

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-545527

(P2009-545527A)

(43) 公表日 平成21年12月24日 (2009. 12. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/201 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/201	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/336 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/336	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/616 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/616	4 H 0 0 6
<b>A 6 1 P 17/02 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 17/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-520828 (P2009-520828)	(71) 出願人	509018719
(86) (22) 出願日	平成19年7月19日 (2007. 7. 19)		リゾルヴィクス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年3月5日 (2009. 3. 5)		RESOLVYX PHARMACEUTICALS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/016338		アメリカ合衆国01730マサチューセッツ州ベッドフォード、プレストン・コート
(87) 国際公開番号	W02008/011085		6エイ
(87) 国際公開日	平成20年1月24日 (2008. 1. 24)		6a Preston Court, Bedford, MA 01730 U. S. A.
(31) 優先権主張番号	60/831, 866		
(32) 優先日	平成18年7月19日 (2006. 7. 19)	(74) 代理人	110000523
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アクシス国際特許業務法人
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 粘膜炎の治療用の組成物及び方法

## (57) 【要約】

本発明は、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、粘膜炎の治療方法に関するものである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜炎の発症を抑制する方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 2】

前記式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物を、前記化学療法又は放射線治療と共同して投与する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

患者における粘膜炎を治療する方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

10

## 【請求項 4】

粘膜炎のリスクの増大と関連のある治療法を受ける患者の生存率を向上させる方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 5】

前記式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物を前記治療法と共同して投与する、請求項 4 に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜組織の潰瘍化又は壊死を治療する方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 7】

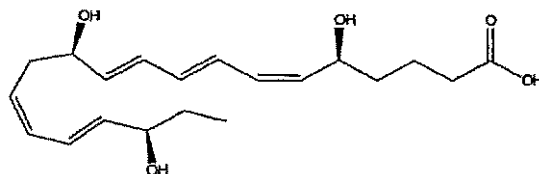
式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物が式 1 ~ 46 又は 50 ~ 115 のいずれか一つの化合物から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8】

前記化合物が化合物 X :

30

## 【化 1】



又はその製薬上許容できる塩である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

40

## 【請求項 9】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜炎の発症を抑制する方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与する、前記方法。

## 【請求項 10】

前記アスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを前記化学療法又は放射線治療と共同して投与する、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

患者における粘膜炎を治療する方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与する、前記方法。

## 【請求項 12】

50

粘膜炎のリスクの増大と関連のある治療法を受ける患者の生存率を向上させる方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与する、前記方法。

【請求項 1 3】

前記アスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを前記治療法と共同して投与する、請求項 1 2 に記載方法。

【請求項 1 4】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜組織の潰瘍化又は壊死を治療する方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2006年7月19日に出願された米国仮特許出願第60/831,866号に基づく優先権を主張する。当該仮特許出願は、参照によりここに含めるものとする。

本発明は、粘膜炎の治療方法又は予防方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

背景

粘膜炎は、頻繁に起こる耐え難い強化化学療法及び/又は放射線治療の合併症である。口腔粘膜炎は、癌の治療の際の化学療法剤、放射線治療又はこれら2つの手法の組合せにより口腔咽頭上皮組織に対して直接的毒作用がもたらされた結果である。癌の局在によっては、肺癌のための放射線治療後の食道や前立腺癌治療後の直腸において同様の病変が共通して存在する（これらは、特に、それぞれ食道炎及び直腸炎と呼ばれている）。例えば、S.T. Sonis, Nature Reviews, 2004, 277-284を参照されたい。口腔粘膜が破壊されると、潰瘍を伴う重症患者に共通して、食事に影響を及ぼし且つ多くの場合オピオイド鎮痛薬が必要になる衰弱性の痛みが生じる。患者に対する深刻な脅威は、口腔内における生物学的均衡の崩壊により、片利共生微生物に対して、病原体になる能力、往々にして敗血症を含めた全身性合併症に至らせる能力が突然付与されることである。事実、造血幹細胞移植（HSCT）のために状態が整えられた患者では、口腔粘膜炎は、100日以内に死亡するリスクの増大と関連がある。さらに多くの発熱日数、長期の入院及び非経口栄養への依存のため、罹患患者に対する臨床管理コストの増加はかなりのものとなる。患者に特異的な危険因子に関するサーチについて結論は出ていないが、治療のタイプと治療の強さとの間には何らかの関連があることが実証されている。完全な回復が実現できることは明らかであるものの、根本的な粘膜生物学が永久的に変わってしまう可能性があり、これは再発治療薬に関する口腔粘膜炎についての閾値を減少させる可能性がある。

20

30

【0003】

一般に、口腔粘膜炎は、薬物有害事象に対してNCI CTCスケールを使用して等級分けされている：グレード3及び4の口腔粘膜炎を有する患者は、生命にかかわる合併症を発症する場合が多い。

40

【0004】

口腔粘膜炎の別の悪化因子は、化学療法/放射線療法の強さを弱め、罹患患者の癌生存率を低下させる可能性のある、用量制限的な合併症になる場合が多いことである。多くの場合、口腔粘膜炎は、高い治癒率に至り得る新しい積極的な細胞減少療法の組合せを開発するに当たっての用量制限因子であると考えざるを得ない。

【0005】

粘膜炎病変は、上皮組織の萎縮と出血性潰瘍とによって特徴付けられるものであるところ、その基礎をなす病理生物学的現象は、一連の事象（現在、4つの期に記述的に分けられている）を通して、究極的には上皮幹細胞とこれらのものが正常粘膜を維持する能力とをターゲットにする複雑なプロセスである。口腔粘膜炎は、上皮組織には限られない複雑

50

な生物学的現象である。早期には、炎症細胞成分は在住マクロファージに限られる。初期のDNA損傷及びROS（活性酸素種）の放出により、数種の転写因子：p53、NF-kB及びAP1転写因子ファミリーの一員（最も重要なものとしてはNF-kBの可能性）が活性化される。それによる炎症性サイトカイン（TNF、IL-1）と、メタプロテインゼと、IL-6との産生は、プロアポトーシスシグナル及び抗アポトーシスシグナル（BAX及びBCL）の見込まれるシフトと共に、早期に結合組織と内皮の損傷及び血管拡張を刺激し、これは次に細胞毒性薬、フリーラジカル及び他の粘膜に有害な内因性メディエーターの送達を促進させ、それによって次の期を開始させる。

#### 【0006】

第2期は、上皮基底細胞の複製の抑制によって特徴付けられる。口腔咽頭上皮組織は細胞の回転率が最も速い身体組織の一つであるため、基底細胞活性の減少は、毒性上皮細胞の死滅によりさらに加速される需要の増加にもはや対応できず、上皮細胞の死滅及び潰瘍の形成による粘膜防壁の破壊に至る。また、cox-2の早期の有意な上方調節も存在する。活性な線維芽細胞は、AP1を介して、組織破壊を助長するMMPを放出する。潰瘍形成の第3期では、細菌が粘膜下層に侵入し、コロニー形成細菌に対する免疫応答を介して炎症性応答と潰瘍形成とをさらに増幅させる。第4期及び最終期では、自然治癒が生じる。通常、口腔粘膜炎は、癌治療の終了後に迅速に解消する。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0007】

【非特許文献1】S.T.Sonis,Nature Reviews,p.277-284,2004

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

現在、癌治療によって生じた口腔粘膜炎に対する治療法の選択肢は非常に限られており、多くの患者が支持療法を受けているに過ぎない。実際には、口腔粘膜炎は、癌患者の治療を成功させるための管理に重要な合併症である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

#### 発明の概要

本発明は、粘膜炎の治療方法又は予防方法を提供する。このような粘膜炎は化学療法又は放射線治療によって誘発され得るものであり、その治療は、本発明の化合物を投与することを含み、治療誘発粘膜炎の発生率を減少させることによって生存率を改善させることを含むことができる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0010】

#### 図面の簡単な説明

【図1】図1は、化合物Xの投与後の評点が対照に対して3以上の日のカイ二乗分析を示している。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0011】

#### 発明の詳細な説明

本発明は、式Aの化合物、式1～46のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと-3脂肪酸との組合せを投与することを含む、粘膜炎の治療方法又は予防方法を提供する。本願の目的上、粘膜炎とは、癌及び関連する疾患の治療用の放射線又は薬物（化学療法）を投与することにより誘発される又はそれを投与することに関連する粘膜傷害をいう。通常、粘膜炎とは、それ自体、口腔から肛門まで消化管のあらゆる場所にある粘膜の腫瘍形成、組織壊死及び萎縮として示される。例えば、本発明の方法は、放射線治療及び/又は化学療法に関連する潰瘍形成及び組織壊死を治療するために使用できる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 2 】

本発明は、化学療法誘発粘膜炎又は放射線治療誘発粘膜炎の発症を予防する方法であって、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与することを含むものを提供する。所定の実施形態では、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを化学療法又は放射線療法と合同投与する。

## 【 0 0 1 3 】

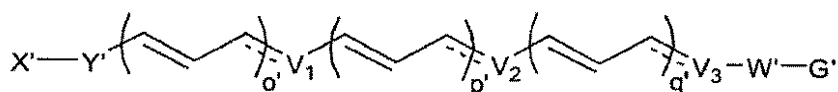
本発明は、治療誘発粘膜炎の発生率を減少させることによって生存率を改善させる方法であって、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与することを含むものを提供する。生命にかかわる重度の粘膜炎（WHO の基準でグレード 4）の割合は、治療を受けていない患者における 60 % の平均発生率から、対象の治療を受けた患者における 20 % 以下にまで低下することが予想されるであろう。

10

## 【 0 0 1 4 】

本発明の方法に使用するのに好適な化合物としては、次式 A の化合物が挙げられる：

## 【化 1】



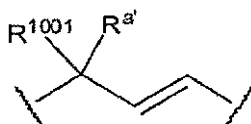
20

上記式において、

W' 及び Y' のそれぞれは、結合又は 20 個までの原子を含有する環又は 20 個までの原子の鎖から独立に選択されるリンカーであるが、ただし、W' 及び Y' は、独立して 1 個以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は燐原子を含むことができるものとし、さらに、W' 及び Y' は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロル、ヨード、ブロム、フルオル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル又はスルホニルから独立に選択される 1 個以上の置換基を含むことができるものとし、さらに、W' 及び Y' は、独立して、1 個以上の炭素環式、複素環式、アリール又はヘテロアリール縮合環を含むことができるものとし、また、o' が 0 であり V<sub>1</sub> が

30

## 【化 2】

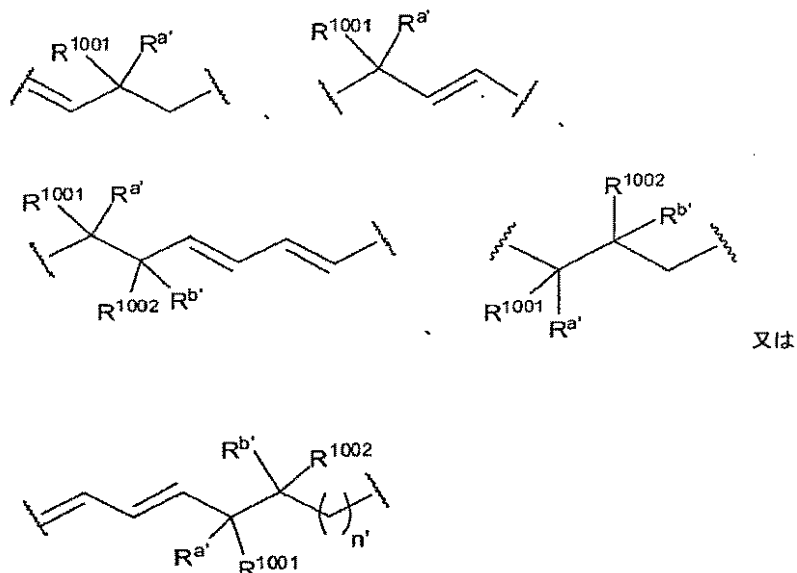


40

であるときに、Y' は炭素原子を介して V<sub>1</sub> に結合し；

V<sub>1</sub> は、

## 【化 3】



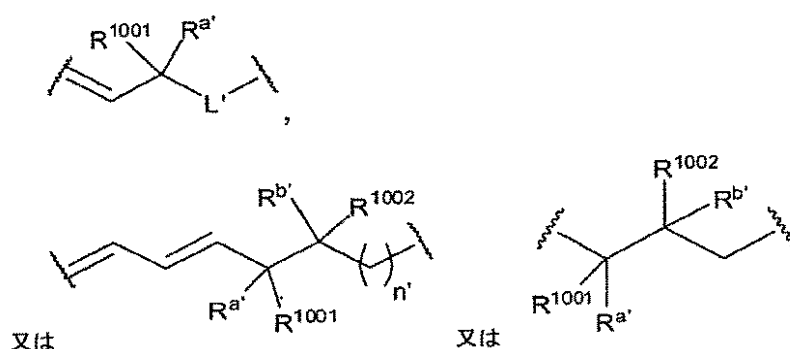
10

から選択され、ここで、 $q'$  が 0 であり  $V_3$  が結合であるときに、 $n'$  は 0 又は 1 であり；  
 その他の場合には、 $n'$  は 1 であり；

$V_2$  は、結合、

20

## 【化 4】



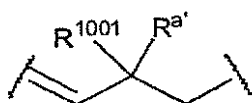
30

から選択され、

上記式において、 $L'$  は  $-C(R^{1003})(R^{1004})-$  から選択され、ここで、 $R^{1003}$  及び  $R^{1004}$  のそれぞれは水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオルアルキル、アルコキシ、アリール若しくはヘテロアリールから独立して選択され、又は  $R^{1003}$  及び  $R^{1004}$  は共に結合して炭素環又は複素環を形成し； $V_3$  が

## 【化 5】

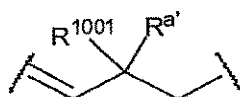
40



であるときに、 $L'$  はさらに  $W'$  から選択され； $n'$  は 0 又は 1 であり；

$V_3$  は、結合又は

## 【化 6】



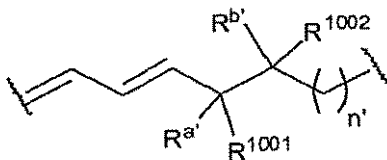
から選択され、

ここで、上記式において、それぞれの  $R^{1001}$  及び  $R^{1002}$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルコキシ又はハロからそれぞれ独立に選択され、この場合、該アルキル又はアリール含有部分は、独立に選択される3個までの置換基で置換されていてよく；

$R^{a'}$  及び  $R^{b'}$  のそれぞれは、 $-OR'$  若しくは  $-N(R')_2$  からそれぞれ独立に選択され、又は隣接する  $R^{a'}$  及び  $R^{b'}$  は一緒になって *cis* 若しくは *trans* 配置を有するエポキシド環を形成し、ここで、それぞれの  $R'$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシル、アミノアシル、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル又は保護基から独立に選択され；

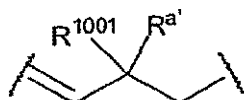
或いは、 $V_1$  が

## 【化 7】



であり、かつ、 $V_2$  が

## 【化 8】



であるときに、 $R^{1002}$  及び  $R^{b'}$  は両方とも水素であり；

$X'$  は、 $-CN$ 、 $-C(NH)N(R'')(R'')$ 、 $-C(S)-A'$ 、 $-C(S)R''$ 、 $-C(O)-A'$ 、 $-C(O)-R''$ 、 $-C(O)-SR''$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$ 、 $-S(O)_2-A'$ 、 $-S(O)_2-R''$ 、 $S(O)_2N(R'')(R'')$ 、 $-P(O)_2-A'$ 、 $-PO(OR'')-A'$ 、 $-$ テトラゾール、アルキルテトラゾール又は  $-CH_2OH$  から選択され、

ここで、 $A'$  は、 $-OR''$ 、 $-N(R'')(R'')$  又は  $OM'$  から選択され；

それぞれの  $R''$  は水素、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又は検出可能な標識分子から独立に選択され、この場合、任意のアルキル含有部分、アリール含有部分又はヘテロアリール含有部分は、独立に選択される3個までの置換基で置換されていてよく；

$M'$  は陽イオンであり；

$G'$  は、水素、ハロ、ヒドロキシ、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、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド又は検出可能な標

識分子から選択され、ここで、任意のアルキル含有部分、アリール含有部分又はヘテロアリール含有部分は、独立に選択される3個までの置換基で置換されていてよく；

o' は、0、1、2、3、4又は5であり；

p' は、0、1、2、3、4又は5であり；

q' は、0、1又は2であり；

o' + p' + q' は、1、2、3、4、5又は6であり；

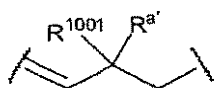
ここで、

V<sub>2</sub>が結合である場合には、q' は0であり、V<sub>3</sub>は結合であり；

V<sub>3</sub>が

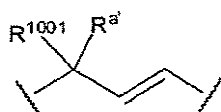
【化9】

10



であるときには、o' は0であり、V<sub>1</sub>は

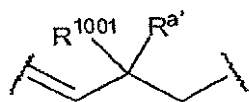
【化10】



20

であり、p' は1であり、V<sub>2</sub>は

【化11】



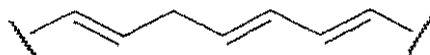
であり；

30

任意の非環式二重結合はcis若しくはtrans配置であることができ、又は三重結合により置換されていてよく；

当該化合物の一つの

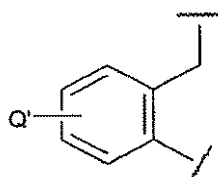
【化12】



部分（存在する場合）は、

【化13】

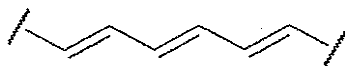
40



で置換されていてよく、又は、当該化合物の一つの

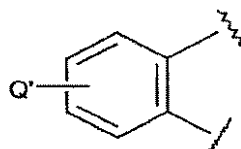


【化 1 4】



部分（存在する場合）は、

【化 1 5】



10

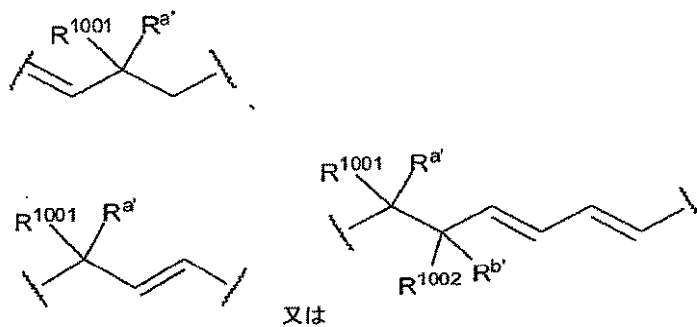
で置換されていてよく、ここで、 $Q'$  は 1 個以上の置換基を表し、それぞれの  $Q'$  は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、アルコシカルボニルオキシ、アリールオシカルボニルオキシ又はアミノカルボニルから

20

【0015】

所定の実施形態では、 $V_1$  は、

【化 1 6】



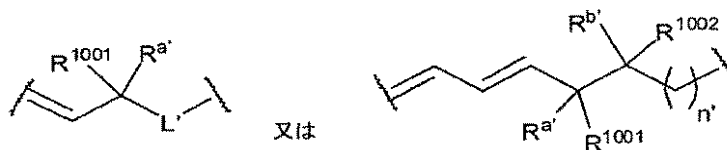
30

から選択される。

【0016】

所定の実施形態では、 $V_2$  は結合、

【化 1 7】



40

から選択される。

【0017】

所定の実施形態では、 $q'$  が 0 であり、かつ、 $V_3$  が結合であるときに、 $n'$  は 0 又は 1 であり；その他の場合には、 $n'$  は 1 である。

【0018】

50

所定の実施形態では、 $p'$  は 0、1、2、3 又は 5 である。

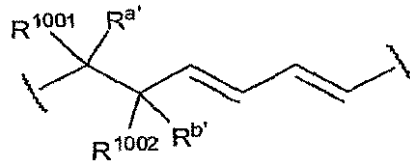
【0019】

所定の実施形態では、 $q'$  は 0 又は 1 である。

【0020】

所定の実施形態では、 $V_1$  が

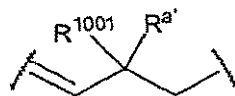
【化18】



10

である場合に、 $o'$  は 0 又は 1 であり、 $p'$  は 1 又は 2 であり、 $o' + p'$  は 1 又は 2 であり、 $V_2$  は

【化19】



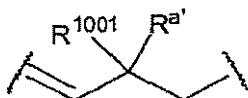
20

であり、 $V_3$  は結合である。

【0021】

所定の実施形態では、 $V_1$  が

【化20】



30

であるときには、 $o'$  は 3、4 又は 5 であり、 $p'$  は 0、1 又は 2 であり、 $o' + p'$  は 4 又は 5 であり、 $V_2$  は結合である。

【0022】

所定の実施形態では、 $V_2$  が結合の場合には、 $o'$  は 0、3、4 又は 5 であり； $p'$  は 0、1、2 又は 5 であり、 $o' + p'$  は 4 又は 5 であり、 $q'$  は 0 であり、 $V_3$  は結合である。

40

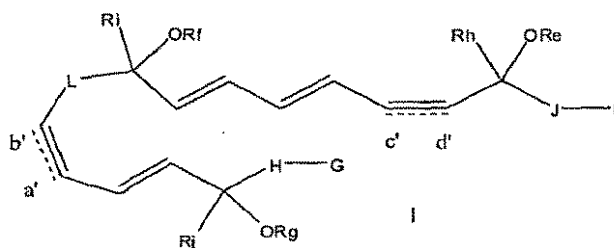
【0023】

所定の実施形態では、 $W'$  及び  $Y'$  のそれぞれは、結合又は低級アルキル若しくはヘテロアルキルであってアルケニル、アルキニル、アリール、クロル、ヨード、ブロム、フルオル、ヒドロキシ、アミノ又はオキソから独立に選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよいものから独立に選択される。

【0024】

本発明の方法に使用するのに好適な化合物としては、式 1 のもの：

## 【化 2 1】



10

( 式中、

炭素 a' 及び b' は二重結合又は三重結合により結合し；

炭素 c' 及び d' は二重結合又は三重結合により結合し；

R e、R f 及び R g は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル又はシリルから独立に選択され；

R h、R i 及び R j は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオルアルキル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され；

I は - C ( O ) - E、- S O<sub>2</sub> - E、- P O ( O R ) - E から選択され、ここで、E はヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアリールアミノであり；R は水素又はアルキルであり；

20

J、L 及び H は 20 個までの原子を含有する環又は 20 個までの原子の鎖から独立に選択されるリンカーであるが、ただし、J、L 及び H は、独立して 1 個以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は燐原子を含むことができるものとし、さらに、J、L 及び H は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロル、ヨード、ブロム、フルオル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル及びスルホニルから選択される 1 個以上の置換基を含むことができるものとし、さらに、J、L 及び H は 1 個以上の炭素環式、複素環式、アリール又はヘテロアリール縮合環も含有することができるものとし、また、リンカー J は隣接する C ( R ) O R 基に炭素原子を介して結合するものとし；

30

G は、水素、アルキル、ペルフルオルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロル、ヨード、ブロム、フルオル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ又はカルボキシアミドから選択される。）、又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる。

