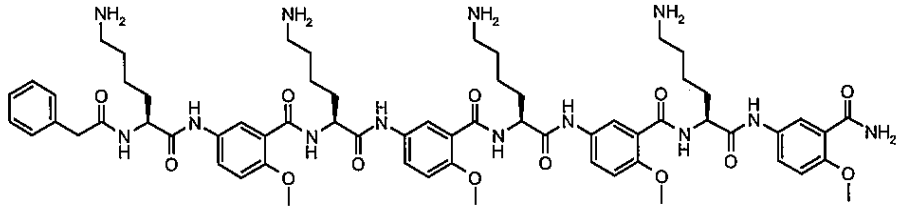
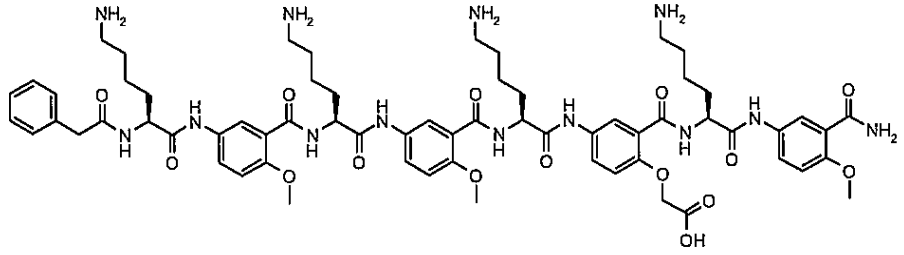
【０６１１】

【表２－２８】

345	
346	
347	
348	
349	
350	

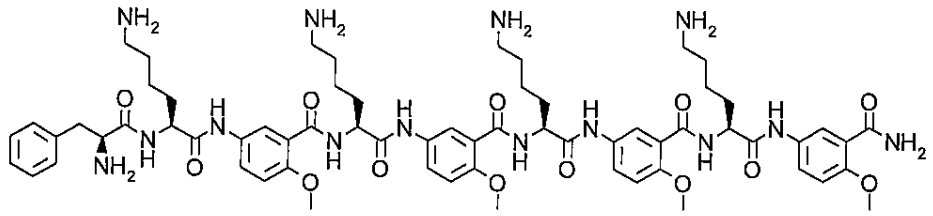
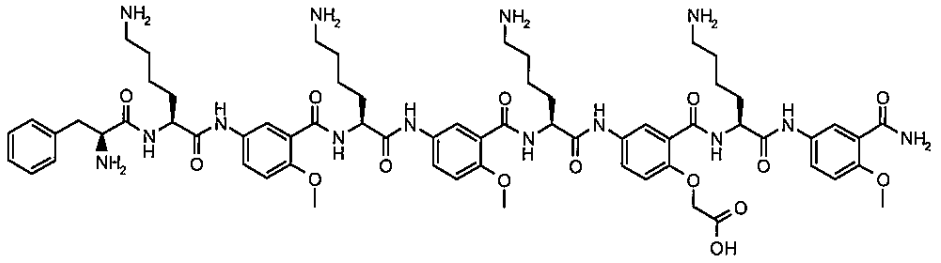
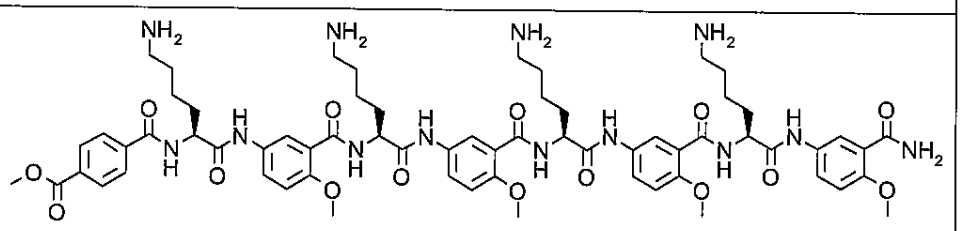
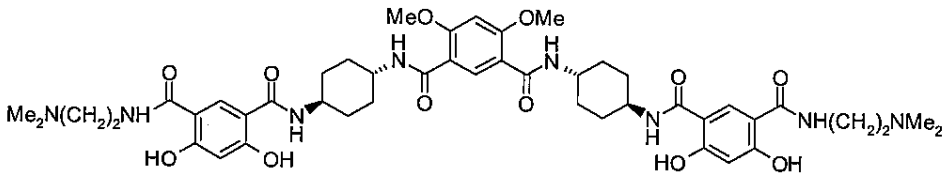
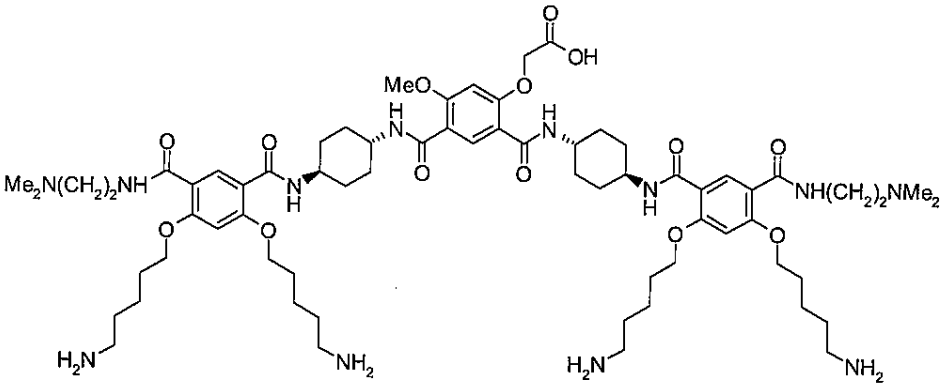
【０６１２】

【表２－２９】

351	
352	
353	
354	
355	
356	

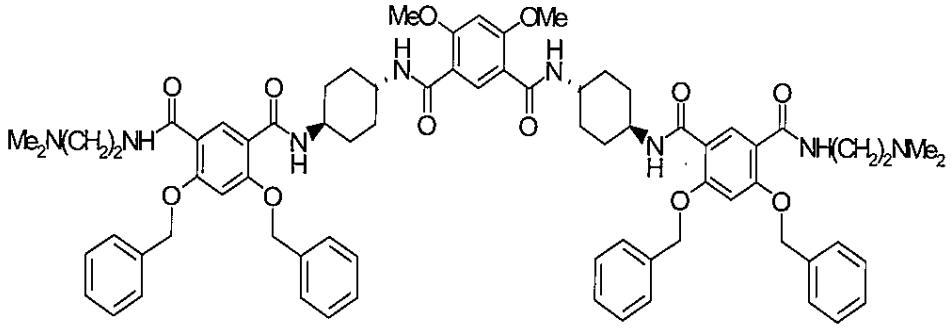
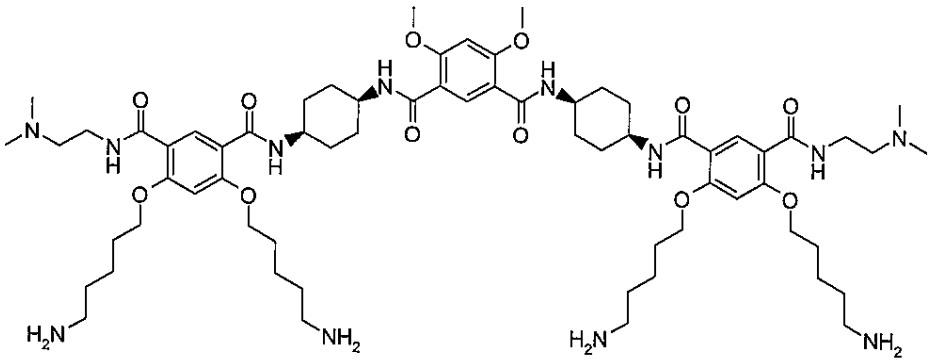
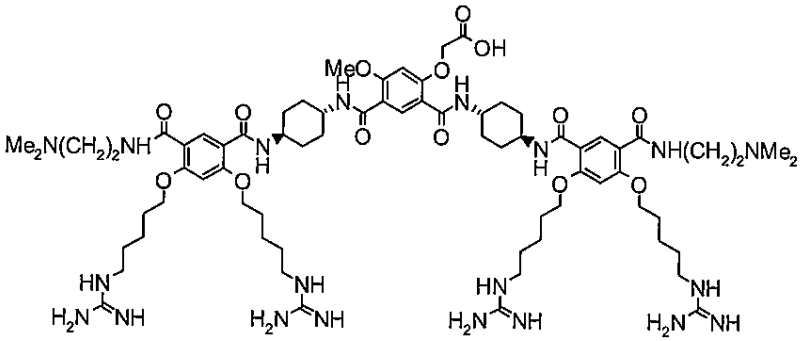
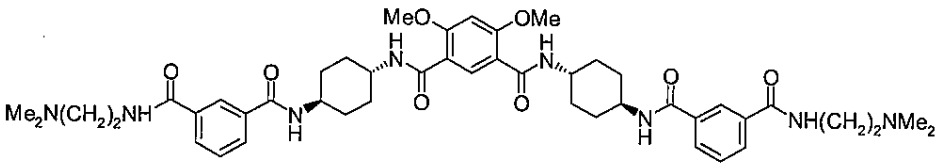
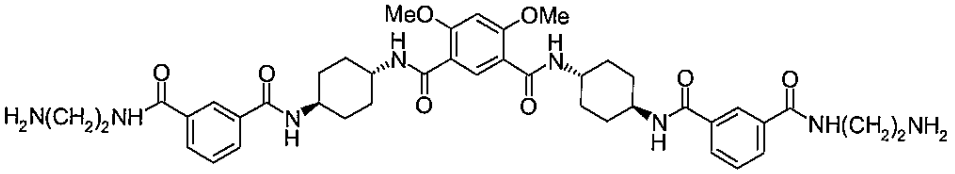
【０６１３】

【表２－３０】

357	
358	
359	
360	
361	

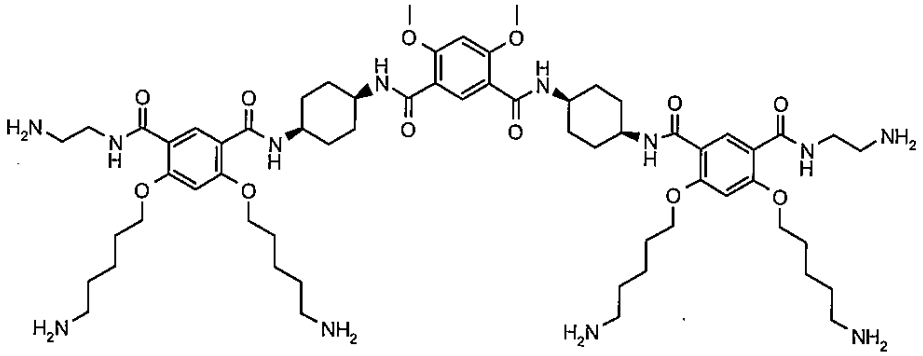
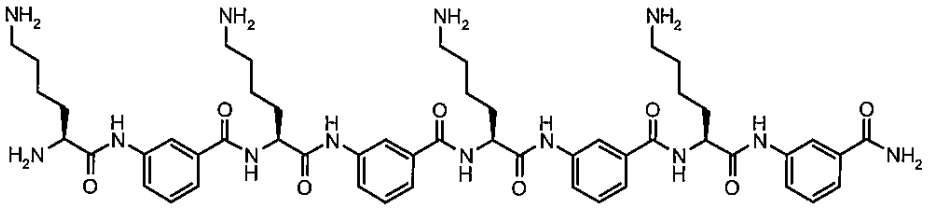
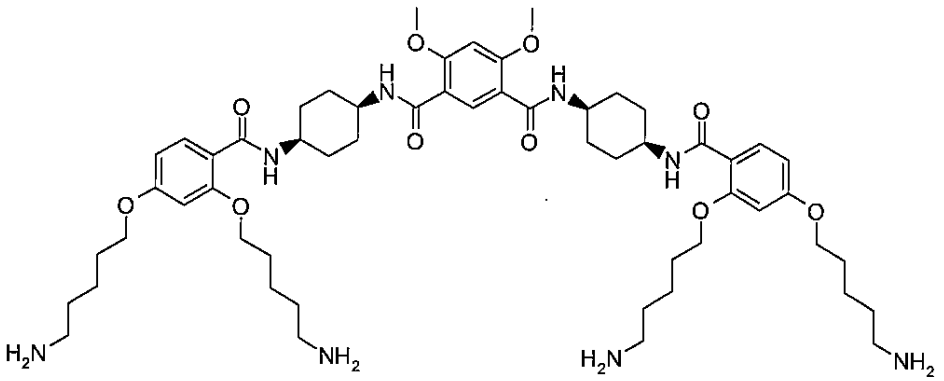
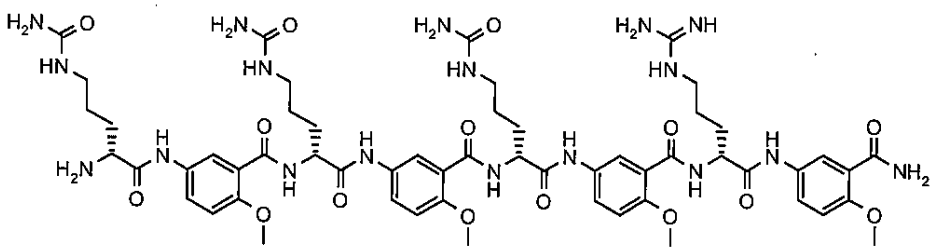
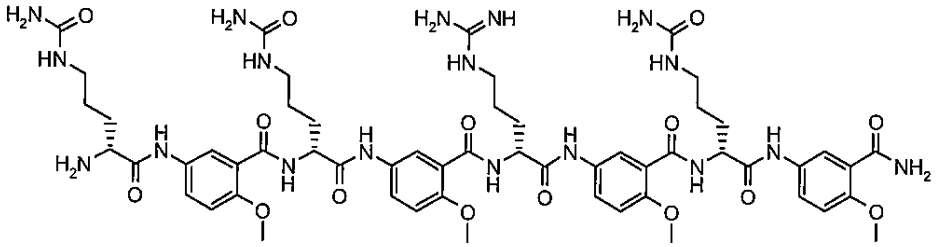
【０６１４】

【表２－３１】

362	
363	
364	
365	
366	

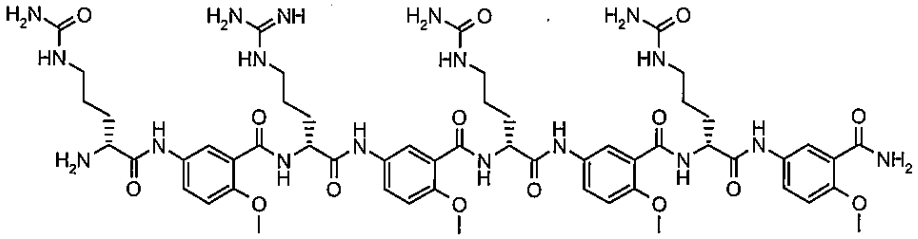
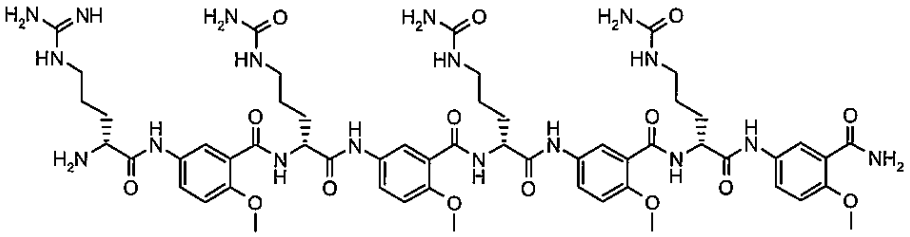
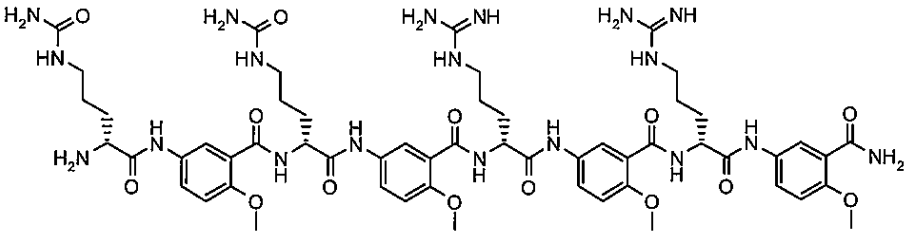
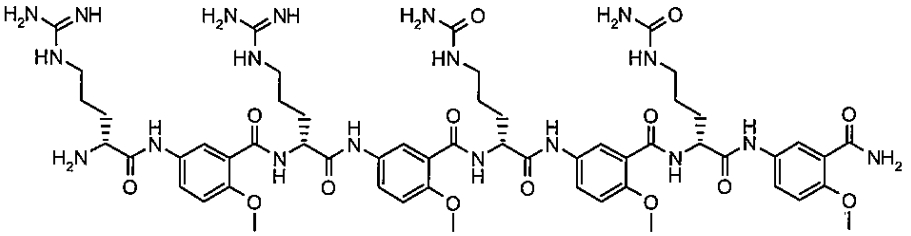
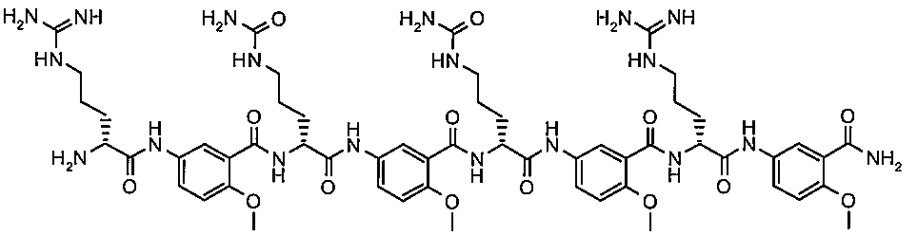
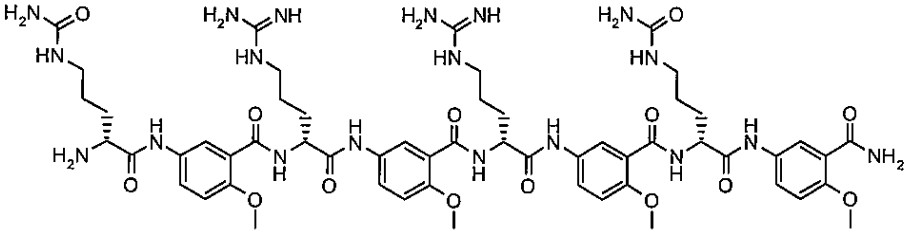
【０６１５】