## 【0025】

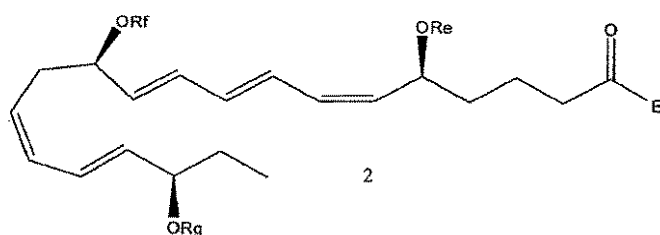
所定の実施形態では、当該化合物の製薬上許容できる塩は、E を誘導体化させることによって形成され、ここで、E は - O M であり、M はアンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、N a、K、M g 及び Z n から選択される陽イオンである。

40

## 【0026】

所定の実施形態では、式 1 の化合物は、式 2：

## 【化 2 2】



(式中、E、Re、Rf及びRgは上で定義したとおりである。)  
によって表される。

10

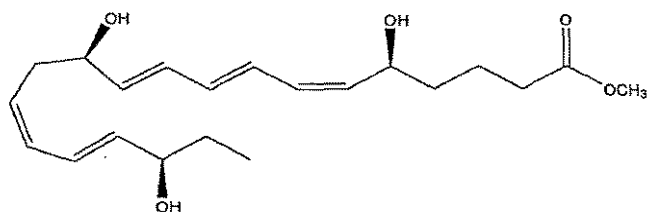
## 【0027】

所定の実施形態では、当該化合物の製薬上許容できる塩はEを誘導体化させることによって形成され、ここで、Eは-O Mであり、Mはアンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg及びZnから選択される陽イオンである。

## 【0028】

式2の代表的な化合物としては次のものが挙げられる。

## 【化 2 3】

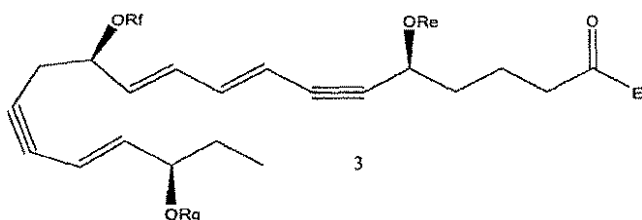


20

## 【0029】

所定の実施形態では、式1の化合物は式3：

## 【化 2 4】



30

(式中、E、Re、Rf及びRgは上で定義したとおりである。)  
によって表される。

40

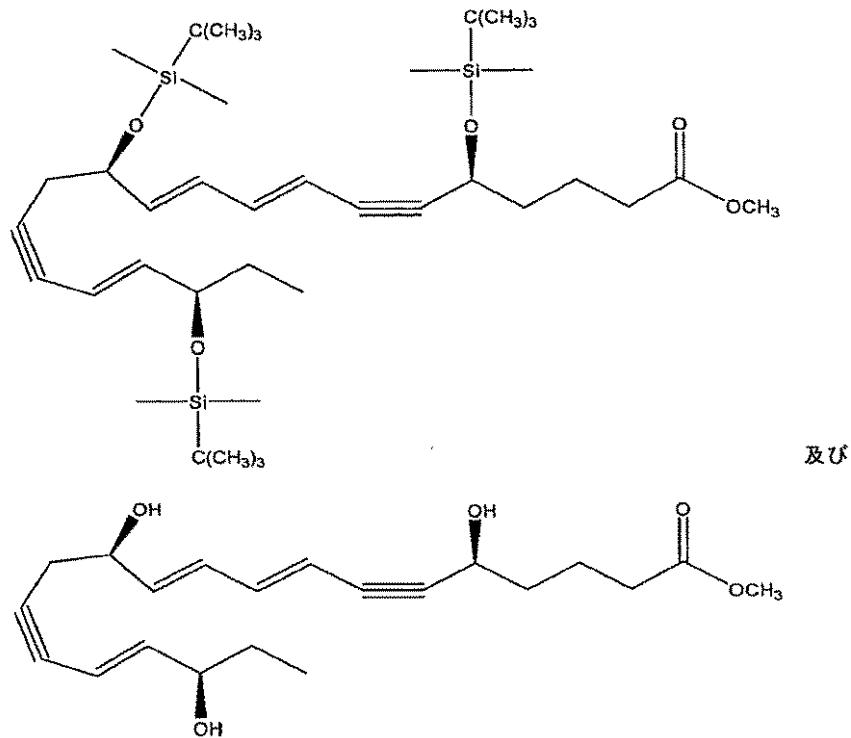
## 【0030】

所定の実施形態では、当該化合物の製薬上許容できる塩はEを誘導体化させることによって形成され、ここで、Eは-O Mであり、Mはアンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg及びZnから選択される陽イオンである。

## 【0031】

式3の代表的な化合物としては次のものが挙げられる。

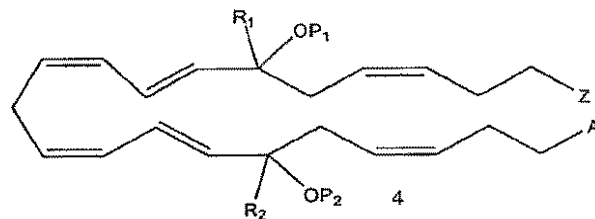
【化 2 5】



【 0 0 3 2】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 4 のもの：

【化 2 6】



( 式中：

A は H 又は  $-OP_4$  であり；

$P_1$ 、 $P_2$  及び  $P_4$  はそれぞれ独立に保護基又は水素原子であり；

$R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立に置換又は非置換の分岐又は非分岐アルキル、アルケニル又はアルキニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換の分岐又は非分岐アルキルアリール基、ハロゲン原子、水素原子であり；

Z は、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-C(S)H$ 、 $-C(S)OR^d$ 、 $-C(S)NR^cR^c$ 、 $-CN$ 、好ましくはカルボン酸、エステル、アミド、チオエステル、チオカルボキシアミド又はニトリルであり；

それぞれの  $R^a$  (存在する場合) は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、 $(C_3 \sim C_8)$  シクロアルキル、シクロヘキシル、 $(C_4 \sim C_{11})$  シクロアルキルアルキル、 $(C_5 \sim C_{10})$  アリール、フェニル、 $(C_6 \sim C_{16})$  アリールアルキル、ベンジル、2～6員ヘテロアルキル、3～8員ヘテロシクリル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、4～11員ヘテロシクリルアルキル、5～10員ヘテロアリール及び6～16員ヘテロアリールアルキルから独立に選択され；

10

20

30

40

50

それぞれの $R^b$ は、存在する場合には、 $=O$ 、 $-OR^d$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^d$ 、 $=NR^d$ 、 $=NOR^d$ 、 $-NR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)_2OR^d$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^d$ 、 $-OS(O)_2R^d$ 、 $-OS(O)_2OR^d$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-OC(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NH)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-[NHC(O)]_nR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nOR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nOR^d$ 、 $[NHC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ 及び $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$ から独立に選択される好適な基であり；

10

それぞれの $R^c$ は、存在する場合には、独立に保護基又は $R^a$ であり、或いは2個の $R^c$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、5～8員ヘテロシクリル又はヘテロアリールであって1個以上の追加のヘテロ原子を有してよく、かつ、同一の若しくは異なる $R^a$ 又は好適な $R^b$ 基の1個以上で置換されていてよいものを形成し；

それぞれの $n$ は、独立に、0～3の整数であり；

それぞれの $R^d$ は、独立に保護基又は $R^a$ である。）

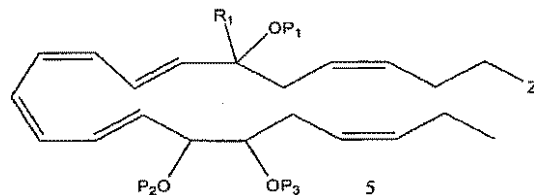
又は製薬上許容できるそれらの塩のものが挙げられる。

20

【0033】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式5のもの：

【化27】



又は製薬上許容できるそれらの塩

30

(上記式において、

$P_3$ は保護基又は水素原子であり；

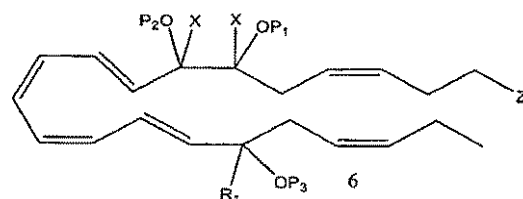
$P_1$ 、 $P_2$ 、 $R_1$ 及び $Z$ は式4において定義したとおりである。）

が挙げられる。

【0034】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式6のもの

【化28】



40

又は製薬上許容できるそれらの塩

(上記式において、

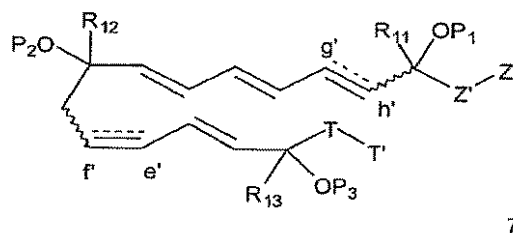
それぞれの $X$ は水素を表し、或いは両方の $X$ 基は、一緒になって3員環を形成するように、1個の置換若しくは非置換メチレン、酸素原子、置換若しくは非置換N原子又は硫黄原子を表し；

50

$P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $R_1$ 及び $Z$ は上で定義したとおりである。)が挙げられる。

【0035】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式7のもの：  
【化29】



10

又は製薬上許容できるそれらの塩

(式中、

炭素 $e'$ 及び $f'$ は二重結合又は三重結合により結合し、また、炭素 $e'$ が二重結合を介して炭素 $f'$ に結合する場合には、その立体配置は $cis$ 又は $trans$ であり；

炭素 $g'$ 及び $h'$ は二重結合又は三重結合により結合し、また、炭素 $g'$ が二重結合を介して炭素 $h'$ に結合する場合には、その立体配置は $cis$ 又は $trans$ であり；

20

$m$ は0又は1であり；

$T'$ は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_5 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{16})$ アリールアルキル、5～14員ヘテロアリール、6～16員ヘテロアリールアルキル又は $-CH=CHCH_2CH_3$ であり；

$T$ は $-(CH_2)_q-$ 又は $-(CH_2)_q-O-$ であり、ここで、 $q$ は0～6の整数であり；

$Z'$ は1, 2, 3, 4, 5又は6個の同一の又は異なるハロゲン原子で置換されていてよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン、 $-(CH_2)_p-O-CH_2-$ 又は $-(CH_2)_m-S-CH_2-$ であり、ここで、 $p$ は0～4の整数であり；

$R_{11}$ 、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、それぞれ独立に、置換若しくは非置換の分岐若しくは非分岐アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、置換若しくは非置換アリール基、置換若しくは非置換の分岐若しくは非分岐アルキルアリール基、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン原子、 $-CH_2R_{14}$ 、 $-CHR_{14}R_{14}$ 、 $-CR_{14}R_{14}R_{14}$ 又は水素原子であり；

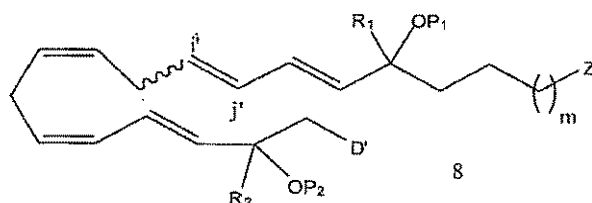
30

$R_{14}$ はそれぞれ独立に $-CN$ 、 $-NO_2$ 又はハロゲンから選択され；

$P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 及び $Z$ は上で定義したとおりである。)が挙げられる。

【0036】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式8のもの：  
【化30】



40

又は製薬上許容できるそれらの塩

(式中、

炭素 $i'$ から炭素 $j'$ の結合の立体配置は $cis$ 又は $trans$ であり；

50

m は 0 又は 1 であり；

D' は  $\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{U}$  又は  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{A}$  であり；

U は分岐又は非分岐の置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、アルコシカルボニルオキシ及びアリールオシカルボニルオキシ基であり；

A は H 又は  $-\text{OP}_4$  であり；

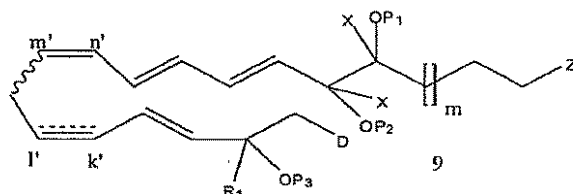
$\text{P}_1$ 、 $\text{P}_2$ 、 $\text{P}_4$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  及び Z は上で定義したとおりである。）  
が挙げられる。

【0037】

10

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 9 のもの：

【化 3 1】



又は製薬上許容できるそれらの塩

20

(式中、

炭素 k' 及び l' は二重結合又は三重結合により結合し；

炭素 m' から炭素 n' の二重結合の立体配置は cis 又は trans であり；

m は 0 又は 1 であり；

D は  $-\text{CH}_3$  又は  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  であり；

$\text{P}_1$ 、 $\text{P}_2$ 、 $\text{P}_3$ 、 $\text{R}_1$ 、X 及び Z は上で定義したとおりである。）

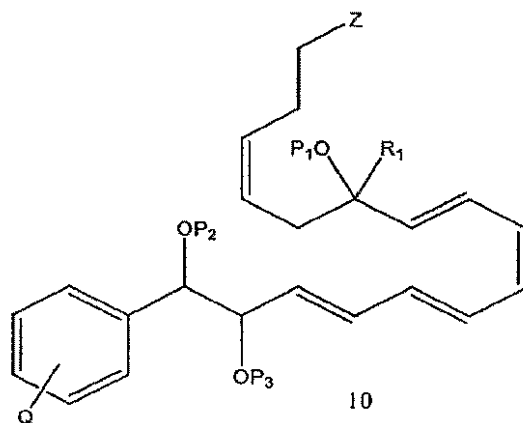
が挙げられる。

【0038】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 10 のもの：

【化 3 2】

30



40

又は製薬上許容できるそれらの塩

(式中、 $\text{P}_1$ 、 $\text{P}_2$ 、 $\text{P}_3$ 、 $\text{R}_1$  及び Z は上で定義したとおりであり；

Q は 1 個以上の置換基を表し、それぞれの Q (存在する場合) は、個々に、ハロゲン原子又は分岐若しくは非分岐の置換若しくは非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、シ

50



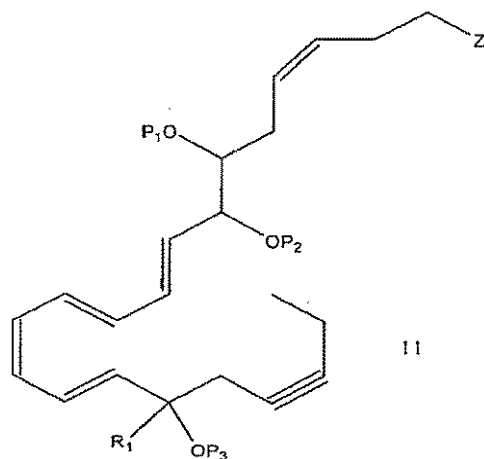
アノ、カルボキシル、アルコシカルボニルオキシ、アリアルオシカルボニルオキシ又はアミノカルボニル基である。)

が挙げられる。

【 0 0 3 9 】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 1 1 のもの：

【 化 3 3 】



10

20

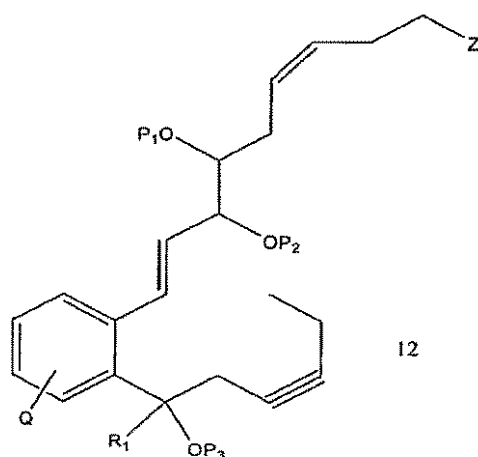
又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる

(式中、P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub>、P<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>及びZは上で定義したとおりである。)。

【 0 0 4 0 】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 1 2 のもの：

【 化 3 4 】



30

40

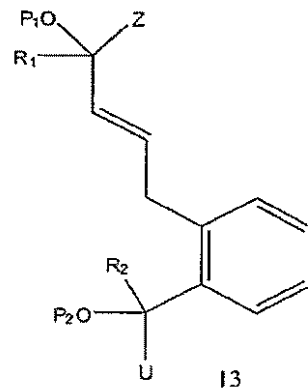
又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる

(式中、P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub>、P<sub>3</sub>、Q、R<sub>1</sub>及びZは上で定義したとおりである。)。

【 0 0 4 1 】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 1 3 のもの：

【化 3 5】



10

又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる

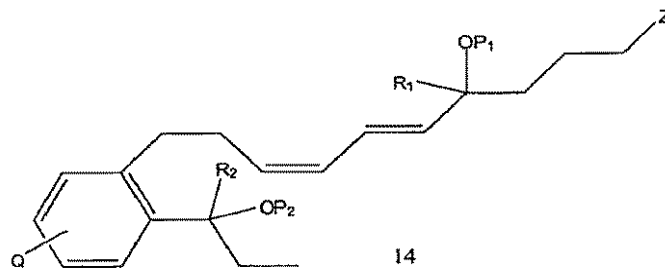
(式中、 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $U$  及び  $Z$  は上で定義したとおりである。 )。

【0042】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 14 のもの：

【化 3 6】

20



30

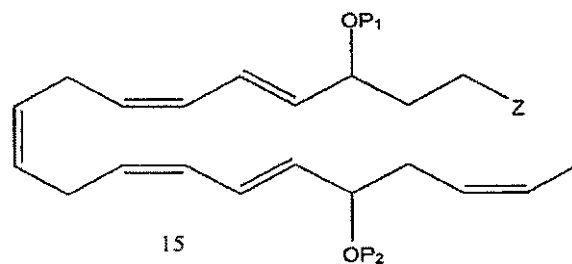
又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる

(式中、 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $Q$  及び  $Z$  は上で定義したとおりである。 )。

【0043】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 15 のもの：

【化 3 7】



40

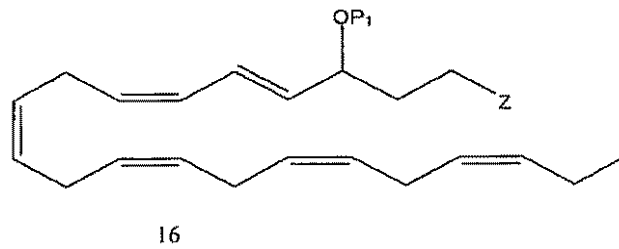
又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる

(式中、 $P_1$ 、 $P_2$  及び  $Z$  は上で定義したとおりである。 )。

【0044】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 16 のもの：

## 【化 3 8】



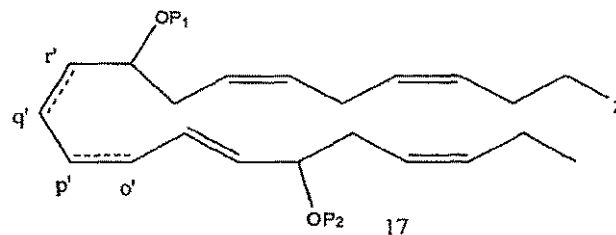
10

又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる  
(式中、 $P_1$ 及び $Z$ は上で定義したとおりである。 )。

## 【0045】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式17のもの：

## 【化 3 9】



20

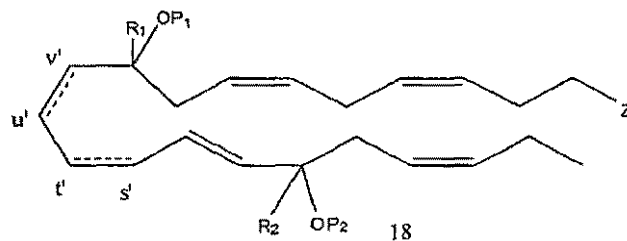
又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる  
(式中、炭素 $o'$ 及び $p'$ は単結合又は二重結合により結合し；  
炭素 $q'$ 及び $r'$ は単結合又は二重結合により結合し；  
 $P_1$ 、 $P_2$ 及び $Z$ は上で定義したとおりである。 )。

## 【0046】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式18のもの：

30

## 【化 4 0】



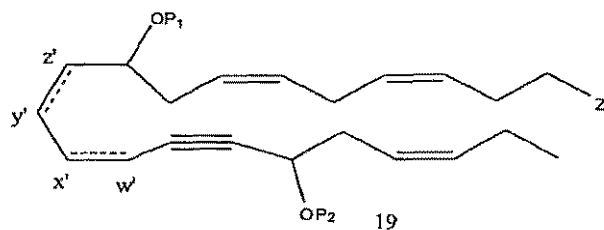
40

又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる  
(式中、炭素 $s'$ から炭素 $t'$ の二重結合の立体配置は $cis$ 又は $trans$ であり；  
炭素 $u'$ から炭素 $v'$ の二重結合の立体配置は $cis$ 又は $trans$ であり；  
 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $Z$ は上で定義したとおりである。 )。

## 【0047】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式19のもの：

## 【化 4 1】



10

又は製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる

(式中、炭素  $w'$  及び  $x'$  は単結合又は二重結合により結合し；

炭素  $y'$  及び  $z'$  は単結合又は二重結合により結合し；

$P_1$ 、 $P_2$  及び  $Z$  は上で定義したとおりである。 )。

## 【0048】

式 4 ~ 19 の所定の実施形態では、それぞれの  $R^b$  は、存在する場合には、 $=O$ 、 $-O$ 、 $R^d$ 、 $(C_1 \sim C_3)$  ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^d$ 、 $=NR^d$ 、 $=NOR^d$ 、 $-NR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)_2OR^d$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^d$ 、 $-OS(O)_2R^d$ 、 $-OS(O)_2OR^d$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-OC(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NH)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-[NHC(O)]_nR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nOR^d$ 、 $[NHC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$  及び  $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$  から独立に選択される好適な基である。 )。

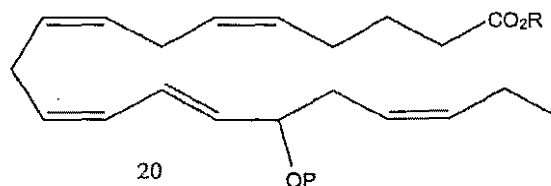
20

## 【0049】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 20：

## 【化 4 2】

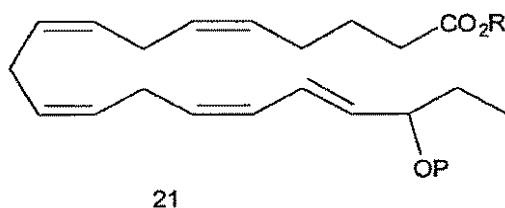
30



式 21：

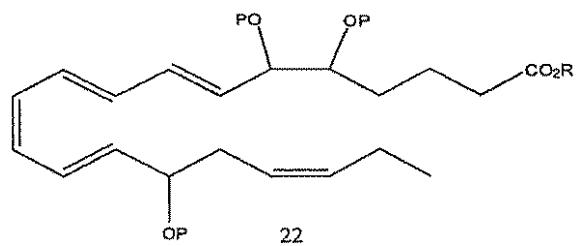
## 【化 4 3】

40



式 22：

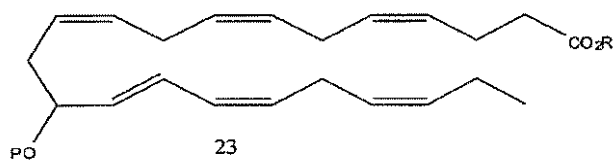
【化 4 4】



式 2 3 :

10

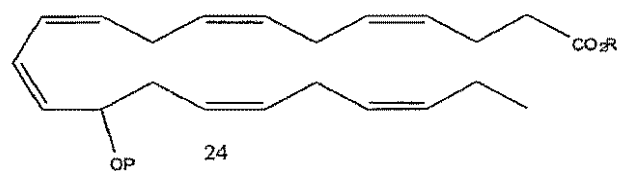
【化 4 5】



式 2 4 :

20

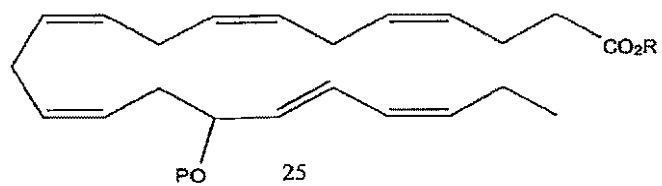
【化 4 6】



式 2 5 :

30

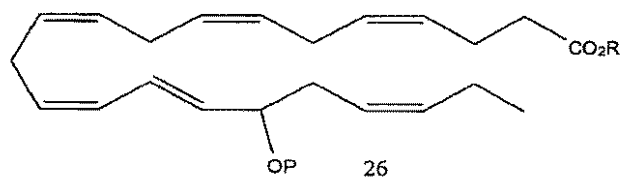
【化 4 7】



式 2 6 :

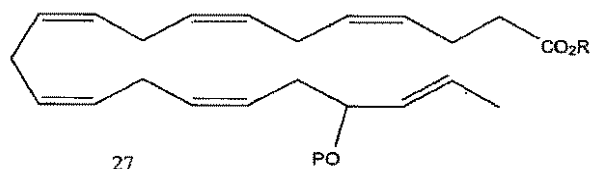
40

【化 4 8】



式 2 7 :

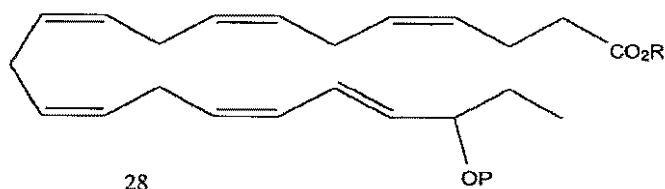
【化 4 9】



若しくは式 2 8 :

【化 5 0】

10



のもの又は上記のいずれかの製薬上許容できる塩が挙げられる

(上記式において、それぞれの P は H 又は保護基から独立に選択され；

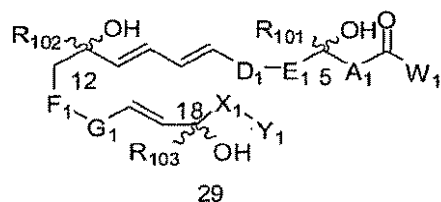
R は H、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル (例えば、メチル、エチル、グリセリン)、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル又は C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニルである。 )。

20

【0050】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 2 9 のもの：

【化 5 1】



30

並びにその製薬上許容できる塩、水和物及び溶媒和物が挙げられる

(式中：

D<sub>1</sub> - E<sub>1</sub> 及び F<sub>1</sub> - G<sub>1</sub> は独立に *c i s* 又は *t r a n s* - C = C - 又は - C - C - であり；R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub> 及び R<sub>103</sub> は、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) 直鎖又は分岐アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルコキシ、-CH<sub>2</sub>R<sub>104</sub>、-CH R<sub>104</sub> R<sub>104</sub> 及び -C R<sub>104</sub> R<sub>104</sub> R<sub>104</sub> から独立に選択され；

40

それぞれの R<sub>104</sub> は CN、-NO<sub>2</sub> 及びハロゲンから独立に選択され；W<sub>1</sub> は -R<sub>105</sub>、-OR<sub>105</sub>、-SR<sub>105</sub> 及び -NR<sub>105</sub> R<sub>105</sub> から選択され；

それぞれの R<sub>105</sub> は、水素、1 個以上の同一の又は異なる R 基で置換されていてよい、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル又は (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、1 個以上の同一の又は異なる R 基で置換されていてよい (C<sub>5</sub> ~ C<sub>14</sub>) アリール、1 個以上の同一の又は異なる R 基で置換されていてよいフェニル、1 個以上の同一の又は異なる R 基で置換されていてよい (C<sub>6</sub> ~ C<sub>16</sub>) アリールアルキル、1 個以上の同一の又は異なる R 基で置換されていてよい 5 ~ 14 員ヘテロアリール、1 個以上の同一の又は異なる R 基で置換されていてよい 6 ~ 16 員ヘテロアリールアルキル及び検出可能な標識分子から独立に選

50

択され；

$A_1$ は1、2、3、4、5又は6個の同一の又は異なるハロゲン原子で置換されていてよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン、 $-(CH_2)_m-O-CH_2-$ 及び $-(CH_2)_m-S-CH_2-$ から選択され、ここで $m$ は0～4の整数であり；

$X_1$ は $-(CH_2)_n-$ 及び $-(CH_2)_n-O-$ から選択され、ここで $n$ は0～6の整数であり；

$Y_1$ は水素、1個以上の同一の又は異なる $R_{100}$ 基で置換されていてよい、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル又は $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、1個以上の同一の又は異なる $R_{100}$ 基で置換されていてよい $(C_5 \sim C_{14})$ アリール、1個以上の同一の又は異なる $R_{100}$ 基で置換されていてよいフェニル、1個以上の同一の又は異なる $R_{100}$ 基で置換されていてよい $(C_6 \sim C_{16})$ アリールアルキル、1個以上の同一の又は異なる $R_{100}$ 基で置換されていてよい5～14員ヘテロアリール、1個以上の同一の又は異なる $R_{100}$ 基で置換されていてよい6～16員ヘテロアリールアルキル及び検出可能な標識分子から選択され；

それぞれの $R_{100}$ は、電気陰性基、 $=O$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルオキシ、 $=S$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $=NR^{a1}$ 、 $=NONR^{a1}$ 、 $-NR^{C1}R^{C1}$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-S(O)_2OR^{a1}$ 、 $-S(O)_2NR^{C1}R^{C1}$ 、 $-OS(O)R^{a1}$ 、 $-OS(O)_2R^{a1}$ 、 $-OS(O)_2OR^{a1}$ 、 $-OS(O)_2NR^{C1}R^{C1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{C1}R^{C1}$ 、 $-C(NH)NR^{C1}R^{C1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)OR^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{C1}R^{C1}$ 、 $-OC(NH)NR^{C1}R^{C1}$ 、 $-NHC(O)R^{a1}$ 、 $-NHC(O)OR^{a1}$ 、 $-NHC(O)NR^{C1}R^{C1}$ 及び $-NHC(NH)NR^{C1}R^{C1}$ から独立に選択され；

それぞれの $R^{a1}$ は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ アルケニル又は $(C_2 \sim C_4)$ アルキニルから独立に選択され；

それぞれの $R^{C1}$ は、独立に $R^{a1}$ であり、或いは、 $R^{C1}R^{C1}$ は、それが結合する窒素原子と一緒に5又は6員環を形成する。 )。

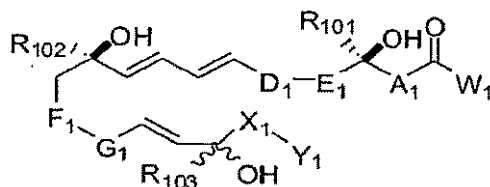
#### 【0051】

式29の所定の実施形態では、 $X_1-Y_1$ が $-CH_2CH_3$ であるときに、 $R_{101}$ 、 $R_{102}$ 又は $R_{103}$ の少なくとも一つは水素以外である。

#### 【0052】

所定の実施形態では、式29の化合物は、式30：

#### 【化52】



30

により表される。

#### 【0053】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式31～37のもの：

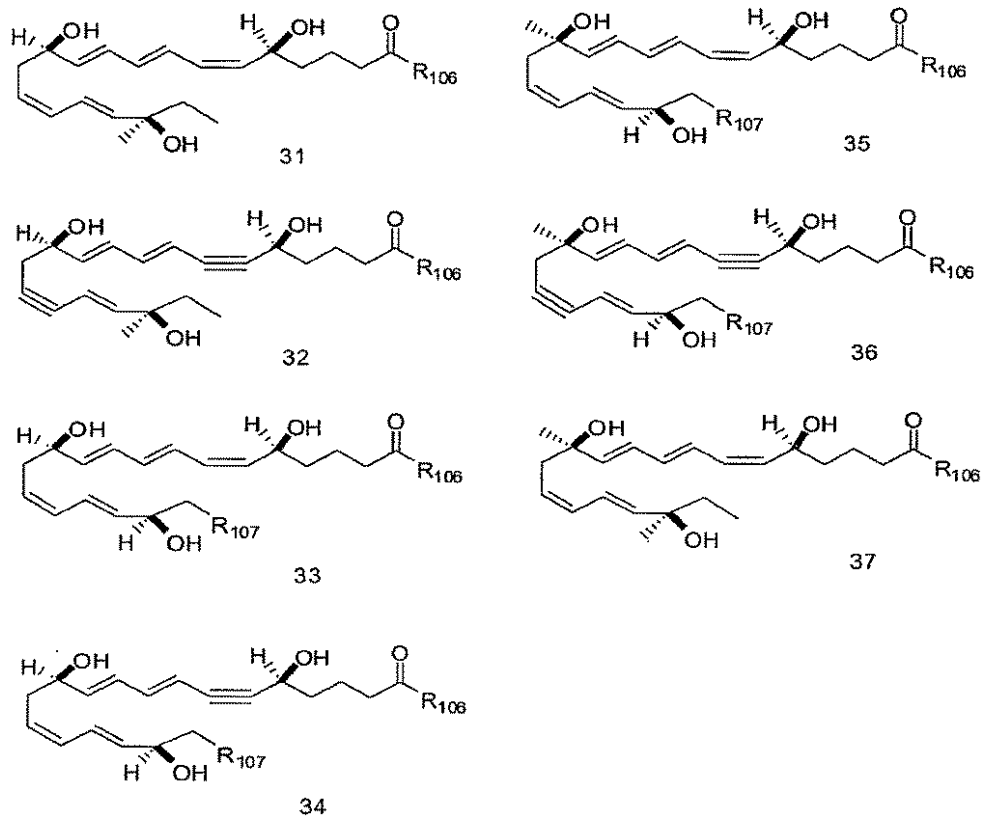
10

20

30

40

## 【化 5 3】



10

20

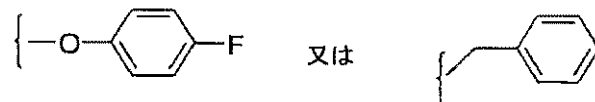
並びにその製薬上許容できる塩、水和物及び溶媒和物が挙げられる

(式中、

$R_{106}$  は  $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$  又は  $-NHCH_2CH_3$  であり；

$R_{107}$  は

## 【化 5 4】



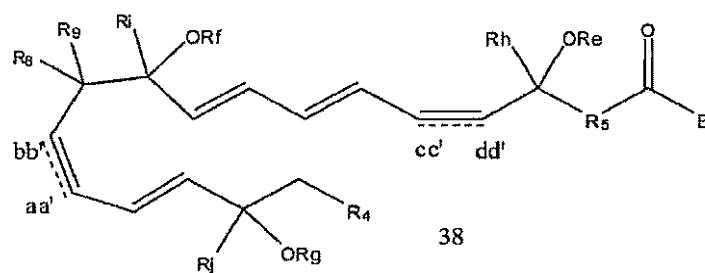
30

である。 )。

## 【0054】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 38 のもの：

## 【化 5 5】



40

(式中、

50



炭素 a a' 及び b b' は二重結合又は三重結合により結合し；

炭素 c c' 及び d d' は二重結合又は三重結合により結合し；

R e、R f 及び R g は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル又はシリルから独立に選択され；

E はヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はアリールアミノであり；

R h、R i 及び R j は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオルアルキル、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され；

R<sub>4</sub> は水素、アルキル、ペルフルオルアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フルオル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシから選択され；

R<sub>5</sub> は次の i ~ iv：i) C H<sub>2</sub> C H ( R<sub>6</sub> ) C H<sub>2</sub>（ここで、R<sub>6</sub> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオルアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオル、ヒドロキシル又はアルコキシである）；ii) C H<sub>2</sub> C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) C H<sub>2</sub>（ここで、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオルアルキル、アリール若しくはフルオルであり、又は、R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は、互いに結合して炭素環又は複素環を形成する）；iii) C H<sub>2</sub> O C H<sub>2</sub>、C H<sub>2</sub> C ( O ) C H<sub>2</sub> 又は C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub>；或いは iv) R<sub>5</sub> は炭素環、複素環、アリール環又はヘテロアリール環から選択され；

R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオルアルキル、アルコキシ、アリール又はヘテロアリールから独立に選択され、或いは、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は互いに結合して炭素環又は複素環を形成する。）

或いは製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる。

#### 【0055】

所定の実施形態では、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> は水素である。

#### 【0056】

所定の実施形態では、当該化合物の製薬上許容できる塩は E を誘導体化させることによって形成され、ここで、E は - O M であり、M はアンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg 及び Zn から選択される陽イオンである。

#### 【0057】

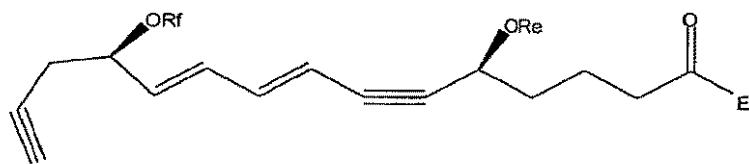
本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式 39 ~ 44 のもの：

10

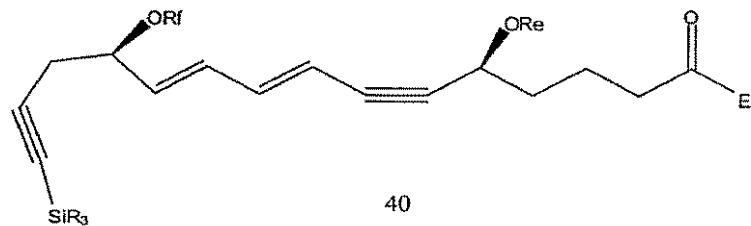
20

30

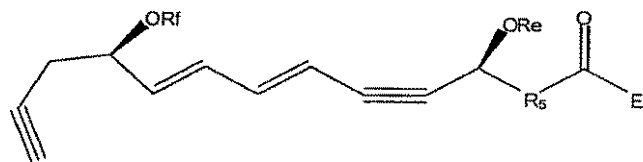
【化 5 6】



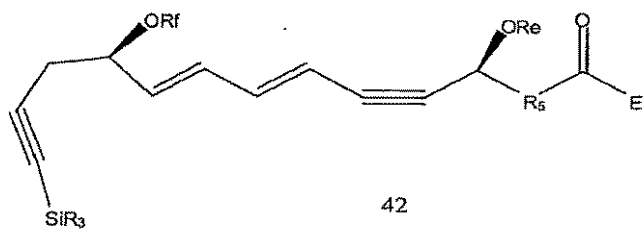
39



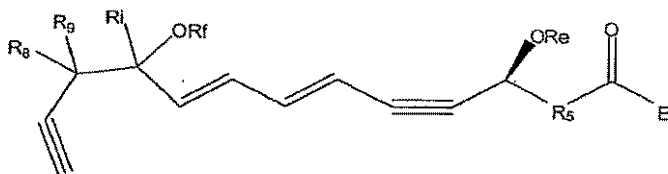
40



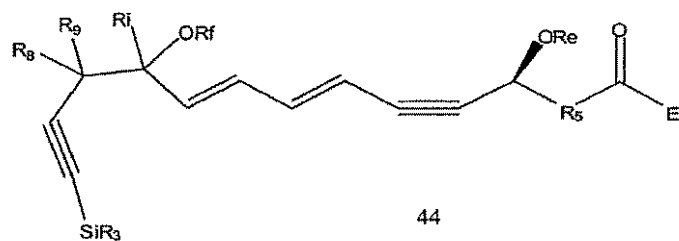
41



42



43



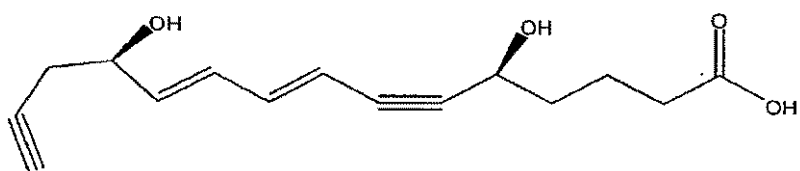
44

及び製薬上許容できるそれらの塩が挙げられ、上記式において、  
 $R_e$ 、 $R_f$ 、 $E$ 、 $R_i$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ は上で定義したとおりである。

【0058】

式39、41及び43の代表的な化合物としては次のものが挙げられる。

【化 5 7】



45

10

20

30

40

50

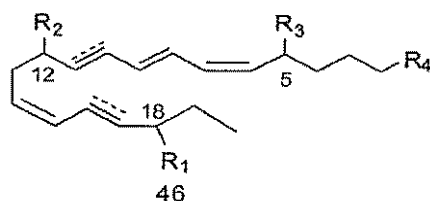
## 【 0 0 5 9 】

所定の実施形態では、当該化合物の製薬上許容できる塩はEを誘導体化させることによって形成され、ここで、Eは-O Mであり、Mはアンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg及びZnから選択される陽イオンである。

## 【 0 0 6 0 】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物としては、式46のもの

## 【 化 5 8 】



10

又は製薬上許容できる塩若しくはそのプロドラッグが挙げられる

(式中：

それぞれの

## 【 化 5 9 】

20



は、独立に二重結合又は三重結合を表し；

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立に、OR、 $OX^1$ 、SR、 $SX^2$ 、 $N(R)_2$ 、 $NHX^3$ 、 $NRC(O)R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2R$ 、 $NRSO_2R$ 、 $C(O)R$ 又は $SO_2N(R)_2$ であり；

それぞれのRは、水素、或いは、 $C_{1-6}$ 脂肪族、3～8員飽和環、部分不飽和環又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環から選択される随意に置換された基から選択され；或いは

30

同一の窒素上にある2個のRは、その窒素と一緒に窒素、酸素若しくは硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～8員ヘテロシクリル又はヘテロアリール環を形成し；

それぞれの $X^1$ は個々に好適なヒドロキシル保護基であり；

それぞれの $X^2$ は個々に好適なチオール保護基であり；

それぞれの $X^3$ は個々に好適なアミノ保護基であり；

$R^4$ は、 $NRC(O)R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2R$ 、 $NRSO_2R$ 、 $C(O)R$ 又は $SO_2N(R)_2$ である。 )。

40

## 【 0 0 6 1 】

上記化合物(例えば、式A又は式1～46の化合物)は、炎症又は炎症性疾患の治療又は予防に有用であることが知られている。このような化合物の例は、次の特許及び特許願：US2003/0191184号、WO2004/014835号、WO2004/078143号、US6670396号、US2003/0236423号、US2005/0228047号、US2005/0238589号及びUS2005/0261255号に開示されている。これらの化合物は、本発明の方法において使用するのに好適である。

## 【 0 0 6 2 】

本発明に有用な他の化合物は、上記式A又は式1～46の化合物のいずれかに対する化

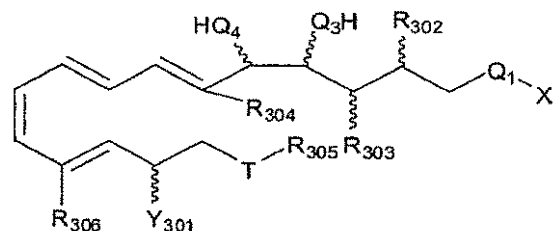
50

学的に類似する変種である化合物である。用語「化学的に類似する変種」には、既知のバイオスター（biostere）により様々な部分が置換されたもの；上記化合物の一つの末端基を任意の他の上記化合物の対応する末端基で置換したもの、化合物における任意の二重結合の方向を変化させたもの、任意の化合物において任意の二重結合を三重結合で置き換えたもの及び上記化合物の一つに存在する１個以上の置換基を任意の他の化合物の対応する置換基で置き換えたものが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 3 】

本発明で使用するのに好適なりボキシシン化合物としては、式 5 0 のもの：

【 化 6 0 】



10

( 式 中 :

X は  $R_{301}$ 、 $OR_{301}$  又は  $SR_{301}$  であり；

$R_{301}$  は

( a ) 水素原子；

( b ) 直鎖又は分岐であってよい 1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル；

( c ) 3 ~ 10 個の炭素原子のシクロアルキル；

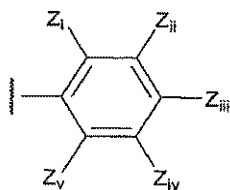
( d ) 7 ~ 12 個の炭素原子のアラルキル；

( e ) フェニル；

( f ) 置換フェニル

【 化 6 1 】

20



30

( ここで、 $Z_i$ 、 $Z_{ii}$ 、 $Z_{iii}$ 、 $Z_{iv}$  及び  $Z_v$  は、それぞれ独立に、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)-R_{301}$ 、 $-SO_3H$ 、水素原子、ハロゲン、メチル、 $-OR_x$  から選択され、 $R_x$  は、直鎖又は分岐であってよい 1 ~ 8 個の炭素原子及びヒドロキシルであり、ここで、 $Z_i$ 、 $Z_{ii}$ 、 $Z_{iii}$ 、 $Z_{iv}$  又は  $Z_v$  のいずれかが  $C(=O)-R_{301}$  である場合には、該  $Z_i$ 、 $Z_{ii}$ 、 $Z_{iii}$ 、 $Z_{iv}$  又は  $Z_v$  は別の  $C(=O)-R_{301}$  では置換されていない。 )、

40

( g ) 検出可能な標識分子；又は

( h ) 2 ~ 8 個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖アルケニル；

であり、

$Q_1$  は  $(C=O)$ 、 $SO_2$  又は  $(CN)$  であるが、ただし、 $Q_1$  が  $CN$  であるときに、X は存在しないものとし；

$Q_3$  及び  $Q_4$  は、それぞれ独立に O、S 又は NH であり；

$R_{302}$  及び  $R_{303}$  の一方は水素原子であり、他方は

( a ) H；

50

- (b) 直鎖又は分岐であってよい 1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル ;  
 (c) 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキル ;  
 (d) 直鎖又は分岐であってよい 2 ~ 8 個の炭素原子のアルケニル ; 或いは  
 (e)  $R_k Q_2 R_l$  (ここで、 $Q_2$  は - O - 又は - S - であり ;  $R_k$  は直鎖又は分岐であってよい 0 ~ 6 個の炭素原子のアルキレンであり、 $R_l$  は、直鎖又は分岐であってよい 0 ~ 8 個の炭素原子のアルキルであるが、ただし、 $R_l$  が 0 のときには、 $R_l$  は水素原子であるものとする。 ) ;