【表２－３２】

367	
368	
369	
370	
371	

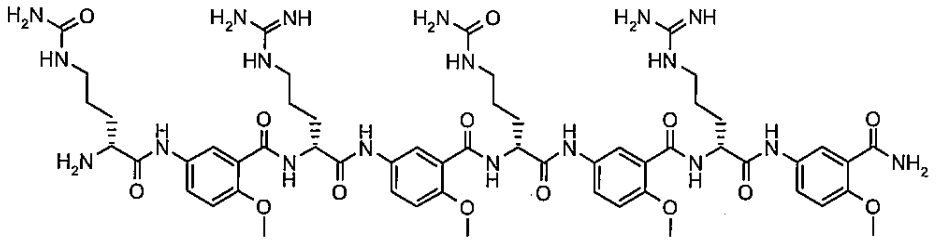
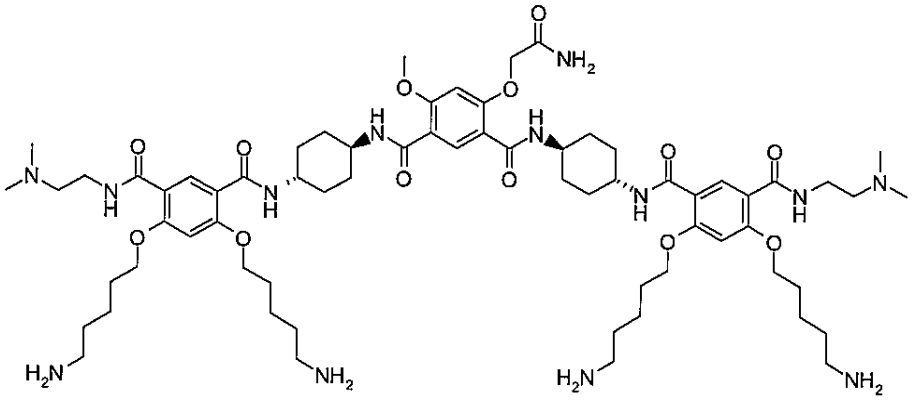
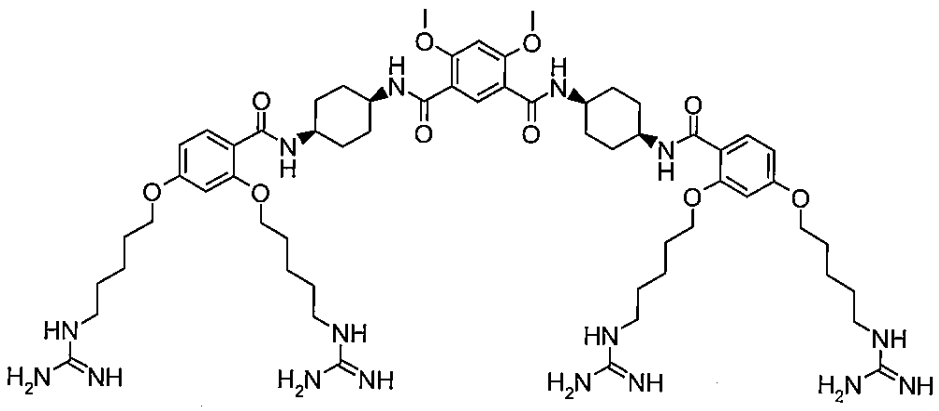
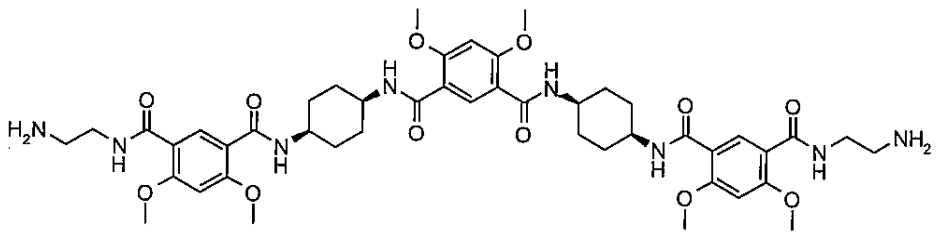
【０６１６】

【表２－３３】

372	
373	
374	
375	
376	
377	

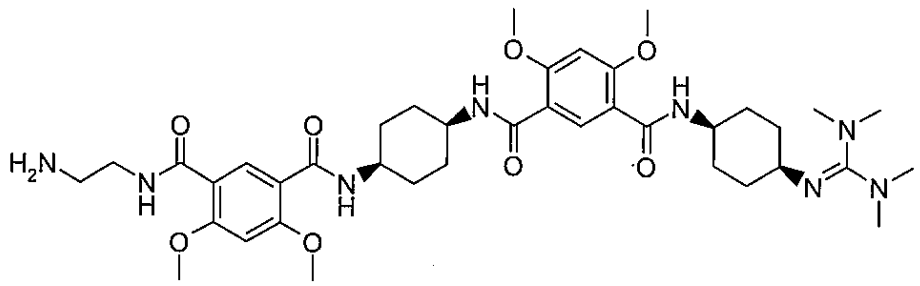
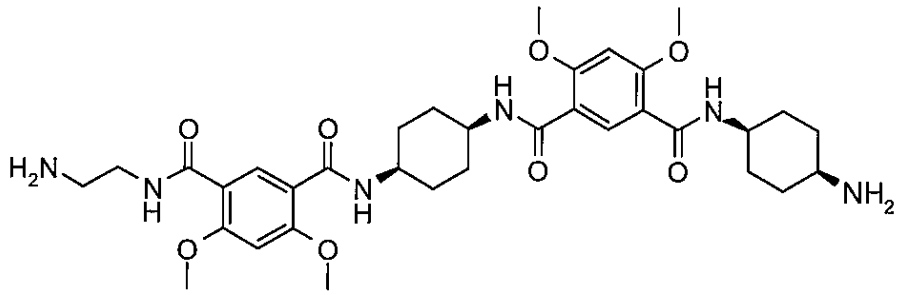
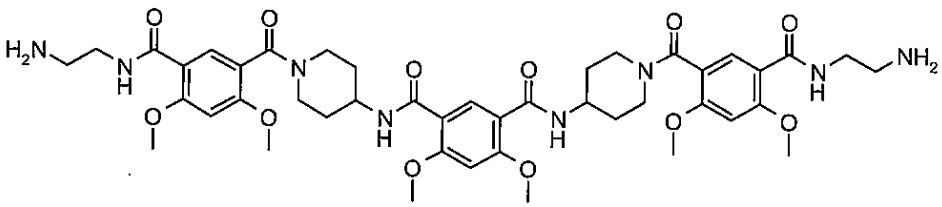
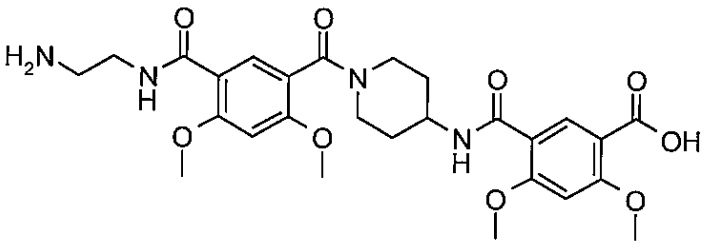
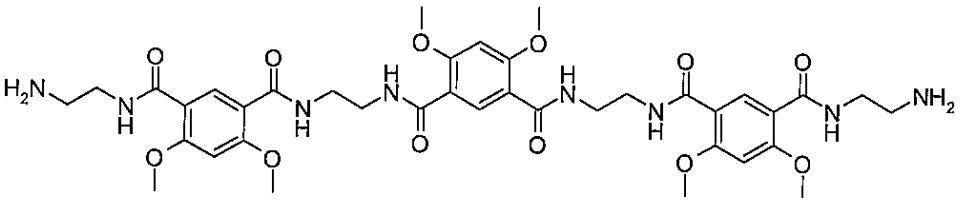
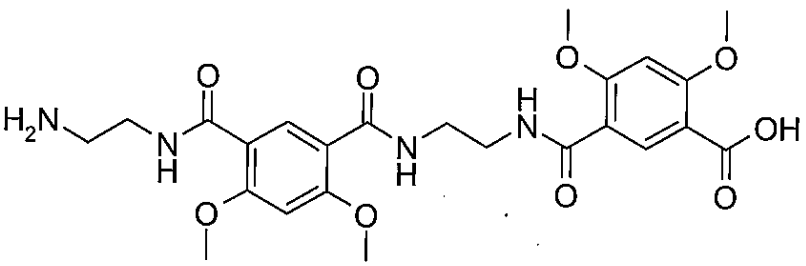
【０６１７】

【表２－３４】

378	
379	
380	
381	

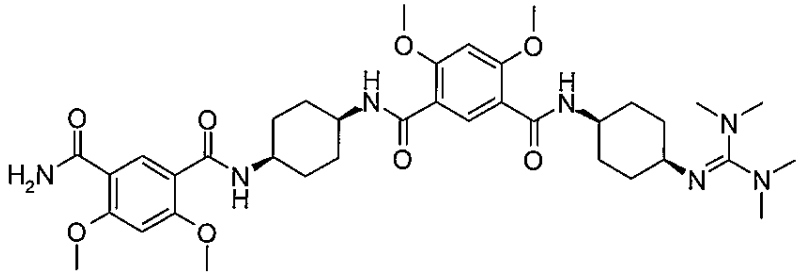
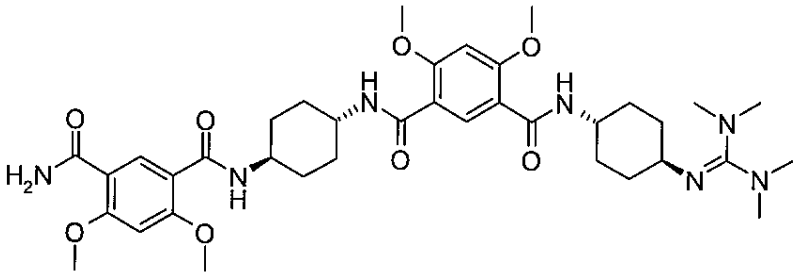
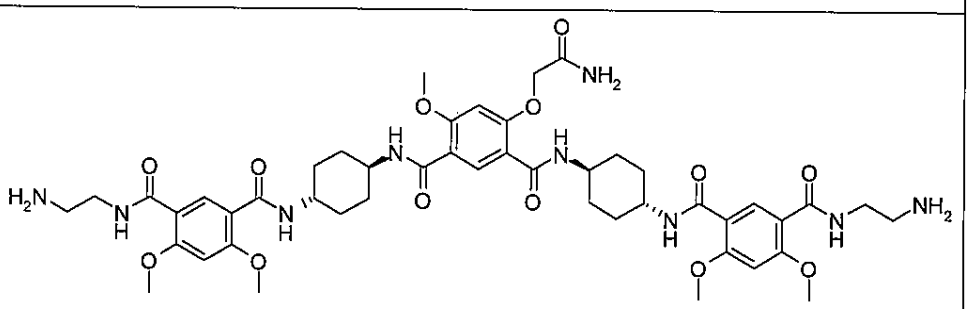
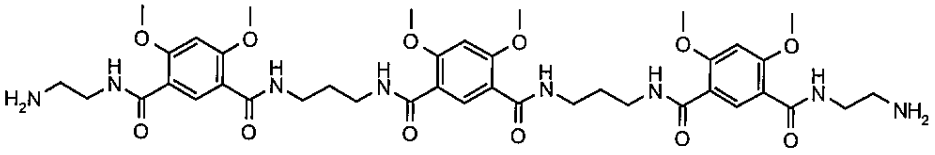
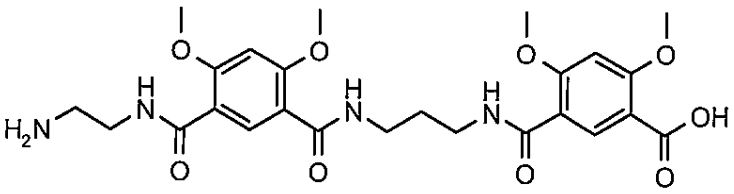
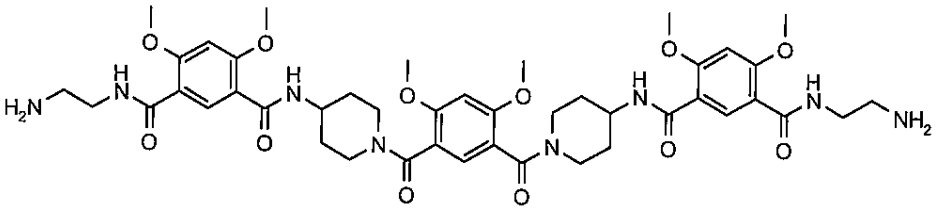
【０６１８】

【表２－３５】

382	
383	
384	
385	
386	
387	

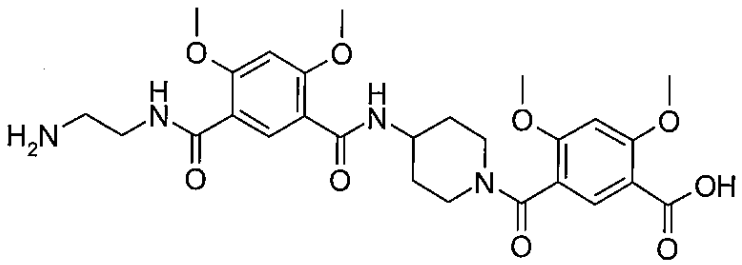
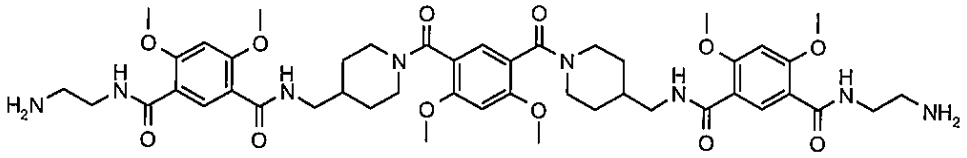
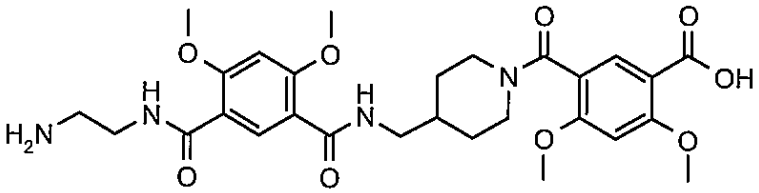
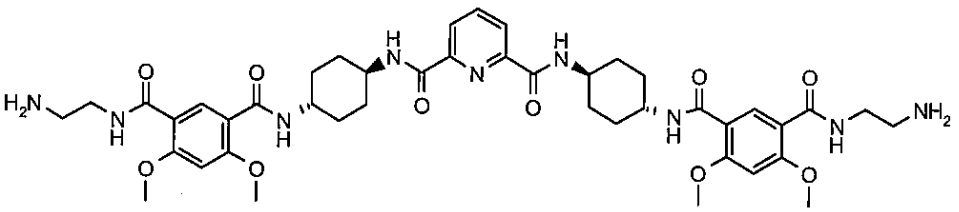
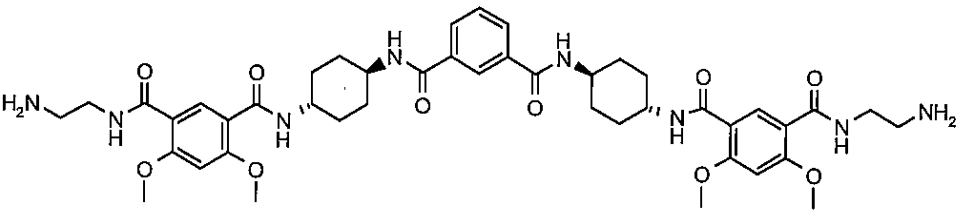
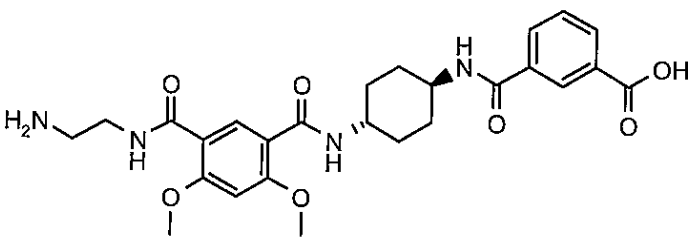
【０６１９】

【表２－３６】

388	
389	
390	
391	
392	
393	

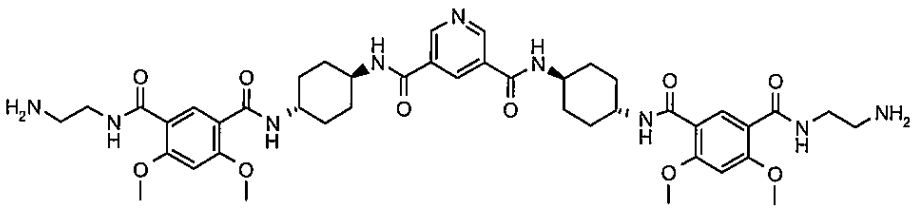
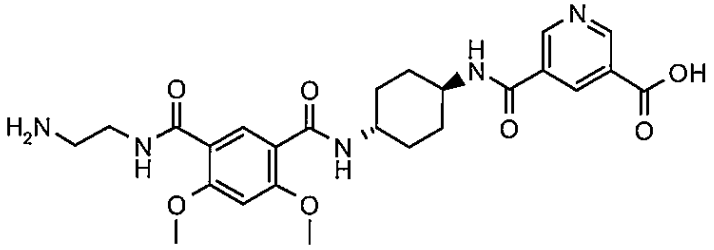
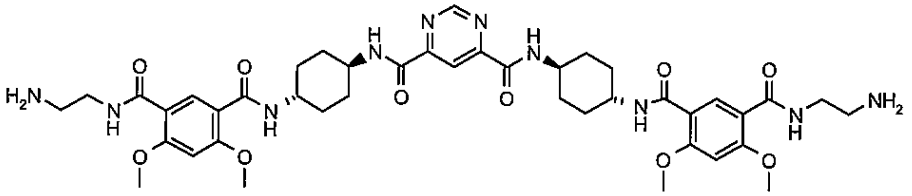
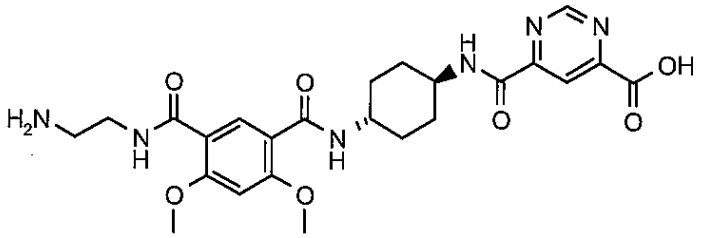
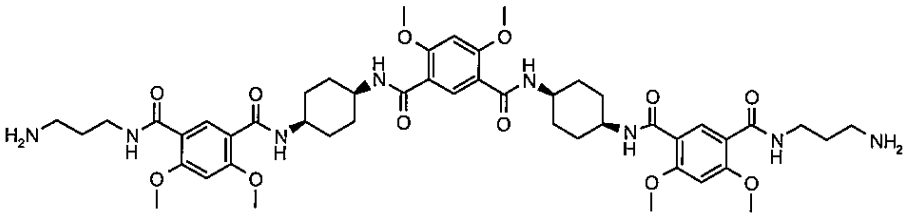
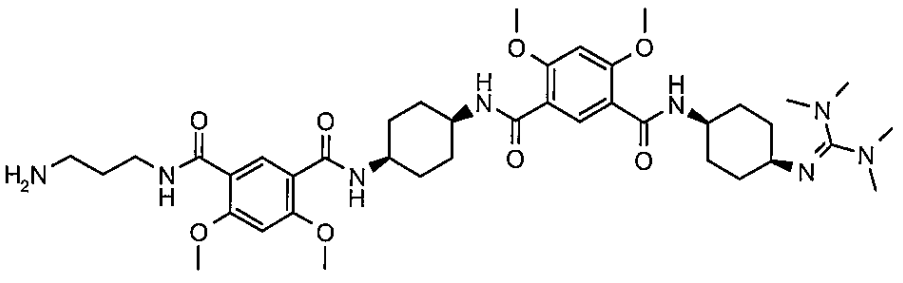
【０６２０】

【表２－３７】

394	
395	
396	
397	
398	
399	

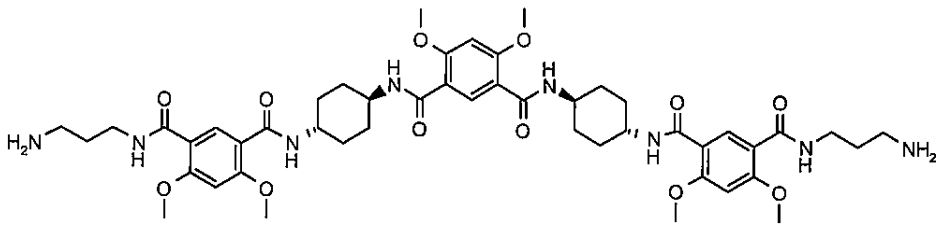
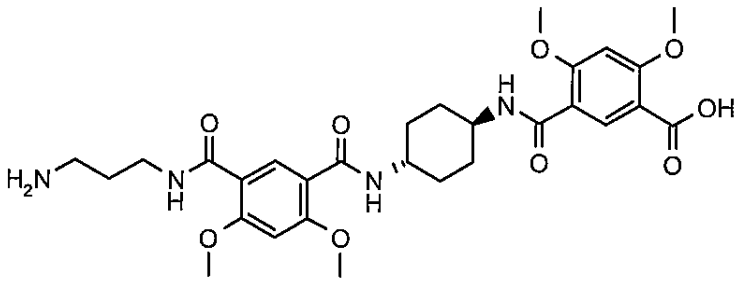
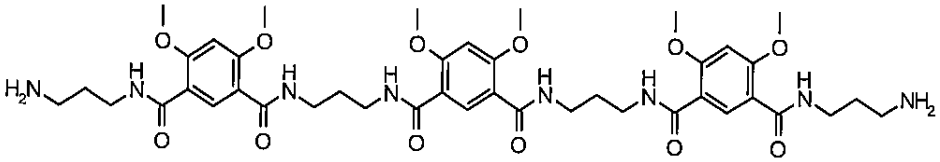
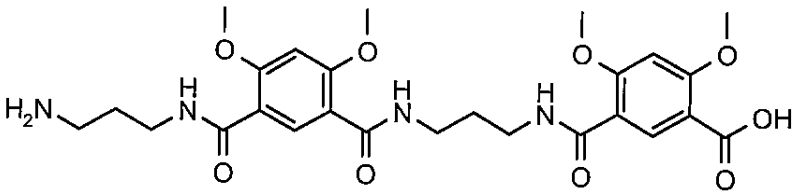
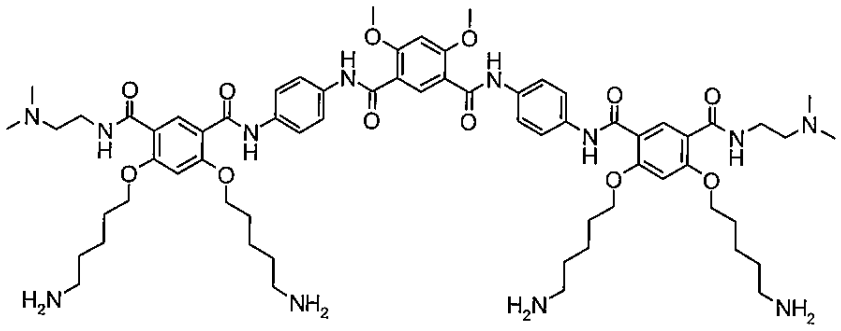
【０６２１】

【表２－３８】

400	
401	
402	
403	
404	
405	

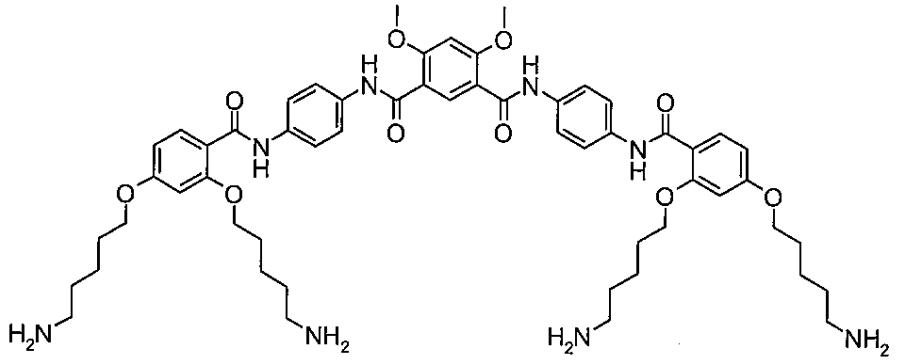
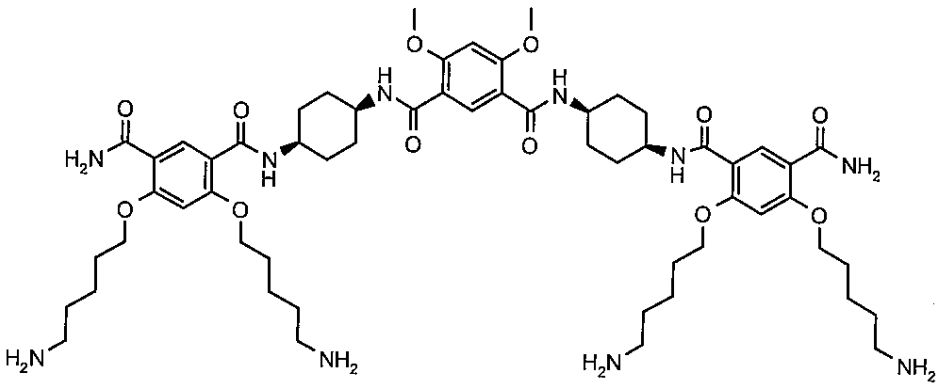
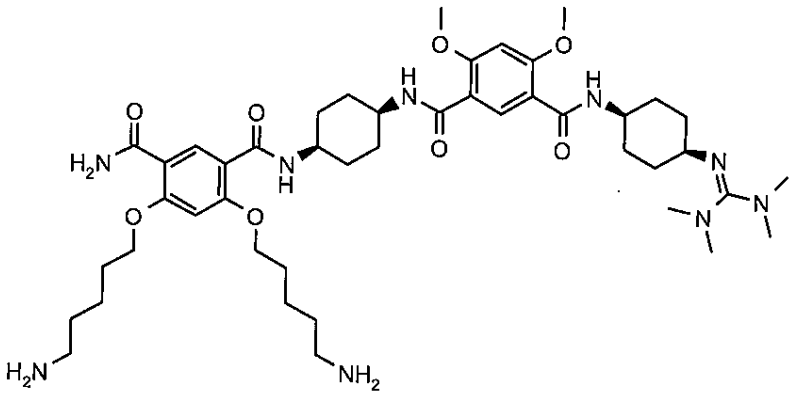
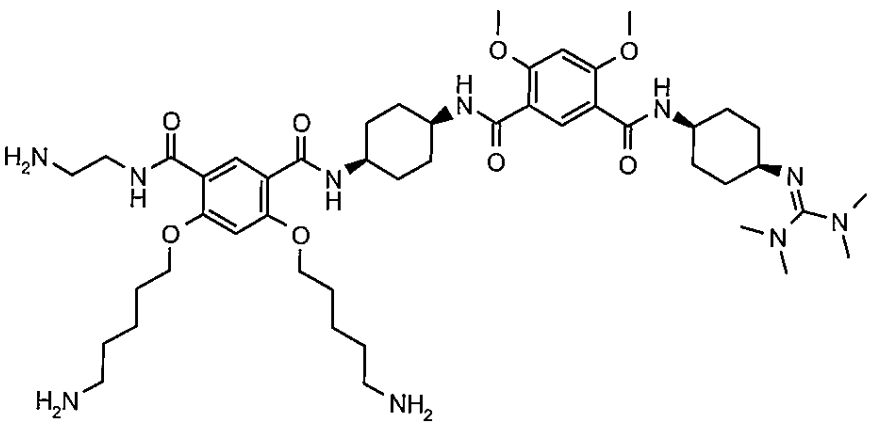
【０６２２】

【表２－３９】

406	
407	
408	
409	
410	

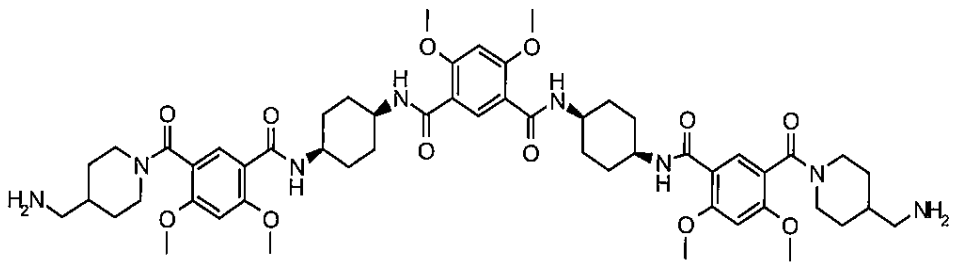
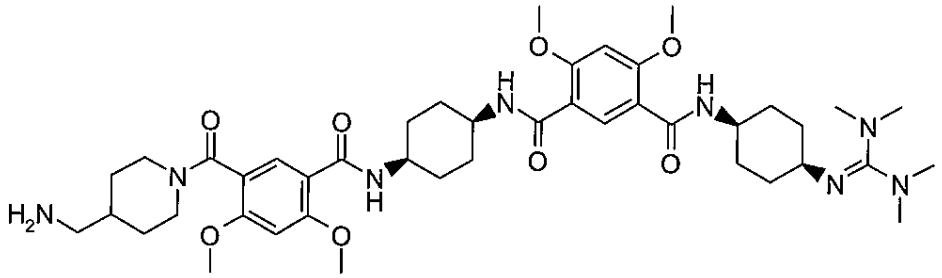
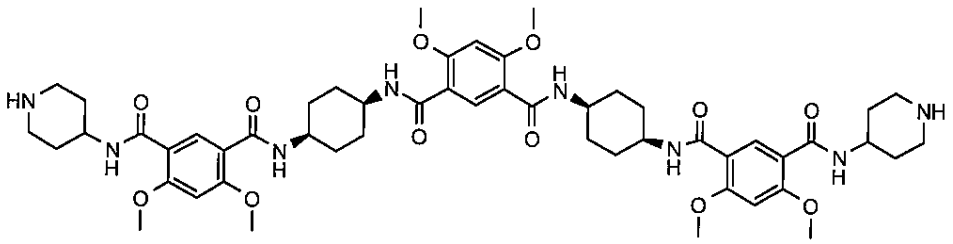
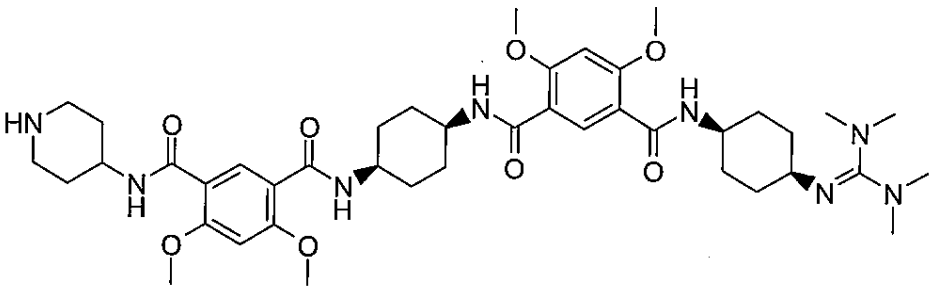
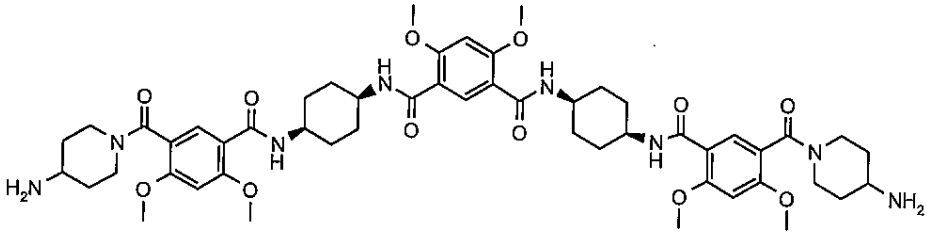
【０６２３】

【表２－４０】

411	
412	
413	
414	

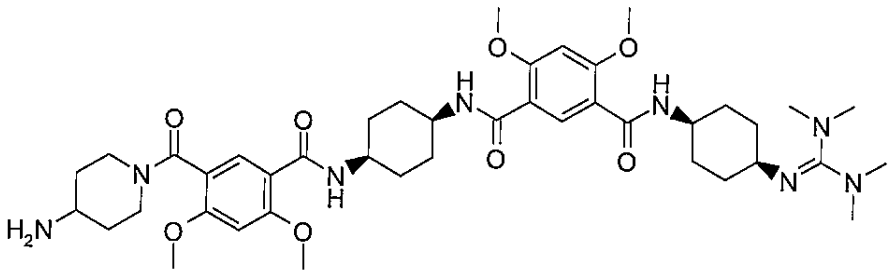
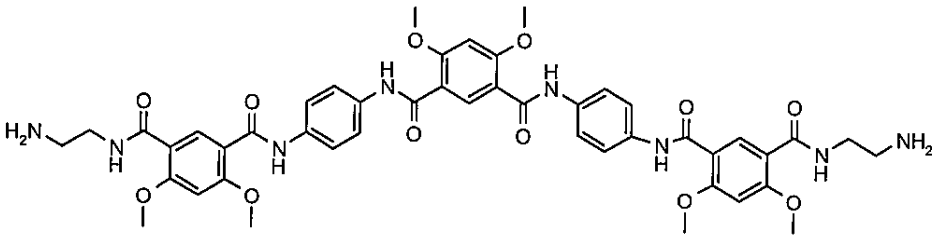
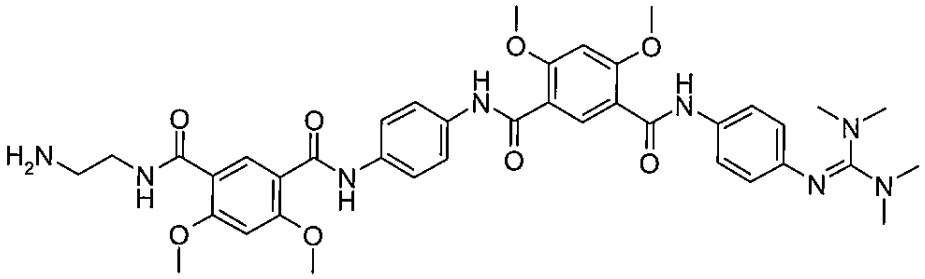
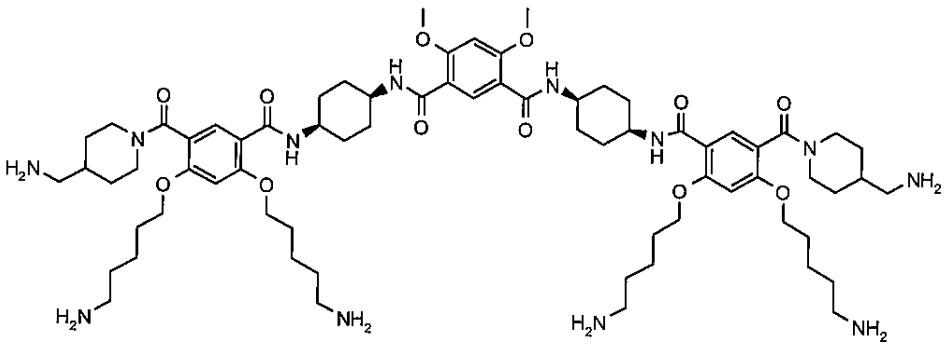
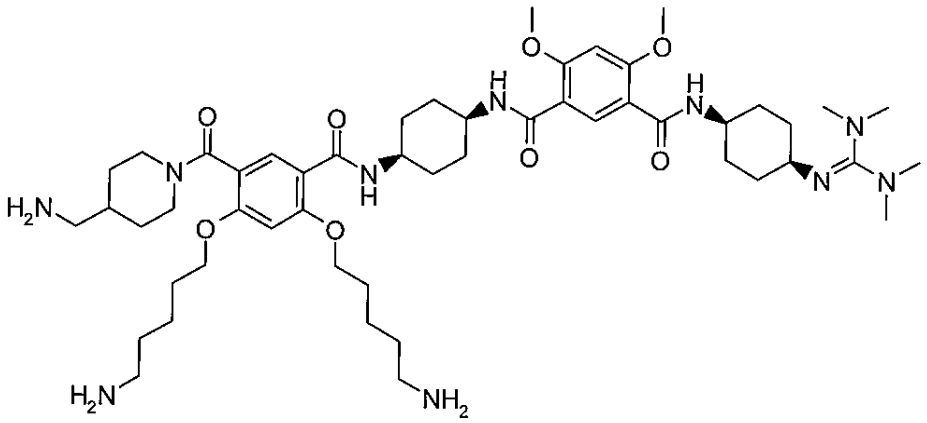
【０６２４】

【表２－４１】

415	
416	
417	
418	
419	

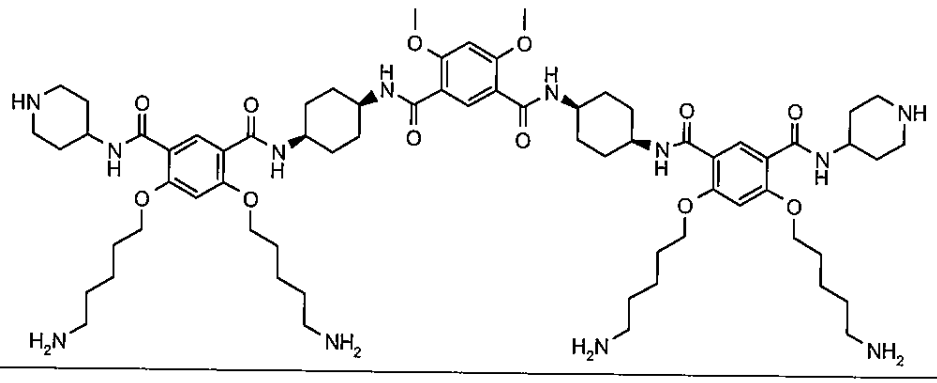
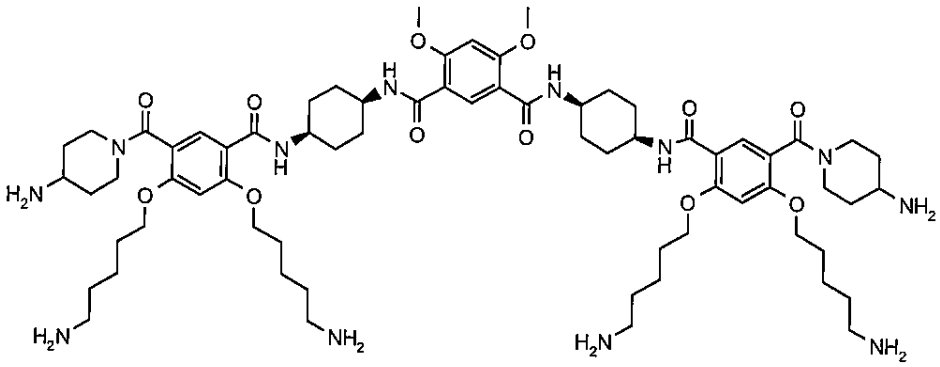
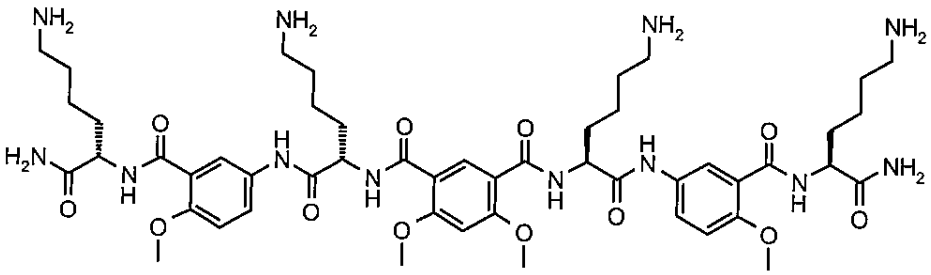
【０６２５】

【表２－４２】

420	
421	
422	
423	
424	

【０６２６】

【表２－４３】

425	
426	
427	

【０６２７】

表２の例示化合物（及び／又はその塩）は、米国特許出願公開番号ＵＳ２００５／０２８７１０８、ＵＳ２００６／００４１０２３、米国特許第７，１７３，１０２号、ＷＯ２００５／１２３６６０、ＷＯ２００４／０８２６４３、ＷＯ２００６／０９３８１３、及び２００９年７月２８日出願の米国特許出願シリアル番号１２／５１０，５９３で報告されている方法と同様の方法で調製した。