であり、

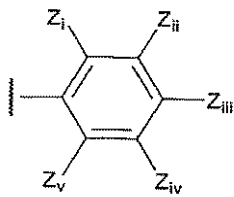
$R_{304}$  は、

- (a) H ;  
 (b) 直鎖又は分岐であってよい 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル ;
- であり、

$R_{305}$  は

【化 6 2】

10



20

(ここで、 $Z_i$ 、 $Z_{ii}$ 、 $Z_{iii}$ 、 $Z_{iv}$  及び  $Z_v$  は上で定義したとおりである) であり ;

$R_{306}$  は、

- (a) H ;  
 (b) 1 ~ 4 個の炭素原子の直鎖又は分岐アルキル ;
- であり、

ここで、 $Y_{301}$  は - OH、メチル、- SH、2 ~ 4 個の炭素原子の直鎖又は分岐アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシ又は  $(CH)_p (Z)_q$  (ここで、 $p + q = 3$ 、 $p = 0 \sim 3$ 、 $q = 0 \sim 3$  であり、 $Z$  はシアノ、ニトロ又はハロゲンである) であり ;

30

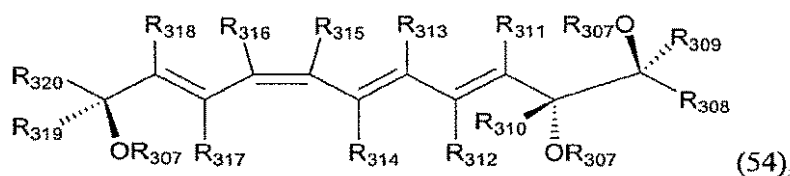
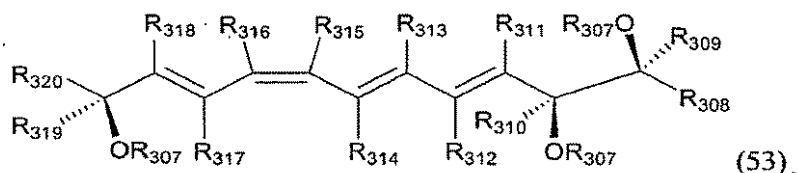
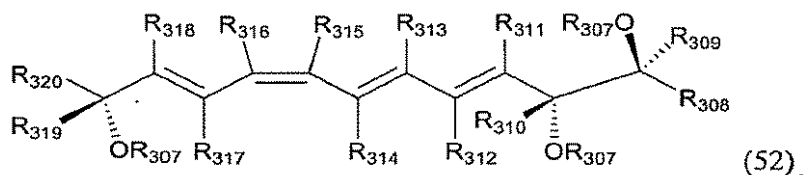
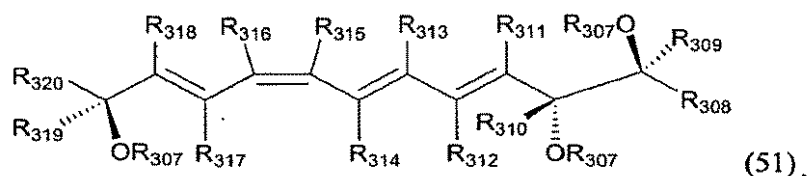
T は O 又は S である。)

並びに製薬上許容できるそれらの塩が挙げられる。

【0064】

本発明で使用するのに好適なりボキシン化合物としては、式 5 1、5 2、5 3 又は 5 4 のものが挙げられる ;

## 【化 6 3】



10

20

式中：

それぞれの  $R_{307}$  は、水素及び 1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和アルキルから独立に選択され；

$R_{308}$ 、 $R_{309}$ 、 $R_{310}$ 、 $R_{319}$  及び  $R_{320}$  は、

- (a) 水素；
- (b) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和アルキル；
- (c) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換アルキル（このアルキルは、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアミド、カルボアルコキシ、アリール及びヘテロアリールから選択される 1 個以上の置換基で置換されている。）；
- (d) 置換アリール又はヘテロアリール（このアリール又はヘテロアリールは、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル及びカルボキシアミドから選択される 1 個以上の置換基で置換されている。）；並びに
- (e) Z - Y（式中：

Z は、1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和アルキル；置換低級アルキル（ここで、このアルキルはハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアミド、カルボアルコキシ、アリール及びヘテロアリールから選択される 1 個以上の置換基で置換されている）；及び置換アリール又はヘテロアリール（ここで、当該アリール又はヘテロアリールはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル及びカルボキシアミドから選択される 1 個以上の置換基で置換されている。）から選択され；

Y は、水素；アルキル；シクロアルキル；カルボキシル；カルボキシアミド；アリール；ヘテロアリール；置換アリール又はヘテロアリール（ここで、当該アリール又はヘテロアリールは、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール

30

40

50

、カルボキシル及びカルボキシアミドから選択される 1 個以上の置換基で置換されている ) から選択される。 )

から独立に選択され、

$R_{311} \sim R_{318}$  は、

( a ) 水素 ;

( b ) ハロ ;

( c ) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する直鎖、分岐、環状、飽和又は不飽和アルキル ;

( d ) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換アルキル ( ここで、当該アルキルは、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、カルボキシ、カルボキシアミド、カルボアルコキシ、アリール及びヘテロアリールから選択される 1 個以上の置換基で置換されている ) ;

( e ) 置換アリール又はヘテロアリール ( ここで、当該アリール又はヘテロアリールは、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル及びカルボキシアミドから選択される 1 個以上の置換基で置換されている ) ;

から独立して選択され、或いは

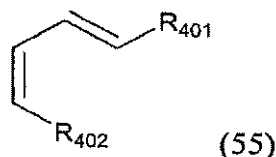
$R_{308} \sim R_{320}$  は、独立に、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素三重結合又はリボキシン骨格と共に環を形成する結合であり ; 或いは

$R_{307} \sim R_{320}$  のいずれか二つは、これらが結合する原子及び随意に 1 ~ 6 個の酸素原子、1 ~ 6 個の窒素原子又は 1 ~ 6 個の酸素原子及び 1 ~ 6 個の窒素原子の両方と一緒になって 3 ~ 20 個の原子を含む環を形成する。

【 0 0 6 5 】

本発明で使用するのに好適なりボキシン化合物としては、式 55 のものが挙げられる :

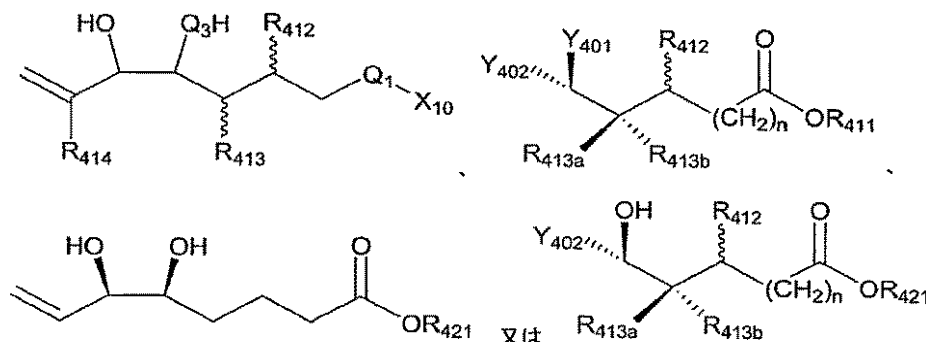
【 化 6 4 】



式中 :

$R_{401}$  は、

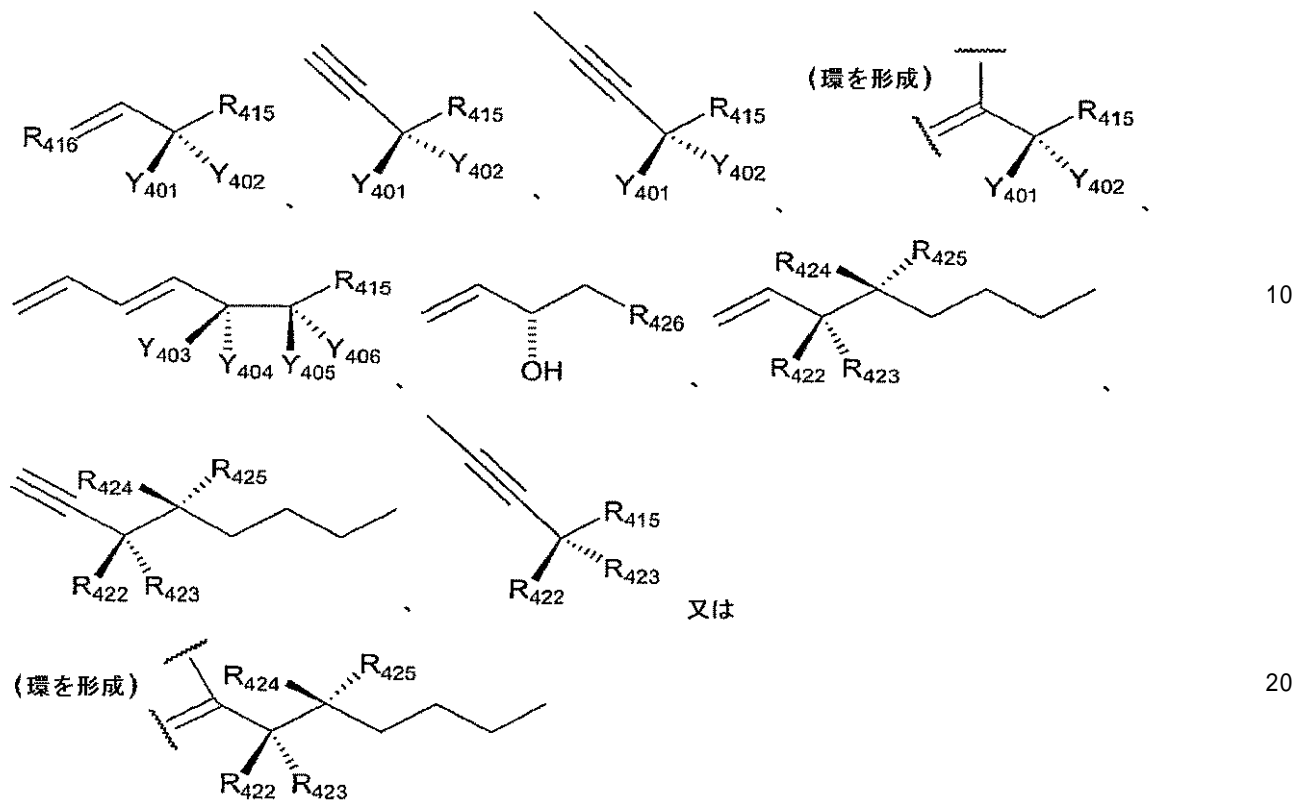
【 化 6 5 】



から選択され ;

$R_{402}$  は、

## 【化 6 6】



から選択され；

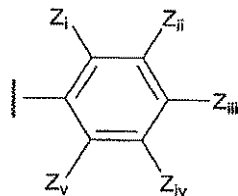
$X_{10}$  は、 $R_{411}$ 、 $OR_{411}$  又は  $SR_{411}$  であり；

$R_{411}$  は、

- (a) 水素原子；
- (b) 直鎖又は分岐であってよい 1 ~ 8 個の炭素原子のアルキル；
- (c) 3 ~ 10 個の炭素原子のシクロアルキル；
- (d) 7 ~ 12 個の炭素原子のアラルキル；
- (e) フェニル；
- (f) 置換フェニル

30

## 【化 6 7】



40

(ここで、 $Z_i$ 、 $Z_{ii}$ 、 $Z_{iii}$ 、 $Z_{iv}$  及び  $Z_v$  は、それぞれ独立に、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)-R_{411}$ 、 $-SO_3H$ 、水素原子、ハロゲン、メチル、 $-OR_x$  (ここで、 $R_x$  は直鎖又は分岐であってよい 1 ~ 8 個の炭素原子である。) 及びヒドロキシルから選択されるが、ただし、 $Z_i$ 、 $Z_{ii}$ 、 $Z_{iii}$ 、 $Z_{iv}$  又は  $Z_v$  のいずれかが  $C(=O)-R_{411}$  の場合に、該  $Z_i$ 、 $Z_{ii}$ 、 $Z_{iii}$ 、 $Z_{iv}$  又は  $Z_v$  は別の  $C(=O)-R_{411}$  では置換されていないものとする。)

(g) 検出可能な標識分子；或いは

(h) 2 ~ 8 個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖アルケニル

50



であり、

$Q_1$ は( $C=O$ )、 $SO_2$ 又は( $CN$ )であり；

$Q_3$ はO、S又はNHであり；

$R_{412}$ 及び $R_{413}$ の一方は水素原子であり、他方は、

- (a) H；
- (b) 直鎖又は分岐であることができる1～8個の炭素原子のアルキル；
- (c) 3～6個の炭素原子のシクロアルキル；
- (d) 直鎖又は分岐であることができる2～8個の炭素原子のアルケニル；或いは
- (e)  $R_{431}Q_2R_{432}$ （ここで、 $Q_2$ は-O-又は-S-であり； $R_{431}$ は直鎖又は分岐鎖であることができる0～6個の炭素原子のアルキレンであり、 $R_{432}$ は、直鎖又は分岐であることができる0～8個の炭素原子のアルキルである。）；

10

から独立に選択され、

$R_{413a}$ 及び $R_{413b}$ は、それぞれ独立に、

- (a) H；
- (b) 直鎖又は分岐であることができる1～8個の炭素原子のアルキル；
- (c) 3～6個の炭素原子のシクロアルキル；
- (d) 直鎖又は分岐であることができる2～8個の炭素原子のアルケニル；或いは
- (e)  $R_{431}Q_2R_{432}$ （ここで、 $R_{431}$ 、 $Q_2$ 及び $R_{432}$ は上で定義したとおりである。）；

であり、

$R_{414}$ は、

20

- (a) H；
- (b) 直鎖又は分岐であることができる1～6個の炭素原子のアルキル；

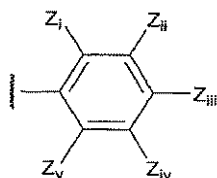
であり、

$R_{415}$ は、

- (a) 直鎖又は分岐であることができる1～9個の炭素原子のアルキル；
- (b)  $(CH_2)_n - R_i$   
（ここで、 $n = 0 \sim 4$ であり、 $R_i$ は
- (i) 3～10個の炭素原子のシクロアルキル；
- (ii) フェニル；又は
- (iii) 置換フェニル

30

【化68】



（式中、 $Z_i \sim Z_{vi}$ は上で定義したとおりである）；

40

- (c)  $R_{431}Q_2R_{432}$ （式中、 $R_{431}$ 、 $Q_2$ 及び $R_{432}$ は上で定義したとおりである。）；
- (d)  $C(R_{iii})(R_{iv}) - R_i$   
（ここで、 $R_{iii}$ 及び $R_{iv}$ は、それぞれ独立に

(i) 水素原子；

(ii)  $(CH)_p(Z)_q$ （式中、Z、p及びqは上で定義したとおりである。）；

- (e) 1～8個の炭素原子及び1～6個のハロゲン原子の直鎖又は分岐ハロアルキル；

であり、

$R_{416}$ は、

- (a) H；
- (b) 1～4個の炭素原子の直鎖又は分岐アルキル；

50

(c) ハロゲン；

であり、

$Y_{401}$  又は  $Y_{402}$  の一方は -OH、メチル又は -SH であり、他方は、

(a) H；

(b)  $(CH)_p(Z)_q$  (ここで、 $p + q = 3$ 、 $p = 0 \sim 3$ 、 $q = 0 \sim 3$  であり、それぞれの Z は、独立に、シアノ、ニトロ又はハロゲンである)；

(c) 2～4 個の炭素原子の直鎖又は分岐アルキル；或いは

(d) 1～4 個の炭素原子のアルコキシ

から選択され、或いは

$Y_{401}$  と  $Y_{402}$  は一緒になって

10

(a) = NH；又は

(b) = O；

であり、

$Y_{403}$  又は  $Y_{404}$  の一方は -OH、メチル又は -SH であり、他方は、

(a) H；

(b)  $(CH)_p(Z)_q$  (ここで、Z、p 及び q は上で定義したとおりである。)；

(c) 2～4 個の炭素原子の直鎖又は分岐アルキル；或いは

(d) 1～4 個の炭素原子のアルコキシ

から選択され、或いは

$Y_{401}$  及び  $Y_{402}$  は一緒になって

20

(a) = NH；又は

(b) = O；

であり、

$Y_{405}$  又は  $Y_{406}$  の一方は、-OH、メチル又は -SH であり、他方は

(a) H

(b)  $(CH)_p(Z)_q$  (式中、Z、p 及び q は上で定義したとおりである。)；

(c) 2～4 個の炭素原子の直鎖又は分岐アルキル；又は

(d) 1～4 個の炭素原子のアルコキシ

から選択され、或いは

$Y_{401}$  及び  $Y_{402}$  は一緒になって

30

(a) = NH；又は

(b) = O；

であり、

$R_{421}$  は、

(a) H；又は

(b) 1～8 個の炭素原子のアルキル；

であり、

$R_{422}$  及び  $R_{423}$  は、それぞれ独立に、

(a) H；

(b) ヒドロキシル又はチオール；

40

(c) メチル又はハロメチル；

(d) ハロゲン；又は

(e) 1～3 個の炭素原子のアルコキシ；

であり、

$R_{424}$  及び  $R_{425}$  は、それぞれ独立に、

(a) H；

(b) ヒドロキシル又はチオール；

(c) メチル又はハロメチル；

(d) ハロゲン；

(e) 1～3 個の炭素原子のアルコキシ；又は

50

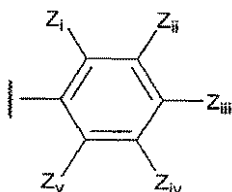
( f ) 直鎖又は分岐であることができる、2 ～ 4 個の炭素原子のアルキル又はハロアルキル；

であり、

$R_{426}$  は、

( a ) 置換フェニル

【化 6 9】

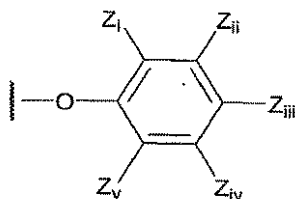


10

( ここで、 $Z_i \sim Z_v$  は上で定義したとおりである。 ) ；

( b ) 置換フェノキシ

【化 7 0】

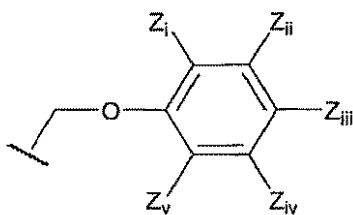


20

( ここで、 $Z_i \sim Z_v$  は上で定義したとおりである。 ) ；又は

( c )

【化 7 1】



30

( ここで、 $Z_i \sim Z_v$  は上で定義したとおりである。 )

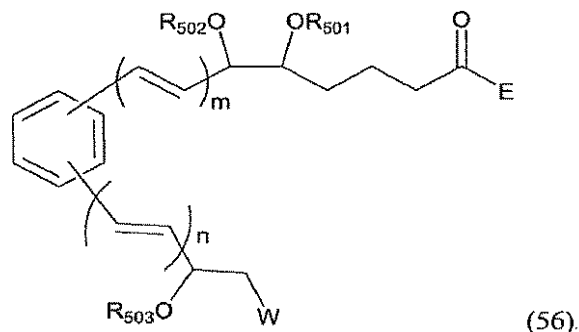
である。

【 0 0 6 6 】

本発明で使用するのに好適なりポキシシン化合物としては、式 5 6 のものが挙げられる：

40

## 【化 7 2】



10

式中：

E は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は - OM (ここで、M は、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムから選択される陽イオン及びナトリウム、カリウム、マグネシウム及び亜鉛の陽イオンである) であり；

W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド又はスルホンアミド；

R<sub>501</sub> ~ R<sub>503</sub> のそれぞれは、水素、アルキル、アリアル、アシル又はアルコキシアシルから独立に選択され；

n は 0、1 又は 2 であり；

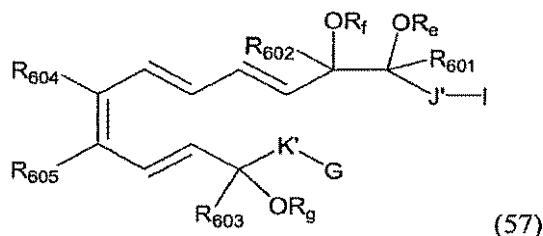
m は 1 又は 2 であり；

当該フェニル環上の 2 個の置換基は、オルト、メタ又はパラである。

## 【0067】

本発明で使用するのに好適なりボキシン化合物としては、式 57 のもの：

## 【化 7 3】



30

式中：

I は、- C(O) - E、- SO<sub>2</sub> - E、- PO(OR) - E から選択され、ここで、E はヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は - OM (M はアンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg 及び Zn から選択される陽イオンである) であり、R はヒドロキシル又はアルコキシであり、

J' 及び K' は、20 個までの原子の鎖及び 20 個までの原子を含有する環から独立に選択されるリンカーであるが、ただし、J' 及び K' は、独立して、1 個以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子又は燐原子を含むことができるものとし、さらに、J' 及び K' は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、クロル、ヨード、ブロム、フルオル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリアルチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、

40

50

アリールスルホネート、ホスホリル及びスルホニルから選択される１個以上の置換基を含むことができ、また、Ｊ'及びＫ'は、１個以上の炭素環式、複素環式、アリール又はヘテロアリール縮合環を含むこともできるが、ただし、リンカーＪ'及びＫ'は隣接するＣ(Ｒ)ＯＲ基に炭素原子を介して結合し又はＣ-ヘテロ原子結合(ここで、当該ヘテロ原子は酸素、硫黄、燐又は窒素である)であり；

Gは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロル、ヨード、ブロム、フルオル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ及びカルボキシアミドから選択され、

R<sub>e</sub>、R<sub>f</sub>及びR<sub>g</sub>は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシル及びアミノアシルから独立に選択され；

R<sub>601</sub>、R<sub>602</sub>及びR<sub>603</sub>は、水素、アルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択されるが、ただし、R<sub>601</sub>、R<sub>602</sub>及びR<sub>603</sub>は、独立に、リンカーＪ'又はＫ'に結合することができるものとし；

R<sub>604</sub>及びR<sub>605</sub>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フルオルから独立に選択されるが、ただし、R<sub>604</sub>及びR<sub>605</sub>は一緒になって炭素環、複素環又は芳香族環を形成することができ、さらに、R<sub>604</sub>及びR<sub>605</sub>は結合によって置換されて三重結合を形成することができるものとする。

#### 【 0 0 6 8 】

本発明の方法に使用するのに好適な他の化合物は、国際出願WO 2 0 0 6 / 0 5 5 9 6 5号に記載されたオキシリピンである。これらの化合物は引用により本明細書に含めるものとする。このような化合物の例は、表１に示す式５８～１１５のものである。これらの化合物は、長鎖 - 6 脂肪酸、ドコサペンタエン酸(DPAn - 6)(化合物５８～７３)及びドコサテトラエン酸(DTAn - 6)(化合物７４～８３)並びにDPAn - 6、ドコサペンタエン酸(DPAn - 3)の - 3 対応部分(化合物８４～９７)を包含する。さらなる化合物は、ドコサノイド９８～１１５である。

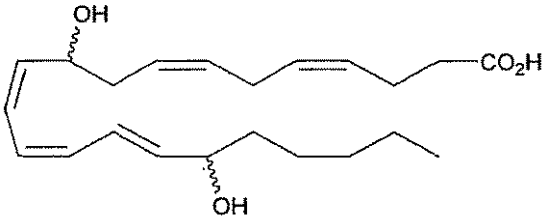
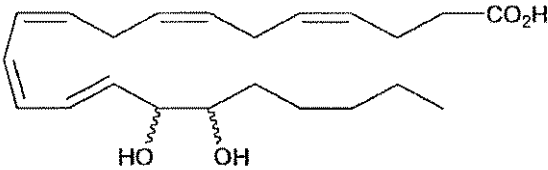
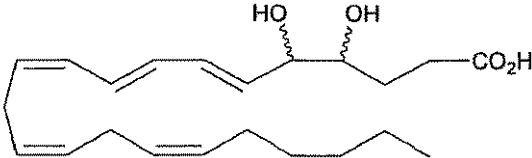
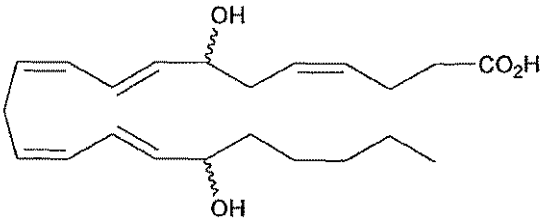
#### 【 0 0 6 9 】

10

20

## 【表 1 - 1】

表 1

10,17-ジヒドロキシDPA <sub>n</sub> -6 (58)	
16,17-ジヒドロキシDPA <sub>n</sub> -6 (59)	
4,5-ジヒドロキシDPA <sub>n</sub> -6 (60)	
7,17-ジヒドロキシDPA <sub>n</sub> -6 (61)	

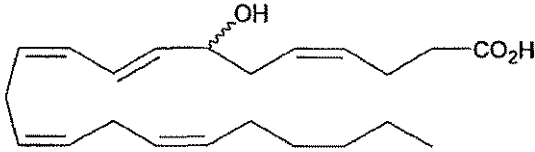
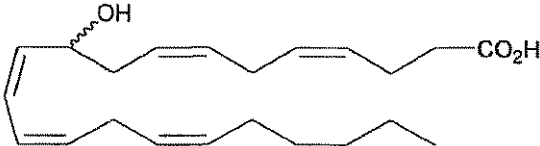
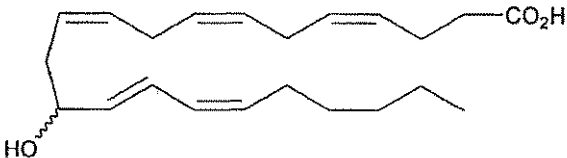
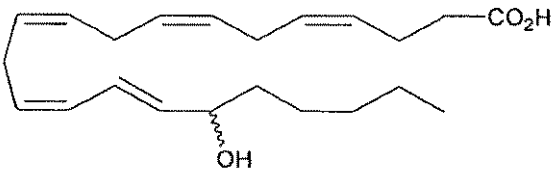
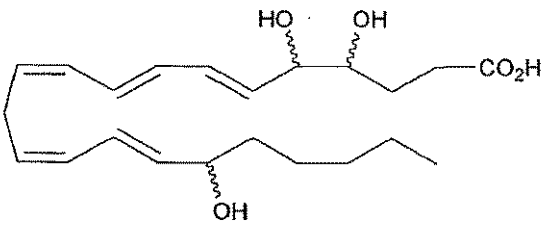
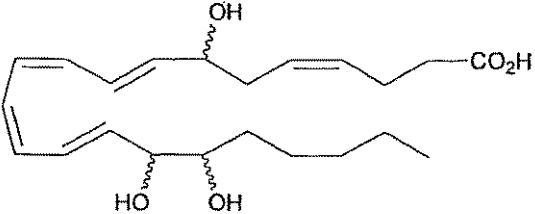
10

20

30

【 0 0 7 0 】

【表 1 - 2】

7-ヒドロキシDPA $\eta$ -6 (62)	
10-ヒドロキシDPA $\eta$ -6 (63)	
13-ヒドロキシDPA $\eta$ -6 (64)	
17-ヒドロキシDPA $\eta$ -6 (65)	
4,5,17-トリヒドロキシDPA $\eta$ -6 (66)	
7,16,17-トリヒドロキシDPA $\eta$ -6 (67)	

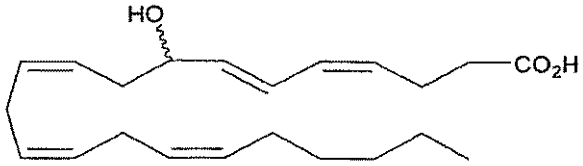
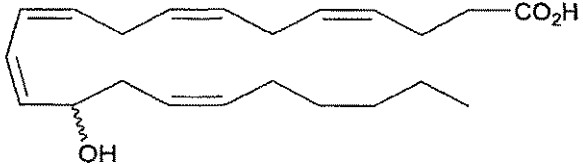
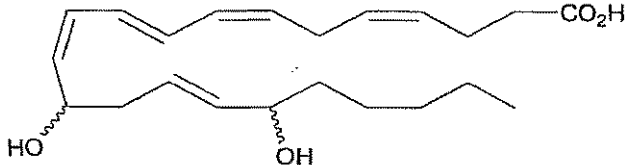
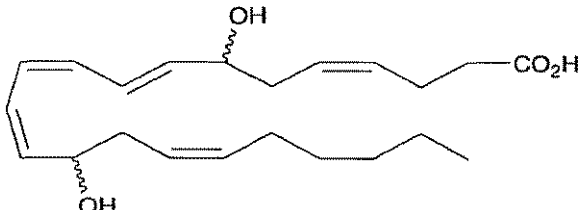
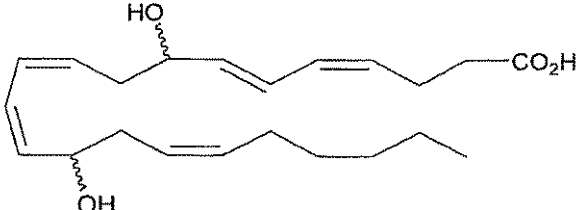
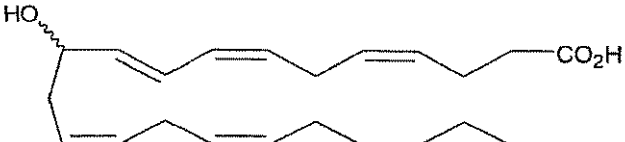
10

20

30

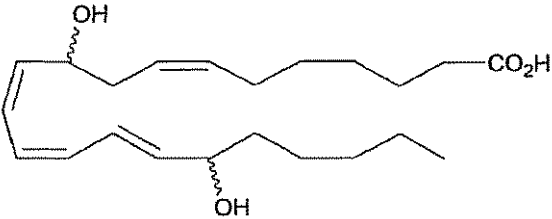
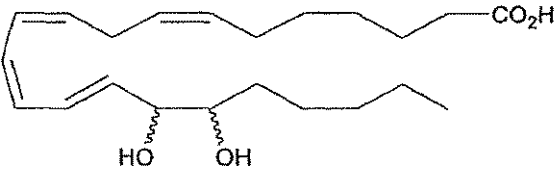
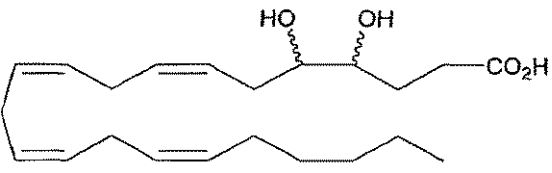
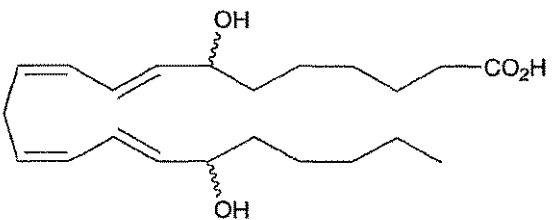
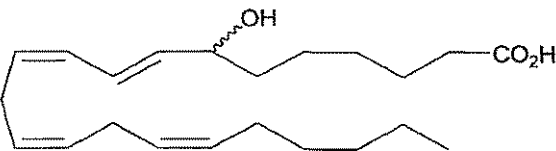
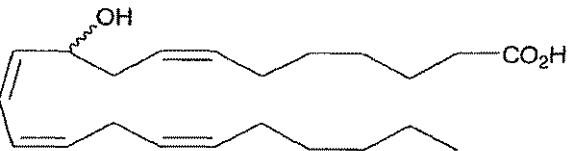
40

【表 1 - 3】

8-ヒドロキシDPAAn-6 (68)		
14-ヒドロキシDPAAn-6 (69)		10
13,17-ジヒドロキシDPAAn-6 (70)		20
7,14-ジヒドロキシDPAAn-6 (71)		30
8,14-ジヒドロキシDPAAn-6 (72)		
11-ヒドロキシDPAAn-6 (73)		40



【表 1 - 4】

10,17-ジヒドロキシ-DTAn-6 (74)	
16,17-ジヒドロキシ-DTAn-6 (75)	
4,5-ジヒドロキシ-DTAn-6 (76)	
7,17-ジヒドロキシ-DTAn-6 (77)	
7-ヒドロキシ-DTAn-6 (78)	
10-ヒドロキシ-DTAn-6 (79)	

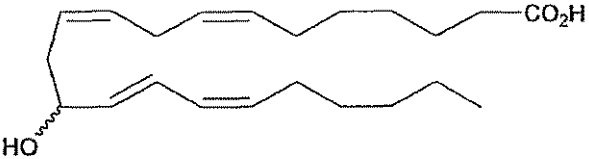
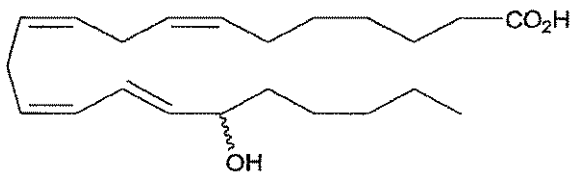
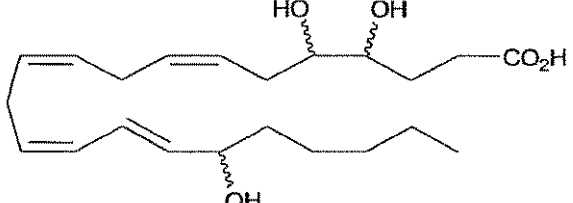
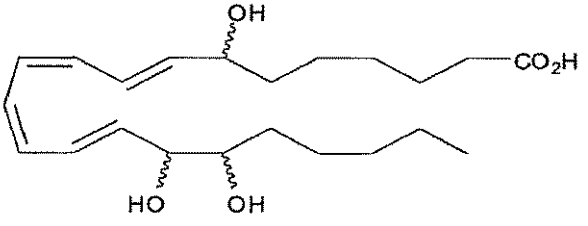
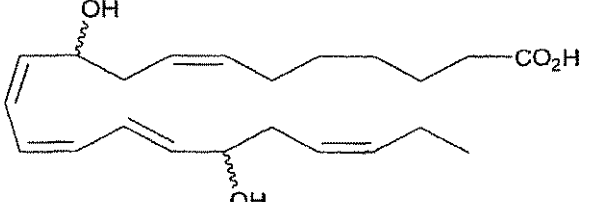
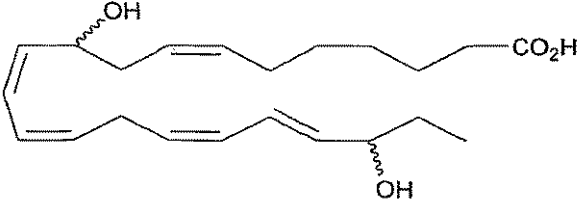
10

20

30

40

【表 1 - 5】

13-ヒドロキシ-DTAn-6 (80)	
17-ヒドロキシ-DTAn-6 (81)	
4,5,17-トリヒドロキシ-DTAn-6 (82)	
7,16,17-トリヒドロキシ-DTAn-6 (83)	
10,17-ジヒドロキシDPAAn-3 (84)	
10,20-ジヒドロキシDPAAn-3 (85)	

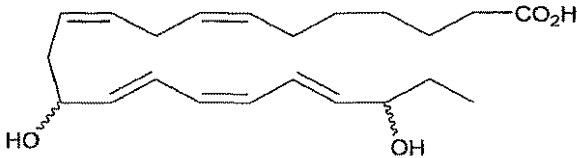
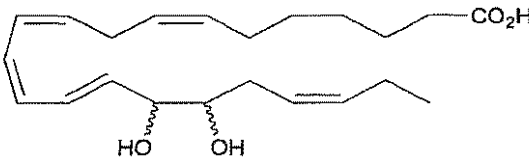
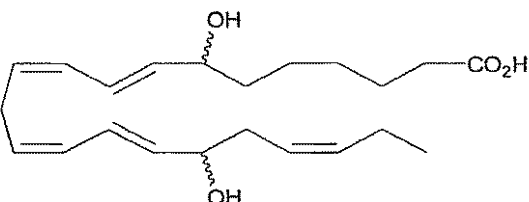
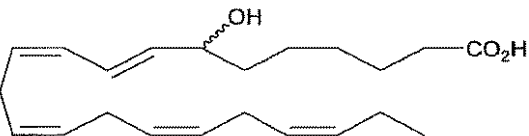
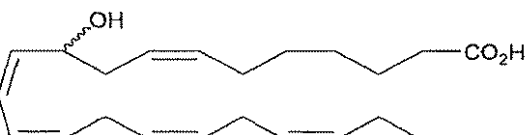
10

20

30

40

【表 1 - 6】

13,20-ジヒドロキシDPAAn-3 (86)	
16,17-ジヒドロキシDPAAn-3 (87)	
7,17-ジヒドロキシDPAAn-3 (88)	
7-ヒドロキシDPAAn-3 (89)	
10-ヒドロキシDPAAn-3 (90)	

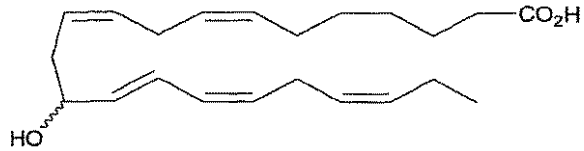
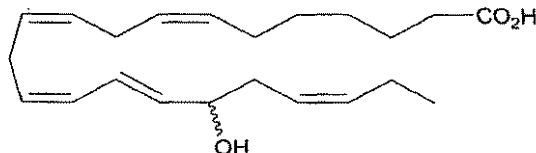
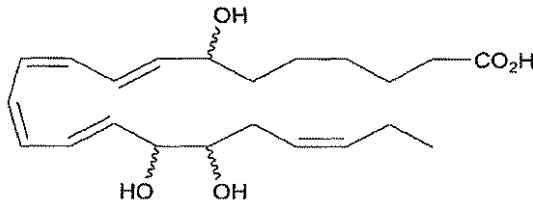
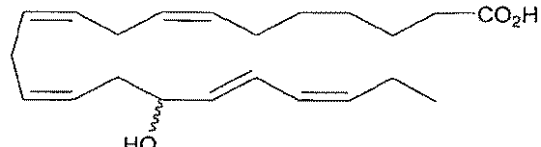
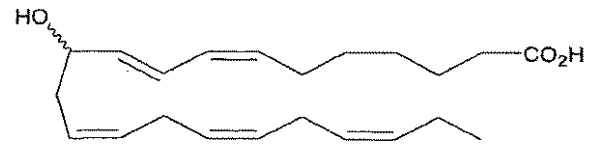
10

20

30

40

【表 1 - 7】

13-ヒドロキシDPAn-3 (91)	
17-ヒドロキシDPAn-3 (92)	
7,16,17-トリヒドロキシ DPAn-3 (93)	
16-ヒドロキシDPAn-3 (94)	
11-ヒドロキシDPAn-3 (95)	

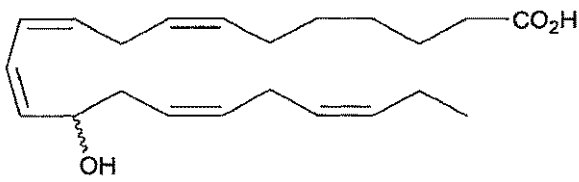
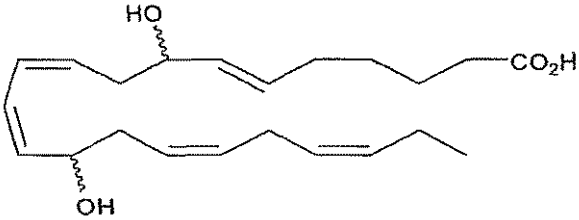
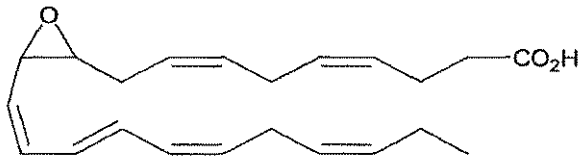
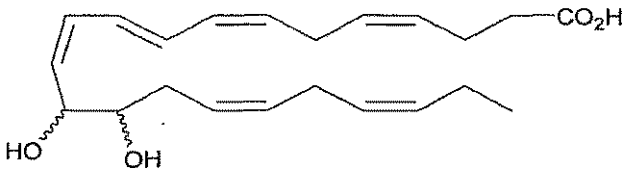
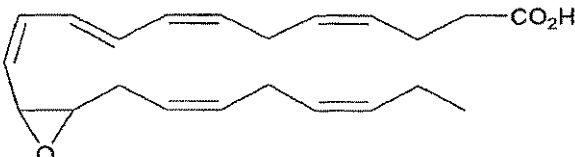
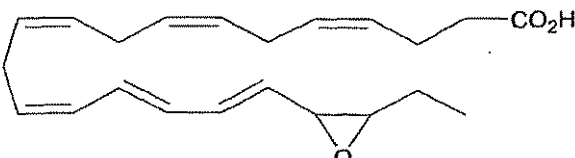
10

20

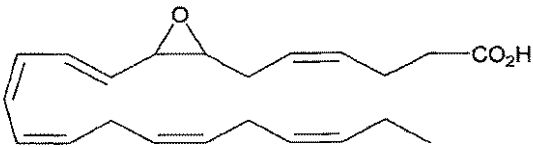
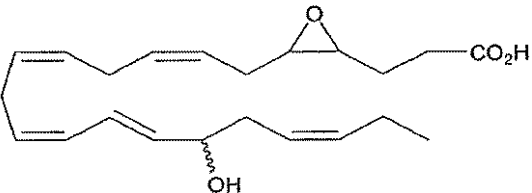
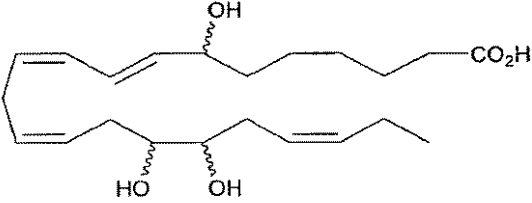
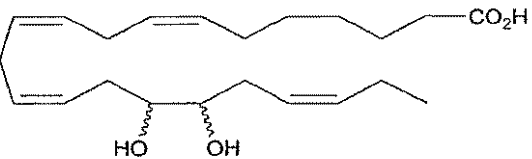
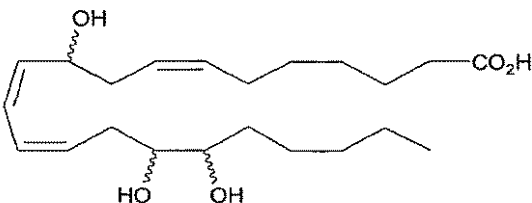
30

40

【表 1 - 8】

14-ヒドロキシDPA <sub>n</sub> -3 (96)		10
8,14-ジヒドロキシDPA <sub>n</sub> -3 (97)		20
10,11-エポキシDHA (98)		30
13,14-ジヒドロキシDHA (99)		40
13,14-エポキシDHA (100)		
19,20-エポキシDHA (101)		

【表 1 - 9】

7,8-エポキシDHA (102)	
4,5-エポキシ-17-OH DPA (103)	
7,16,17-トリヒドロキシDTAn-3 (104)	
16,17-ジヒドロキシDTAn-3 (105)	
10,16,17-トリヒドロキシDTRAn-6 (106)	

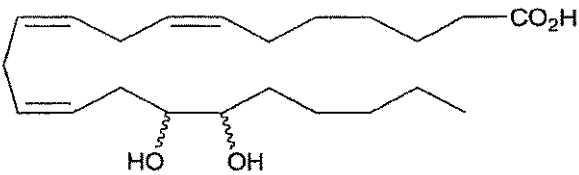
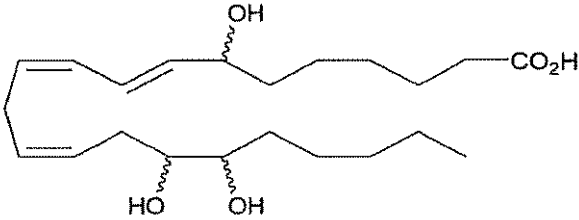
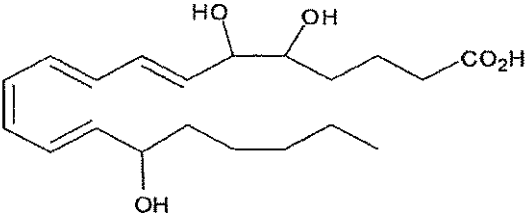
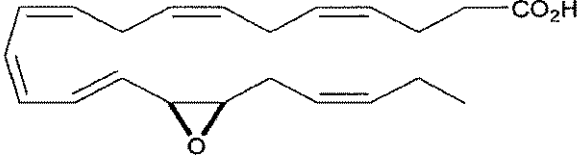
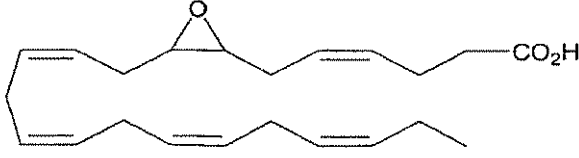
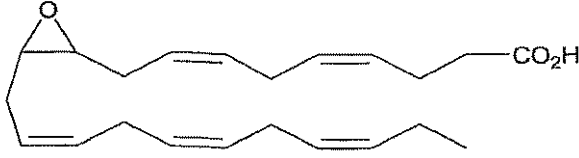
10

20

30

40

【表 1 - 10】

16,17-ジヒドロキシDTRAn-6 (107)	
7,16,17-トリヒドロキシDTRAn-6 (108)	
15-エピリボキシシンA4 (109)	
16,17-エポキシDHA (110)	
7,8-エポキシDPA (111)	
10,11 エポキシDPA (112)	

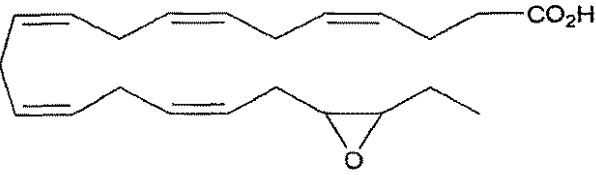
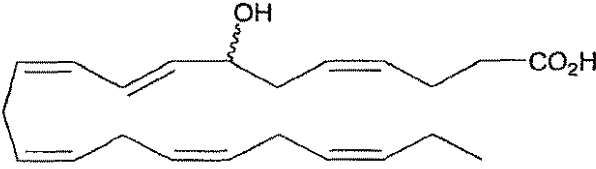
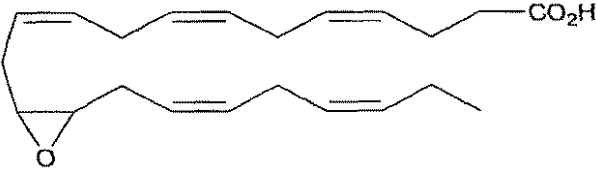
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

19,20 エポキシDPA (113)	
7-ヒドロキシDHA (114)	
13,14 エポキシDPA (115)	

10

20

## 【0080】

本発明の方法に使用するのに好適な他のオキシリピン化合物としては、表1に示された化合物の類縁物質が挙げられる。このような化合物としては、1個以上の二重結合が三重結合で置換された類縁物質、カルボキシ基がエステル、アミド又は塩を形成するように誘導体化されたもの、ヒドロキシルを保有する炭素がさらに誘導体化（例えば、置換又は非置換の分岐又は非分岐アルキル、アルケニル又はアルキニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換の分岐又は非分岐アルキルアリール基、ハロゲン原子で）されて三級アルコール（又はエーテル、エステル又はそれらの他の誘導体）を形成したもの、1個以上のヒドロキシル基が誘導体化されてエステル又は保護アルコールを形成したもの、或いは上記改変のいずれかの組合せを有するものが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【0081】

本発明の方法に使用するのに好適なさらなるオキシリピン化合物としては、次のものが挙げられる：ドコサペンタエン酸（DPA<sub>n</sub>-6）の単離ドコサノイド；DPA<sub>n</sub>-6のモノヒドロキシ、ジヒドロキシ及びトリヒドロキシ誘導体；ドコサペンタエン酸（DPA<sub>n</sub>-3）の単離ドコサノイド；DPA<sub>n</sub>-3のモノヒドロキシ、ジヒドロキシ及びトリヒドロキシ誘導体；ドコサペンタエン酸（DTA<sub>n</sub>-6）の単離ドコサノイド；又はDTA<sub>n</sub>-6のモノヒドロキシ、ジヒドロキシ及びトリヒドロキシ誘導体。

40

## 【0082】

用語「アシル」とは、当業者に周知であり、一般式：ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-によって表される基をいう。

## 【0083】

用語「アシルアミノ」とは、当業者に周知であり、アシル基で置換されたアミノ基をいい、例えば、次式：ヒドロカルビルC(O)NH-で表すことができる。

## 【0084】

用語「アシルオキシ」とは、当業者に周知であり、一般式：ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-で表される基をいう。

50



## 【 0 0 8 5 】

用語「アルコキシ」とは、アルキル基、好ましくは低級アルキル基であって、それに酸素が結合したものをいう。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*t*-ブトキシなどが挙げられる。

## 【 0 0 8 6 】

用語「アルコシアルキル」とは、アルコキシ基で置換されたアルキル基をいい、一般式：アルキル-O-アルキルで表すことができる。

## 【 0 0 8 7 】

ここで使用するとき、用語「アルケニル」とは、少なくとも1個の二重結合を含む脂肪族基をいい、かつ、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を包含するものとし、ここで、後者の置換アルケニルとは、該アルケニルの1個以上の炭素上の水素を置換基で置き換えたアルケニル部分をいう。このような置換基は、1個以上の二重結合に含まれる又はそれには含まれない1個以上の炭素上に生じ得る。さらに、このような置換基としては、以下で議論するように、アルキル基について考えられる全てのものが挙げられるが、ただし、安定性が高すぎる場合は除くものとする。例えば、アルケニル基の1個以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリール基による置換が予期される。

10

## 【 0 0 8 8 】

用語「アルキル」とは、飽和脂肪族基のラジカルをいい、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基及びシクロアルキル置換アルキル基が挙げられる。好ましい実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格内に30個以下の炭素原子（例えば、直鎖については $C_1 \sim C_{30}$ 、分岐鎖については $C_3 \sim C_{30}$ ）、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、それらの環構造内に、3～10個の炭素原子を有し、好ましくはその環構造内に5、6又は7個の炭素を有する。

20

## 【 0 0 8 9 】

さらに、本明細書、実施例及び特許請求の範囲を通じて使用するとき、用語「アルキル」（又は「低級アルキル」）には、「非置換アルキル」と「置換アルキル」の両方を含むものとし、ここで、置換アルキルとは、置換基によって炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素が置換されたアルキル部分をいう。このような置換基は、特定しない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えばカルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル又はアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート又はチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルホヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分を含むことができる。当業者であれば、炭化水素鎖上で置換された部分は、それら自体が適宜置換されていてよいことが分かるであろう。例えば、置換アルキルの置換基は、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む）及びシリル基、並びにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などの置換及び非置換形態を含むことができる。代表的な置換アルキルを以下に説明する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などでさらに置換されていてよい。

30

40

## 【 0 0 9 0 】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はアルコキシといった化学部分に関連して使用するときの用語「 $C_{x \sim y}$ 」とは、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を有する基を含むことを意味する。例えば、用語「 $C_{x \sim y}$ アルキル」とは、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する、直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基（トリフルオルメチル及び2, 2, 2-ト

50

リフルオルエチルなどのハロアルキル基を含む)を含めた置換又は非置換飽和炭化水素基をいう。 $C_0$ アルキルとは、当該基が末端の位置にある場合には水素であり、内部にある場合には結合であることを指す。用語「 $C_{2-y}$ アルケニル」及び「 $C_{2-y}$ アルキニル」とは、上記アルキルに対して長さ及び見込まれる置換の点で同等の置換又は非置換不飽和脂肪族基であるが、ただし、それぞれ少なくとも1個の二重結合又は三重結合を有するものをいう。

【0091】

ここで使用するとき、用語「アルキルアミノ」とは、少なくとも1個のアルキル基で置換されたアミノ基をいう。

【0092】

ここで使用するとき、用語「アルキルチオ」とは、アルキル基で置換されたチオール基をいい、一般式：アルキルS-で表すことができる。

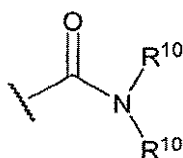
【0093】

ここで使用するとき、用語「アルキニル」とは、少なくとも1個の三重結合を有する脂肪族基をいい、これには「非置換アルキニル」と「置換アルキニル」の両方が含まれるものとする。ここで、置換アルキニルとは、当該アルキニル基の1個以上の炭素上の水素が置換基により置換されたアルキニル部分をいう。このような置換基は、1個以上の三重結合に含まれる又はそれには含まれない1個以上の炭素上に生じる場合もある。さらに、このような置換基には、上で議論したようにアルキル基について想定されるものの全てが含まれるが、ただし、安定性が高すぎる場合を除くものとする。例えば、1個以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が想定される。

【0094】

ここで使用するとき、用語「アミド」とは、次の基：

【化74】



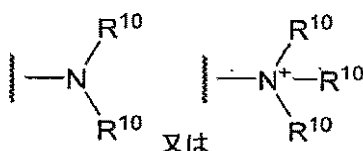
(ここで、それぞれの $R^{10}$ は、独立に、水素又はヒドロカルビル基を表し、或いは、2個の $R^{10}$ は、これらが結合するN原子と一緒にあって環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成する。)

をいう。

【0095】

用語「アミン」及び「アミノ」とは、当該技術分野において周知であり、非置換アミン及び置換アミンの両方並びにそれらの塩をいい、例えば、次式：

【化75】



(式中、それぞれの $R^{10}$ は、独立に水素又はヒドロカルビル基を表し、或いは、2個の $R$

10

20

30

40

50

<sup>10</sup>は、それらが結合するN原子と一緒にあって環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成する。)

によって表すことができる部分をいう。

【0096】

ここで使用するときに、用語「アミノアルキル」とは、アミノ基で置換されたアルキル基をいう。

【0097】

ここで使用するときに、用語「アラルキル」とは、アリアル基で置換されたアルキル基をいう。

【0098】

ここで使用する用語「アリアル」には、置換又は非置換の単環芳香族基であって、該環の各原子が炭素であるものが含まれる。好ましくは、この環は5～7員環、より好ましくは6員環である。また、用語「アリアル」には、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通する2個以上の環状環を有する多環式環系も含まれる。ここで、当該環の少なくとも一つは芳香族であり、例えば、他の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル及び/又はヘテロシクリルであることができる。アリアル基としては、ベンゼン、ナフタリン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

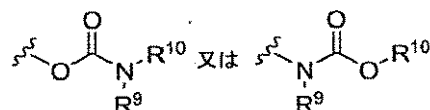
10

【0099】

用語「カルバメート」とは、当業者に周知であり、次の基：

20

【化76】



(式中、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は、独立に、水素又はヒドロカルビル基、例えばアルキル基を表し、或いは、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は、介在原子(1又は複数の原子)と一緒にあって環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成する。)

30

をいう。

【0100】

ここで使用するときに、用語「炭素環」、「カルボシクリル」及び「炭素環式」とは、非芳香族飽和又は不飽和環であって、当該環の各原子が炭素であるものをいう。好ましくは、炭素環式環は、3～10個の原子、より好ましくは5～7個の原子を含有する。

【0101】

ここで使用するときに、用語「カルボシクリルアルキル」とは、炭素環基で置換されたアルキル基をいう。

【0102】

用語「カーボネート」とは、当業者に周知であり、次の基： $-\text{OCO}_2-\text{R}^{10}$ (ここで、 $\text{R}^{10}$ はヒドロカルビル基を表す)をいう。

40

【0103】

ここで使用するときに、用語「カルボキシ」とは、次式： $-\text{CO}_2\text{H}$ によって表される基をいう。

【0104】

ここで使用するときに、用語「エステル」とは、基： $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ (式中、 $\text{R}^{10}$ はヒドロカルビル基を表す)をいう。

【0105】

ここで使用するときに、用語「エーテル」とは、酸素を介して別のヒドロカルビル基に結合したヒドロカルビル基をいう。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、

50

ヒドロカルビル - O - であることができる。エーテルは、対称又は非対称のいずれかであることができる。エーテルの例としては、複素環 - O - 複素環及びアリール - O - 複素環が挙げられるが、これらに限定されない。エーテルには、一般式：アルキル - O - アルキルによって表すことができる「アルコキシアルキル」基が含まれる。

【0106】

ここで使用するとき、用語「ハロ」及び「ハロゲン」とは、ハロゲンを意味し、クロル、フルオル、ブロム及びヨードが含まれる。

【0107】

ここで使用するとき、用語「ヘタラルキル」及び「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。

10

【0108】

ここで使用するとき、用語「ヘテロアルキル」とは、炭素原子及び少なくとも1個のヘテロ原子の飽和又は不飽和鎖であって、2個のヘテロ原子が隣接していないものをいう。

【0109】

用語「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」には、置換又は非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環であって、その環構造が少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含むものをいう。また、用語「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」には、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通する2個以上の環状環を有する多環式環系であって、該環の少なくとも一つがヘテロ芳香族であり、例えば、他の環状環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び/又はヘテロシクリルであることができるものも含まれる。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンなどが挙げられる。

20

【0110】

ここで使用するとき、用語「ヘテロ原子」とは、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は窒素、酸素及び硫黄である。

【0111】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」及び「複素環式」とは、置換又は非置換の非芳香族環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環であって、その環構造が少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含むものをいう。また、用語「ヘテロシクリル」及び「複素環式」には、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通する2個以上の環状環を有する多環式環系であって、該環の少なくとも一つが複素環式であり、例えば、他の環状環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び/又はヘテロシクリルであることができるものも含まれる。ヘテロシクリル基としては、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

30

【0112】

ここで使用するとき、用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、複素環基で置換されたアルキル基をいう。

40

【0113】

ここで使用するとき、用語「ヒドロカルビル」とは、炭素原子を介して結合する基であって、=O又は=S置換基を有しないものをいい、典型的には、これは少なくとも1個の炭素 - 水素結合と炭素主鎖とを有するが、ただし、随意にヘテロ原子を有していてもよい。つまり、本発明の目的上、メチル、エトキシエチル、2 - ピリジル及びトリフルオルメチルのような基がヒドロカルビルであるとみなされるが、ただし、アセチル（結合炭素上に=O置換基を有するもの）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を介して結合するもの）のような置換基は除かれる。ヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル及びそれらの組合せが挙げられるが、

50

これらに限定されない。

【0114】

ここで使用するとき、用語「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基をいう。

【0115】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はアルコキシのような化学的部分に関して使用するときの用語「低級」とは、置換基に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を包含することを意味する。例えば、「低級アルキル」とは、10個以下の炭素原子、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基をいう。所定の実施形態では、ここで定義するアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はアルコキシ置換基は、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル又は低級アルコキシであり、これらのものが単独で表記されるのか、ヒドロキシアルキル及びアラルキルという記載のように他の置換基と組み合わせて表記されるのかを問わない(この場合、例えば、当該アリアル基内の原子は、アルキル置換基内の炭素原子を数に入れる場合にはカウントしない)。

10

【0116】

用語「ポリシクリル」、「多環」及び「多環式」とは、2個以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル及び/又はヘテロシクリル)であって、2個以上の原子が2個の隣接する環に共通するものをいい、例えば、これらの環は「縮合環」である。該多環の環のそれぞれは、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよい。所定の実施形態では、該多環のそれぞれの環は、当該環中に3~10個、好ましくは5~7個の原子を含有する。

20

【0117】

用語「シリル」とは、珪素部分に3個のヒドロカルビル部分が結合したものをいう。

【0118】

用語「置換」とは、骨格の1個以上の炭素上の水素が置換基により置き換えられたことをいう。「置換」又は「で置換された」には、このような置換が置換原子及び置換基の許容原子価に従い、かつ、この置換によって安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる転換を自発的に受けないものが得られるという暗黙の条件を含むものとする。ここで使用するとき、用語「置換」には、許容される全ての有機化合物の置換基が含まれるものとする。広義の解釈では、この許容される置換基としては、有機化合物の非環式及び環式置換基、分岐及び非分岐置換基、炭素環式及び複素環式置換基、芳香族及び非芳香族置換基が挙げられる。この許容される置換基は、適切な有機化合物について1個以上存在し、また同一のもの又は異なるものであることができる。本発明の目的上、窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基及び/又はヘテロ原子の原子価を満足するここで説明した有機化合物の許容される任意の置換基を有することができる。置換基としては、ここで説明した任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル(例えばカルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル又はアシル)、チオカルボニル(例えばチオエステル、チオアセテート又はチオホルメート)、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルホヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。当業者であれば、炭化水素鎖上の置換された部分は、適切な場合には、それ自体が置換されていてよいことが分かるであろう。

30

40

【0119】

本明細書において、「非置換」とであると特に述べない限り、化学的部分に関する言及には、置換物が含まれるものとする。例えば、「アリアル」基又はアリアル部分に関する言及には、置換物及び非置換物の両方が暗黙的に含まれる。

【0120】

用語「スルフェート」とは、当業者に周知であり、基： $-OSO_3H$ 又は製薬上許容で

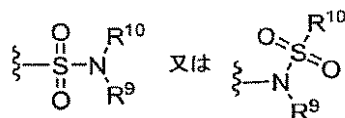
50

きるその塩をいう。

【0121】

用語「スルホンアミド」とは、当業者に周知であり、次の一般式：

【化77】



10

(式中、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は、独立に水素又はヒドロカルビル、例えばアルキルを表し、或いは、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は、介在する1個以上の原子と一緒になって環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成する。)

によって表される基をいう。

【0122】

用語「スルホキシド」とは、当業者に周知であり、基： $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ (式中、 $\text{R}^{10}$ はヒドロカルビルを表す。)をいう。

【0123】

用語「スルホネート」とは、当業者に周知であり、基 $\text{SO}_3\text{H}$ 又はその製薬上許容できる塩をいう。

20

【0124】

用語「スルホン」とは、当業者に周知であり、基 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ (式中、 $\text{R}^{10}$ はヒドロカルビルを表す。)をいう。

【0125】

ここで使用するとき、用語「チオアルキル」とは、チオール基で置換されたアルキル基をいう。

【0126】

ここで使用するとき、用語「チオエステル」とは、基 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 又は $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ (式中、 $\text{R}^{10}$ はヒドロカルビルを表す。)をいう。

【0127】

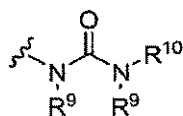
ここで使用するとき、用語「チオエーテル」とは、エーテルと同様であるが、ただし、その酸素が硫黄で置換されたものである。

30

【0128】

用語「尿素」は、当該技術分野において周知であり、かつ、次の一般式：

【化78】



40

(式中、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は、独立に水素又はヒドロカルビル、例えばアルキルを表し、或いは、 $\text{R}^9$ のいずれかが $\text{R}^{10}$ 及び1以上の介在原子と一緒になって環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成する。)

によって表すことができる。

【0129】

「保護基」とは、分子内の反応性官能基に結合すると、その官能基の反応性をマスキングし、低減させ又は阻害する原子の基をいう。通常、保護基は、合成中に適宜選択的に除去できる。保護基の例がGreene及びWuts, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, 第3版, 1999, John W

50

iley & Sons, NY 及び Harrison 外, 「Compendium of Synthetic Organic Methods」, 1 - 8 巻, 1971 - 1996, John Wiley & Sons, NY に記載されている。代表的な窒素保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオルアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル (「CBZ」)、t - ブトキシカルボニル (「Boc」)、トリメチルシリル (「TMS」)、2 - トリメチルシリルエタンスルホニル (「TES」)、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (「Fmoc」)、ニトロベラトリルオキシカルボニル (「NVOC」) などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基としては、ヒドロキシル基がアシル化 (エステル化) 又はアルキル化されたもの、例えば、ベンジル及びトリチルエーテル、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル (例えば、TMS 又は TIPS 基)、グリコールエーテル、例えばエチレングリコール及びプロピレングリコール誘導体並びにアリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

#### 【0130】

用語「治療する」とは、病気、疾患又は病状が所定の細胞、組織、器官、動物又はヒト (病気、疾患及び / 又は病状に罹患しやすくされていてよいが、ただし、まだ罹患していると診断されていないもの) に生じないようにすること; 病気、疾患又は病状を安定にすること、すなわち、その発症を抑えること; 及び病気、疾患又は病状の 1 以上の症状を緩和すること、すなわち、病気、疾患及び / 又は病状の症候を緩解させることをいう。

#### 【0131】

ここで使用するとき、病気又は疾患を「予防」する治療剤とは、統計検体において、治療を受けた検体での病気又は疾患の出現を、治療を受けていない対照の検体に対して減少させたり、病気又は疾患の一以上の発症を治療を受けていない対照検体に対して遅らせたり、病気又は疾患の一以上の症状の重さを治療を受けていない対照検体に対して低減させたりする化合物をいう。

#### 【0132】

用語「プロドラッグ」とは、生体内で、例えば血中での加水分解により迅速に変化して式 I の化合物を生じさせる化合物をいう。T. Higuchi 及び V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, A. C. S. Symposium Series の 14 巻及び Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 著, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (両方とも引用によってここに含めるものとする) において十分に議論されている。ここで使用するとき、プロドラッグとは、所定の化合物であって、生体内に投与されると、該化合物の生物学的、薬学的又は治療的に活性な形態に代謝される又はさもなくば転化するもののことである。当該プロドラッグは、化合物の代謝的安定性又は輸送特性を改変させ、副作用又は毒性をマスキングし、化合物の香味を改善させ、又は化合物の他の特徴や特性を変化させるように設計できる。生体内での薬力学プロセスと薬物代謝の知識に基づき、薬剤として活性な化合物がいったん同定されたら、製薬技術分野において通常の知識を有する者であれば、通常当該化合物のプロドラッグを設計することができる (例えば、Nogardy (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, N. Y., 388 - 392 頁を参照)。好適なプロドラッグの選択と調製に関する従来の手順については、例えば、「Design of Prodrugs」, H. Bundgaard, Elsevier 著, 1985 に記載されている。プロドラッグの好適な例としては、対応する酸のメチルエステル、エチルエステル及びグリセリンエステルが挙げられる。

30

40

#### 【0133】

上記式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれかの化合物、リボキシン化合物又はオキシリビ

50

ン化合物のそれぞれの合成は、当該技術分野において周知の方法により達成できる。例えば、式 A 又は式 1 ~ 46 の化合物の合成は、US 2003 / 0191184 号、WO 2004 / 014835 号、WO 2004 / 078143 号、US 6670396 号、US 2003 / 0236423 号及び US 2005 / 0228047 号（これらの全ては引用によりここに含めるものとする）に記載されている。リボキシシン化合物の合成は、US 2002 / 0107289 号、US 2004 / 0019110 号、US 2006 / 00009521 号、US 2005 / 0203184 号、US 2005 / 0113443 号に記載されている。オキシリピン化合物の調製は WO 2006 / 055965 号に記載されている。

#### 【0134】

本発明の組成物及び方法を使用して治療が必要な個体を治療することができる。所定の実施形態では、当該個体は、哺乳動物、例えばヒトやヒト以外の哺乳動物である。当該組成物又は化合物は、ヒトのような動物に投与される場合に、好ましくは、例えば、式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリン及び / 若しくは - 3 脂肪酸と、製薬上許容できるキャリアーを含む医薬組成物として投与される。製薬上許容できるキャリアーは、当該技術分野において周知であり、例えば、水や緩衝生理食塩水のような水溶液、又は他の溶媒若しくはビヒクル、例えばグリコール類、グリセリン、オイル類、例えばオリーブオイル、又は有機エステル注射剤が挙げられる。好ましい実施形態では、このような医薬組成物がヒトへの投与用のものである場合には、当該水溶液は発熱物質を有しない又は実質的に発熱物質を有しない。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすように、又は 1 種以上の細胞、組織若しくは器官を選択的に標的とするように選択できる。医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、粒状カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、坐剤、注射剤などのような単位剤形であることができる。また、組成物は、経皮デリバリーシステム、例えば、皮膚用パッチ剤中に存在することもできる。

#### 【0135】

製薬上許容できるキャリアーは、例えば、式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリン及び / 又は - 3 脂肪酸といった化合物を安定化させ、或いはその吸収を増大させるように作用する、生理的に許容できる薬剤を含有することができる。このような生理的に許容できる薬剤としては、例えば、グルコース、スクロース又はデキストランといった炭水化物、アスコルビン酸又はグルタチオンといった酸化防止剤、キレート化剤、低分子量蛋白質その他の安定剤や賦形剤が挙げられる。生理的に許容できる薬剤を含む製薬上許容できるキャリアーの選択は、例えば、当該組成物の投与経路に依存する。また、当該医薬組成物（製剤）は、例えば本発明の化合物を取り込んだリボソームその他のポリマーマトリックスであることもできる。例えば、リン脂質その他の脂質を含むリボソームは、作製及び投与が比較的簡易な、非毒性で生理的に許容できる代謝可能なキャリアーである。

#### 【0136】

本明細書において、成句「製薬上許容できる」は、サウンド・メディカル・ジャッジメントの範囲内で、合理的な効果 / リスク比に見合う、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触させるための用途に好適な化合物、材料、組成物及び / 又は剤形をいうために使用する。

#### 【0137】

ここで使用する成句「製薬上許容できるキャリアー」とは、製薬上許容できる材料、組成物又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料を意味する。それぞれのキャリアーは、処方物の他の成分と相溶性があり、しかも患者に対して有害ではないという意味で「許容できる」ものでなければならない。製薬上許容できるキャリアーとして機能できる材料のいくつかの例としては、（１）糖質、例えばラクトース、グルコース及びスクロース；（２）デンプン、例えばコーンスターチ及びジャガイモデンプン；（３）セルロース及びその誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロース；（４）粉末トラガカント；（



5) 麦芽; (6) ゼラチン; (7) タルク; (8) 賦形剤、例えばココアバター及び坐剤ワックス; (9) オイル類、例えばピーナッツオイル、綿実油、紅花油、胡麻油、オリーブオイル、トウモロコシ油及び大豆油; (10) グリコール類、例えばプロピレングリコール; (11) ポリオール類、例えばグリセリン、ソルビット、マンニット及びポリエチレングリコール; (12) エステル類、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル; (13) 寒天; (14) 緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム; (15) アルギン酸; (16) 発熱物質を有しない水; (17) 等張食塩水; (18) リンガー溶液; (19) エチルアルコール; (20) リン酸緩衝液; 及び(21) その他医薬組成物に使用される非毒性の相溶性物質が挙げられる。

#### 【0138】

医薬組成物(製剤)は、例えば、経口(例えば、水溶液又は非水溶液若しくは懸濁液のような水薬、錠剤、ボラス、散剤、顆粒剤、舌に塗布するためのペースト); 舌下; 経肛門、経直腸又は経膈(例えば、ペッサリー、クリーム又はフォームとして); 非経口(例えば、滅菌溶液又は懸濁液として筋肉内、静脈内、皮下又は髄腔内を含む); 経鼻; 腹膜内; 皮下; 経皮(例えば皮膚に適用されるパッチとして); 及び局所(例えば、皮膚に適用される乳剤、軟膏又はスプレーとして)を含め、多数の投与経路のいずれかにより被検体に投与できる。また、化合物は、吸入のためにも処方できる。所定の実施形態では、化合物は、単に滅菌水に溶解又は懸濁するだけでよい。好適な投与経路及び投与経路に好適な組成物の内容については、例えば、米国特許第6,110,973号、同5,763,493号、同5,731,000号、同5,541,231号、同5,427,798号、同5,358,970号及び同4,172,896号並びにそこで引用された特許文献に記載されている。最も好ましい投与経路は経口経路である。

#### 【0139】

これらの処方物は、単位剤形として与えるのが便利であり、また、調剤の技術分野において周知の任意の方法により調製できる。キャリアー材料と組み合わせて単一の剤形を製造することができる活性成分の量は、治療主、特定の投与形態に応じて変わってくる。キャリアー材料と組み合わせて単一の剤形を製造することができる活性成分の量とは、一般に、治療効果を生じさせる化合物の量のことである。一般に、100パーセントのうち、この量は、約1パーセント~約99パーセントの活性成分、好ましくは約5パーセント~約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント~約30パーセントの範囲である。

#### 【0140】

これらの処方物又は組成物を製造する方法は、活性化合物、例えば、式Aの化合物、式1~46のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリン及び/又は-3脂肪酸と、キャリアー及び随意に1種以上の副成分とを混合する工程を含む。一般に、これらの処方物は、本発明の化合物と、液体キャリアー若しくは微粉化した固体キャリアー又はその両方とを均一かつ密接に混合させ、次いで、適宜その生成物を成形することによって製造される。

#### 【0141】

経口投与に好適な本発明の処方物は、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤(香味付けした主成分、通常はスクロース及びスクロース及びアラビアガム又はトラガカントを使用する)、散剤、顆粒剤、又は水溶液若しくは非水性液体の溶液若しくは懸濁液、又は水中油型若しくは油中水型の液体エマルジョン、又はエリキシル若しくはシロップ剤、又は香錠(不活性の主成分、例えばゼラチンとグリセリン、又はスクロースとアラビアガムを使用する)及び/又は洗口剤などの形態にあることができ、それぞれ、活性成分として所定量の本発明の化合物を含有する。また、組成物又は化合物は、ボラス、舐剤又は泥膏として投与することもできる。

#### 【0142】

経口投与用の固体剤形(カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など)を製造するために、当該活性成分は、1種以上の製薬上許容できるキャリアー、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸水素カルシウム、及び/又は次のいずれか:(1) 充填剤又は増量

10

20

30

40

50

剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニット及び／又は珪酸；（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／又はアラビアガムなど；（３）湿潤剤、例えばグリセリン；（４）崩壊剤、例えば寒天・寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、所定のシリケート及び炭酸ナトリウム；（５）溶解遅延剤、例えばパラフィン；（６）吸収促進剤、例えば第四アンモニウム化合物；（７）浸潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセリンモノステアレートなど；（８）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレー；（９）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物；並びに（１０）着色剤と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、医薬組成物は緩衝剤を含むこともできる。また、同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖のような賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコール類などを使用した軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤への充填剤としても使用できる。

10

20

30

40

50

#### 【０１４３】

錠剤は、随意に１種以上の副成分と共に圧縮又は成形することにより作ることができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコレート又は架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、界面活性剤又は分散剤を使用して製造できる。成形錠剤は、好適な機械中で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより作ることができる。

#### 【０１４４】

随意に、医薬組成物の錠剤及び他の固体剤形、例えば糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤を、溶腸コーティング及び医薬処方技術の分野において周知の他のコーティングのようなコーティング及びシェルで得ることや製造することができる。また、これらのものは、所望の放出特性を与えるための様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他の重合体マトリックス、リボソーム及び／又は微小球を使用して、それらの内部の活性成分を持続放出又は制御放出させるように処方することもできる。これらは、例えば、細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌水又は他の滅菌注射用媒体中に溶解できる滅菌固体組成物として滅菌剤を取り入れることにより滅菌できる。また、これらの組成物は、乳白剤を含有していてもよく、また、活性成分を随意に遅延態様で消化管の所定部分においてのみ又は優先的に放出する組成物であってもよい。使用できる具体的な組成物の例としては、高分子物質及びワックスが挙げられる。また、活性成分は、適宜、上記賦形剤の１種以上と共にマイクロカプセルの形態で存在することもできる。

#### 【０１４５】

経口投与に有用な液体剤形としては、製薬上許容できるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤及びエリキシルが挙げられる。当該液体剤形は、活性成分のほかに、例えば、水その他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤といった当該技術分野において一般的な不活性希釈剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油及び胡麻油）、グリセリン、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタン脂肪酸エステル並びにそれらの混合物を含有することができる。

#### 【０１４６】

また、当該経口組成物は、不活性希釈剤のほかに、浸潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料及び防腐剤といった添加剤を含むこともできる。

#### 【０１４７】

懸濁液は、活性化合物のほかに、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビット及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天・寒天及びトラガカント並びにそれらの混合物の

ような懸濁化剤を含有することができる。

【0148】

直腸内投与、膣内投与又は尿道投与用の医薬組成物は、1種以上の活性化合物と、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス又はサリチレートを含む、1種以上の刺激の少ない好適な賦形剤又はキャリアーとを混合させることによって調製でき、かつ、室温では固体であるが、体温では液体であり、そのため直腸腔や膣腔で溶解し、活性化合物を放出する坐剤として処方することができる。

【0149】

口腔に投与するための医薬組成物は、洗口剤、又は経口噴霧剤、又は口腔軟膏として処方することができる。

【0150】

選択肢として又は追加的に、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤーその他の腔内装置を介した投与のために処方できる。このような装置を介した投与は、膀胱、尿道、尿管、直腸又は腸への送達に特に有用な場合がある。

【0151】

また、膣内投与に好適な処方物は、好適であることが当該技術分野において知られているようなキャリアーを含有するペッサリー、タンポン、乳剤、ゲル、泥膏、フォーム又は噴霧処方物を含む。

【0152】

局所投与又は経皮投与用の剤形としては、散剤、噴霧剤、軟膏、泥膏、乳剤、ローション剤、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。活性化合物は、滅菌条件下で、製薬上許容できるキャリアー及び必要な任意の防腐剤、緩衝剤又は推進剤と混合できる。

【0153】

軟膏、泥膏、乳剤及びゲルは、活性化合物のほかに、賦形剤、例えば、動物性脂肪及び植物性脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール類、シリコーン類、ベントナイト、珪酸、タルク及び酸化亜鉛又はそれらの混合物を含むことができる。

【0154】

散剤及び噴霧剤は、活性化合物のほかに、賦形剤、例えばラクトース、タルク、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウム及びポリアミド散剤又はこれらの物質の混合物を含有することができる。噴霧剤は、慣用の推進剤、例えばクロロフルオル炭化水素並びにブタン及びプロパンといった揮発性非置換炭化水素をさらに含有することができる。

【0155】

経皮パッチには、本発明の化合物の身体への制御送達を与えるというさらなる利点がある。このような剤形は、活性化合物を適当な媒体に溶解又は分散させることによって作ることができる。また、吸収促進を使用して該化合物の皮膚への流動を増大させることもできる。このような流動速度は、速度制御膜を与えるか、又は当該化合物をポリマーマトリックスやゲルに分散させるかのいずれかにより制御できる。

【0156】

眼用処方物、つまり眼軟膏、眼散剤、眼溶液なども本発明の範囲内にあるものとする。

【0157】

ここで使用するとき、成句「非経口投与」及び「非経口的に投与」とは、腸内投与及び局部投与以外の投与態様、通常は注射による投与態様を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下、包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、間接内、被膜下、くも膜下、髄腔内並びに胸骨間の注射及び点滴が挙げられるが、これらに限定されない。

【0158】

非経口投与に好適な医薬組成物は、1種以上の活性化合物を1種以上の製薬上許容できる滅菌等張水溶液若しくは非水溶液、分散液、懸濁液若しくはエマルジョン、又は使用直前に滅菌注射溶液若しくは分散液に再構成できる滅菌散剤と共に含み、ここで、これらの

10

20

30

40

50

ものは、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、処方物を対象の受容者の血液で等張にする溶質又は懸濁化剤若しくは増粘剤を含有することができる。

【0159】

本発明の医薬組成物に使用できる好適な水性キャリアー及び非水性キャリアーの例としては、水、エタノール、ポリオール類（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）及びそれらの好適な混合物、植物性油、例えばオリーブ油、並びに有機エステル注射剤、例えば オレイン酸エチルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、被覆材料、例えばレシチンの使用、分散液の場合には必要な粒度の維持及び界面活性剤の使用によって維持できる。

【0160】

また、これらの組成物は、防腐剤、浸潤剤、乳化剤及び分散剤のような添加剤を含有することもできる。微生物作用の阻害は、様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロルブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含めることによって確保できる。また、等張剤、例えば、糖質、塩化ナトリウムなどを当該組成物に含めることも望ましいかもしれない。さらに、注射用医薬品形態の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンといった、吸収を遅延させる薬剤を含ませることによって達成できる。

【0161】

場合によっては、薬物の効果を長くするために、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を緩やかにすることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質又は非晶質材料の懸濁液を使用することによって達成できる。このときに、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存する。言い換えれば、これは、結晶寸法及び結晶形に依存し得る。或いは、非経口投与薬物形式の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁させることによって達成される。

【0162】

注射用持続性薬剤形態は、生体分解性重合体、例えば、ポリラクチド - ポリグリコリドで目的化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって作製される。薬物対重合体の比率及び使用される具体的な重合体の性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生体分解性重合体の例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。また、持続性薬剤注射用処方物は、薬物を、体内組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルジョン中に閉じこめることによって製造される。

【0163】

本発明の方法において使用するために、活性化合物そのものを与えることができ、又は、例えば、0.1～99.5%（より好ましくは、0.5～90%）の活性成分と製薬上許容できるキャリアーとを含む医薬組成物として与えることができる。

【0164】

また、導入方法は、再荷電性又は生体分解性装置によって行うこともできる。近年では、蛋白質生物医薬品を含め、薬物の制御送達のために様々な持続放出重合体装置が開発され、生体内で試験されてきている。様々な生体適合性重合体（ヒドロゲルを含む）は、生体分解性重合体と非分解性重合体の両方を含めて、特定の標的部位で化合物を持続的に放出させるためのインプラントを形成させるために使用できる。

【0165】

医薬組成物中における活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性となることなく、特定の患者にとって望ましい治療効果、組成及び投与形態を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変更できる。

【0166】

選択された投与量レベルは、特定の化合物の活性や使用する化合物の組合せ又はそのエステル、塩若しくはアミド、投与経路、投与時期、使用される特定の化合物の排泄速度、治療期間、使用される特定の化合物と併用される他の薬剤、化合物及び/又は材料、治療を受ける患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康及び以前の病歴並びに医薬分野に

10

20

30

40

50

において周知の同様の因子を含め、様々な因子に依存する。

【0167】

当該技術分野において通常の知識を有する医師又は獣医師であれば、治療効果のある医薬組成物の必要量を容易に決定及び処方できる。例えば、医師又は獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要とされるよりも低いレベルで医薬組成物又は化合物の投与を開始し、そしてこの所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができるであろう。「治療効果のある量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。一般に、化合物の有効量は、被験者の体重、性別、年齢及び病歴によって変わってくると理解されている。有効量に影響を及ぼす他の要因としては、患者の状態の深刻さ、治療される疾患、化合物の安定性及び、適宜、本発明の化合物と共に投与される別のタイプの治療剤を挙げることができるが、これらに限定されない。総量が多い場合は、薬剤の複数回投与により送達できる。効能及び投与量を決定するための方法は、当業者に周知である (Isselbacher 外, (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 第13版, 1814 - 1882 (引用により含める))。

10

【0168】

一般に、本発明の組成物及び方法で使用される活性化合物の好適な日用量は、治療効果を生じさせるのに効果のある最も低い投与量である化合物量であろう。このような効果のある投与量は、一般に、上記の要因に依存するであろう。

【0169】

20

所望ならば、活性化合物の有効な日用量を、1日を通して好適な間隔で分割して投与される1、2、3、4、5又は6回以上の副用量として、随意に単位剤形の形態で投与できる。本発明の所定の実施形態では、活性化合物は、毎日2回又は3回投与できる。好ましい実施形態では、活性化合物を毎日1回投与する。

【0170】

この治療を受ける患者(患者)は、それが必要な任意の動物であり、霊長類、特にヒト並びに他の哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ブタ及びヒツジ;並びに家禽及び一般的なペットが挙げられる。

【0171】

所定の実施形態では、粘膜炎を治療するのに好適な、式Aの化合物、式1~46のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと-3脂肪酸との組合せの日用量は、炎症を治療するために投与される用量の2倍、5倍、10倍又は20倍であろう。所定の実施形態では、粘膜炎を治療するのに好適な、式Aの化合物、式1~46のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと-3脂肪酸との組合せの日用量は、炎症を治療するために投与される用量の2倍、5倍、10倍又は20倍未満であろう。

30

【0172】

所定の実施形態では、式Aの化合物、式1~46のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと-3脂肪酸との組合せは、単独で使用してもよいし、又は別のタイプの治療剤と合同投与してもよい。ここで使用するときに、成句「合同投与」とは、2種以上の異なる治療化合物を、予め投与しておいた治療化合物が体内でなお有効である間に第2の化合物を投与するように投与する任意の形態をいう(例えば、これら2種の化合物は、患者において同時に効力を及ぼすが、これは、これら2種の化合物の相乗効果を包含し得る)。例えば、これらの異なる治療化合物は、同一の処方物又は別個の処方物のいずれかで、同時に又は連続的に投与できる。こうして、このような治療を受ける患者は、異なる治療化合物の複合効果の利益を受けることができる。

40

【0173】

一実施形態では、粘膜炎の治療方法は、式Aの環式化合物、式1~46のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと-3脂肪酸との組合せを、粘膜炎の治療に有用な追加の薬剤と共に投与することを含むことができる

50

。所定の実施形態では、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せは、抗菌剤と共に合同投与できる。所定の実施形態では、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せは、成長因子と共に合同投与できる。所定の実施形態では、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せは、セラミドの合成を阻害する薬剤、セラミドの活性をブロックする薬剤又はセラミドを分解する薬剤と共に合同投与できる。

【 0 1 7 4 】

一実施形態では、粘膜炎の治療方法は、式 A の環式化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを化学療法剤と共に投与することを含むことができる。式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せと共に合同投与できる化学療法剤としては、アミノグルテチミド、  
10  
アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、b c g、ピカルタミド、プレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、  
20  
ダウノルビシン、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキシソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、  
30  
ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、  
パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、スラミン、タモキシフェン、  
テモゾロマイド、テニボシド、テストステロン、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、  
ビンデシン及びビノレルビンが挙げられる。

【 0 1 7 5 】

癌の治療のために多くの併用療法が開発されてきている。所定の実施形態では、式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せは、併用療法と共に合同投与できる。式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを合同投与できる併用療法の例を表 2 にまとめている。

【 0 1 7 6 】

10

20

30

40

【表 2 - 1】

表2: 癌の治療のための代表的な併用療法

名称	治療剤
ABV	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
ABVD	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
AC(胸部)	ドキソルビシン、シクロホスファミド
AC(肉腫)	ドキソルビシン、シスプラチン
AC(神経芽細胞腫)	シクロホスファミド、ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
ACe	シクロホスファミド、ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン、ダカルバジン
AP	ドキソルビシン、シスプラチン
ARAC-DNR	シタラビン、ダウノルビシン
B-CAVe	ブレオマイシン、ロムスチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン
BCVPP	カルムスチン、シクロホスファミド、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、フィルグラスチム
BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
BIP	ブレオマイシン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
BOMP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
CA	シタラビン、アスパラギナーゼ
CABO	シスプラチン、メトトレキセート、ブレオマイシン、ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド、ドキソルビシン、フルオルウラシル
CAL-G	シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、アスパラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキセート、プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CaT	カルボプラチン、パクリタキセル
CAV	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン
CAVE ADD	CAV及びエトポシド
CA-VP16	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
CC	シクロホスファミド、カルボプラチン
CDDP/VP-16	シスプラチン、エトポシド
CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオルウラシル
CEPP(B)	シクロホスファミド、エトポシド、プレドニゾン、ブレオマイシンあり又はなし
CEV	シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン
CF	シスプラチン、フルオロウラシル又はカルボプラチンフルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミド又はシクロホスファミド、アルトレタミン、ドキソルビシン、シスプラチン
ChIVPP	クロラムブシル、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン

【表 2 - 2】

CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン	
CHOP-BLEO	ブレオマイシンをCHOPに添加	
CISCA	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン	
CLD-BOMP	ブレオマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン	
CMF	メトトレキセート、フルオロウラシル、シクロホスファミド	
CMFP	シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオルウラシル、プレドニゾン	10
CMFVP	シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオルウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン	
CMV	シスプラチン、メトトレキセート、ビンブラスチン	
CNF	シクロホスファミド、ミトキサントロン、フルオルウラシル	
CNOP	シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COB	シスプラチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン	
CODE	シスプラチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、エトポシド	
COMLA	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキセート、ロイコボリン、シタラビン	20
COMP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキセート、プレドニゾン	
Cooper Regimen	シクロホスファミド、メトトレキセート、フルオルウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン	
COPE	シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、エトポシド	
COPP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
CP(慢性リンパ性白血病)	クロラムブシル、プレドニゾン	30
CP(卵巣癌)	シクロホスファミド、シスプラチン	
CT	シスプラチン、パクリタキセル	
CVD	シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン	
CVI	カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、メスナ	
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン	
CVPP	ロムスチン、プロカルバジン、プレドニゾン	
CYVADIC	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ダカルバジン	
DA	ダウノルビシン、シタラビン	
DAT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン	
DAV	ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド	40
DCT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン	
DHAP	シスプラチン、シタラビン、デキサメタゾン	
DI	ドキソルビシン、イホスファミド	



【表 2 - 3】

DTIC／タモキシフェン	ダカルバジン、タモキシフェン
DVP	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
EAP	エトポシド、ドキソルビシン、シスプラチン
EC	エトポシド、カルボプラチン
EFP	エトポシド、フルオロウラシル、シスプラチン
ELF	エトポシド、ロイコボリン、フルオロウラシル
EMA 86	ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン
EP	エトポシド、シスプラチン
EVA	エトポシド、ビンブラスチン
FAC	フルオロウラシル、ドキソルビシン、シクロホスファミド
FAM	フルオロウラシル、ドキソルビシン、マイトマイシン
FAMTX	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキソルビシン
FAP	フルオロウラシル、ドキソルビシン、シスプラチン
F-CL	フルオロウラシル、ロイコボリン
FEC	フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシン
FED	フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン
FL	フルタミド、ロイプロリド
FZ	フルタミド、ゴセレリンアセテート移植
HDMTX	メトトレキサート、ロイコボリン
Hexa-CAF	アルトレタミン、シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル
ICE-T	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、パクリタキセル、メスナ
IDMTX／6-MP	メトトレキサート、メルカプトプリン、ロイコボリン
IE	イホスファミド、エトポシド、メスナ
IfoVP	イホスファミド、エトポシド、メスナ
IPA	イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシン
M-2	ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、プレドニゾン、メルファラン
MAC-III	メトトレキサート、ロイコボリン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
MACC	メトトレキサート、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ロムスチン
MACOP-B	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、プレドニゾン
MAID	メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン
m-BACOD	ブレオマイシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、メトトレキサート、ロイコボリン
MBC	メトトレキサート、ブレオマイシン、シスプラチン

10

20

30

40

【表 2 - 4】

MC	ミトキサントロン、シタラビン
MF	メトトレキセート、フルオロウラシル、ロイコボリン
MICE	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、メスナ
MINE	メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド
mini-BEAM	カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン
MOBP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
MOP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン
MOPP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
MOPP/ABV	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
MP(多発性骨髄腫)	メルファラン、プレドニゾン
MP(前立腺癌)	ミトキサントロン、プレドニゾン
MTX/6-MO	メトトレキセート、メルカプトプリン
MTX/6-MP/VP	メトトレキセート、メルカプトプリン、ビンクリスチン、プレドニゾン
MTX-CDDPAdr	メトトレキセート、ロイコボリン、シスプラチン、ドキシソルビシン
MV(胸部癌)	マイトマイシン、ビンブラスチン
MV(急性骨髄性白血病)	ミトキサントロン、エトポシド
M-VAC メトトレキセート	ビンブラスチン、ドキシソルビシン、シスプラチン
MVP マイトマイシン	ビンブラスチン、シスプラチン
MVPP	メクロレタミン、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
NFL	ミトキサントロン、フルオロウラシル、ロイコボリン
NOVP	ミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン
OPA	ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキシソルビシン
OPPA	プロカルバジンをOPAに添加
PAC	シスプラチン、ドキシソルビシン
PAC-I	シスプラチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド
PA-CI	シスプラチン、ドキシソルビシン
PC	パクリタキセル、カルボプラチン又はパクリタキセル、シスプラチン
PCV	ロムスチン、プロカルバジン、ビンクリスチン
PE	パクリタキセル、エストラムスチン
PFL	シスプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン
POC	プレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン
ProMACE	プレドニゾン、メトトレキセート、ロイコボリン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、メトトレキセート、ロイコボリン、コトリモキサゾール
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、メトトレキセート、ロイコボリン
Pt/VM	シスプラチン、テニポシド
PVA	プレドニゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ
PVB	シスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシン
PVDA	プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、アスパラギナーゼ

10

20

30

40

【表 2 - 5】

SMF	ストレプトゾシン、マイトマイシン、フルオロウラシル
TAD	メクロレタミン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン
TCF	パクリタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル
TIP	パクリタキセル、イホスファミド、メスナ、シスプラチン
TTT	メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾン
Topo/CTX	シクロホスファミド、トポテカン、メスナ
VAB-6	シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、ブレオマイシン
VAC	ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
VACAdr	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン
VAD	ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン
VATH	ビンブラスチン、ドキソルビシン、チオテパ、フルオキシメステロン
VBAP	ビンクリスチン、カルムスチン、ドキソルビシン、プレドニゾン
VBCMP	ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VC	ビノレルビン、シスプラチン
VCAP	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン
VD	ビノレルビン、ドキソルビシン
VelP	ビンブラスチン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VIP	エトポシド、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VM	マイトマイシン、ビンブラスチン
VMCP	ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VP	エトポシド、シスプラチン
V-TAD	エトポシド、チオグアニン、ダウノルビシン、シタラビン
5+2	シタラビン、ダウノルビシン、ミトキサントロン
7+3	シタラビンとダウノルビシン又はイダルビシン又はミトキサントロン
「8 in 1」	メチルプレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、シスプラチン、シタラビン、ダカルバジン

10

20

30

## 【0181】

所定の実施形態では、本発明は、(a)式Aの化合物、式1～46のいずれか一つの化合物、リポキシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せの1種以上の単一剤形；(b)上記のような化学療法剤の1種以上の単一剤形；及び(c)式Aの化合物、式1～46のいずれか一つの化合物、リポキシン化合物若しくはオキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せ並びに化学療法剤の投与に関する取扱説明書を備えるキットを提供する。

40

## 【0182】

所定の実施形態では、式Aの化合物、式1～46のいずれか一つの化合物、リポキシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せは、癌治療の非化学的方法の実施と共に投与できる。所定の実施形態では、式Aの化合物、式1～46のいずれか一つの化合物、リポキシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せは、放射線治療の実施と共に投与できる。所定の実施形態では、式Aの化

50

合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物、オキシリピン化合物又はアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せは、外科手術、温熱切除、焦点超音波治療又は凍結療法の実施と共に投与できる。

【 0 1 8 3 】

所定の実施形態では、式 A の様々な化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物は、互いに合同投与することができ、また、このような組合せは、上記のように他の治療の実施と共に投与できる。所定の実施形態では、式 A の様々な化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物は、アスピリンと - 3 脂肪酸との組合せと合同投与することができ、また、このような組合せは、上記他の治療剤と合同投与することができる。

10

【 0 1 8 4 】

アスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与する実施形態では、アスピリンと - 3 脂肪酸は、両方の成分を含む単一の処方物として又は別個の処方物として同時に投与したり、何回かに分けて投与したりすることができるが、ただし、Serhan, 外, 2002, J. Exp. Med., 196: 1025-1037 に記載されるように、この治療を行っている間の少なくとも所定期間に、アスピリンと - 3 脂肪酸の両方が同時に、当該 - 3 脂肪酸を代謝させることがレベルで患者に存在することを条件とする。このような実施形態では、当該 - 3 脂肪酸は、部分的に精製された天然抽出物、例えば魚油の形態で与えられるのに対し、他の実施形態では、当該 - 3 脂肪酸は、1 種以上の - 3 脂肪酸、例えば C 18 : 3、C 20 : 5 又は C 22 : 6 脂肪酸、特にエイコサペンタエン酸又はドコサヘキサエン酸の実質的に純粋な製剤として与えることができる。1 種以上の - 3 脂肪酸の実質的に純粋な製剤とは、脂肪酸成分が 1 種以上の - 3 脂肪酸、例えば 1 種以上の特定の - 3 脂肪酸を少なくとも 90 %、少なくとも 95 % 又は少なくとも 98 % である組成物を意味する。非脂肪酸成分、例えば賦形剤又は処方中に添加される他の材料は、脂肪酸成分が所望の純度レベルを満たすかどうかを決定するにあたっては考慮されない。

20

【 0 1 8 5 】

所定の実施形態では、ここで議論した様々な実施形態のいずれかにおいて粘膜炎を治療又は予防するために、アスピリン以外の COX - 2 阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、NS - 398 又はパレコキシブを - 3 脂肪酸と併用できる。様々な COX - 2 阻害剤と - 3 脂肪酸との組合せにより、様々なサブセット又は割合の活性な - 3 代謝物質を生成させることができる。

30

【 0 1 8 6 】

本発明は、本発明の組成物又は方法において式 A の化合物、式 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物、リボキシン化合物又はオキシリピン化合物の製薬上許容できる塩を使用することを包含する。所定の実施形態では、本発明の意図する塩としては、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩又はテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられる。所定の実施形態では、本発明の意図する塩としては、Na、Ca、K、Mg、Zn その他の金属塩が挙げられる。

40

【 0 1 8 7 】

また、製薬上許容できる酸付加塩は、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどと共に、様々な溶媒和物として存在することもできる。また、このような溶媒和物の混合物も製造できる。このような溶媒和源は、製剤化若しくは結晶化の溶媒に固有の結晶化溶媒又はこのような溶媒に付随するものであることができる。

【 0 1 8 8 】

また、浸潤剤、乳化剤及び潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び香料、防腐剤及び酸化防止剤も組成物に存在することもできる。

【 0 1 8 9 】

50

製薬上許容できる酸化防止剤の例としては、(1)水溶性酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；(2)油溶性酸化防止剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなど；及び(3)金属キレート化剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビット、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

【実施例】

【0190】

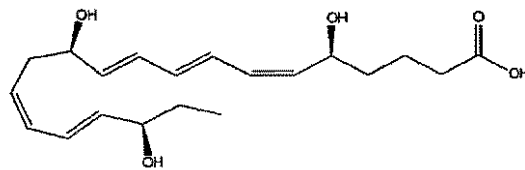
実施例

例1．急性放射線照射により生じたハムスターの口腔粘膜炎の治療における化合物Xの有効性の研究

研究目的：

この研究の目的は、腹腔内注射によって投与された化合物X：

【化79】



が、急性放射線照射によって生じたハムスターの口腔粘膜炎の頻度、発病度及び期間に及ぼす効果を評価することであった。

【0191】

【表3-1】

材料及び方法：

種／株：	ゴールデンシリアンハムスター／LVG
生理状態：	正常
研究開始時の年齢／体重範囲：	約90gの体重を有する生後5～6週の
動物供給者：	チャールス・リバー・ラボラトリーズ
数／動物の性別：	32匹の雄
無作為化：	動物をそれぞれの治療前又は照射前に8匹(8)の動物の4つ(4)の治療群に無作為に予め分類した。

【0192】

【表3-2】

被験物質の投与：

投与経路及び投与方法：	腹腔内注射
投薬の頻度及び期間：	毎日1回及び1群は毎日2回
投薬量：	0.5、5及び50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のQD並びに5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のBID
投与容量：	5ml/kg(～0.45ml/ハムスター)

## 【0193】

実験計画：

32匹(32)のシリアンゴールデンハムスターに、左頬の頬袋に向けて40Gyの急性放射線照射を与えた。これは、当該動物に麻酔をかけ、そして左頬袋をめくり返すと同時に、当該動物の他の部位を鉛遮へい体で保護することにより行った。試験材料を表3に詳述するように腹腔内に毎日1回又は2回与えた。投薬を照射の1日前(-1日)に開始し、そして照射日(0日、すなわち照射前30分)を含めて、15日まで続行し、粘膜炎を6日目から28日目まで隔日で臨床的に評価した。

## 【0194】

【表4】

10

表3. 研究計画

群番号	動物の数	治療	治療スケジュール*	容量(mL)
1	8匹の雄	ビヒクル対照	毎日 -1日~15日	5ml/kg
2	8匹の雄	化合物X 0.5 $\mu$ g/kg	毎日 -1日~15日	5ml/kg
3	8匹の雄	化合物X 5 $\mu$ g/kg	毎日 -1日~15日	5ml/kg
4	8匹の雄	化合物X 50 $\mu$ g/kg	毎日 -1日~15日	5ml/kg
5	8匹の雄	化合物X 5 $\mu$ g/kg	BID -1日~15日	5ml/kg

20

## 【0195】

粘膜炎誘導：

粘膜炎を、0日目に全ての動物に投与される放射線の単一線量(40Gy/放射線量)を使用して誘導した。放射線を160キロボルト電位(18.75-ma)源により21cmの焦点距離で発生させ、3.0mmのAlろ過システムで強化した。照射は、1.32Gy/分の速度で左側頬袋の粘膜を目標とした。照射前に、ケタミン(160mg/kg)及びキシラジン(8mg/kg)の腹腔内注射により動物に麻酔をかけた。左側の頬袋を外側にめくり、固定し、そして鉛遮へい体を使用して隔離した。

30

## 【0196】

粘膜炎の採点：

6日目から開始し、その後1日おきに(8、10、12、14、16、18、20、22、24、26及び28日)続行して、それぞれの動物を写真撮影し、そして粘膜炎の採点のために評価した。測定したパラメーターには、粘膜炎の評点、体重変化及び生存が含まれた。粘膜炎の評価のために、吸入麻酔薬で動物に麻酔をかけ、そして左頬を外側にめくった。粘膜炎を、有効な写真スケールと比較することによって、0(正常)から5(重度の潰瘍化)までの範囲(臨床的評点)にわたり採点した。記述用語では、このスケールを次のとおりに定義した：

40

評点： 説明：

- 0 頬袋が完全に健康。紅斑又は血管拡張なし。
- 1 軽度から重度の紅斑及び血管拡張。粘膜のびらんなし。
- 2 重度の紅斑及び血管拡張。粘膜表面のびらんが露出部分に残る。粘膜の斑点の減少。
- 3 1カ所以上に白色に近い潰瘍が形成。潰瘍は偽膜のため黄色/灰色を呈する場合が

50

ある。潰瘍の累積的サイズは頬の約 1 / 4 に等しいはずである。重度の紅斑及び血管拡張。

4 潰瘍の累積的サイズは頬の約 1 / 2 に等しいはずである。柔軟さの欠如。重度の紅斑及び血管拡張。

5 事実上頬の全てが潰瘍化する。柔軟さの欠如（頬は口腔から部分的にしか引き出せない）。

#### 【0197】

1 ~ 2 の評点は、当該疾患の軽度な時期を表すものとみなしたのに対し、3 ~ 5 の評点は、中程度から重度の粘膜炎を示すものとみなした。この予備臨床採点に続き、標準化された技術を使用してそれぞれの動物の粘膜の写真を撮影した。この実験の終了時に、フィルムを現像し、盲検化された採点のために、その写真にランダムに番号を付けた。その後、訓練を受けた 2 名の独立の観察者が上記のスケールを使用して盲検的に上記写真を採点した。それぞれの写真について、実際の盲検化採点は、評価者の評点の平均に基づくものであった。この盲検化写真評価からの評点のみを統計的に分析し、最終研究報告において報告した。

#### 【0198】

粘膜炎の評価：

上記盲検化した写真を用いて、粘膜炎のグレートとを、6 日目から初めて、その後 1 日おきに 28 日目まで採点を行った。ビヒクルの対照と比較した、それぞれの薬剤治療が粘膜炎に及ぶ効果を次のパラメーターに従って評価した。

#### 【0199】

重度（評点 3）を有する各群における各評価日のハムスターの差

それぞれの日に動物を採点し（評価日）、各薬剤治療群において盲式粘膜炎評点が 3 の動物の数をビヒクル対照群と比較した。差を毎日分析すると共に、累積ベースでも分析した。薬剤治療群においてこの評点のハムスターの数がコントロールに対して統計的に有意に少ない（カイ二乗分析により決定される）ときに治療が成功したものとみなした。

#### 【0200】

日々の粘膜炎評点における差の順位和

各評価日について、ビヒクル対照群の評点と治療群の評点とを、ノンパラメトリック順位和分析を使用して比較した。6 日目から 28 日目まで 2 日以上治療群の評点が統計的に有意に低下したときに、治療が成功したものとみなした。

#### 【0201】

試験薬剤が粘膜炎の消炎に及ぼす影響を評価するために、試験薬剤と対照との間で治療期間を比較した。消炎とは、潰瘍性病巣（評点 < 3）が存在しないことと定義した。

#### 【0202】

体重：

研究期間中毎日各動物の体重を量り、そしてその生存を記録して、粘膜炎の度合いについての指標として治療群中における動物の体重の見込まれる差及び / 又は治療により生じるおそれがある毒性を評価した。

#### 【0203】

データ分析及び報告：

治療群間の統計的差異をスチューデント t 検定、マンホイットニー U 検定及びカイ二乗検定を 0.05 の臨界値で使用して決定した。まず第一に麻酔薬の投与の結果として 10 % までの動物が死亡する可能性があることが予想された。しかしながら、28 日目に生存していることが予想される動物の数（治療群当たり 6 匹）は、統計的評価に許容できるものであるとみなした。

#### 【0204】

図 1 は、化合物 X の投与後に、対照に対して評点が 3 以上の日のカイ二乗分析を示している。このデータは、特に、5  $\mu$ g / kg 及び 50  $\mu$ g / kg 投与量の群については 3 以上の臨床評点の日が対照と比較して減少することを示している。5  $\mu$ g / kg 及び 50  $\mu$

10

20

30

40

50

g / k g 投与量の群は、対照と比較して、それぞれ 4 0 % 及び 3 0 % の減少を示した。

【 0 2 0 5 】

#### 引用による援用

本明細書において言及した全ての特許出願及び特許は、それぞれ個々の出願又は特許を具体的かつ個別的に示して引用により援用したかのように、それら全体が参照によって援用されるものとする。矛盾がある場合は、本明細書におけるあらゆる定義を含め、本願が優先する。

【 0 2 0 6 】

#### 均等

本願の特定の実施形態を議論してきたが、本願明細書は例示であって限定ではない。当業者であれば、本願明細書及び特許請求の範囲の検討から本発明の多くの変形例が明らかになるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲及び本願明細書を基準にして、それぞれ、それらの均等の全範囲及びそれらの変形例と共に決定すべきである。

10

【 図 1 】

Figure 1

Group	Days >=3	Days <3	Total Days	% Days >=3	Chi Sq v control	P Value
Control	82	110	192	42.7	-	-
Y 0.5 ug/kg Days -1 to 15	82	110	192	42.7	0.0190	0.918
X 5 ug/kg Days -1 to 15	45	147	192	23.4	15.2480	<0.001
Z 50 ug/kg Days -1 to 15	64	138	192	28.1	6.9000	0.004



## 【手続補正書】

【提出日】平成21年5月8日(2009.5.8)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜炎の発症を抑制する方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物を、前記化学療法又は放射線治療と共同して投与する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

患者における粘膜炎を治療する方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4】

粘膜炎のリスクの増大と関連のある治療法を受ける患者の生存率を向上させる方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 5】

前記式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物を前記治療法と共同して投与する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜組織の潰瘍化又は壊死を治療する方法であって、該患者に式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物を投与することを含む、前記方法。

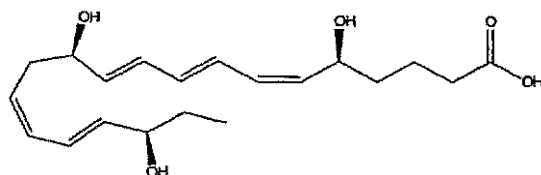
【請求項 7】

式 A の化合物、式 1 ~ 46 のいずれか一つの化合物、リボキシシン化合物又はオキシリピン化合物が式 1 ~ 46 又は 50 ~ 115 のいずれか一つの化合物から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記化合物が化合物 X :

【化 1】



又はその製薬上許容できる塩である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜炎の発症を抑制する方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与する、前記方法。

## 【請求項 10】

前記アスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを前記化学療法又は放射線治療と共同して投与する、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

患者における粘膜炎を治療する方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与する、前記方法。

## 【請求項 12】

粘膜炎のリスクの増大と関連のある治療法を受ける患者の生存率を向上させる方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与する、前記方法。

## 【請求項 13】

前記アスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを前記治療法と共同して投与する、請求項 12 に記載方法。

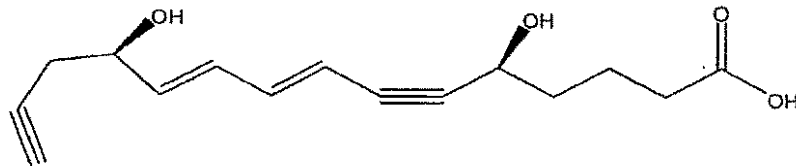
## 【請求項 14】

化学療法又は放射線治療を受ける患者における粘膜組織の潰瘍化又は壊死を治療する方法であって、該患者にアスピリンと - 3 脂肪酸との組合せを投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 15】

次式 45 :

## 【化 2】



の化合物又は製薬上許容できるその塩。

## 【請求項 16】

請求項 15 に記載の化合物又は製薬上許容できるその塩と、製薬上許容できるキャリアーとを含む医薬組成物。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/016338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/202	A61K31/232	A61P29/00 A61P1/04 A61P43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 01/60778 A (BRIGHAM &amp; WOMENS HOSPITAL [US]) 23 August 2001 (2001-08-23) the whole document page 3, last paragraph - page 4, paragraph 1 page 5, line 2 - page 7, line 12 page 11, line 15 - page 12, line 4 page 12, line 19 - page 13, line 2 page 13, line 18 - page 15, line 2 page 17, line 30 - page 22, line 10 page 22, line 18 - page 23, line 21 claims 11-19</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	11-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  5 November 2007		Date of mailing of the international search report  13/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Economou, Dimitrios

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/016338

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/055538 A1 (SERHAN CHARLES N [US] ET AL) 9 May 2002 (2002-05-09) the whole document paragraphs [0008] - [0011] paragraphs [0053] - [0075] paragraph [0014] paragraphs [0083] - [0096] paragraphs [0098] - [0102] paragraph [0102] claims 11-39	11-14
X	WO 2004/014835 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; SERHAN CHARLES N [US]) 19 February 2004 (2004-02-19) cited in the application page 27, line 11 - line 15 page 28, last paragraph figure 13	11-14
X	WO 2006/055965 A (MARTEK BIOSCIENCES CORP [US]; ARTERBURN LINDA MARY [US]; BARCLAY WILLI) 26 May 2006 (2006-05-26) cited in the application the whole document page 4, last paragraph - page 5, paragraph 1 page 5, line 24 - line 28 page 6, line 24 - line 27 page 50, last paragraph figure 13 claims 15,62	11-14
X	US 2005/261255 A1 (SERHAN CHARLES N [US] ET AL) 24 November 2005 (2005-11-24) cited in the application the whole document paragraphs [0067], [0071] claims 9,21	11-14
X	US 2004/044050 A1 (GOODMAN DANIEL W [US] ET AL) 4 March 2004 (2004-03-04) the whole document claims 1-12 claim 7 paragraphs [0107] - [0113] paragraph [0109]	11-14
X	US 2003/191184 A1 (SERHAN CHARLES N [US] ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application the whole document paragraphs [0008], [0023], [0028] - [0050]; claims 1-41	11-14
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/016338

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/105776 A (RESOLVYX PHARMACEUTICALS [US]; GOODMAN DANIEL W [US]; HANLEY MICHAEL R) 24 December 2003 (2003-12-24) the whole document page 31, line 1 - page 32, line 6 page 32, line 6 claims 1-12	11-14
X	US 2005/113443 A1 (KARP CHRISTOPHER L [US] ET AL) 26 May 2005 (2005-05-26) the whole document paragraphs [0005], [0009], [0020] - [0053]	11-14
P, X	WO 2006/078457 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; SERHAN CHARLES N [US]; ARITA MAKATO [U]) 27 July 2006 (2006-07-27) the whole document page 40, last paragraph - page 42, paragraph 3 page 42, line 14 - line 15	1-14
A	ARITA M ET AL: "Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC, US, vol. 102, no. 21, 24 May 2005 (2005-05-24), pages 7671-7676, XP002383406 ISSN: 0027-8424	1-10
X	the whole document abstract	11-14
A	SERHAN C N ET AL: "Novel Functional Sets of Lipid-derived Mediators with Antiinflammatory Actions Generated from Omega-3 Fatty Acids via Cyclooxygenase 2-Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Transcellular Processing" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, TOKYO, JP, vol. 192, no. 8, 16 October 2000 (2000-10-16), pages 1197-1204, XP002267884 ISSN: 0022-1007	1-10
X	the whole document abstract	11-14
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/016338

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	<p>TJONAHEN ET AL: "Resolvin E2: Identification and Anti-Inflammatory Actions: Pivotal Role of Human 5-Lipoxygenase in Resolvin E Series Biosynthesis" CHEMISTRY AND BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 13, no. 11, 17 November 2006 (2006-11-17), pages 1193-1202, XP005772234 ISSN: 1074-5521 the whole document abstract</p> <p>-----</p>	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/016338

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160778	A	23-08-2001	AT 344226 T AU 3846801 A CA 2400462 A1 CN 1469858 A CN 1680259 A DE 60124256 T2 EP 1296923 A2 JP 2003525880 T MX PA02007915 A	15-11-2006 27-08-2001 23-08-2001 21-01-2004 12-10-2005 31-05-2007 02-04-2003 02-09-2003 20-06-2005
US 2002055538	A1	09-05-2002	US 2004059144 A1	25-03-2004
WO 2004014835	A	19-02-2004	AU 2003258194 A1 CA 2495260 A1 EP 1537067 A2 JP 2005535712 T US 2004116408 A1	25-02-2004 19-02-2004 08-06-2005 24-11-2005 17-06-2004
WO 2006055965	A	26-05-2006	AU 2005306320 A1 CA 2588166 A1 EP 1824809 A2	26-05-2006 26-05-2006 29-08-2007
US 2005261255	A1	24-11-2005	NONE	
US 2004044050	A1	04-03-2004	NONE	
US 2003191184	A1	09-10-2003	AU 2002365167 A1 WO 03053423 A2 US 2006128804 A1	09-07-2003 03-07-2003 15-06-2006
WO 03105776	A	24-12-2003	AU 2003238240 A1 EP 1537069 A2 JP 2005529945 T	31-12-2003 08-06-2005 06-10-2005
US 2005113443	A1	26-05-2005	NONE	
WO 2006078457	A	27-07-2006	AU 2006206801 A1 CA 2594310 A1 EP 1833475 A2 US 2006293288 A1	27-07-2006 27-07-2006 19-09-2007 28-12-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 K 31/202 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/202	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>C 0 7 C 59/42 (2006.01)</b>	C 0 7 C 59/42	

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

(72)発明者 シー・エリック・シュワルツ

アメリカ合衆国 0 1 8 8 0 マサチューセッツ州ウェイクフィールド、バグリー・レイン 4

(72)発明者 ペール・グヨルストラップ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ブルックリン・ストリート 1 5 5

F ターム(参考) 4C084 AA17 NA06 NA14 ZA68 ZA89 ZC75  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 DA17 MA01 MA04 NA06 NA14 ZA68  
 ZA89 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 AA03 DA04 DA05 DA07 MA01 MA04 MA76 NA05  
 NA14 ZA68 ZA89  
 4H006 AA01 AA03 AB20 AB22 BN10 BS10