【０６２８】

本発明の化合物は、本発明の化合物又はその塩、若しくは本発明の化合物又はその塩を含む医薬組成物の有効量を患者に投与することで粘膜炎の治療及び／又は予防に有用である。この化合物又はその塩、若しくはその組成物は全身的または局所的に投与することができ、かつ任意の身体部位又は組織に投与することができる。

【０６２９】

いくつかの態様において、本発明の粘膜炎の治療方法及び／又は予防方法は、癌の化学療法及び／又は放射線療法を受ける患者に用いることができる。いくつかの態様において、患者は造血細胞移植に先だって高用量化学療法を受けているか、又は受けることになる。いくつかの態様において、患者は頭頸部の腫瘍の放射線治療を受けているか、又は受けることになる。いくつかの態様において、患者は白血病の導入療法を受けているか、又は受けることになる。いくつかの態様において、患者は骨髄移植のための前処置レジメンを受けているか、又は受けることになる。いくつかの態様において、患者は基底上皮の細胞

死を起こしているか、又は起こすことになる。

【０６３０】

本発明のいくつかの態様において、粘膜炎の治療及び／又は予防に用いる化合物は化合物Ｙではない。本発明のいくつかの態様において、粘膜炎の治療及び／又は予防に用いる化合物は化合物Ｚではない。本発明のいくつかの態様において、粘膜炎の治療及び／又は予防に用いる化合物は化合物Ｙでも化合物Ｚでもない。

【０６３１】

ここに開示した化合物が適しているが、同様の結果を期待して、他の官能基をこの化合物へ取り込むことができる。特に、チオアミド及びチオエステルは極めて似た特性を有すると思われる。芳香族環同士の距離はこの化合物の幾何学的パターンに影響を及ぼすことができ、この距離は様々な長さの脂肪族鎖（任意に置換し得る、または、アミノ酸、ジカルボン酸、又はジアミンを含み得る）を取り込むことによって変化させることができる。この化合物内のモノマー間の距離及び相対配向は、さらなる原子を有する代用物でアミド結合を置換することでも変化させることができる。この様に、カルボニル基をジカルボニルで置換すると、これらのモノマー間の距離と２つのカルボニル部分が相反する位置をとるというジカルボニル単位の性向が変化し、この化合物の周期性が変化する。無水ピロメリット酸は、単純なアミド連結の更なる代替物となるもので、この化合物の立体配座及び物理的特性を変化させることができる。固相有機化学の最新の方法（E. Atherton及びR. C. Sheppard「固相ペプチド合成：実践的アプローチ（Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach）」ＩＲＬプレス、オックスフォード、1989）では現在、分子量が５，０００ダルトンに近いホモ分散化合物の合成が可能である。他の置換パターンも同等の効果がある。

【０６３２】

本発明の化合物はプロドラッグと呼ばれる誘導体も含む。本明細書で用いられる「プロドラッグ」という用語は、直接作用する既知の薬物の誘導体を意味し、その誘導体は薬物に比べて強化された送達特性及び治癒価値を有し、酵素法又は化学的方法によって活性薬物に変換される。

【０６３３】

本発明には、適用可能であれば、本発明の化合物の立体異性体、ジアステレオマー、及び光学立体異性体、並びにそれらの混合物の使用を含むものとする。更に、本発明の化合物の立体異性体、ジアステレオマー、及び光学立体異性体、並びにそれらの混合物は、本発明の範囲内にあるものとする。非限定的な例として、これらの混合物はラセミ化合物であってもよいし、又はこれらの混合物は、ある特定の立体異性体を他の立体異性体に対して不均等な割合で含んでもよい。更に、本発明の化合物は、実質的に純粋な立体異性体、ジアステレオマー、及び光学立体異性体（エピマーなど）として提供できる。

【０６３４】

本発明の化合物は許容される塩（即ち、医薬的に許容される塩）の形で提供できる。塩は、医薬用として、又は本発明の化合物を医薬的に望ましい形に調製する際の中間体として提供できる。許容されると考えられる塩の一つに塩酸付加塩がある。塩酸付加塩は、医薬的に活性な薬剤がプロトン化され得るアミン基を有していると、許容される塩であることが多い。本発明の化合物はポリアミンのようにポリイオン性でもよいので、許容される塩は、ポリアミン塩酸塩の形で提供できる。

【０６３５】

本発明の化合物は、粘膜炎の治療方法及び／又は予防方法に用いても良い。例えば、本発明の化合物は、ヒト及び、野性動物、飼育動物、及び家畜などの非ヒト脊椎動物を含む動物等の患者の粘膜炎の治療及び／又は予防に用いてもよい。

【０６３６】

いくつかの態様において、静脈内投与に適した投与量は、体重１キログラムにつき０．０１ミリグラム～５００ミリグラム、体重１キログラムにつき０．１ミリグラム～１００ミリグラム、体重１キログラムにつき１ミリグラム～５０ミリグラム、又は体重１キログ

ラムにつき１０ミリグラム～３５ミリグラムの範囲内である。他の投与形式に適した投与量は、当業者には周知の通り、上述の投与量に基づいて計算できる。例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、硬膜外、舌下、脳内、膣内、経皮投与又は吸入投与に推奨される投与量は、体重１キログラムにつき０．００１ミリグラム～２００ミリグラム、体重１キログラムにつき０．０１ミリグラム～１００ミリグラム、体重１キログラムにつき０．１ミリグラム～５０ミリグラム、又は体重１キログラムにつき１ミリグラム～２０ミリグラムの範囲内である。有効量は、生体外又は動物モデルの実験系によって得られる用量反応曲線から推定してもよい。そのような動物モデル及び系は当該技術分野ではよく知られている。

【０６３７】

本発明に有用なポリアミド及びポリエステルは、従来の縮合重合法及び付加重合法で調製できる（例えば、G. Odian「重合反応の原理（Principles of Polymerization）」John Wiley & Sons、第３版（1991）、及びM. Steven「高分子化学（Polymer Chemistry）」オックスフォード大学出版局（1999）を参照のこと）。最も一般的には、ポリアミドは、（ａ）カルボン酸のアミン塩の加熱脱水、（ｂ）酸塩化物とアミンの反応、及び（ｃ）エステルのアミノ分解によって調製される。（ａ）及び（ｃ）の方法は、一般的には酸塩化物を用いて調製されるアニリン誘導体の重合に限って用いられる。しかしながら、当業の化学者ならば、活性アシル化剤の選択肢が多くあること、例えば、ホスホリル無水物、活性エステル又はアジドがあり、これらは酸塩化物に置換してもよく、調製される特定のポリマーによっては、酸塩化物よりも優れている場合があることが分かっている。この酸塩化物経路は、おそらく最も汎用なもので、芳香族ポリアミドの合成に広く用いられている。

【０６３８】

置換されたアミノ安息香酸誘導体から誘導されるホモポリマーもまた段階的に調製できる。段階的な工程は、Ｎ－保護アミノ酸をアミン（又はヒドロキシ基）とカップリングする工程、それに続きアミン保護基を除去する工程、及びこれを繰り返す工程を含む。これらの手法は特定のペプチドの合成のために高度に改良されてきたもので、特定の配列の合成を可能にし、またペプチド合成の固相法と液相法の双方は、本発明に直接適用できる。本発明の別の態様は、対応するポリスルホンアミドであり、これはカルボン酸塩化物を塩化スルホニルで置換する同様の方法で調製できる。

【０６３９】

ポリ尿素の最も一般的な調製方法は、ジアミンとジイソシアナートの反応である（Yamaguchi et al.,「高分子会報（Polym. Bull.）」, 2000, 44, 247を参照のこと）。この発熱反応は、液相法によって、又は界面法によって行うことができる。有機化学及び高分子化学の当業者は、ジイソシアナートが、様々な他のビスアシル化剤、例えばホスゲン又はＮ，Ｎ’－（ジイミダゾリル）カルボニルなどと置換でき、同様の結果となることが分かっている。ポリウレタンは、ジイソシアネート及びジアルコールを用いる同等の手法によって、又はジアミンとビスクロロホルマートとの反応によって調製される。

【０６４０】

本発明の化合物の合成は、例えば、米国特許出願公開番号２００５－０２８７１０８、２００６－００４１０２３、米国特許第７，１７３，１０２号、国際出願公開番号ＷＯ２００５／１２３６６０、ＷＯ２００４／０８２６４３，及びＷＯ２００６／０９３８１３、及び米国特許出願公開番号２０１０－００８１６６５（参照によって各々の全体が本明細書に組み込まれる）に開示されているような、慣用の方法及び／又は既知の方法で行うことができる。極性側鎖及び非極性側鎖を取り込むのに、多数の経路が利用できる。モノマーのフェノール基はアルキル化できる。市販フェノールは、臭化エチルをアルキル化剤とする非極性側鎖のための一般的なウィリアムソンのエーテル合成でアルキル化される。極性側鎖は、例えば、ＢＯＣ－ＮＨ（CH_2）$_2$Ｂｒのような二官能性アルキル化剤で導入することができる。または、フェノール基は、ＢＯＣ－ＮＨ（CH_2）$_2$－ＯＨ、トリフェニルホスフィン、及びアセチレンジカルボン酸ジエチルでの光延反応を用いて、アル

キル化して所望の極性側鎖官能基を取り込むことができる。ニトロ基の還元とエステルの加水分解の標準状態によって、アミノ酸が得られる。アニリンと安息香酸を制御して、様々な条件でカップリングができる。若しくは、（ジ）ニトロフェノールのヒドロキシ基を、芳香族求核置換条件で導入した脱離基及び官能基へ変換できる。同様の手順で調製できるその他の可能な骨格は、２－ニトロ－４－ヒドロキシ安息香酸メチルと２－ヒドロキシ－４－ニトロ安息香酸メチルである。

【０６４１】

本発明の化合物はまた、デノボ設計手法などのコンピュータ支援計算手法を用いて設計され、両親媒性の特性を取り込むことができる。一般に、化合物のデノボ設計は、分子動力学と量子力場の計算を用いて、モノマーの反復配列から組み立てた骨格の三次元フレームワークを定義することによって設計する。次に、側鎖をその骨格上へ計算により移植し、多様性を最大化し、薬物様の特性を維持する。その後、官能基の最良の組合せを計算して選択し、カチオン性、両親媒性の構造を作る。この選択したライブラリから代表的な化合物を合成して、構造を検証しその生物活性を試験することができる。新規の分子動力学及び粗粒子モデル化（coarse grain modeling）プログラムもまたこの手法の為に開発されてきたが、それはペプチドのような生体分子用に開発された既存の力場がこれらのオリゴマーへの応用では信頼できなかったからである（Car et al., Phys. Rev. Lett., 1985, 55, 2471-2474; Siepmann et al., Mol. Phys., 1992, 75, 59-70; Martin et al., J. Phys. Chem., 1999, 103, 4508-4517; 及びBrooks et al., J. Comp. Chem., 1983, 4, 187-217を参照のこと）。数種の化合物の化学構造系列が調製されてきた。例えば、国際出願公開番号ＷＯ２００２／１００２９５（参照によってその全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと。本発明の化合物は同様に調製できる。分子動力学及び粗粒子モデル化プログラムを設計手法に用いることができる。例えば、米国出願公開番号２００４－０１０７０５６、及び米国出願公開番号２００４－０１０２９４１（参照によって各々の全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと。

【０６４２】

アリールアミドポリマー及びオリゴマーの設計、合成、及び検証の例として、本発明の化合物と関連する群が、Tew et al.「米国科学アカデミー紀要（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）」2002, 99, 5110-5114（参照によってその全体が本明細書に組み込まれる）に示されている。

【０６４３】

本発明の化合物は、当業者によく知られた固相合成手順によって合成できる（Tew et al.「米国科学アカデミー紀要（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）」2002, 99, 5110-5114; Barany et al., Int. J. Pept. Prot. Res. 1987, 30, 705-739；「固相合成：実践ガイド（Solid-phase Synthesis: A Practical Guide）」Kates, S. A., 及び Albericio, F., 監修、マーセル・デッカー社、ニューヨーク（2000）；及び Dorwald, F. Z.「固相有機合成：支持体、リンカー、反応（Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions）」第２版、Wiley-VCH, ワインハイム（2002）を参照のこと）。

【０６４４】

本発明の化合物は、活性であれば、どの様な経路によるどの様な従来の方法でも投与できる。全身、局所に、又は経口で投与できる。例えば、投与は、これらに限定されないが、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、経口、口腔、又は眼内等の経路から、又は膣内、吸入、蓄積注射により、又は埋め込みによってもできる。この様に、本発明の化合物の可能な投与形態は（単独でも、他の医薬品との組み合わせでも）、これらに限定されないが、舌下、注射（皮下又は筋肉内注射の短時間作用型、蓄積型、埋め込み型、及びペレット状を含む）、又は膣クリーム剤、坐剤、ペッサリー剤、膣リング、直腸坐剤、子宮内器具を用いて、及びパッチ剤やクリーム剤などの経皮剤形である。特定の投与経路と用量の選定は、臨床医に既知の方法で、臨床医によって調整又は増減され、所望の臨床効果を得る。本発明の化合物の投与量は治療効果のある量である。この投与量は、治療対象者の特徴（例えば、治療される特定の動物、年齢、体重、健康状態、もしあれば併用治

療の種類、及び治療の頻度）に応じて、当業者によって（例えば、臨床医によって）容易に決定できる。本明細書に記載の化合物の、粘膜炎治療及び／又は予防に有効な量は、粘膜炎の種類に応じて、一般的な臨床手法により決定できる。更に、生体外又は生体内分析を任意に用いて、最適な用量範囲を特定できる。組成物に用いられる正確な用量もまた、投与経路、及び疾患の重篤度に応じて、専門家の判断及び各患者の状況によって決定する。しかしながら、経口投与に適した投与量は、通常、体重１キログラムにつき約０．００１ミリグラム～約２００ミリグラムの範囲内である。いくつかの態様において、経口投与量は、体重１キログラムにつき約０．０１ミリグラム～約１００ミリグラム、体重１キログラムにつき約０．０１ミリグラム～約７０ミリグラム、体重１キログラムにつき約０．１ミリグラム～約５０ミリグラム、体重１キログラムにつき約０．５ミリグラム～約２０ミリグラム、又は体重１キログラムにつき約１ミリグラム～約１０ミリグラムである。いくつかの態様において、経口投与量は、体重１キログラムにつき約５ミリグラムである。

【０６４５】

本発明の化合物と好適な担体を含む医薬組成物及び／又は剤形となり得るのは、固体剤形（これには、限定されないが、錠剤、カプセル剤、カシェ剤、ペレット剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる）；局所剤形（これには、限定されないが、液剤、散剤、液体乳剤、液体懸濁液剤、半固形剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ゲル剤とゼリー剤、及びフォーム剤が含まれる）；並びに非経口剤形（これには、限定されないが、液剤、懸濁液剤、乳剤、及び乾燥散剤が含まれる）であり、これらには本発明の化合物の有効量が含まれる。当該技術分野では、活性成分は、医薬的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性担体、水溶性担体、乳化剤、緩衝剤、保水剤、保湿剤、可溶化剤、保存剤等とともにそのような製剤に含めることができることも知られている。投与の手段及び方法は当該技術分野では周知であり、当業者は、様々な薬理学の参考文献を指針として参照できる（例えば、「現代の薬剤学（Modern Pharmaceutics）」Banker & Rhodes，マーセル・デッカー社（1979）；及び「グッドマン・ギルマン薬理書（Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics）」第６版、マクミラン出版社、ニューヨーク（1980）を参照のこと）。

【０６４６】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物は、これらに限定されないが、局所鎮痛薬（例えば、リドカイン）、保護剤（例えば、GelClair）、又は洗浄剤（例えば、Caphosol）とともに用いることができる。

【０６４７】

本発明の化合物は、注射による（例えば、ボーラス注射又は持続注入による）非経口投与用に製剤できる。本発明の化合物は、約１５分～約２４時間にわたる持続注入によって皮下投与できる。注射用の製剤は、保存剤を加えて、単位剤形（例えば、アンプル剤又は多回投与容器）にできる。この組成物は、油性又は水性の溶媒で懸濁液剤、溶剤、又は乳剤などの形態をとり、懸濁剤、安定化剤、及び／又は分散剤などの調合剤（formulatory agents）を含むことができる。

【０６４８】

経口投与用に、本発明の化合物は、当該技術分野でよく知られた医薬的に許容される担体とこれらの化合物を組み合わせることによって容易に製剤できる。この様な担体で、本発明の化合物は、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液剤、等に製剤でき、治療する患者が経口摂取できる。経口用の医薬製剤を得るには、例えば、固体賦形剤を加え、得られた混合物を任意で顆粒化し、また必要であれば、好適な助剤を添加後、この顆粒混合物を加工処理して、錠剤又は糖衣錠核にする。好適な賦形剤には、これらに限定されないが、糖（限定されないが、乳糖、ショ糖、マンニトール、及びソルビトールを含む）などの充填剤；セルロース調製物（限定されないが、トウモロコシでんぷん、小麦でんぷん、米でんぷん、ジャガイモでんぷん、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）など）が含まれる。

必要ならば、崩壊剤を加えることができ、その崩壊剤には、限定されないが、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、若しくはアルギン酸又はその塩（アルギン酸ナトリウムなど）がある。

【０６４９】

糖衣錠核に、好適なコーティングを施すことができる。これには、濃厚糖溶液が用いられ、任意で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶剤、及び好適な有機溶剤又は溶剤混合物を含むことができる。染料又は着色剤を錠剤や糖衣錠のコーティングに加えることで、識別する、又は活性化合物服用量の異なる組合せを特徴づけることができる。

【０６５０】

経口で使用できる医薬製剤には、限定されないが、ゼラチン製の押込み式（push-fit）カプセル剤、並びに、ゼラチンと可塑剤（グリセロール又はソルビトールなど）からなる密封の軟カプセル剤が含まれる。押込み式カプセル剤には、活性成分と混合して、乳糖などの充填剤、でんぷんなどの結合剤、及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤及び、任意で、安定化剤を含むことができる。軟カプセル剤では、活性化合物を好適な液剤（脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなど）に溶解又は懸濁させることができる。更に、安定化剤を加えることができる。経口投与用のすべての製剤は、経口投与に適した用量である。

【０６５１】

口腔投与では、組成物は、従来通りに製剤した錠剤又はトローチ剤などの形態をとることができる。

吸入投与では、本発明に従って用いられる本発明の化合物を、加圧パック又は噴霧吸入器からエアゾールスプレーで簡便に送り出すのに、好適な推進剤（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、二酸化炭素、又は他の好適なガス）が用いられる。加圧エアゾールの場合、投与量単位は、定量分を送るバルブを設けることで測定できる。吸入器又は注入器用のカプセル剤及びカートリッジ剤はゼラチンなどでできており、この化合物の粉末混合物と、好適な粉末基剤（乳糖又はでんぷんなど）を含めて製剤できる。

【０６５２】

本発明の化合物は、坐剤又は停留浣腸剤などの直腸組成物にも製剤でき、例えば従来の坐剤基剤（ココアバター又は他のグリセリドなど）を含む。

先に記載の製剤に加えて、本発明の化合物は、蓄積調製物に製剤できる。このような長時間作用型の製剤は、埋め込み（例えば、皮下又は筋肉内）によるか又は筋肉内注射によって投与できる。蓄積注射剤は、約１～約６ヶ月、又はそれより長い間隔で投与できる。従って、例えば、この化合物は、好適な高分子剤又は疎水性剤（例えば、許容される油中の乳剤として）又はイオン交換樹脂とともに、又は難溶性誘導体として（例えば、難溶性塩として）製剤できる。

【０６５３】

経皮投与において、本発明の化合物は、例えば、硬膏剤へ塗布、又は経皮治療システムによって塗布し、それによって体内へ届けることができる。

本発明の化合物の医薬組成物は、好適な固相又はゲル相の担体、若しくは賦形剤を含むこともできる。このような担体又は賦形剤には、これらに限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類、でんぷん、セルロース誘導体、ゼラチン、及び、重合体（ポリエチレングリコールなど）が含まれる。

【０６５４】

本発明はまた、患者の粘膜炎治療及び／又は予防用の、本発明の化合物、又はそれを含む組成物を提供する。本発明はまた、粘膜炎治療及び／又は予防用の、本発明の化合物、又はそれを含む組成物を提供する。本発明はまた、患者の粘膜炎を治療及び／又は予防する薬剤の調製に用いる、本発明の化合物、又はそれを含む組成物を提供する。

【０６５５】

本発明の化合物はまた、その他の活性成分（例えばパリフェルミン及び／又はＮＸ００２など）、又は粘膜炎の治療及び／又は予防に有効な、その他の既知の化合物と組み合わせて投与できる。

【０６５６】

本発明はまた、動物の粘膜炎の治療法及び／又は予防法を提供し、これには本発明の化合物の有効量を、それを必要とする動物に投与することが含まれる。本発明はまた、動物の粘膜炎の治療法及び／又は予防法を提供し、これには本発明の組成物を、それを必要とする動物に投与することが含まれる。本発明はまた、粘膜炎の治療法及び／又は予防法を提供し、これには本発明の化合物又はその塩の有効量を動物に投与することが含まれる。

【０６５７】

本発明はまた、患者の粘膜炎治療及び／又は予防用の、本発明の化合物、又はそれを含む組成物を提供する。本発明はまた、患者の粘膜炎を治療及び／又は予防する薬剤の調製に用いる、本発明の化合物、又はそれを含む組成物を提供する。

【０６５８】

本明細書中に示した構造には、適切な原子価となるのに必要な水素原子が省略されていることがある。従って、場合によっては、炭素原子又は窒素原子には、空き原子価（open valency）が有るようにみえる（すなわち、２個のみの結合を持つように示された炭素原子は、記載外で、さらに２個の水素原子と結合している；加えて、単結合にみえる窒素原子は、記載外で、さらに２個の水素原子と結合している）。例えば、当業者ならば“－Ｎ”は“－NH_2”であると見なす。従って、ここに示した構造で原子価に空きがあるものは、適宜、１個又はそれ以上の水素原子が記載外にあり、簡潔にするため省略しているだけである。

【０６５９】

本明細書に開示する発明がより効率的に理解されるよう、実施例を以下に示す。これらの実施例は、例示するだけのものであり、いかなる形でも本発明を限定するものではない。これら実施例の全体にわたって、分子クローニング反応、及びその他の一般的な組換えＤＮＡ手法を、Maniatis et al,「分子クローニング－実験マニュアル（Molecular Cloning - A Laboratory Manual）」第２版、コールド・スプリング・ハーバー・プレス（1989）に記載の方法に従い、断り書きのある場合を除き、市販の試薬を用いて行った。

【実施例】

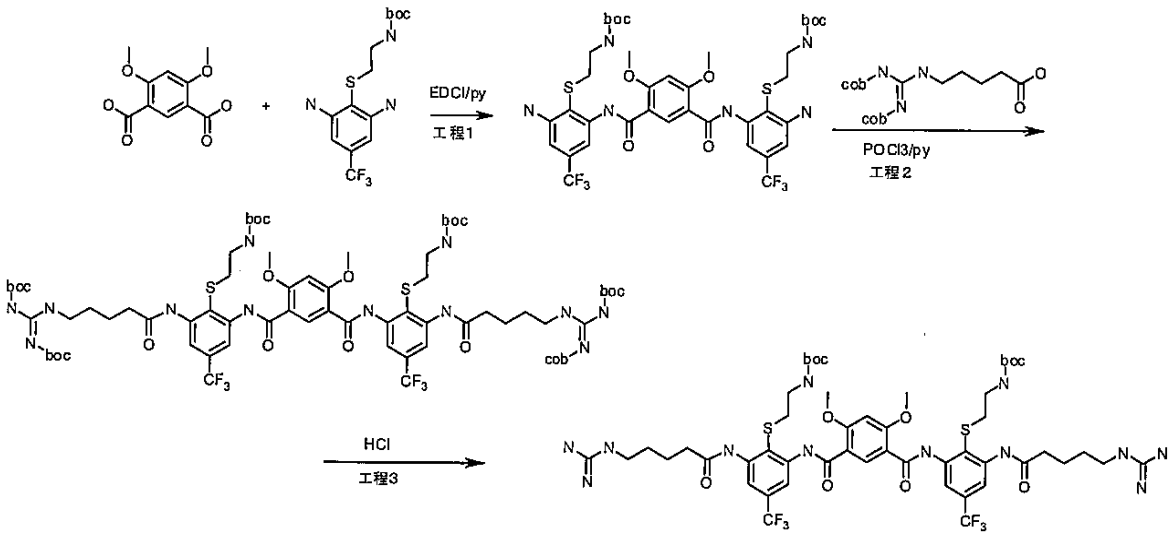
【０６６０】

実施例１：合成

化合物１の合成

【０６６１】

【化１５３】



【０６６２】

工程１：二塩基酸とジアニリン（２当量）を共にピリジンに溶解し、ＥＤＣＩを加えた。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、その後、溶媒を除去した。得られた固形物を水で洗浄し、ＤＣＭ／ヘキサン中で再結晶させた。

【０６６３】

工程２：工程１からの生成物と５－ビスＢｏｃグアニジノペンタン酸を混合し、ピリジンに溶解した。この溶液を０℃まで冷却し、その後、混合物に$POCl_3$を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、その後、氷水で反応を停止する。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。

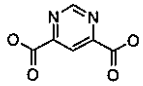
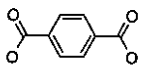
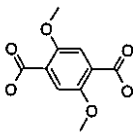
【０６６４】

工程３：工程２からの生成物を、ＨＣｌの酢酸エチル溶液で６時間処理した。生成物を濾過して回収した。逆相カラムクロマトグラフィーで精製を行った。

化合物６、８７および８８を同様の手順で、ただし、工程１で用いたものとは別の二塩基酸を使って合成する。

【０６６５】

【化１５４】

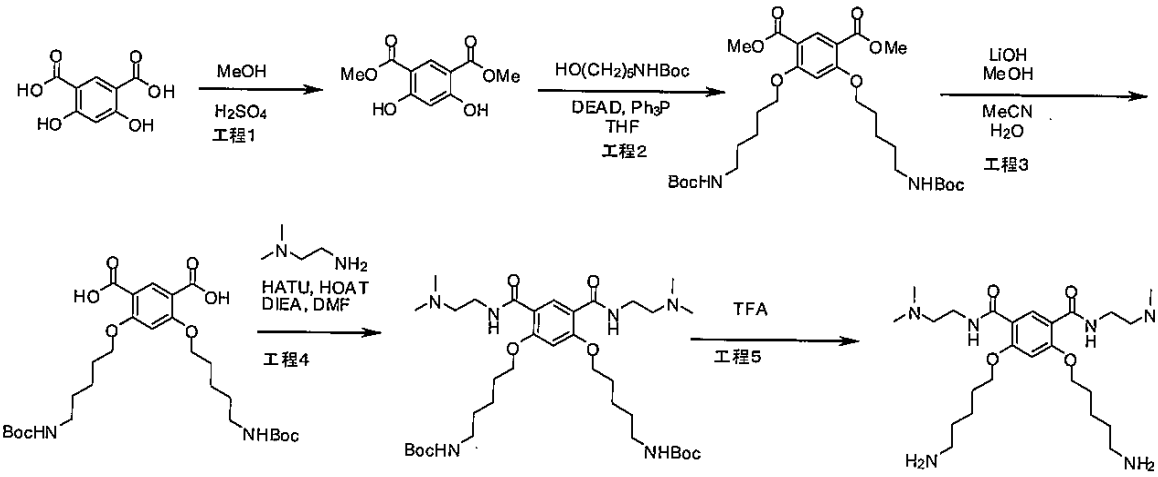
化合物	二塩基酸
6	
87	
88	

【０６６６】

化合物４の合成

【０６６７】

【化１５５】



【０６６８】

工程１：酸（３．１８ｇ）と濃H_2SO_4（約４ｍＬ）のメタノール（６４ｍＬ）溶液を２日間、加熱還流した。冷却して得られた生成物を濾過し、少量のＭｅＯＨで洗浄して、純粋なメチルエステルを得た。

【０６６９】

工程２：炎で乾燥させた１００ｍＬの丸底フラスコにジオール２（１．３２ｇ、５．８

４ｍｍｏｌ）、５－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－１－ペンタノール（２．３７ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）、Ph_3P（３．０６ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（１５ｍＬ）を加えた。得られた溶液をアルゴン雰囲気中で０℃まで冷却し、ＤＥＡＤ（２．１６ｍＬ）をこの溶液に滴下し、赤褐色の溶液を得た。次いで混合物を室温まで温め、出発材料がなくなるまで撹拌した（約１０時間）。ＴＨＦを除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ヘキサン／エーテル＝４：４：１）で精製して純粋な生成物を得た。

【０６７０】

工程３：ジエステル（３．１１ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に、２ＮのＬｉＯＨ（５．１ｍＬ）を徐々に加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。残留物を水（１５０ｍＬ）に溶解し、この水性溶液を６ＮのＨＣｌを使ってｐＨ＝２まで酸性化した。濾過して純粋な生成物を得た。

【０６７１】

工程４：二塩基酸、Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（２当量）、ＨＯＡＴ（２当量）、ＨＡＴＵ（２当量）およびＤＩＥＡ（５当量）をＤＭＦ中で混合し、室温で一晩撹拌した。この溶液を水で希釈し、生成物を逆相クロマトグラフィーで精製した。

【０６７２】

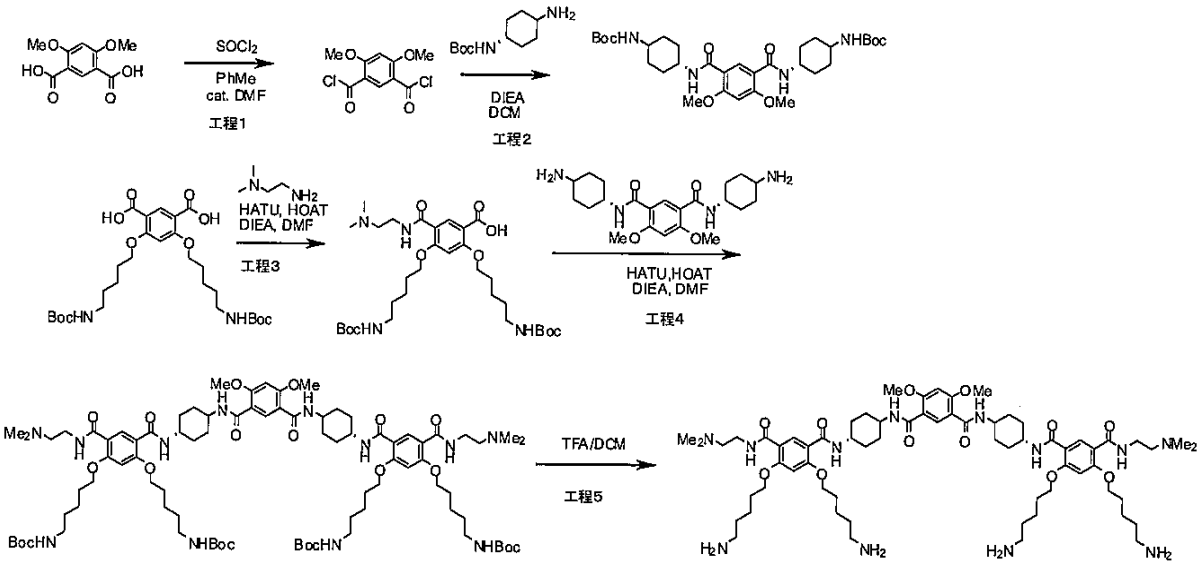
工程５：工程４からの生成物を、ＴＦＡ（５０％）のＤＣＭ溶液で３時間処理した。この溶液を油状になるまで濃縮し、冷エーテルを使って粉砕した。濾過して生成物を回収し、真空中で乾燥させた。

【０６７３】

化合物２の合成

【０６７４】

【化１５６】



【０６７５】

工程１：１Ｌの丸底フラスコにマグネティックスターラー、凝縮器、乾燥管およびマントルヒーターを取り付けた。二塩基酸（２０ｇ）をトルエン（２５６ｍＬ）に加え、スラリーとした。ＤＭＦ（１ｍＬ）、次いで$SOCl_2$（６４ｍＬ）を加えた。得られたスラリーを加熱還流すると１０分後には完全に溶解した。９０分間還流した後、反応混合物を室温まで冷却し、その後一晩撹拌した。生成物を溶液中で結晶化させた。混合物を５℃で１時間冷却した。濾過して固形物を回収し、冷トルエンで洗浄した。収量：１９．７１ｇ。

【０６７６】

工程２：１箇所をＢｏｃで保護したアミンをＤＣＭに溶解し、ＤＩＥＡを加えた。酸塩化物を溶液に加え、反応混合物を室温で２時間撹拌し、生成物を沈殿させた。生成物を濾

過して回収した。

【０６７７】

工程３：二塩基酸、Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（１当量）、ＨＯＡＴ（１当量）、ＨＡＴＵ（１当量）およびＤＩＥＡ（２当量）をＤＭＦ中で混合し、室温で一晩撹拌した。この溶液を水で希釈し、生成物を逆相クロマトグラフィーで精製した。

【０６７８】

工程４：ジアミン、酸（２．２当量）、ＨＯＡＴ（２．２当量）、ＨＡＴＵ（２．２当量）およびＤＩＥＡ（５当量）をＤＭＦに溶解し、室温で一晩撹拌した。混合物に水を加え、ＤＣＭで抽出した。有機相を濃縮して粗固形物を得た。生成物を逆相クロマトグラフィーで精製した。

【０６７９】

工程５：工程４からの生成物を、ＴＦＡ（５０％）のＤＣＭ溶液で３時間処理した。この溶液を油状になるまで濃縮し、冷エーテルを用いて粉砕した。生成物を濾過して回収し、真空中で乾燥させた。

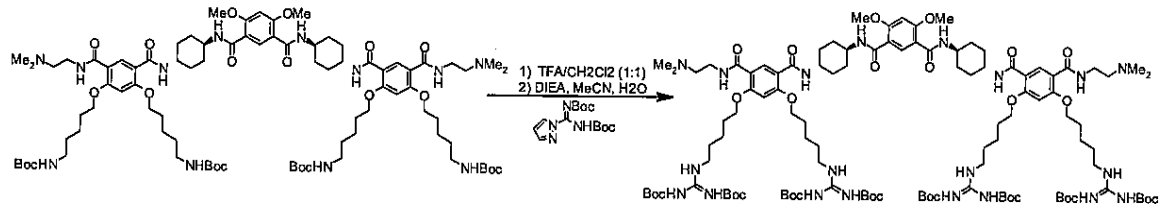
【０６８０】

化合物３の合成

化合物３を、化合物２と同様の方法で合成した。ただし、工程を１つ追加した。

【０６８１】

【化１５７】



【０６８２】

前駆物質のＢｏｃを、５０％ＴＦＡ／ＤＣＭで処理することで除去した。固形物を洗浄し、真空中で乾燥させた後、アセトニトリルと水に溶解し、ＤＩＥＡ（１５当量）を、次いで２箇所をＢｏｃで保護したピラゾールを加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、固形物をＤＣＭに再溶解した。ヘキサン／ジエチルエーテルで粉砕した後、生成物を濾過して回収し、真空中で乾燥させた。

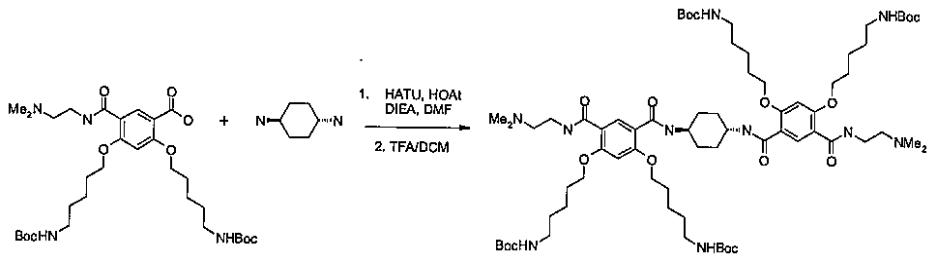
【０６８３】

化合物１０３、１０４、１０５および１０６を化合物３と同様の方法で合成した。

化合物５の合成

【０６８４】

【化１５８】



【０６８５】

ジアミン、一塩基酸（２当量）、ＨＡＴＵ（２当量）およびＨＯＡＴ（２当量）を混合し、ＤＭＦに溶解した。ＤＩＥＡ（４当量）をこのＤＭＦ溶液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。この溶液を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機相を水で洗浄し、その後、溶媒を除去した。

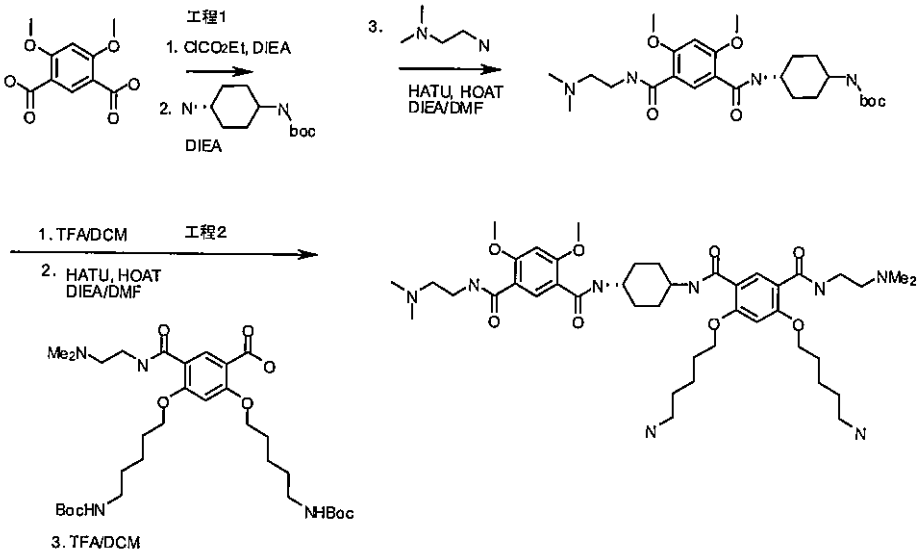
【０６８６】

固形物をＴＦＡ（５０％）のＤＣＭ溶液で３時間処理し、その後、溶液を濃縮した。ジエチルエーテルを用いて生成物を沈殿させ、逆相クロマトグラフィーで精製した。

化合物８６の合成

【０６８７】

【化１５９】



【０６８８】

工程１：二塩基酸をクロロホルムに懸濁し、クロロギ酸エチル（２．２当量）を加えた。ＤＩＥＡ（２．２当量）をこの混合物に加えて２時間撹拌し、その後、一箇所をＢｏｃで保護したヘキシルジアミン（２．２当量）を加えた。反応混合物を４時間撹拌し、その後、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（１．５当量）を加えた。反応混合物を一晩撹拌した。溶液をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。溶媒を除去した後、生成物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。

【０６８９】

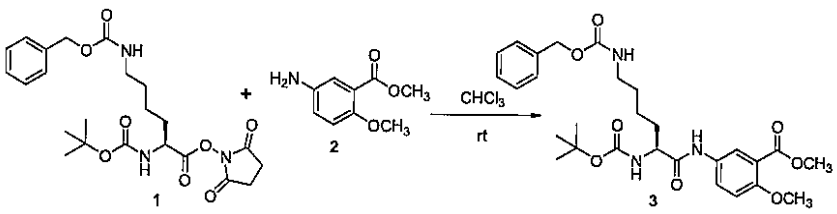
工程２：工程３からの生成物をＴＦＡ（５０％）のＤＣＭ溶液で２時間処理し、その後、溶媒を除去した。固形物を真空中、３５℃で２時間乾燥させ、次いでＤＭＦに溶解した。ＨＡＴＵ、ＨＯＡＴおよび一塩基酸を溶液に加え、その後、ＤＩＥＡを加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。水で希釈後、生成物をＤＣＭで抽出した。有機相を水で洗浄し、固化するまで濃縮し、真空中で一晩乾燥させた。固形物を５０％のＴＦＡ／ＤＣＭで２時間処理した。最終生成物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。

【０６９０】

化合物８９の合成

【０６９１】

【化１６０】



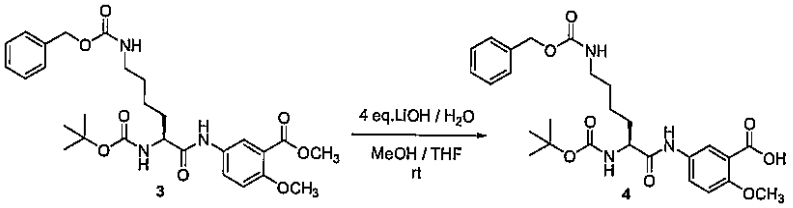
【０６９２】

アルゴン雰囲気中室温で、４７．７５ｇ（１００．０ｍｍｏｌ）の１と１８．１２ｇ（１００．０ｍｍｏｌ）の２の混合物を５００ｍＬの無水ＣＨＣｌ$_3$中で撹拌した。３０分後には、清澄な橙色の溶液が認められた。反応をｔｌｃで監視し、６０時間には反応が終了したことが分かった。反応液が茶色のシロップになるまで真空中で濃縮し、これをＥｔＯＡｃと水で分配した。二相を分離し、水相をさらに２回、ＥｔＯＡｃで抽出した。Ｅｔ

ＯＡｃ画分を一緒にして水で４回洗浄した（その後、副産物であるＨＯＳｕをｔｌｃで除去した）。次いでＥｔＯＡｃ相を、１０％クエン酸（水溶液）で１回、水で２回、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で３回（注意深く）、および塩水で１回洗浄した。Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を用いてＥｔＯＡｃ相を乾燥させ、濾過し、濃縮して５３．４８ｇの３を得た（９８％）。

【０６９３】

【化１６１】

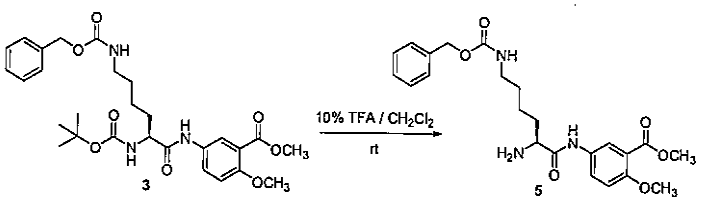


【０６９４】

２９４ｍＬのＴＨＦと１９６ｍＬのＭｅＯＨの混合液に２６．７４ｇ（４９．１９ｍｍｏｌ）の３を溶かした溶液を、９８ｍＬ（１９６ｍｍｏｌ）の２．０ＭのＬｉＯＨ（水溶液）で処理し、得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、その後、１．０Ｍの冷ＨＣｌ（水溶液）１９６ｍＬで処理して中和した。反応を停止させた反応液を、水性スラリーになるまで、真空中である程度濃縮し、ｔｌｃで抽出が終了したことが観察されるまでＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２５．７１ｇ（９９％）の４を薄茶色の固形物として得た。

【０６９５】

【化１６２】

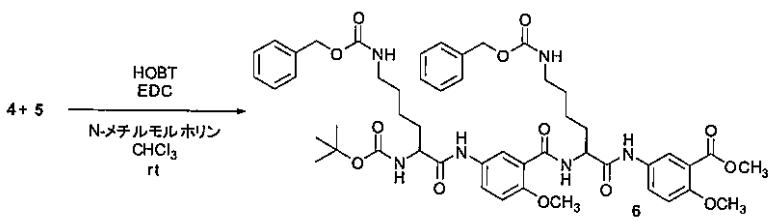


【０６９６】

ガラス製の摺合わせ栓を備えた１Ｌの丸底フラスコ（ケッククランプで固定）に３（２６．７４ｇ、４９．１９ｍｍｏｌ）を入れ、３８５ｍＬの冷ＴＦＡ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液（１０％ＴＦＡ（ｖ／ｖ）、ＴＦＡ５００ｍｍｏｌ）で処理した。得られた煉瓦色の溶液を室温まで温めた。反応をｔｌｃで追ったところ、２４時間後には３は全て消費された。反応液を等量のＣＨ$_3$ＣＮで２回希釈し、茶色のシロップになるまで、真空中で加熱せずに濃縮した。この残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で３回（注意深く）抽出した。水性画分をまとめ、固形のＮａＨＣＯ$_3$で処理してｐＨを正確に８とし、ＥｔＯＡｃで２回逆洗した。ＥｔＯＡｃ画分を一緒にしてＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、減圧して２４．８３ｇの５を得た。

【０６９７】

【化１６３】



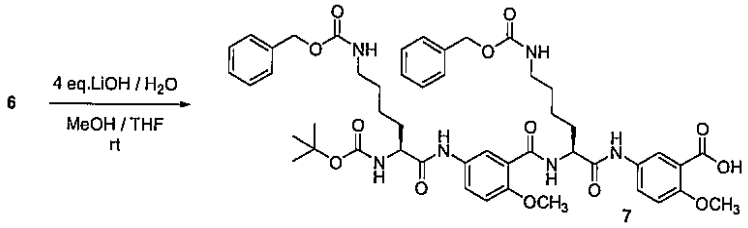
【０６９８】

１．０６ｇ（２．００ｍｍｏｌ）の４と１．０１ｇ（２．００ｍｍｏｌ）の５の混合物を６０ｍＬの無水ＣＨＣｌ$_3$に溶解した。０．５４ｇ（４．０ｍｍｏｌ）のＨＯＢＴ、０

．４６ｇ（２．４ｍｍｏｌ）のＥＤＣ、および０．３３ｍＬ（３．０ｍｍｏｌ）のＮ－メチルモルホリンを加え、得られた懸濁液をアルゴン雰囲気中、室温で撹拌した。反応液は橙色の溶液になり、２４時間後には、ｔｌｃとＭＳ／ＨＰＬＣで、反応が終了したことを確認した。反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水で２回、飽和$NaHCO_3$で２回、その後塩水で１回抽出した。CH_2Cl_2画分をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１．９８ｇの茶色い堅い泡状の生成物を得た。これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１：１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１：３ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）にかけ、１．７１ｇ（８９％）の６を得た。

【０６９９】

【化１６４】

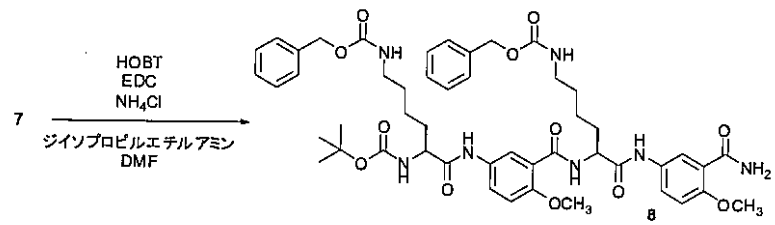


【０７００】

２．１ｍＬのＴＨＦと１．４ｍＬのＭｅＯＨ混合液に０．３３ｇ（０．３４６ｍｍｏｌ）の６を溶かし、この溶液を２．０ＭのＬｉ ＯＨ（水溶液）０．７０ｍＬ（１．４ｍｍｏｌ）で処理し、生じた混合物を室温で８時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、その後、１．０Ｍの冷ＨＣｌ（水溶液）１．４ｍＬで処理して中和した。反応を停止させた反応液を、水性のスラリーになるまで真空中である程度濃縮し、これをＥｔＯＡｃで、完全に抽出されたことがｔｌｃで確認されるまで、抽出した。ＥｔＯＡｃ相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して０．３２１ｇ（９９％）の７を得た。

【０７０１】

【化１６５】

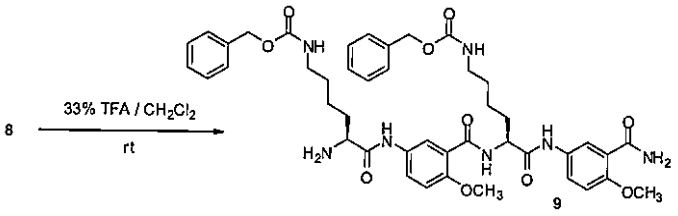


【０７０２】

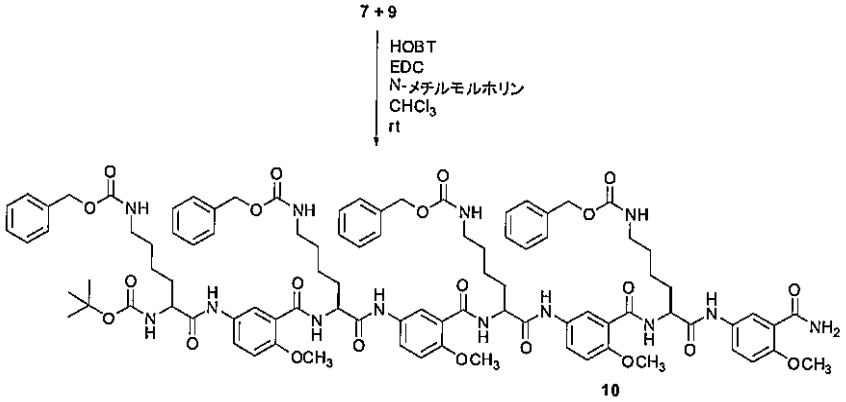
アルゴン雰囲気中で、７（０．７９８ｇ、０．８４９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（０．２２４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（０．２７８ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、およびNH_4Cl（０．０９９ｇ、１．７ｍｍｏｌ）の混合物を８ｍＬのＤＭＦに溶解した。ＤＩＥＡ（０．５９ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で８時間撹拌した。この混合物を、１ＮのＨＣｌ（５ｍＬ）の混合物中に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をH_2Oと塩水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を蒸発させて、０．７２９ｇ（９１％）の８を得た。この生成物をこれ以上は精製せず、次の反応に用いた。

【０７０３】

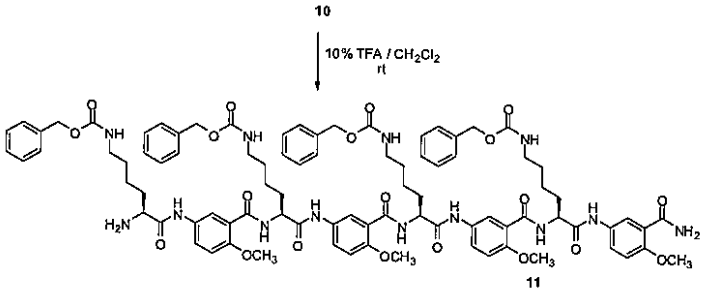
【化１６６】



【０７０４】
化合物８（０．９００ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を４．５ｍＬのＴＦＡ（３３％）／CH_2Cl_2（ｖ／ｖ）溶液に溶かし、室温で１．５時間撹拌した。Et_2Oを加え、固形物を濾過するか、あるいは混合物を遠心して溶媒を別の容器へ移した。得られた固形物をEt_2Oを用いて粉砕し、乾燥させて０．７５ｇ（８２％）の一ＴＦＡ塩９を白色粉末として得た。
【０７０５】
【化１６７】



【０７０６】
０．３２１ｇ（０．３４１ｍｍｏｌ）の７と０．２８６ｇ（０．３４１ｍｍｏｌ）の９（飽和$NaHCO_3$とＥｔＯＡｃで抽出した、ＴＦＡ塩由来の遊離物）の混合物を１５ｍＬの無水$CHCl_3$に溶解した。０．０９２ｇ（０．６８ｍｍｏｌ）のＨＯＢＴ、０．０７９ｇ（０．４１ｍｍｏｌ）のＥＤＣ、および０．０５６ｍＬ（０．５１ｍｍｏｌ）のＮ－メチルモルホリンを加え、得られた懸濁液をアルゴン雰囲気中、室温で撹拌した。反応液は黄色い溶液となり、ｔｌｃおよびＭＳ／ＨＰＬＣによって、４０時間後には反応が終了したことが確認された。反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水で２回、飽和$NaHCO_3$で２回、１０％クエン酸（水溶液）で１回、その後塩水で２回抽出した。CH_2Cl_2画分をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して０．６０７ｇの薄茶色のワックス状の生成物を得た。これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（CH_2Cl_2～９７：３のCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ）にかけ、０．４１１ｇ（６８％）の１０を薄茶色の固形物として得た。
【０７０７】
【化１６８】

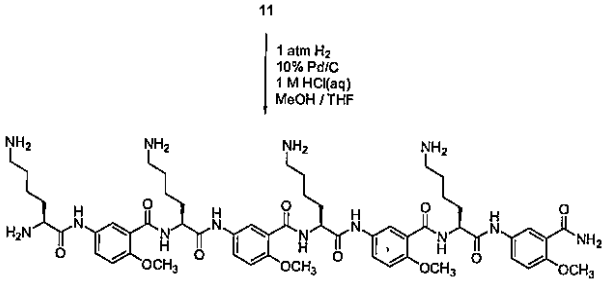


【０７０８】
化合物１０（０．４１１ｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）を、ガラス製の摺合わせ栓を備えた１００ｍＬの丸底フラスコ（ケッククランプで固定）に入れ、５ｍＬの冷ＴＦＡ（１０％）／CH_2Cl_2（ｖ／ｖ）溶液で処理した。得られた煉瓦色の溶液を室温まで温めた。反応をｔｌｃで追ったところ、２４時間後には全量の１０が消費された。反応液をCH_3CNで希釈し、茶色のシロップになるまで、真空中で加熱せずに濃縮した。この残留物をCH_2Cl_2に溶解し、飽和$NaHCO_3$で３回抽出した。水性画分を一緒にしてCH_2

Ｃｌ$_2$で２回逆洗した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$画分を一緒にしてＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、０．３９４ｇ（理論的には１０１％）の１１の粗試料を薄茶色の無定型の固形物として得た。この粗生成物をこれ以上は精製せずに続く反応に用いた。

【０７０９】

【化１６９】



【０７１０】

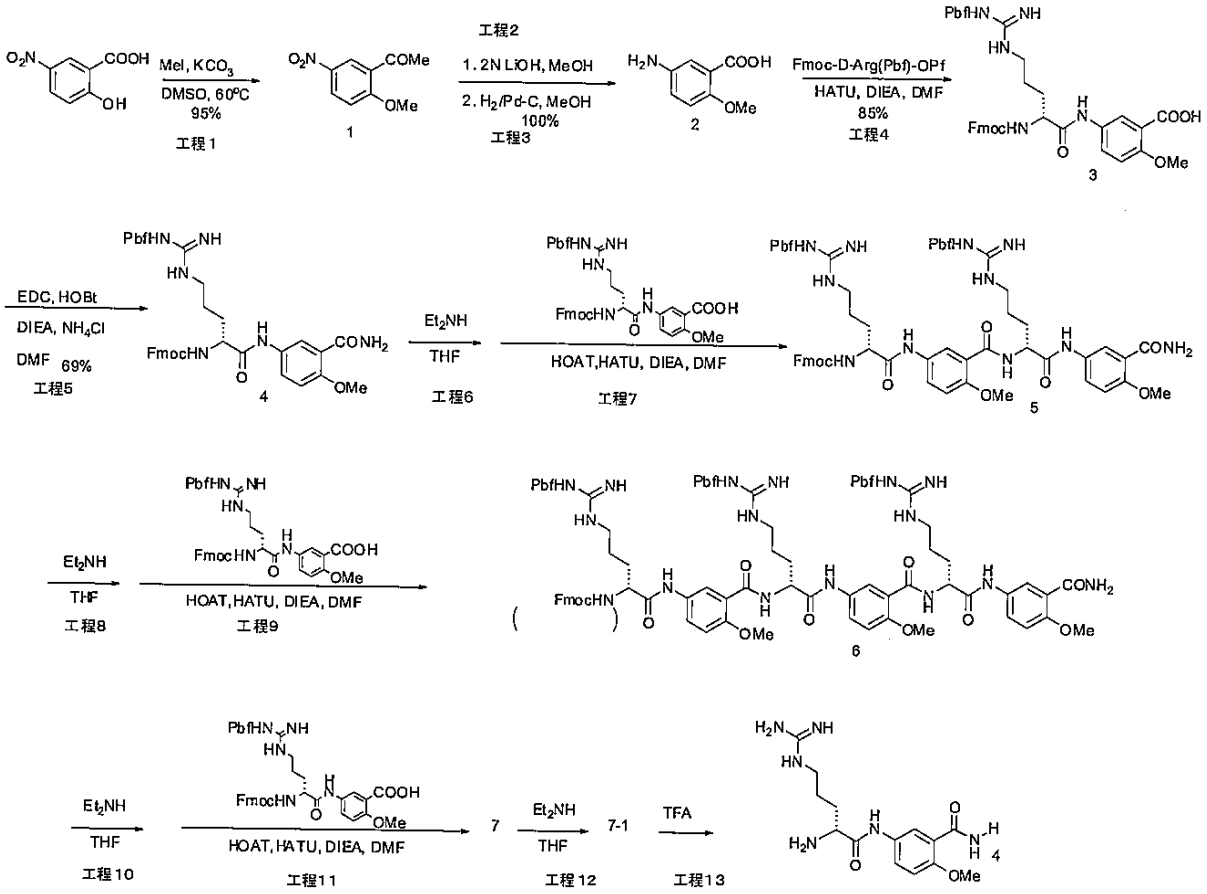
０．１９７ｇ（０．１１８ｍｍｏｌと仮定）の１１の粗試料を２５０ｍｌ丸底フラスコに入れた。丸底フラスコには、バルーンを付けた三方コックを含むアダプターを取り付けた。５ｍＬのＴＨＦと５ｍＬのＭｅＯＨ混合液に１１を溶解し、１．０ＭのＨＣｌ（水溶液）を０．５９ｍｌ加え、反応溶液中にアルゴンの気泡を１５分間通した。１０％のＰｄ／Ｃを少量、注意深く加え、バルーンを介して、反応液を１ａｔｍでＨ$_2$に曝露した。激しく撹拌し、反応をＭＳ／ＨＰＬＣで追い、必要に応じてバルーンを再度Ｈ$_2$で満たした。６０時間後、反応が終了した反応液を吸引し、セライトで濾過した。ＭｅＯＨを用いて、移動を補助および回収された固形物を洗浄した。ろ液を濃縮して０．１５０ｇの薄茶色のワックス状の固形物を得た。最終生成物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。

【０７１１】

化合物１２の合成

【０７１２】

【化１７０】



【０７１３】

工程１：出発材料である５－ニトロサリチル酸（４０ｇ、０．２１８ｍｏｌ）を２２０ｍＬのＤＭＳＯに溶解し、KCO_3（１５１ｇ、１．０９ｍｏｌ）を加えた。ヨウ化メチル（１３６ｍＬ、２．１８ｍｏｌ）をこの溶液に加えた。反応混合物を６０℃まで加熱し、一晩撹拌した（機械的に撹拌した）。酢酸エチル（６Ｌ）を４回に分けて反応混合物に加え、所望の生成物を完全に溶解した。懸濁液を濾過して固形物を除去した。有機相を１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＣｌ、その後水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。収量：４５．７ｇ、９９％。

【０７１４】

工程２および３：エステル化合物１（１０ｇ、４７．３６ｍｍｏｌ）の４：１メタノール／アセトニトリル（２５０ｍＬ）溶液に、２ＮのＬｉＯＨ（４７．４ｍＬ、９４．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で、出発材料がなくなるまで撹拌した（およそ３時間）。その後、この溶液を冷ＨＣｌでｐＨが４～５になるまで酸性化し、ＥｔＯＡｃ－ＭｅＯＨ（１０％ＭｅＯＨ）で５回抽出した。有機相を一緒にして塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して９．５ｇの酸を得た。

【０７１５】

加水分解で生じた生成物を１２０ｍＬのＭｅＯＨ－ＴＨＦ（５：１）に溶解し、Ｐｄ－Ｃ（重量で１０％、１．７ｇ、９４．７ｍｍｏｌ）を入れた。得られた混合物に風船から水素を入れ、室温で一晩撹拌した。触媒をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を真空中で一晩乾燥させた。収量：８．３ｇ、１００％。

【０７１６】

工程４：Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－Ｏｐｆ（２５ｇ、３０．６８ｍｍｏｌ）、化合物２（５．６４ｇ、３３．７５ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（８５ｍＬ）に溶解した。アルゴン雰囲気中０℃で、ＨＯＡＴ（３０．７８ｍｍｏｌ、６１．４ｍＬのＤＭＦに溶かしたもの）およびＤＩＥＡ（６．４１ｍｌ、３６．８２ｍｍｏｌ）をこの溶液に加えた。溶

液を室温まで温め、一晩撹拌した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。生成物をフラッシュカラムにより、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（２５：１～１５：１）を用いて精製した。また、精製は、Ｃ１８逆相フラッシュカラムにより、ＡｃＣＮ：水を用いて行った。収量：１５．４ｇ、５７％。

【０７１７】

工程５：Ｆｍｏｃで保護した化合物３（６．７４ｇ、８．４５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３．２４ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２．２８ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４．３６ｇ、３３．８ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（０．９０４ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）を混合し、無水ＤＭＦ（３５ｍＬ）に溶解し、６時間０℃で撹拌した。この溶液をＥｔＯＡｃで希釈し、１０％クエン酸、飽和$NaHCO_3$、次いでＮａＣｌで洗浄した。最終生成物をフラッシュカラムにより、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（３５：１～２０：１）を用いて精製した。収量：３．７７ｇ、５６％。

【０７１８】

工程６および７：

Ｆｍｏｃの脱保護：アミド４（３．７ｇ、４．６ｍｍｏｌ）を０℃で６時間、Et_2NH（７．７６ｍｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液で処理した。真空中で液体を除去した後、固形物を再度、ＡｃＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）に溶解し、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。この過程を２回繰り返し、Et_2NHを完全に除去した。得られた黄味がかった白色の泡状の物質を、ジエチルエーテル（６×４０ｍＬ）を用いて粉砕し、得られた粘性の高い液体を、真空ポンプにかけて一晩乾燥させ、脱保護された純粋なアミンを得た。

【０７１９】

脱保護したアミンを２０ｍＬの無水ＤＭＦに溶解した。化合物３（３．６９ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．７５５ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）、ＨＯＡＴ（４．６２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．４９ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ）を３０ｍＬの無水ＤＭＦに溶解し、１０ｍＬのＤＭＦに溶かした脱保護したアミンの溶液に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。この溶液を２００ｍＬのＤＣＭで希釈し、１０％クエン酸、飽和$NaHCO_3$、塩水、次いで水で洗浄した。有機相をロータリーエバポレーターで濃縮した。最終生成物を、Ｃ１８逆相カラムを用いて、ＡｃＣＮ／水で勾配をかけて精製した。収量：４．７２ｇ、７５％。

【０７２０】

工程８および９：

Ｆｍｏｃの脱保護：アミド５（４．５ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）を２３ｍＬのＤＭＦに溶解し、０℃まで冷却した。アルゴン雰囲気中で、Et_2NH（５．１ｇ）をこの溶液に滴下した。得られた溶液を０℃で３．５時間撹拌した。真空中で液体を除去した後、脱保護したアミンを粉砕し、ＥｔＯＡｃ－ヘキサン（３：１）で３回洗浄し、純粋な化合物を得た。

【０７２１】

固形物を真空中で乾燥させた後、ＨＯＡＴ、ＨＡＴＵ、およびＤＩＥＡのＤＭＦ溶液を用いて化合物３と４時間カップリングさせた（手順と反応物は、化合物５の合成方法と同じである）。生成物をＣ１８逆相カラムを用いて、ＡｃＣＮ／水で勾配をかけて精製した。収量：１．２１ｇ、２０％

工程１０および１１：化合物６の合成手順（Ｆｍｏｃの脱保護とカップリング）と同様に、０．６８ｍｍｏｌの６から化合物７を合成した。その後、化合物７の粗生成物をこれ以上は精製せずに次の工程に用いた。

【０７２２】

工程１２および１３：アミド７（１．６８ｇ、純度７０％）を０℃で１．５時間、１０ｍＬのＤＭＦに溶かしたEt_2NH（０．７６７ｇ）で処理した。脱保護したアミンを通例どおりに反応させた。２５０ｍＬのＴＦＡカクテル（９５％ＴＦＡ、２．５％の水、および２．５％のトリイソプロピルシラン）で１時間処理することによって、Ｐｂｆ基を除

去した。反応混合物をロータリーエバポレーターで、半量になるまで濃縮し、氷浴中で冷却し、その後、４００ｍＬの冷ＭＴＢＥを用いて粉砕した。固形物を冷ＭＴＢＥで２回洗浄し、真空中で乾燥させた。最終生成物をＣ４逆相カラムによる分取ＨＰＬＣで、ＡｃＣＮ：水（０．１％のＴＦＡを含む）で勾配をかけて精製した。収量：０．３７９ｇ、４３％。

【０７２３】

サリチルアミド（化合物７～８５、８９～１０２、１０７～１４６）の合成

同じ繰り返し単位を有するサリチルアミドは、化合物１２および８９の合成と同様の手順で調製される。異なる構造単位を有するサリチルアミドは、以下に記載する固相合成によって精製した。

【０７２４】

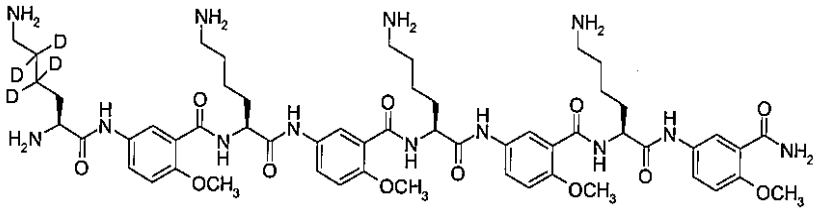
サリチルアミドの固相合成手順：Ｆｍｏｃ化学を用いて、０．２ｍｍｏｌスケールで合成を行った。アミドオリゴマーにはＰＡＬ－ＰＥＧ樹脂を用い、酸オリゴマーにはＷａｎｇ樹脂を用いた。カップリング試薬はＨＡＴＵ／ＨＯＡＴとＤＩＥＡであり、溶媒としてはＤＭＦを用いた。Ｆｍｏｃの除去には、ピペリジン（２０％のＤＭＦ溶液）を用いた。切断と最終的な脱保護は、５％ＴＩＳを含む９５％ＴＦＡを用いて行った。最終生成物をＲＰ－ＨＰＬＣで精製した。

【０７２５】

標識した化合物１２１の合成

【０７２６】

【化１７１】

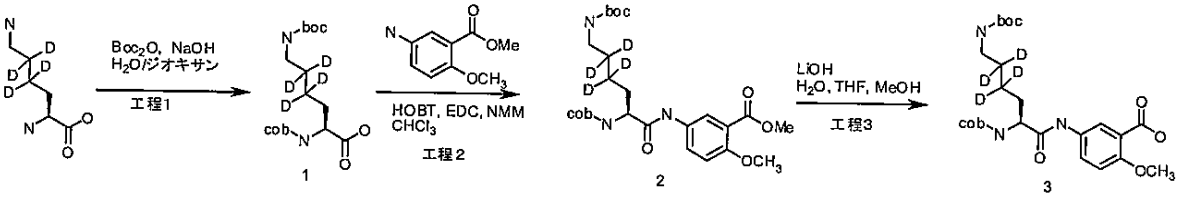


【０７２７】

固相合成によって化合物を生成した。固相合成（３）に用いる最終構成成分を以下の手順に従って生成した。

【０７２８】

【化１７２】



【０７２９】

工程１：Ｌ－Ｄ４－リシン（１２．４ｍｍｏｌ）を３６ｍＬの水／ジオキサン（１：１）に溶解した。Boc_2O（３１ｍｍｏｌ）、次いで１２．７ｍＬの１ＮのＮａＯＨをこの溶液に加えた。反応混合物を１８時間撹拌し、その後、Boc_2O（９．３ｍｍｏｌ）、１ＮのＮａＯＨ（６．５ｍＬ）およびジオキサン（６ｍＬ）を追加した。反応液をさらに１８時間撹拌した。氷浴中で冷却しながら溶液のｐＨを$KHSO_4$で２～３に調整した。生成物をＥｔＯＡｃで４回抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮して固形物とした。生成物を精製せずに次の工程に用いた。

【０７３０】

工程２：工程１からの生成物（１、９ｍｍｏｌ）を１３０ｍＬのクロロホルムに溶解した。この溶液に９ｍｍｏｌの５－アミノ－２－メトキシ安息香酸メチル、ＨＯＢＴ（１８

ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１０．８ｍｍｏｌ）および１．５ｍＬのｎ－メチルモルホリンを加えた。反応混合物を一晩撹拌した。溶液をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。水相をＤＣＭで２回抽出した。有機相を一緒にして飽和$NaHCO_3$および塩水で洗浄し、乾燥させ、固形物になるまで濃縮した。生成物は精製せずに次の工程に用いた。

【０７３１】

工程３：工程２からの生成物（２、８．３７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）／ＭｅＯＨ（３３ｍＬ）に溶解した。ＬｉＯＨ（２Ｎ、１６．７５ｍＬ）をこの溶液に加えた。反応混合物を一晩撹拌した。氷浴中で冷却しながら、この溶液を１ＮのＨＣｌでｐＨ６～７に中和した。生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。溶媒を除去した後、生成物を真空中で乾燥させた。

【０７３２】

実施例２：口腔粘膜炎の照射ハムスターチークパウチモデル

口腔粘膜炎の照射ハムスターチークポーチモデルでは、ハムスターのチークポーチを裏返し、放射線を照射して限局性の粘膜炎を生じさせる。ハムスターモデルでの粘膜炎の進行と消散は、ヒトの条件で観察されるものと非常に類似しており、このモデルは治療薬の投与計画に関して臨床で実証されたものである（Murphy et al.,Clin.Cancer Res.,2008,14,4292-4297;Alvarez et al.,Clin.Cancer Res.,2003,9,3454-3461;およびSchuster et al.,J.Clin.Oncol.,2006,24,6537）。簡単に説明すると、０日目に全ての動物の左頬側のチークポーチに向けて、放射線を急性照射した。被検物質を０日目から２０日目にかけて左ポーチに１日３回、局所的に塗布し、粘膜炎の臨床的評価を６日目から開始し、１日おきで２０日目まで継続した。試験の評価項目は、粘膜炎スコア、体重の変化および生存率とした。粘膜炎は、検証済みの基準写真と比較することで、目視で採点した。基準は、正常から重症な潰瘍化を、０から５の範囲で表した。ハムスターの臨床上の粘膜炎スコアが３の場合、潰瘍が存在することを示す。症候群の観点では、用量規制化学療法薬または放射線照射によって生じる疼痛は、臨床上明かな潰瘍と関連があると考えられている。そのため、モデルにおいて潰瘍を予防する化合物は、臨床現場でも有用な可能性がある。

【０７３３】

粘膜炎の重症度を評価するために、吸入麻酔剤を使用して動物に麻酔をかけ、左側のチークポーチを裏返した。検証済みの基準写真と比較することで、粘膜炎を目視で採点した。基準は正常から重症を０から５までの範囲で表した。この基準は、以下のような記述で定義した。

【０７３４】

粘膜炎の採点

スコア：説明

０：ポーチは完全に健康である。紅斑も血管拡張もない。

１：軽度から重度の紅斑および血管拡張。粘膜のびらんはない。

２：重度の紅斑および血管拡張。粘膜表層のびらんにより、剥皮された部分が現れている。粘膜の斑点が減少。

３：１箇所以上で黄色がかった白色の潰瘍が形成されている。偽膜の形成によって、潰瘍は黄色／灰色の外観となる場合がある。潰瘍の総量はポーチの約１／４に等しい。重度の紅斑および血管拡張。

４：潰瘍の総量がポーチの約１／２に等しい。柔軟性の消失。重度の紅斑および血管拡張。

５：実質的にポーチ全体が潰瘍化している。柔軟性の消失（ポーチは部分的にしか口腔から出ない）。

【０７３５】

スコア１～２は軽度の損傷を表していると考えられ、スコア３～５は中等度から重度の粘膜炎を示していると考えられる。症候群の観点で見れば、用量規制化学療法または放射線照射によって生じる疼痛は、臨床上明かな潰瘍と関連があると考えられている。そのため、モデルで潰瘍を予防する化合物は、臨床現場でも有用な可能性がある。ハムスターモ

デルでは、臨床上の粘膜炎スコア３は潰瘍が存在することを示し、３以上のスコアの持続期間を粘膜炎の治療における効果の主要な測定値として使用する。潰瘍形成は、粘膜炎の発達における、口腔粘膜の物理的な保全が破られるポイントである。病院では、重篤な口腔潰瘍を呈している患者は、鎮痛、麻酔および／もしくは抗生物質を用いた治療または輸液のために入院する必要がある場合がある。

【０７３６】

０日目、全ての動物の左側のチークポーチに向けて、放射線を急性照射した。これは、動物に麻酔をかけ、動物のそれ以外の部分を鉛製の遮蔽物で保護しながら、左頬のポーチを裏返すことによって達成した。被検薬を０日目から２０日目にかけて左ポーチに１日３回、局所的に塗布した。粘膜炎の臨床的評価を６日目から開始し、１日おきで２８日目まで継続した。試験の評価項目は、粘膜炎のスコア、体重の変化および生存率とした。検証済みの基準写真と比較することで、粘膜炎を目視で採点した。試験の全期間を通じて、治療関連死は記録されなかった。一日当たりに増加した体重の平均（％）は全群で同程度であり、いずれの試験薬処置群でも明白な毒性は認められなかった。対照群と治療群の潰瘍形成の重症度の差を２通りの方法で評価した。まず、各群の各時点でのその日の粘膜炎スコアを、マン・ホイットニーの順位和検定を用いて未治療対照群と比較した。化合物Ｘについては、１、３および１０ｍｇ／ｍｌ治療群で、１２日目から２８日目にかけて、強力な効果が観察された。０．３ｍｇ／ｍｌでは、効果は、治療初期に限定された。クレプトース（Ｋｌｅｐｔｏｓｅ）を溶媒に加えてもまたは１ｍｇ／ｋｇ化合物Ｘと使用しても、反応に有意な影響を及ぼさなかった。

【０７３７】

あるいは、対照群と治療群間の潰瘍形成の重症度の差を、潰瘍（すなわち、３以上のスコア）のあった日数をカイ二乗（χ^2）検定で比較することによって評価した。１、３および１０ｍｇ／ｍｌ／用量の化合物Ｘで治療した群のハムスターでは、統計上有意（ｐ＜０．００１）な粘膜炎スコアの改善が認められた。溶媒対照群では、ハムスターは、治療期間のうちの４２．７％で３を超える臨床スコアを有した。しかしながら、１、３および１０ｍｇ／ｍｌ／用量の化合物Ｘで治療したハムスターでは、臨床スコアが３を超える治療期間が５％未満に短縮された。これらの結果は重症な粘膜炎を３０％短縮するという目標をはるかに上回るものであり、臨床効果を予測するものであると示唆している。

【０７３８】

実施例３：分割照射によって誘導したハムスターの口腔粘膜炎モデルを用いた化合物Ｘの評価

この実施例では、７０匹のオスのシリアンゴールデンハムスターを用いた。分割照射とシスプラチンの併用によって粘膜炎を誘導した。０日目と６日目に、５ｍｇ／ｋｇの用量のシスプラチンを腹腔内注入した。それぞれのハムスター左頬のチークポーチを８等分し、０、１、２、３、６、７、８および９日目に７．５Ｇｙの放射線を照射した。総照射線量は６０Ｇｙであった。放射線は、１６０キロボルトの電位（１５－ｍａ）源を使用して焦点距離５０ｃｍで生成し、０．３５ｍｍの銅濾過系で強化した。左頬のポーチ粘膜に、２．０Ｇｙ／分の線量率で照射した。照射する前に、ケタミン（１６０ｍｇ／ｍＬ）およびキシラジン（８ｍｇ／ｍＬ）を腹腔内注入して動物に麻酔をかけた。左頬のポーチを裏返して固定し、鉛製の遮蔽物でポーチだけを露出させた。被検物質を左のチークポーチに１日３回、局所的に投与した。投与は、表３に記載したように、１回当たりの用量を３ｍｇ／ｍＬ、容量を０．５ｍＬとし、照射を行った日（０～３、６～９日目）、あるいは照射を行わなかった日（－１、４、５および１０日目）、０日目から１２日目まで、または０日目から３５日目まで投与した。左チークポーチの粘膜炎の臨床評価を７日目から開始し、１日おきで３５日目まで継続した。３５日目に、ＵＳＤＡの指針に従って、全動物をCO_2吸入によって安楽死させ、心拍を監視することで死亡を確認した。

【０７３９】

【表３】

表３

群	動物数	処置	投与容量	投与計画
1	オス 10	食塩水	0.5 mL	0-35 日目
2	オス 10	溶媒、１日３回、局所	0.5 mL	0, 1, 2, 3, 6, 7, 8 及び９日目
3	オス 10	溶媒、１日３回、局所	0.5 mL	0-35 日目
4	オス 10	化合物 X, 3 mg/mL １日３回、局所	0.5 mL	0, 1, 2, 3, 6, 7, 8 及び９日目
5	オス 10	化合物 X, 3 mg/mL １日３回、局所	0.5 mL	0-12 日目
6	オス 10	化合物 X, 3 mg/mL １日３回、局所	0.5 mL	0-35 日目
7	オス 10	化合物 X, 3 mg/mL １日３回、局所	0.5 mL	1, 4, 5, 10 日目

【０７４０】
試験期間全体を通して、粘膜炎のスコア、体重の変化および生存率を測定した。粘膜炎を評価するために、麻酔薬を吸入させることで動物に麻酔をかけ、左側のポーチを裏返した。検証済みの基準写真と比較することで、粘膜炎を目視で、０（正常）から５（重症な潰瘍化）の範囲（上記実施例２で説明したように）に採点した。スコア１～２は軽度な疾患を表し、スコア３～５は中等度から重度の粘膜炎を示していると見なされる。目視による採点の後、標準化された技術によって、各動物の粘膜のデジタル画像を取得した。実験の終わりに、画像に無作為に番号をふり、２人の熟練した観察者が画像を採点し、上述した基準に沿って盲検様式で類別した（盲検による採点）。
【０７４１】
粘膜炎の類別の採点は７日目に開始し、その後１日おきに３５日目まで（３５日目を含む）継続した。偽薬と比較したそれぞれの薬剤による治療の粘膜炎に対する効果を、以下の指標に従って評価した：各群のハムスターが潰瘍性（３以上のスコア）粘膜炎を呈した日数の差および各日の粘膜炎スコアの順位和の差。
【０７４２】
各評価日に、各薬剤で処置した群の、盲検で採点した粘膜炎スコアが３以上の動物の数を対照群と比較した。差を累積的に比較し、統計上の有意差をカイ二乗検定によって決定した。この解析では、効果を、対照群と比較したときに動物群が潰瘍（３以上のスコア）を有した日数の有意な減少として定義した。
【０７４３】
各評価日には、対照群のスコアと治療群のスコアをノンパラメトリック順位和検定で比較した。治療群のスコアが、６日目から２８日目の間の２日間以上で、統計上有意に低下した場合に、治療が成功したと見なした。
【０７４４】
全ての動物の体重を毎日計測し、それらの生存率を記録し、粘膜炎の重症度および／または治療によって生じる可能性のある毒性の指標として、治療群間で生じ得る動物体重の差を評価した。この試験期間中には死亡は確認されなかった。
【０７４５】

食塩水溶媒で処置した対照のハムスターは、試験の間に、平均して、最初の体重から４８．４％増加した。０～３日目および６～９日目にクレプトース溶媒で処置した群のハムスターは、試験の間に、平均して、最初の体重から５７．０％増加した。０～３日目と６～９日目にクレプトース溶媒で処置した群のハムスターは、試験中に、平均して、最初の体重から４９．５％、それぞれ増加した。０～３日目と６～９日目、または０～１２日目に、クレプトース溶媒に溶かした化合物Ｘで処置した群のハムスターはそれぞれ、最初の体重から４４．５％および４８．７％増加した。０～３５日目または－１、４、５、および１０日目にクレプトースを用いた溶媒に溶解した化合物Ｘで処置した群のハムスターは、それぞれ、最初の体重から４７．６％および４６．９％増加した。

【０７４６】

食塩水溶媒の対照群で観察された粘膜炎の平均スコアの最高値は、１７、１９および２１日目の３．２であった。クレプトース溶媒を０～３日目と６～９日目に処置した群の粘膜炎スコアの最高値は１９日目の３．２で、クレプトース溶媒を０～３５日目に処置した群の平均粘膜炎スコアの最高値は２１日目の３．１であった。３ｍｇ／ｍＬの化合物Ｘ（クレプトース溶媒に溶解）を０～３日目と６～９日目に処置した群の平均粘膜炎スコアの最高値は１９日目の３．１だった。化合物Ｘを０～１２日目に処置した群の平均粘膜炎スコアの最高値は１９、２１および２３日目の３．１だった。化合物Ｘを０～３５日目に処置した群の平均粘膜炎スコアの最高値は１９および２１日目の２．１であった。化合物Ｘを－１、４、５、および１０日目に処置した群の粘膜炎スコアの最高値は１９日目の３．１であった。

【０７４７】

食塩水溶媒の対照群では、動物が３以上のスコアを持続した期間の割合は５４．７％であった。クレプトース溶媒を０～３日目と６～９日目に、または０～３５日目に処置した群では、動物が３以上のスコアを持続した期間の割合はそれぞれ、４６．７％および５６．０％であった。化合物Ｘを０～３日目と６～９日目に処置した群では、動物が３以上のスコアを持続した期間の割合は５８．０％であった。化合物Ｘを０～１２日目に処置した群では、動物が３以上のスコアを持続した期間の割合は５８．０％であった。化合物Ｘを－１、４、５、および１０日目に処置した群では、動物が３以上のスコアを持続した期間の割合は４８．０％であった。しかしながら、化合物Ｘを０～３５日目に処置した群では、動物が３以上のスコアを持続した期間の割合は３．３％であり、同じ日数食塩水を投与した対照群およびクレプトース溶媒群と比較して、割合が有意に低下した（両方の比較で、ｐ＜０．００１）。

【０７４８】

マン・ホイットニーの順位和検定を用いて粘膜炎の重症度の解析を行い、解析を行ったそれぞれの日の各処置群のスコアを対照と比較した。この解析では基本的に、粘膜炎のスコアが２日間、有意に低下した場合に、有効であると見なす。

【０７４９】

食塩水で処置した対照群と比較すると、３ｍｇ／ｍＬの化合物Ｘを０日目から３５日目まで処置した群では、１１日目（ｐ＝０．００２）、１３日目（ｐ＝０．０２３）および１５～３５日目（全１１日についてｐ＜０．００１）に、粘膜炎のスコアが統計上有意に低下した。クレプトースで処置した対照群と比較すると、粘膜炎スコアの統計上有意な低下は、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３および３５日目に観察された（全ての日でｐ＜０．００１）。

【０７５０】

食塩水の対照群と比較すると、クレプトース溶媒で処置した２群の粘膜炎スコアは、１１、１３および１５日目（０～３日目と６～９日目に処置した群）に、または１１および１５日目（０～３５日目に処置した群）に統計上有意に低下し、２７日目には粘膜炎スコア有意に上昇した。このパターンは、０～３日目と６～９日目または０～１２日目に化合物Ｘを処置した群においても観察された。これら４群での反応が同様であったことから、クレプトース溶媒が重度の粘膜炎の発症を僅かに遅らせる可能性があること、および口腔

粘膜炎の消散も遅らせる可能性があることが示唆される。

【０７５１】

化合物Ｘを－１、４、５、および１０日目に処置した群の粘膜炎スコアは、２１日目（ｐ＝０．０１８）、２３日目（ｐ＝０．０４０）、２５日目（ｐ＝０．０４０）、３３日目（ｐ＝０．０３６）、および３５日目（ｐ＝０．０３６）に統計上有意に低下した。この粘膜炎スコアの改善パターンは、照射を行った日（０～３、６～９）に処置した群、試験全期間を通じて（０～３５日）クレプトース溶媒のみを処置した群、または化合物Ｘを０～１２日目に処置した群で見られたパターンとは顕著に異なる。

【０７５２】

食塩水の対照およびクレプトース溶媒で処置した動物の少なくとも９０％が、１７日目までに潰瘍性粘膜炎を発症し、これは、食塩水の対照群では２５日目まで、クレプトース溶媒群では２７日目まで持続した。化合物Ｘを０～３日目と６～９日目にまたは０～１２日目に処置した群の潰瘍形成率は１７日目には１００％であり、これは、０～１２日目に処置した群では２７日目まで、０～３日目と６～９日目に処置した群では２９日目まで継続した。化合物Ｘを０～３５日目に処置した群の潰瘍形成率は１５～２３日目まで１０％であった。このことは、１匹のハムスターに潰瘍が発症し、８日間存続したことを表している。この群では、これ以外の潰瘍は観察されなかった。化合物Ｘを－１、４、５、および１０日目に処置した群の潰瘍形成率は１９日目だけで１００％であった。

【０７５３】

この試験からは、いくつかの結論を導くことができる：１）化合物Ｘを、試験の間、左頬ポーチに１日３回局所投与することによる治療に対しては、いかなる有害反応の証拠も認められなかった。；２）化合物Ｘを試験期間中ずっと投与すると、潰瘍性口腔粘膜炎の出現率が低下した。食塩水を処置した対照での潰瘍性口腔粘膜炎の出現率は５４．７％であったが、化合物Ｘを０日目から３５日目まで処置した群では３．３％に低下した。；３）化合物Ｘを０～３５日目に処置した群の粘膜炎スコアは、１１日目（ｐ＝０．００２）、１３日目（ｐ＝０．０２３）、ならびに１５、１７、１９、２１、２３、２５、３７、２９、３１、３３および３５日目（全ての日で、ｐ＜０．００１）で統計上有意に低下した；ならびに、４）試験期間中に潰瘍が形成されたハムスターの割合は食塩水対照および溶媒対照では１００％であったが、化合物Ｘを０日目から３５日目まで処置した群では１０％まで低下した。

【０７５４】

実施例４：化合物Ｘが腫瘍成長および異種移植片として成長したＦａＤｕヒト頭頸部癌の治療に対する反応に及ぼす効果の評価

９０匹のオスのヌードマウス（ｎｕ／ｎｕ）を各群１０匹ずつ、９群に分けた。この試験で使用できる、十分な数の、腫瘍を有する動物を確保するために、合計１００匹のマウスの側腹部に1×10^{6}個のＦａＤｕ細胞を皮下注入した。ＦａＤｕ（ＨＴＢ－４３）ヒト頭頸部癌細胞はＡＴＣＣから入手した。これらの細胞を１０％ウシ胎仔血清（ＦＣＳ）、１％のペニシリンおよびストレプトマイシン、および２ｍＭのＬ－グルタミンを添加したＥＭＥＭ培地中で生育させた。培地を除去し、カルシウムとマグネシウムを含まないリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で洗浄し、その後１～２ｍＬの０．２５％トリプシン／０．０３％ＥＤＴＡの溶液を加えることで、細胞を継代培養した。フラスコを、細胞が分離するまで３７℃でインキュベートした。その後、細胞を１：３の比で継代培養した。腫瘍の平均体積がおよそ$100\ mm^{3}$に達した時点で動物を腫瘍体積に応じて無作為化し、表４に示したように、放射線、化学療法、もしくは化合物Ｘ、または化合物Ｘと放射線もしくは化学療法のいずれかの併用で処置した。腫瘍を１日おきにマイクロキャリパーで測定し、腫瘍体積を（長辺×短辺×幅）／２として算出した。ＩＡＣＵＣの規則による最大許容量（$1500\ mm^{3}$）を超える腫瘍体積または腫瘍の潰瘍化のために動物を安楽死させた場合には、最後の測定は平均腫瘍体積の算出より前に行った。

【０７５５】

【表４】

表４

群 ＃	動物数	接種材料*	処置 (IP)	投与計画 (日目)
1	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	溶媒対照	QD, 0-28 日目
2	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	化合物 X 0.06 mg/kg	QD, 0-28 日目
3	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	化合物 X 0.3 mg/ kg	QD, 0-28 日目
4	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	腫瘍への焦点照射 1.25Gy で 8 回/総量 10Gy 溶媒	0-3, 6-9 日目 0-28 日目
5	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	腫瘍への焦点照射 1.25Gy で 8 回/総量 10Gy 化合物 X 0.06 mg/ kg	0-3, 6-9 日目 QD, 0-28 日目
6	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	腫瘍への焦点照射 1.25Gy で 8 回/総量 10Gy 化合物 X 0.3 mg/ kg	0-3, 6-9 日目 QD, 0-28 日目
7	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	シスプラチン 5 mg/kg 溶媒	0, 14 日目 QD, 0-28 日目
8	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	シスプラチン 5 mg/kg 化合物 X 0.06 mg/ kg	0, 14 日目 QD, 0-28 日目
9	オス 10	FaDu 1 x 10^6 細胞	シスプラチン 5 mg/kg 化合物 X 0.3 mg/ kg	0, 14 日目 QD, 0-28 日目

【０７５６】

全ての動物の体重を毎日計測し、それらの生存率を記録して、治療によって生じる可能性のある毒性の指標として、治療群間で生じ得る動物体重の差を評価した。体重が実験の経過中に最初の体重から２０％よりも減少した動物はいずれも安楽死させた。腫瘍が１５００ｍｍ^{3}を超えて成長した動物も全て安楽死させた。

【０７５７】

この試験の経過中に、処置の直接の結果として死んだ動物はいなかった。合計６５匹の動物を試験の経過中に安楽死させたが、このうちの３９匹は、これらの動物の腫瘍がＩＡＣＵＣによって認められている最大体積（１５００ｍｍ^3）を超えたことによるものであり、残りの２６匹は、腫瘍の潰瘍化と、創傷による健康へのリスクが生じたことによるものであった。放射線も化学療法も受けなかった群では、７０％の動物が、腫瘍の大きさが

原因で安楽死し（６／１０～８／１０の間）、１６．７％の動物が腫瘍の潰瘍化が原因で安楽死し（１／１０～２／１０の間）、また１３．３％の動物が生き残った（０～２の間）。放射線治療を受けた群では、３７．７％の動物が、腫瘍の大きさが原因で安楽死し（３／１０～４／１０の間）、４３．３％の動物が腫瘍の潰瘍化が原因で安楽死し（４／１０～５／１０の間）、また２０％の動物が生き残った（１～３の間）。シスプラチンを使った化学療法を受けた群では、２３％の動物が、腫瘍の大きさが原因で安楽死し（２／１０～３／１０の間）、２６．７％の動物が腫瘍の潰瘍化が原因で安楽死し（２／１０～４／１０の間）、また５０％の動物が生き残った（４～６の間）。溶媒で処置された群では、４３．３％のマウスが１５００ｍｍ^{3}を超える腫瘍体積が原因で安楽死となったが、それに対して、０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では４６．７％、０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では４０％であった。同様に、溶媒で処置したマウスの３０％が腫瘍の潰瘍化が原因で安楽死となったが、対して、０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では３３．３％、０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では２３．３％であった。２９日目の生存率は、溶媒群では２６．７％であったが、０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では２０％、０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では３６．７％であった。

【０７５８】

溶媒のみを投与されたマウスの平均体重増加量は、試験中で最初の動物が安楽死となった１５日目には５．９％であり、試験終了時には、平均して、最初の体重から１５．２％増加した。０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘの投与を受けたマウスの平均体重増加量は、１５日目の時点で９．１％であり、この群の中の最後の動物を安楽死させた２７日目の時点では、最初の体重から平均して１６．１％増加した。０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘの投与を受けたマウスの平均体重増加量は、１５日目で４．８％であり、試験終了時までには、最初の体重から平均して１２．９％増加した。溶媒に加えて放射線治療を受けたマウスの平均体重増加量は、１５日目で１０．３％であり、試験終了時までには、最初の体重から平均して０．６％増加した。放射線治療と０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘの投与を受けたマウスの１５日目までの平均体重増加量は４．２％であり、試験終了時までには、最初の体重から平均して１３．４％増加した。放射線治療と０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘの投与を受けたマウスの１５日目までの平均体重増加量は６．５％であり、試験終了時までに、平均して、最初の体重から１４．１％増加した。溶媒に加えてシスプラチンを使った化学療法を受けたマウスの１５日目までの平均体重増加量は７．２％であり、試験終了時までには、平均して、最初の体重から１３．０％増加した。シスプラチンによる化学療法と０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘの投与を受けたマウスの１５日目までの平均体重増加量は０．８％であり、試験終了時までには、平均して、最初の体重から１０．８％増加した。シスプラチンによる化学療法と０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘの投与を受けたマウスの１５日目までの平均体重増加量は８．４％であり、試験終了時までには、平均して、最初の体重から１８．７％増加した。

【０７５９】

溶媒対照群の平均腫瘍体積は、１日目の９６ｍｍ^{3}から１５日目には９２８ｍｍ^{3}に、そして試験終了時には１０９６ｍｍ^{3}に増加した。０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群の平均腫瘍体積は、１日目の１０２ｍｍ^{3}から１５日目には９０４ｍｍ^{3}に、そして、この群の最後の動物が安楽死した２７日目には２２３４ｍｍ^{3}に増加した。０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群の平均腫瘍体積は、１日目の９６ｍｍ^{3}から１５日目には８６９ｍｍ^{3}に、そして試験終了時には１００２ｍｍ^{3}に増加した。放射線と溶媒を処置された群の平均腫瘍体積は１日目の１０２ｍｍ^{3}から１５日目の６５２ｍｍ^{3}に増加し、その後、試験終了時には１１ｍｍ^{3}まで低下した。放射線と０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘを投与した群の平均腫瘍体積は、１日目の９６ｍｍ^{3}から１５日目の５９６ｍｍ^{3}に、その後、試験終了時には１０２７ｍｍ^{3}に増加した。放射線と０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘを処置した群の平均腫瘍体積は、１日目の１０８ｍｍ^{3}から１５日目の６１６ｍｍ^{3}に、そして試験終了時には１３７６ｍｍ^{3}に増加した。シスプラチンと溶媒の投与を受け

た群の平均腫瘍体積は、１日目の１００ｍｍ^{3}から１５日目の６５２ｍｍ^{3}に増加し、その後、試験終了時には３０２ｍｍ^{3}に低下した。シスプラチンと０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では、平均腫瘍体積は、１日目の１００ｍｍ^{3}から１５日目の５１８ｍｍ^{3}に増加し、その後、試験終了時には３３８ｍｍ^{3}に低下した。シスプラチンと０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群では、平均腫瘍体積は、１日目の１０４ｍｍ^{3}から１５日目の５６４ｍｍ^{3}に増加し、その後、試験終了時には５１０ｍｍ^{3}に減少した。２１日目に最後の３群に投与した２回目のシスプラチンは、これらの群の腫瘍体積に対して、顕著な影響を及ぼした。しかしながら、一部の腫瘍はシスプラチンに非常によく反応したが、その他の腫瘍は顕著な反応を示さず、また、３つめの小集団は潰瘍化したため、およそ２２日目以降のデータは相対的に一貫性のないものとなった。

【０７６０】

それぞれの動物の腫瘍体積の曲線下面積（ＡＵＣ）を計算し、順位検定に関するＡＮＯＶＡを用いて群間の比較を行うことにより、腫瘍体積のデータをさらに解析した。腫瘍の潰瘍化または腫瘍体積が１５００ｍｍ^{3}を超えたことが原因で安楽死させた動物の影響により、この解析は、１５日目までのデータについてと、２９日目までの全データについて行った。１５日目までの解析では、溶媒対照群および、放射線治療と０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群（ｐ＝０．０１７）、シスプラチンと溶媒で処置した群（ｐ＝０．０１１）、シスプラチンと０．０６ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群（ｐ＝０．００１）、およびシスプラチンと０．３ｍｇ／ｋｇの化合物Ｘで処置した群（ｐ＝０．００２）との間には、統計上有意な差があることが示された。

【０７６１】

実施例５：潰瘍性口腔粘膜炎のハムスターモデルにおける化合物Ｘの効果

化合物Ｘを局所投与した後の潰瘍性粘膜炎のハムスターモデルでは、放射線照射で誘導した粘膜損傷の重症度および経過に顕著な阻害効果が認められた。急性照射したハムスターモデルと分割照射したハムスターモデルの両者に、化合物Ｘを洗口液として１日３回、２８日間および３５日間の治療計画に則って局所投与すると、日々の粘膜スコアの平均と動物が潰瘍を示す日数が有意に減少した。体重の増加、ケージ内での一般的な挙動、または化合物Ｘを原因とする臨床上の徴候については、いずれの処置群でも有害な知見は認められなかった。放射線治療の臨床状況をよりよく反映している分割照射モデルでは、化合物Ｘによる日々の粘膜炎スコアの有意な低下は、粘膜炎がピークに達する前から始まり、有意な低下は、その後の治療経過中も明かに残存した。下記表５に、化合物Ｘで処置した急性照射モデルおよび分割照射モデルで動物が潰瘍を示した日数の減少（％）を、現在臨床試験が行われておりほぼ同一のモデルで試験が行われた他の２種類の薬剤、ＳＣＶ－０７とＡＧ０１３について公表されている結果との比較で示す。どの比較でも、化合物Ｘを用いた場合に、より高い効果が達成された。

【０７６２】

【表５】

表５

モデル／化合物	動物がＯＭスコア３以上を示した日数の減少（％）		
	SCV-07	AGO13	化合物Ｘ
急性照射	68.3% – 77.6%	32.8% - 40.0%	90.6% - 95.3%
分割照射	33.3%	報告なし	92.6%

【０７６３】

これまでの記載から、本明細書に記載した変更に加えて、様々な本発明の変更が、当業者には明らかである。そのような変更も、添付の請求項の範囲内に入ると想定される。本出願中で飲用したそれぞれの参考文献（論文、米国のおよび米国以外の特許、特許出願公開、国際公開、遺伝子バンクの受入番号などを含むがこれらには限定されない）は、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。本出願は、２０１１年５月１６日に出願の米国仮特許出願第第６１／４８６，４５５号の優先権を主張し、その全文は参照により本

明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(72)発明者 スコット，リチャード・ダブリュー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州１９０８７，ラドナー，ノース・ラドナー－チェスター・ロード１７０
(72)発明者 コークザック，ボゼナ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州１９０８７，ラドナー，ノース・ラドナー－チェスター・ロード１７０

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 国際公開第２０１０／０６２５７３（WO，Ａ１）
特表２０１０－５１４７９８（ＪＰ，Ａ）
SPIELBERGER, Ricardo et al, Palifermin for Oral Mucositis after IntensiveTherapy for Hematologic Cancers, The New England Journal of Medicine, ２００４年, Vol.351, No.25, p.2590-2598
神田橋宏治他，口腔粘膜炎，血液・腫瘍科，２００４年，Vol.49，No.5，p.466-470
DONNELLY, J Peter et al, Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis, The Lancet Infectious Diseases, ２００３年, Vol.3, No.7, p.405-412

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＰｕｂＭｅｄ