

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年3月4日(2021.3.4)

【公表番号】特表2020-509997(P2020-509997A)

【公表日】令和2年4月2日(2020.4.2)

【年通号数】公開・登録公報2020-013

【出願番号】特願2019-539888(P2019-539888)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 H 19/16 (2006.01)
 C 0 7 H 19/23 (2006.01)
 C 0 7 H 19/207 (2006.01)
 C 0 7 H 19/213 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7076 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7056 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7064 (2006.01)
 A 6 1 K 31/706 (2006.01)
 A 6 1 K 31/52 (2006.01)
 A 6 1 K 31/522 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4045 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5517 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 H 19/16 C S P
 C 0 7 H 19/23
 C 0 7 H 19/207
 C 0 7 H 19/213
 A 6 1 K 31/7076
 A 6 1 K 31/7056
 A 6 1 K 31/7064
 A 6 1 K 31/706
 A 6 1 K 31/52
 A 6 1 K 31/522
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5517
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】令和3年1月20日(2021.1.20)

【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

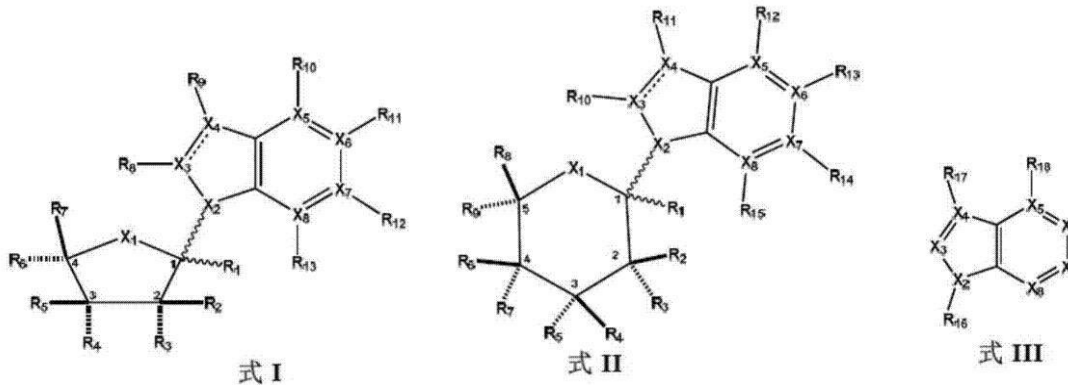
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式 I、II 又は III の化合物。

【化1】



式中、 $R_1 \sim R_{18}$ は互いに独立して、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子を含有する非置換又は置換の直鎖又は分岐鎖炭化水素残留物、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アリル、アリルオキシ、アリルチオ、ヘテロ環、ヘテロ環アミノ、ハロゲン、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノオキシド、アルキルヒドロキシルアミノ、アジ化物、硝酸、シアノ及びイソシアノ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリルカルボニル、ヘテロ環カルボニル、アルキルビニル、アリル、カルボキシ、アルキルチオ、アミド、エステル、ホスホン酸エステル、シクロアルキルホスホン酸エステル、シクロアルキルホスホンアミド、スルホン酸エステル、シクロアルキルスルホン酸エステル又はヘテロ環スルホン酸エステルであり、但しアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオはそれぞれ C 1 ~ C 8 アルキル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、C 2 ~ C 8 アルキレン、ハロアルキル (C 1 ~ C 8)、シクロアルキル (C 1 ~ C 8)、アルコキシ (C 1 ~ C 8) 及びアルキルチオ (C 1 ~ C 8) であり、

好ましくは、 $R_1 - R_{13}$ はアリルメチル、アリルエチル、アリルプロピル、アリルブチル、ヘテロアリルメチル、ヘテロアリルエチル、ヘテロアリルプロピル、ヘテロアリルブチルであってもよく、特に $R_1 - R_{13}$ はフェニル、フェニルメチル、1 - メチル - 2 - フェニルエチル、1 - フェニルプロピル、2 - フェニルプロピル、3 - フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル又は 1 - ベンジル - 1 - メチルエチルであってもよく、

より好ましくは、 $R_1 \sim R_{13}$ はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、フルオロエトキシ、クロロエトキシ、プロモエトキシ、アミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロピルオキシ、又は他のヘテロ原子であってもよく、例えば O、S、P、Si 及び Se であり、

最も好ましくは、 $R_1 - R_{13}$ は -OR、-OC(O)R、-NR₂、-SR、-R、-CN、-NO₂、-CO₂R、-CONR₂、-C(O)R、-

$OC(O)NR$ 、 R 、 $-NR$ 、 $C(O)R$ 、 $-NR$ 、 CO_2R 、 $-NR$ 、 $-C(O)NR$ 、 R 、 $-NR$ 、 $-SO_2NR$ 、 R 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NRC(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR)_2$ 、 $-OP(O)(OR)(OR)$ 、 $-OP(O)R(OR)$ 、 $-OP(O)RR$ 、 $-OP(OH)_2$ 、 $-OP(OR)_2$ 、 $-OP(OR)(OR)$ 、 $-OPR$ 、 R 、 $-OPR(OR)$ 、 $-OS(O)R$ 、 $-OS(O)(OR)$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-OSO_2(OR)$ 、 $-OSO_2NR$ 、 R 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2(OR)$ 、 $-SO_2NR$ 、 R 、 $-NR$ 、 SO_2R 、 $-OSi(R)_3$ 、 $-OSi(OR)_3$ 、 $-Si(OR)_3$ 、 $-Si(OR)(OR)(OR)$ 、 $-OSi(OR)(OR)(OR)$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、ペルフルオロ(C1~C4)アルコキシ-又はペルフルオロ(C1~C4)アルキル-であってもよく、数量範囲が0から芳香環系上の空いている原子価総数までであり；但しR、R及びRは独立して水素、(C1~C8)アルキル及びヘテロアルキル、非置換のアリル及びヘテロアリル、(非置換のアリル)-(C1~C4)アルキル及び(非置換のアリル)オキシ-(C1~C4)アルキルからなる群から選ばれ、且つ

$X_1 \sim X_8$ は互いに独立して酸素(O)、硫黄(S)、セレン(-Se-)のヘテロ原子、飽和又は不飽和の、置換又は非置換の窒素(=N-、-NH-、-NR₁₋₄-)、及び原子価数量範囲が0から炭素環-又はヘテロ環-環系上で指示される原子の空いている原子価総数までの炭化水素残留物からなる群から選択され、

好ましくは、 R_1 は-又は-水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アリル、アリルオキシ、アリルチオ、ヘテロ環、ヘテロ環アミノ、エポキシド、アルキルエポキシド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノであり、但しアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオはそれぞれC1~C8アルキル、C2~C8アルケニル、C2~C8アルキニル、C2~C8アルキレン、ハロアルキル(C1~C8)、シクロアルキル(C1~C8)、アルコキシ(C1~C8)及びアルキルチオ(C1~C8)であり；

好ましくは、 $R_2 \sim R_{1-8}$ は独立して水素、酸素(=O)、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アリル、アリルオキシ、アリルチオ、ヘテロ環、ヘテロ環アミノ、エポキシド、アルキルエポキシド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノであり、但しアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオはそれぞれC1~C8アルキル、C2~C8アルケニル、C2~C8アルキニル、C2~C8アルキレン、ハロアルキル(C1~C8)、シクロアルキル(C1~C8)、アルコキシ(C1~C8)及びアルキルチオ(C1~C8)であり；

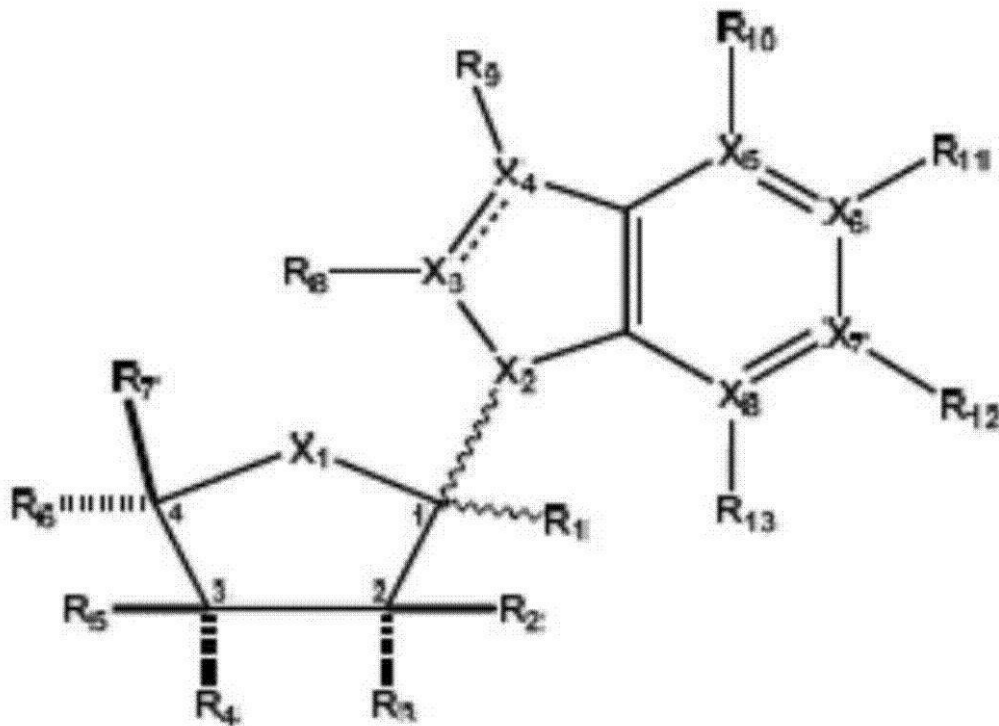
好ましくは、 $X_1 \sim X_8$ は互いに独立して酸素(O)、硫黄(S)、セレン(-Se-)のヘテロ原子、飽和又は不飽和の、置換又は非置換の窒素(=N-、-NH-、-NR₁₋₄-)、及び原子価数量範囲が0から炭素環-又はヘテロ環-環系上で指示される原子の空いている原子価総数までの炭化水素残留物からなる群から選択され、

好ましくは、 $X_1 \sim X_8$ は独立して-O-、-S-、=N-、-NH-、-CH₂-、=CH-、-CHR-、=CR-、-CRR-又は-CR-である。

【請求項2】

前記化合物は以下の式Iの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【化2】



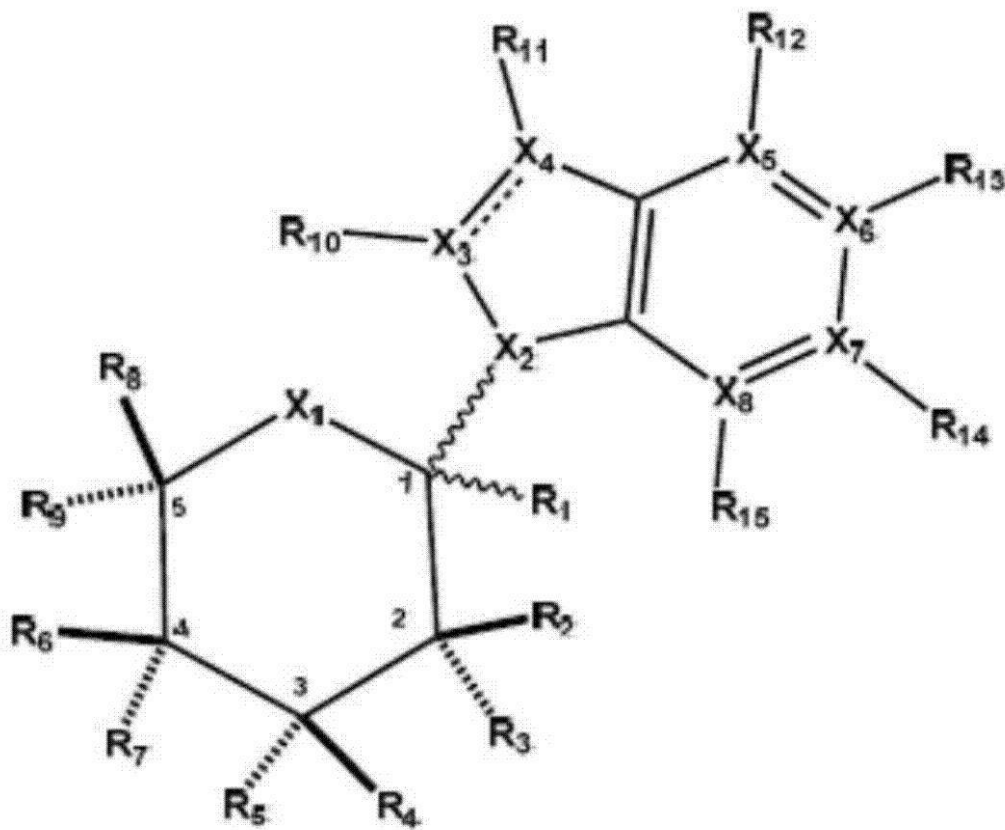
式 I

式中、 R_1 は H であり； R_2 及び R_3 は独立して H、OH、オキシビオチン、OAc、OTBS、F、Cl、Br、I、又は = O であり、又は R_2 及び R_3 は独立して存在せず； R_4 及び R_5 は独立して H、OH、F、Cl、Br、I、= O、オキシビオチン又は N_3 であり；又は R_2 / R_3 及び R_4 / R_5 はこれらが接続している炭素と一緒にエポキシエタンを形成し； R_6 及び R_7 は独立して H、 CH_2-OH 、 CH_2-N_3 、 CH_2 -オキシビオチン、 CH_2-AcO 、 CH_2-OTBS 、 CO_2Me 、三リン酸化されたメチレン、1、2-ビスヒドロキシエタン、テトラブチルアンモニウムモノホスフェート、1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル、又はジアザシメンであり； R_8 は H、= S、= O、 $NH-CH_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-O-CH_3$ 、又は重水素であり； R_9 は存在せず、又は R_9 は H、 CH_3 、F、Cl、Br 又は I であり； R_{10} は H、 $-CH_3$ 、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 $NH-CH_3$ 、 $NH-NH_2$ 、= O、 $NHBn$ 、ビオチンアミド、*m*-ヒドロキシアニリン、アミノシクロプロパン、アミノシクロブタン、アミノシクロペンタン、アミノシクロヘキサン、OMe 又はオクタミドであり； R_{11} は存在せず、又は R_{11} は H、F、Cl、Br、又は I であり； R_{12} は存在せず、又は R_{12} は H、 NH_2 、F、Cl、Br、I、OMe、4-ホルムアミド置換されたピラゾールであり； R_{13} は存在せず又は R_{13} は H、 $O-CH_3$ 又は OMe であり；

X_1 は O、N 又は C であり； X_2 は N 又は C であり； X_3 は C であり； X_4 は C 又は N であり； X_5 は C 又は N であり； X_6 は C 又は N であり； X_7 は C 又は N であり；及び X_8 は C 又は N である、又は

前記化合物は以下の式 I I の化合物であり、

【化 3】

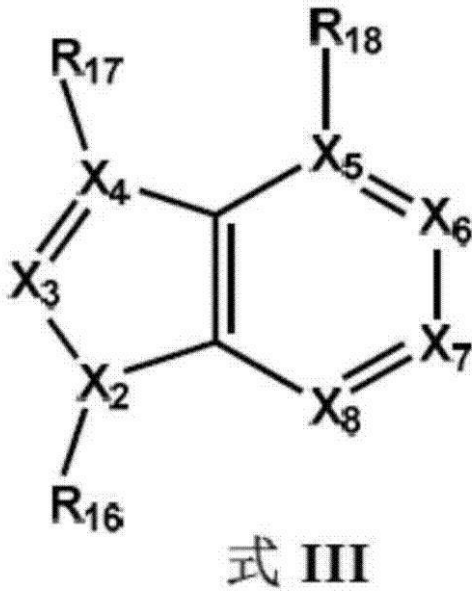


式 II

式中、 R_1 は H であり； R_2 は H 又は OH であり； R_3 は H 又は OH であり； R_4 は H 又は OH であり； R_5 は H 又は OH であり； R_6 は H 又は OH であり； R_7 は H 又は OH であり； R_8 は H であり； R_9 は H であり； R_{10} は H、F、Cl、Br、又は I であり； R_{11} は存在せず又は R_{11} は H であり； R_{12} は CH_3 、 NH_2 、 $NH-CH_3$ 又は OMe であり； R_{13} は存在せず又は R_{13} は H であり； R_{14} は H であり； R_{15} は存在せず又は R_{15} は H であり；且つ

X_1 は O であり； X_2 は N であり； X_3 は C であり； X_4 は C 又は N であり； X_5 は C であり； X_6 は N であり； X_7 は C であり；及び X_8 は C 又は N である、又は
前記化合物は以下の式 III の化合物であり、

【化 4】



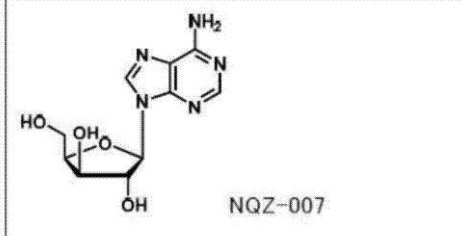
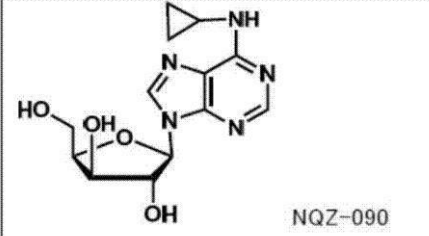
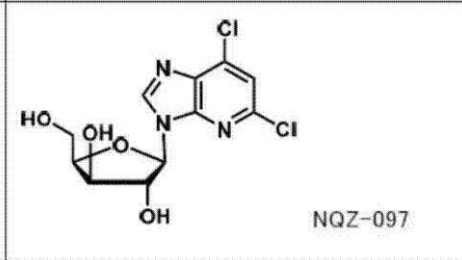
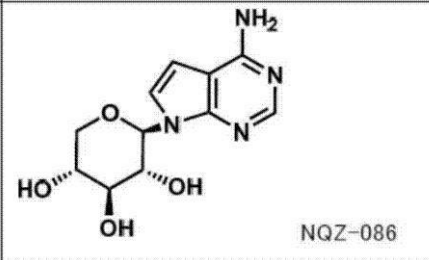
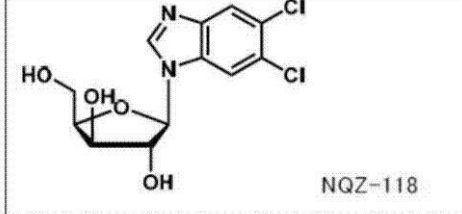
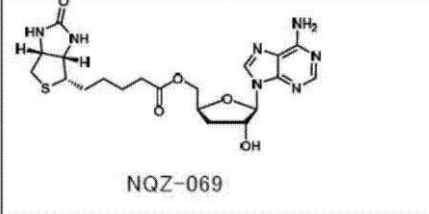
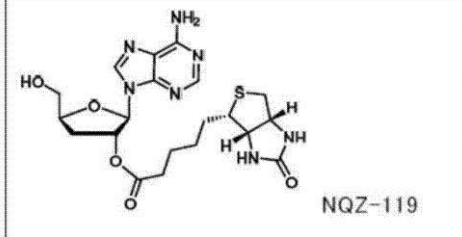
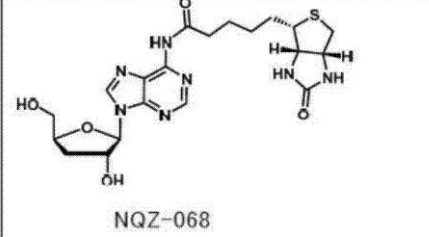
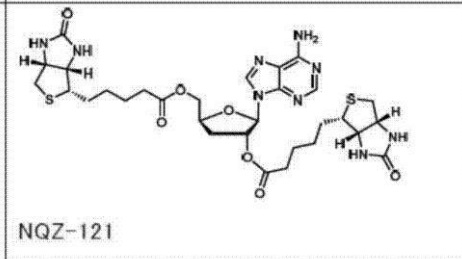
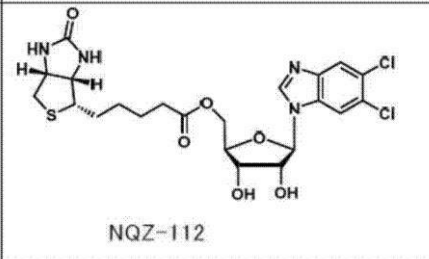
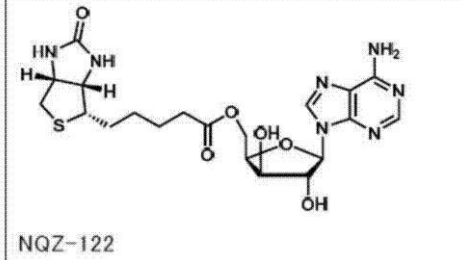
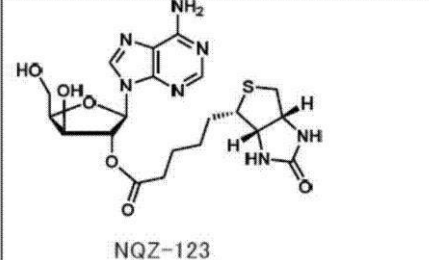
式中、 R_{16} はテトラヒドロフラン又は *tert*-ブチルであり； R_{17} は CH_2 -メチルベンジルであり；及び R_{18} は NH_2 又はアミノベンジルであり；及び
 X_2 は N であり； X_3 は C 又は N であり； X_4 は C 又は N であり； X_5 は C であり； X_6 は N であり； X_7 は C であり；及び X_8 は N である。

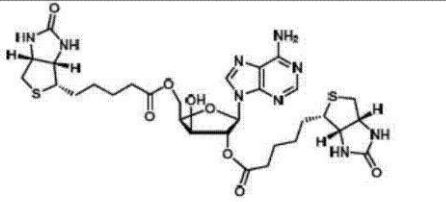
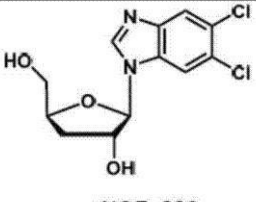
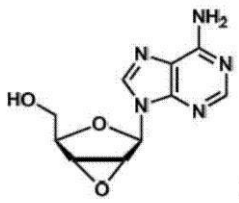
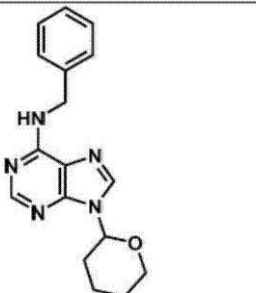
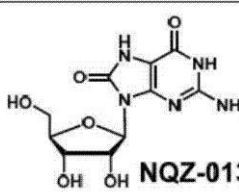
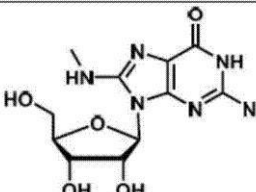
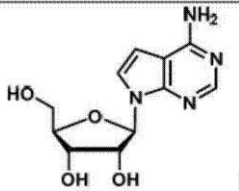
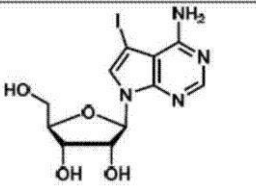
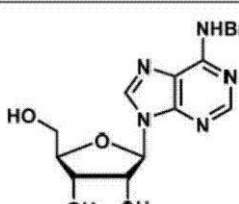
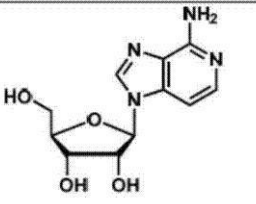
【請求項 3】

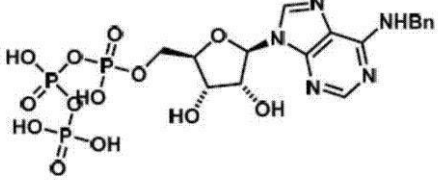
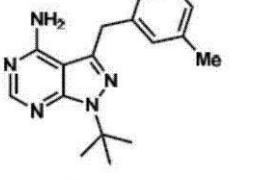
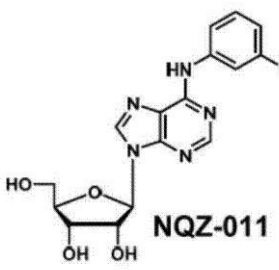

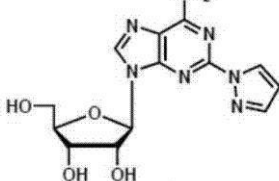
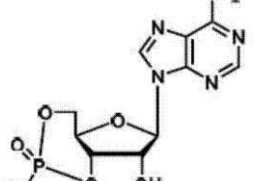
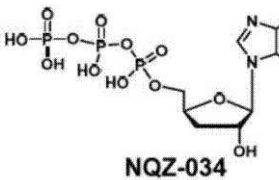


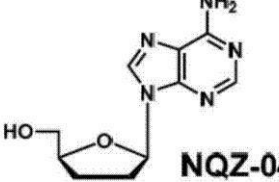
以下の群から選択される請求項 1 に記載の化合物であって、

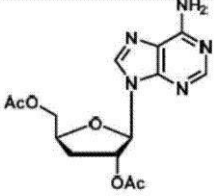
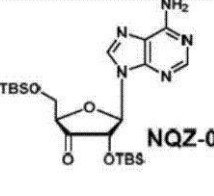
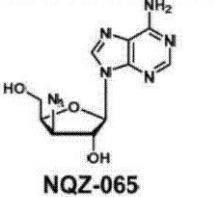
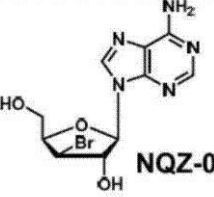
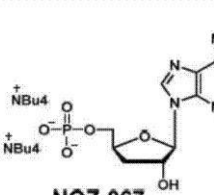
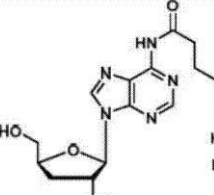
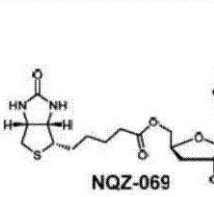

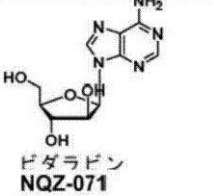
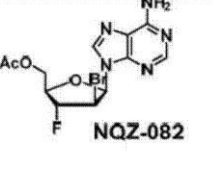
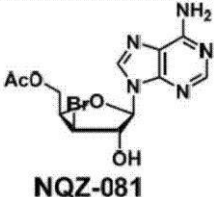
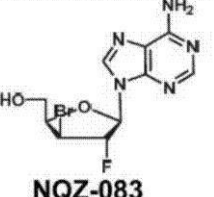
【表 1】

名称	構造	名称	構造
1	<p style="text-align: center;">コルジセピン NQZ-001 (CA03)</p>	2	<p style="text-align: center;">NQZ-002</p>

3	 NQZ-007	4	 NQZ-090
5	 NQZ-097	6	 NQZ-086
7	 NQZ-118	8	 NQZ-069
9	 NQZ-119	10	 NQZ-068
11	 NQZ-121	12	 NQZ-112
13	 NQZ-122	14	 NQZ-123


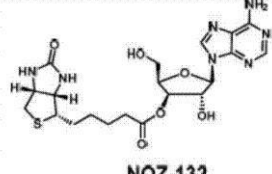
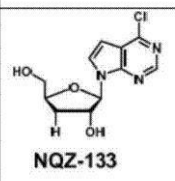
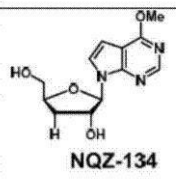
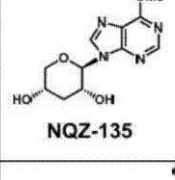
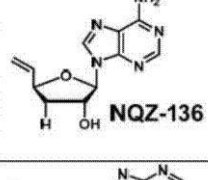
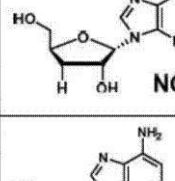
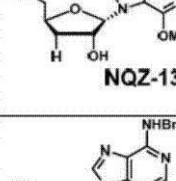
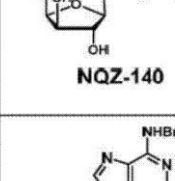
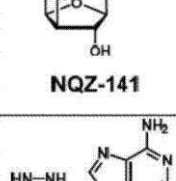
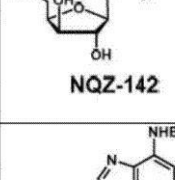
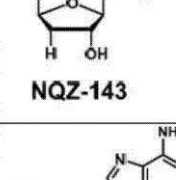
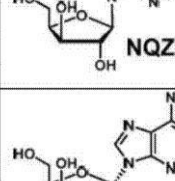
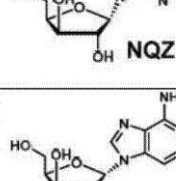
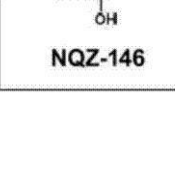
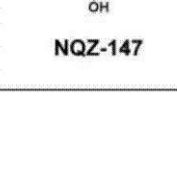
15	 <p>NQZ-124</p>	16	 <p>NQZ-006</p>
17	 <p>NQZ-062</p>	18	
19	 <p>NQZ-013</p>	20	
21	 <p>NQZ-003</p>	22	 <p>ヨウ素-ツベルシジン (NQZ-020)</p>
23	 <p>NQZ-004</p>	24	 <p>3-デアザアデノシン NQZ-010</p>

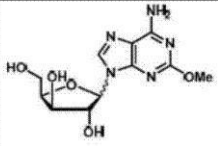
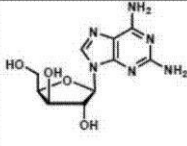
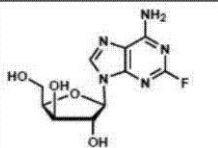
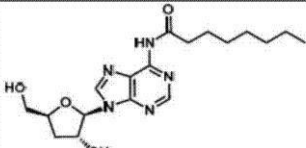
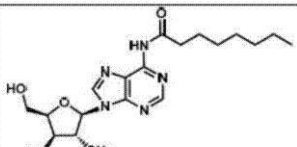
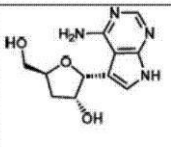
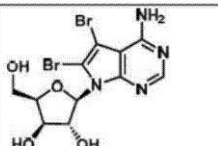
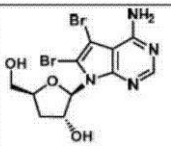
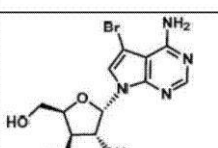
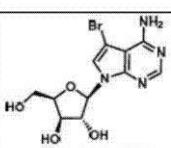
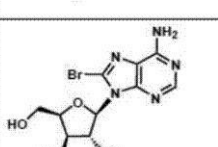
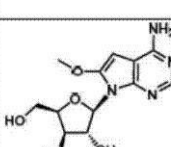
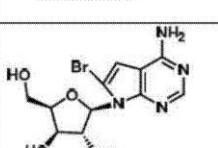
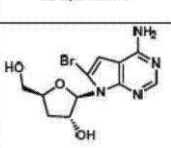
25	 <p>NQZ-005</p>	26	 <p>NQZ-008</p>
27	 <p>NQZ-011</p>	28	 <p>アデノシン NQZ-012</p>
29	 <p>レガデノソン NQZ-021</p>	30	 <p>NQZ-026</p>
31	 <p>NQZ-034</p>	32	 <p>NQZ-035</p>
33	 <p>NQZ-036</p>	34	 <p>NQZ-047</p>

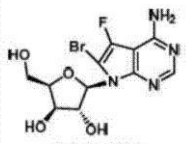
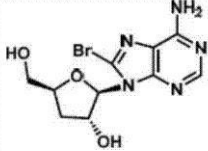
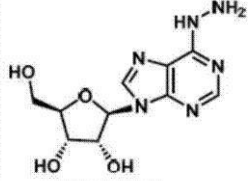

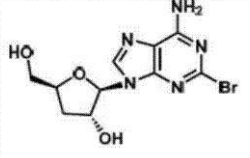
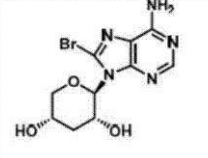
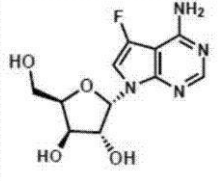
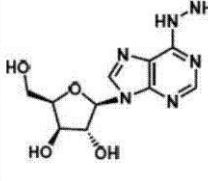


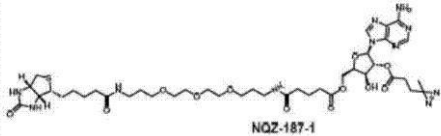
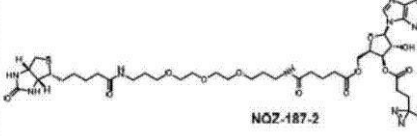
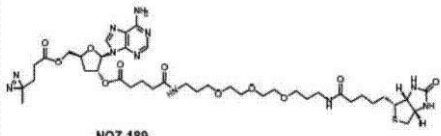
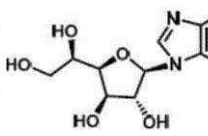
35	 <p>NQZ-061</p>	36	 <p>NQZ-064</p>
37	 <p>NQZ-065</p>	38	 <p>NQZ-066</p>
39	 <p>NQZ-067</p>	40	 <p>NQZ-068</p>
41	 <p>NQZ-069</p>	42	 <p>アバカビル NQZ-078</p>
43	 <p>ドダラドン NQZ-071</p>	44	 <p>NQZ-082</p>
45	 <p>NQZ-081</p>	46	 <p>NQZ-083</p>

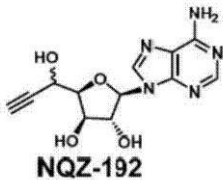


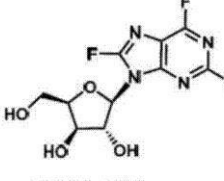
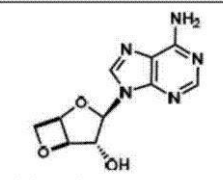
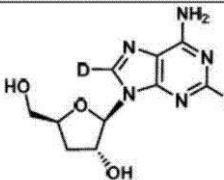
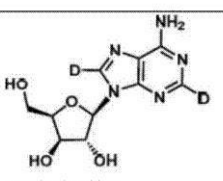
47	 NQZ-084	48	 NQZ-089
49	 NQZ-091	50	 NQZ-092
51	 NQZ-093	52	 NQZ-096
53	 NQZ-095	54	 NQZ-094
55	 NQZ-098	56	 NQZ-099
57	 NQZ-100	58	 NQZ-105
59	 NQZ-106	60	 NQZ-107

61	 NQZ-108	62	 NQZ-109
63	 NQZ-110	64	 NQZ-111
65	 NQZ-113	66	 NQZ-114
67	 NQZ-115	68	 NQZ-116
69	 NQZ-117	70	 NQZ-120
71	 NQZ-125	72	 NQZ-126
73	 NQZ-127	74	 NQZ-128

75	 NQZ-129	76	 NQZ-132
77	 NQZ-133	78	 NQZ-134
79	 NQZ-135	80	 NQZ-136
81	 NQZ-137	82	 NQZ-138
83	 NQZ-140	84	 NQZ-141
85	 NQZ-142	86	 NQZ-143
87	 NQZ-144	88	 NQZ-145
89	 NQZ-146	90	 NQZ-147

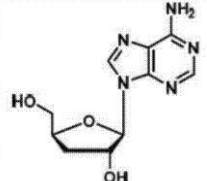
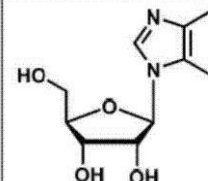
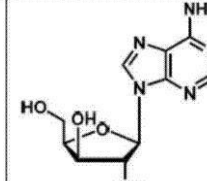
91	 <p>NQZ-148</p>	92	 <p>NQZ-149</p>
93	 <p>NQZ-150</p>	94	 <p>NQZ-162</p>
95	 <p>NQZ-163</p>	96	 <p>NQZ-164</p>
97	 <p>NQZ-165</p>	98	 <p>NQZ-166</p>
99	 <p>NQZ-167</p>	100	 <p>NQZ-168</p>
101	 <p>NQZ-169</p>	102	 <p>NQZ-170</p>
103	 <p>NQZ-171</p>	104	 <p>NQZ-173</p>

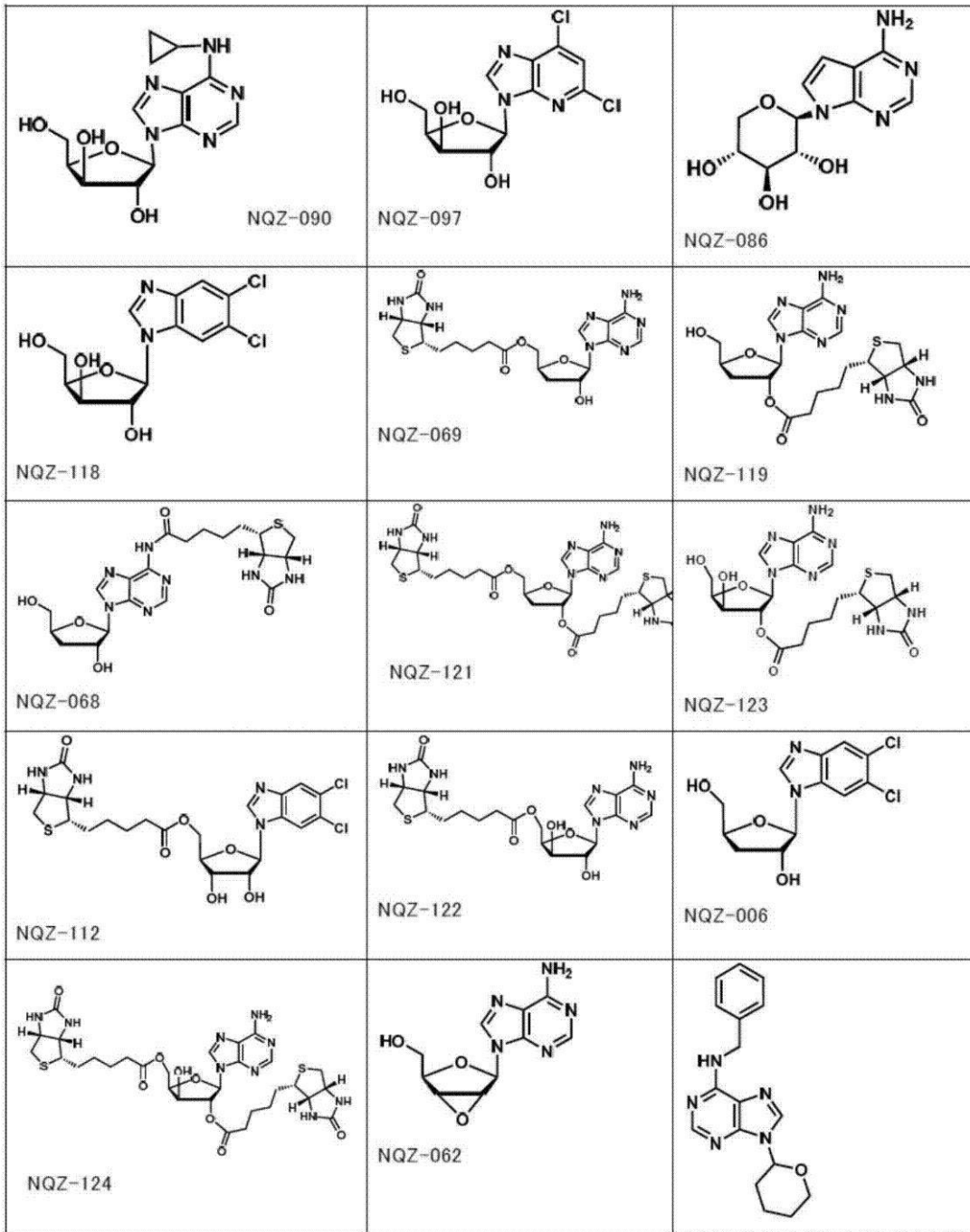
105	 <p>NQZ-174</p>	106	 <p>NQZ-175</p>
107	 <p>NQZ-176</p>	108	 <p>NQZ-177</p>
109	 <p>NQZ-178</p>	110	 <p>NQZ-179</p>
111	 <p>NQZ-180</p>	112	 <p>NQZ-182</p>
113	 <p>NQZ-183</p>	114	 <p>NQZ-186</p>
115	 <p>NQZ-187-1</p>	116	 <p>NQZ-187-2</p>
117	 <p>NQZ-189</p>	118	 <p>NQZ-190</p>

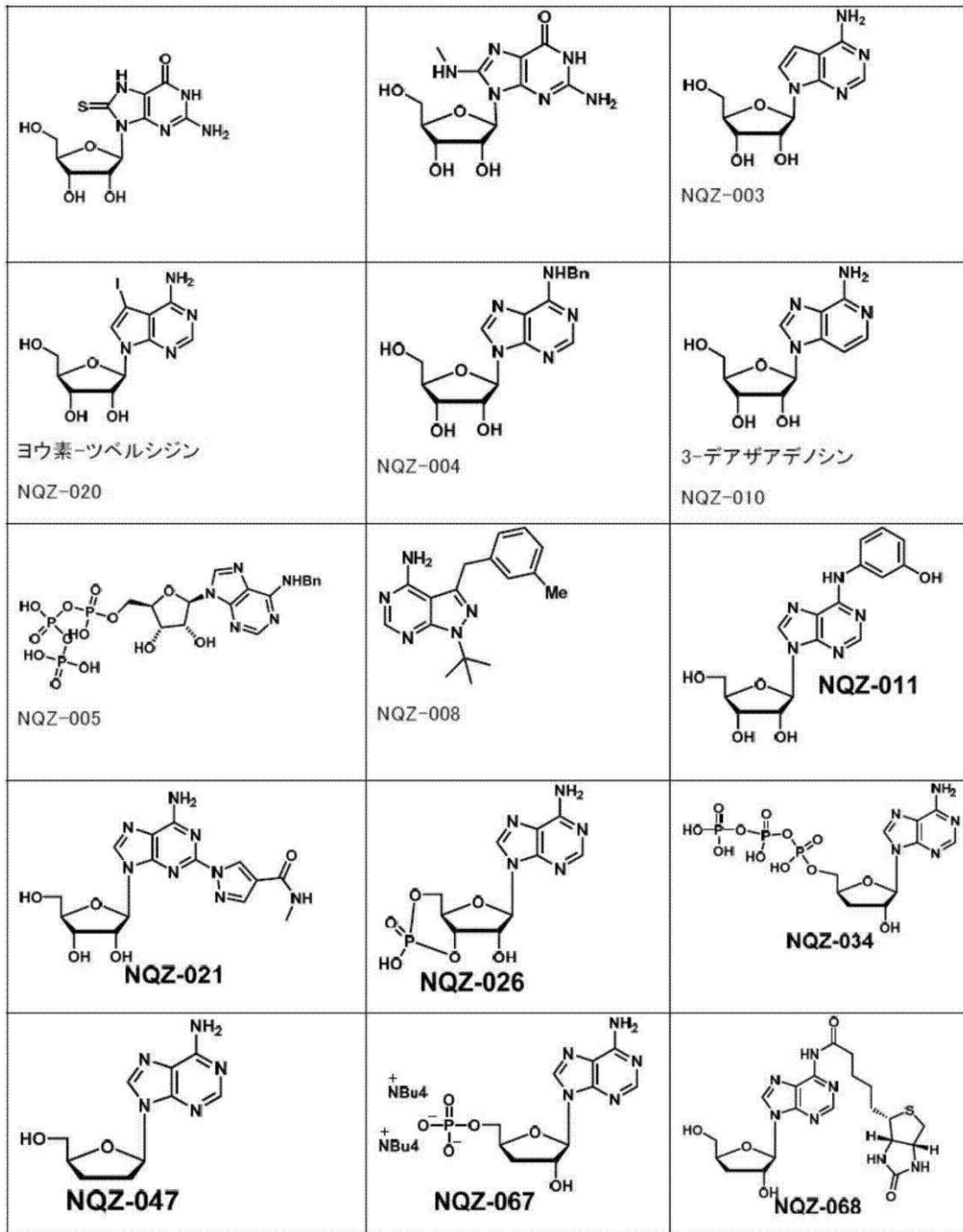
119	 NQZ-192	120	 NQZ-193
121	 NQZ-194	122	 NQZ-195
123	 NQZ-196	124	 NQZ-197
125	 NQZ-198		

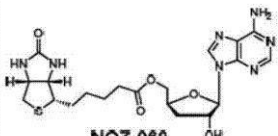
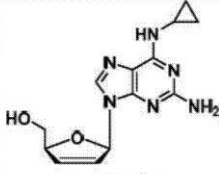
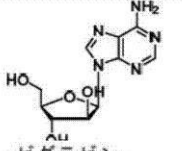
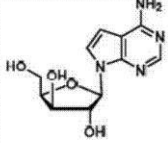
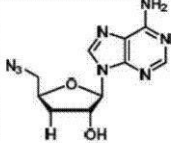
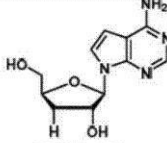
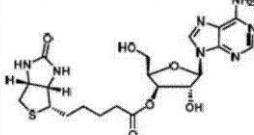
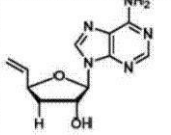
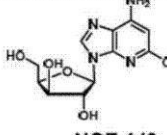
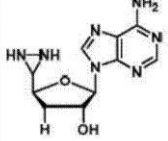
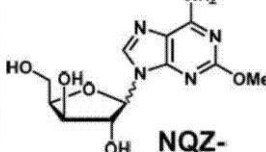
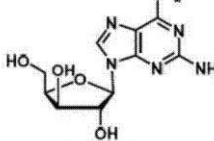
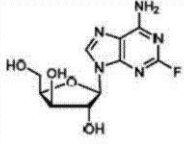

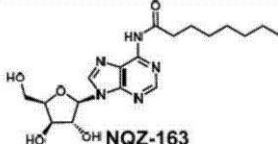
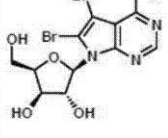

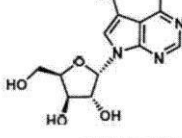
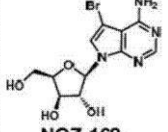
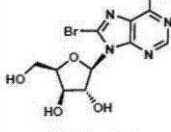
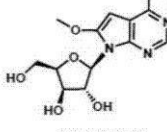
好ましくは、前記化合物は以下の群から選択され、

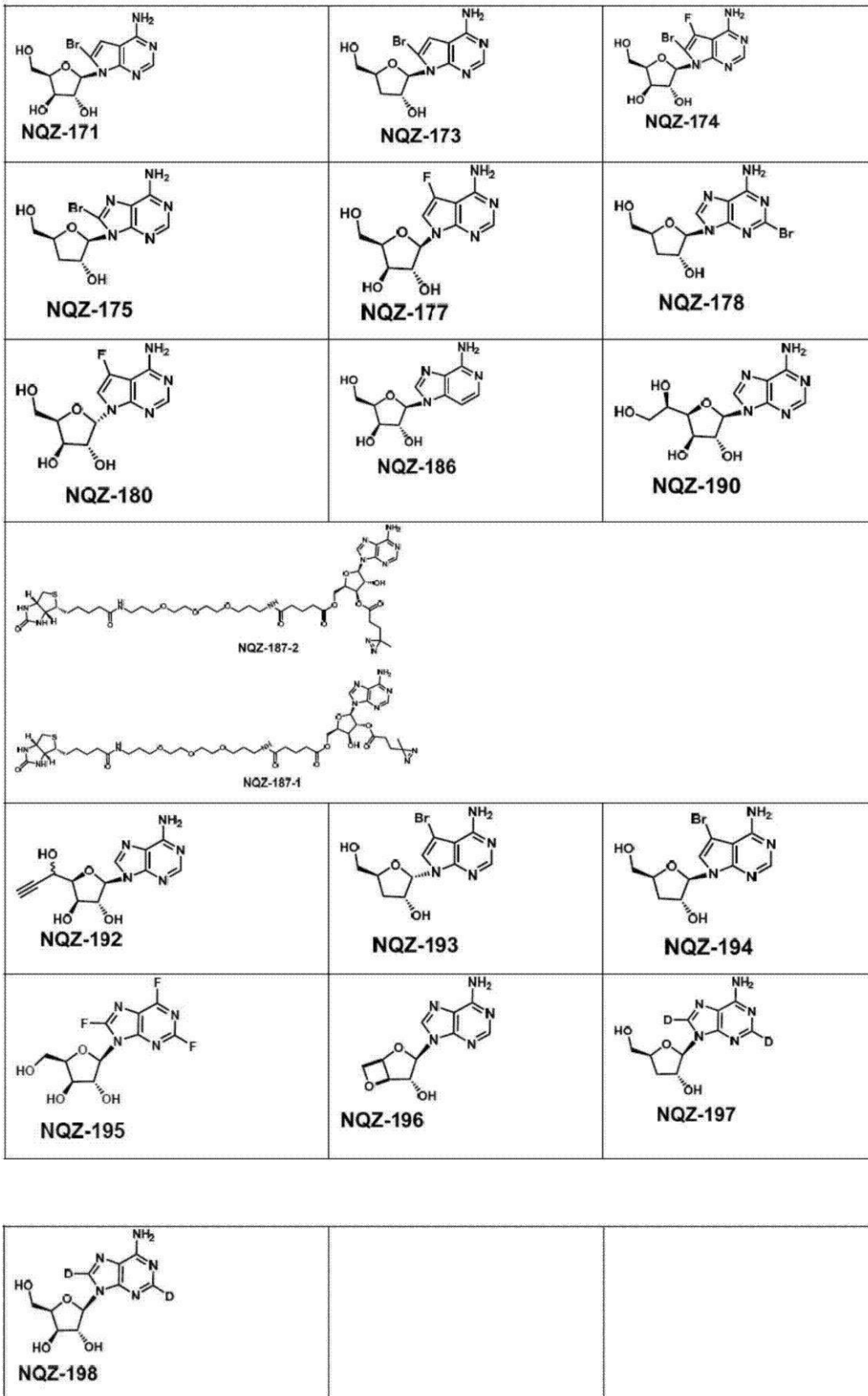
【表 2】

 コルジセピン NQZ-001 (CA03)	 NQZ-002	 NQZ-007
---	--	---



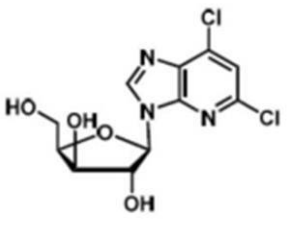
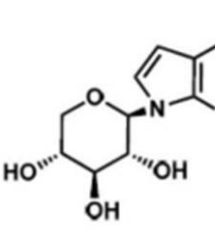
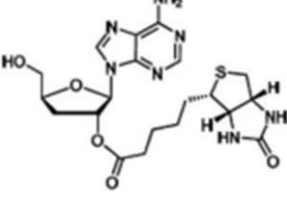
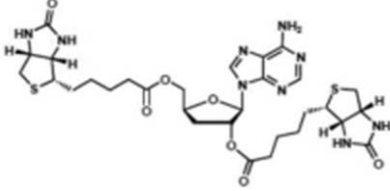
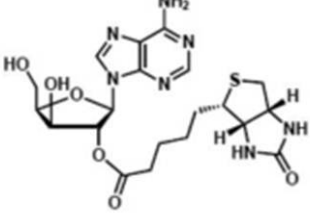
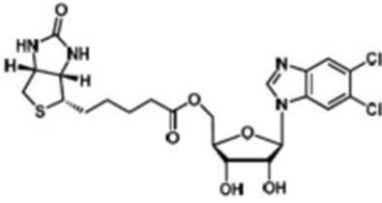
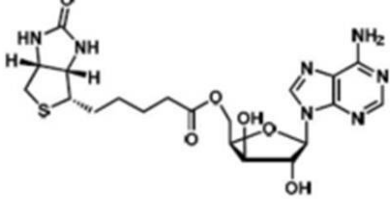
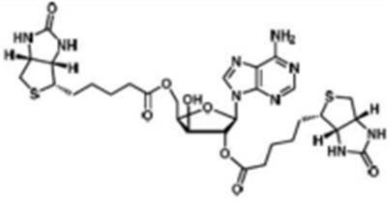
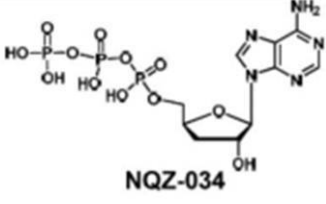


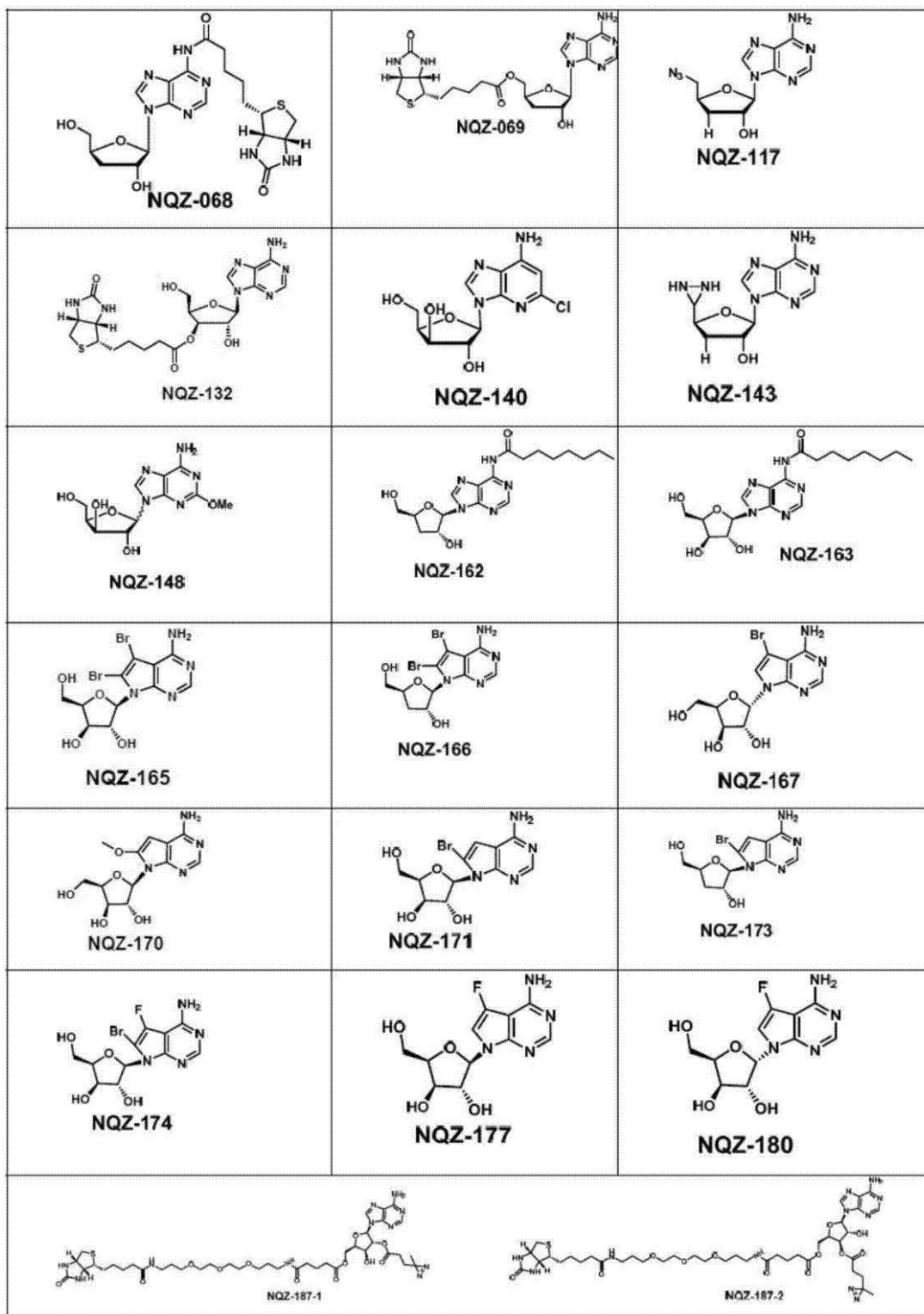
 <p>NQZ-069</p>	 <p>アバカビル NQZ-078</p>	 <p>ピダラビン NQZ-071</p>
 <p>NQZ-115</p>	 <p>NQZ-117</p>	 <p>NQZ-126</p>
 <p>NQZ-132</p>	 <p>NQZ-136</p>	 <p>NQZ-140</p>
 <p>NQZ-143</p>	 <p>NQZ-148</p>	 <p>NQZ-149</p>
 <p>NQZ-150</p>	 <p>NQZ-162</p>	 <p>NQZ-163</p>
 <p>NQZ-165</p>	 <p>NQZ-166</p>	 <p>NQZ-167</p>
 <p>NQZ-168</p>	 <p>NQZ-169</p>	 <p>NQZ-170</p>

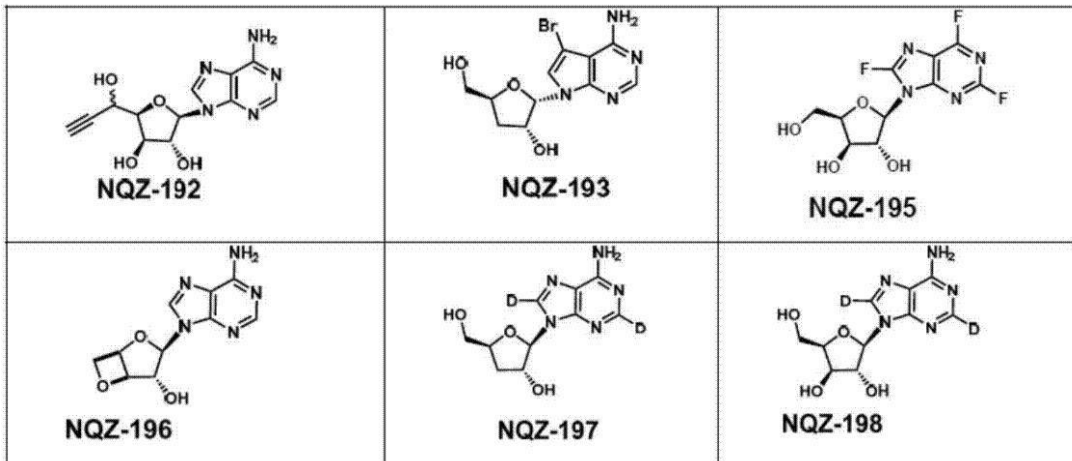


より好ましくは、前記化合物は以下の群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【表 3】

 <p>NQZ-097</p>	 <p>NQZ-086</p>	 <p>NQZ-119</p>
 <p>NQZ-121</p>	 <p>NQZ-123</p>	
 <p>NQZ-112</p>	 <p>NQZ-122</p>	
 <p>NQZ-124</p>	 <p>NQZ-034</p>	



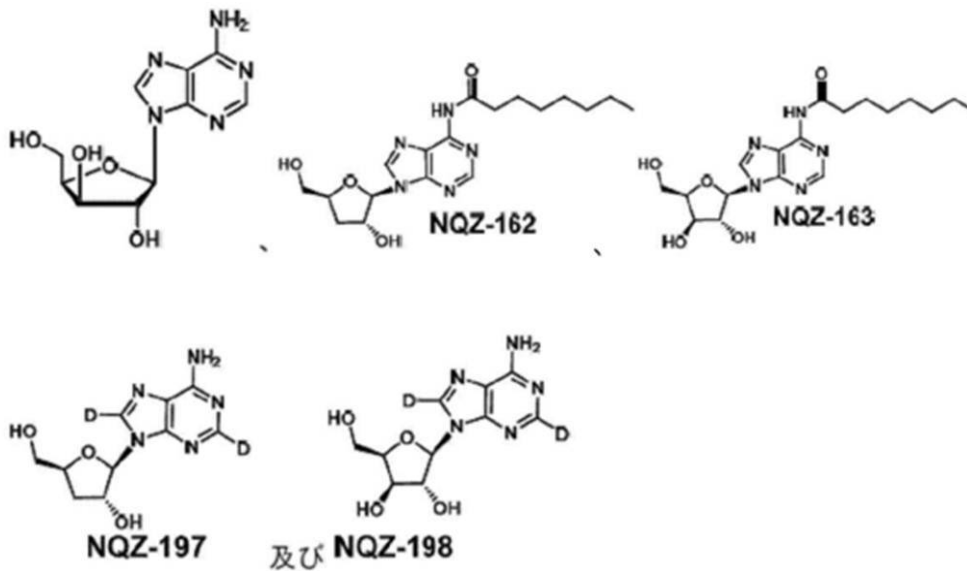


【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義される式 I、II 又は III のヌクレオシド類似化合物又はその薬学的に受容可能な塩及びペントスタチンを含む組成物であって、

好ましくは、コルジセピン及びペントスタチンからなるか、又は以下の化合物の一つ及びペントスタチンからなる、前記組成物。

【化 5】



【請求項 5】

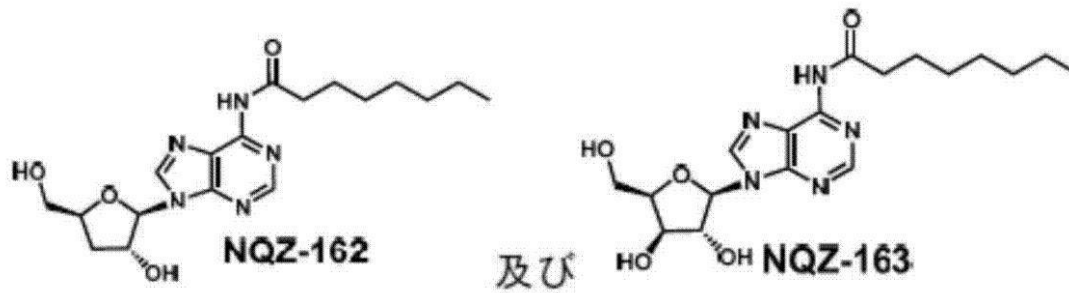
以下の式のプロドラッグであって、

【化6】



好ましくは、以下の群から選択される前記プロドラッグ。

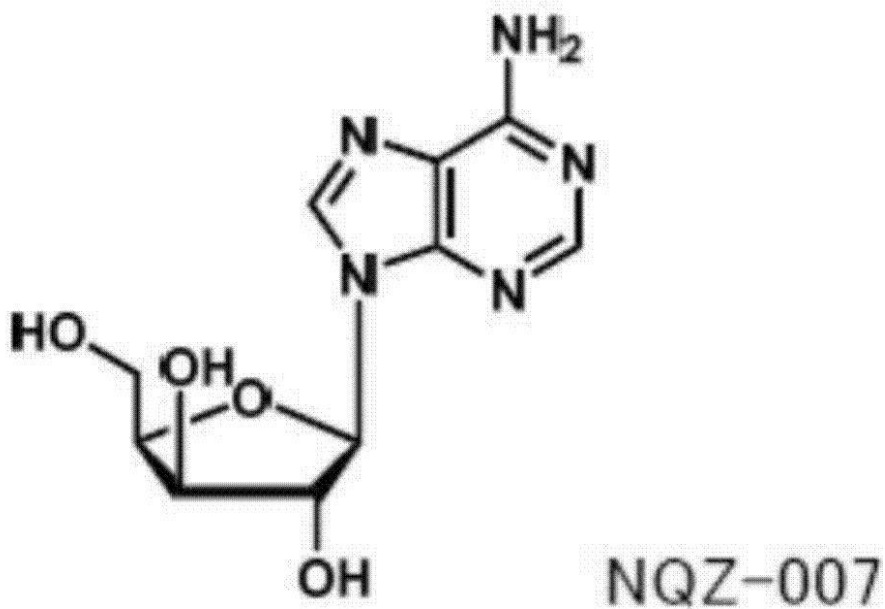
【化7】



【請求項6】

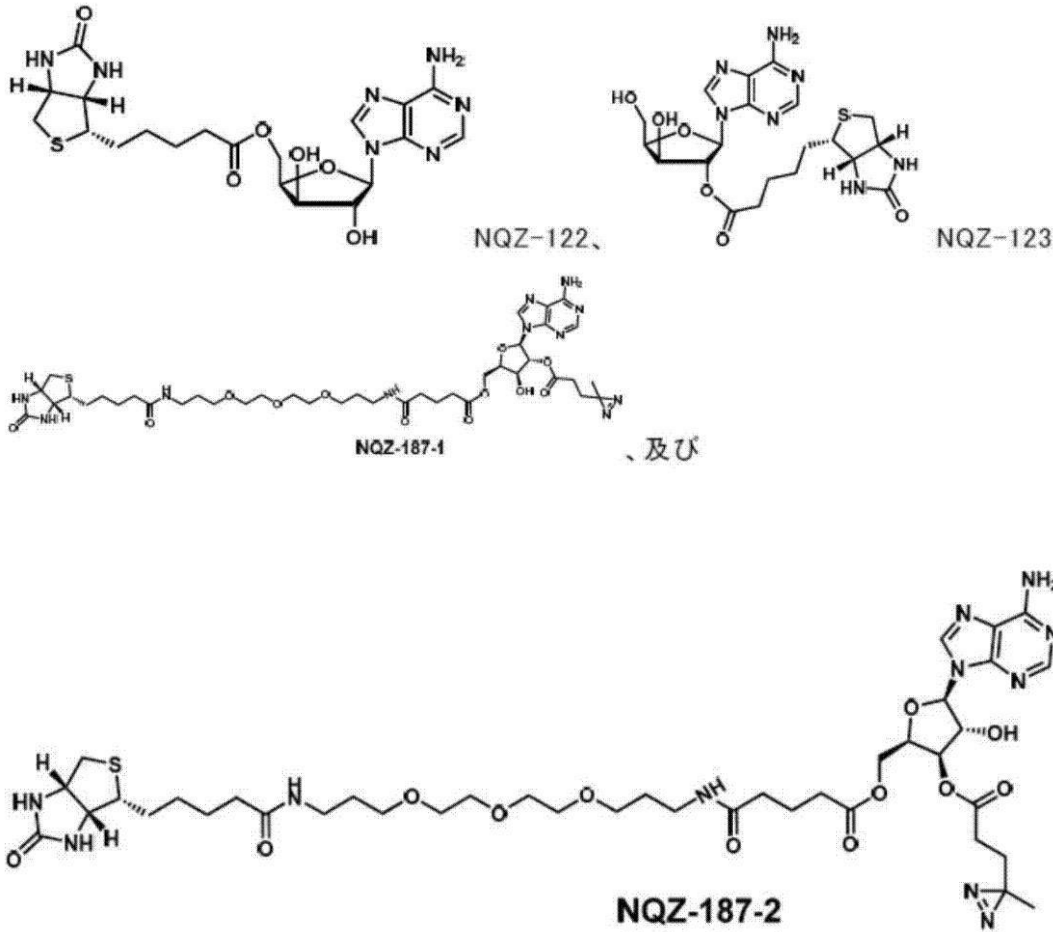
以下の式の修飾化合物であって、

【化8】



好ましくは、以下の群から選択される前記修飾化合物。

【化 9】



【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義される式 I、式 II 又は式 III のヌクレオシド類似化合物又はその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を被験者に投与することを含み、概日リズム調節方法、好ましくは概日リズム位相シフト方法であって、

好ましくは、前記化合物は Per 2 - Luc ピーク時に投与されるがトラフ時に投与されない、又は

請求項 4 に定義される組成物及びペントスタチンの治療有効量を被験者に投与することを含み、好ましくは前記組成物は Per 2 - Luc ピーク時に投与されるがトラフ時に投与されない、又は

請求項 5 に定義されるプロドラッグの治療有効量を被験者に投与することを含み、又は請求項 6 に定義される修飾化合物の治療有効量を被験者に投与することを含み、前記方法。

【請求項 8】

前記被験者は時差、シフトワーク、年齢による睡眠障害又は概日体内時計に関連する睡眠障害を患う人又はこれらを患うリスクのある人である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義される化合物、又はその薬学的に受容可能な塩、請求項 4 に定義される組成物、請求項 5 に定義されるプロドラッグ、又は請求項 6 に定義される修飾化合物の概日リズム調節用薬物、好ましくは概日リズム位相シフト用薬物の製造における使用であって、

好ましくは、前記薬物は時差、シフトワーク、年齢による睡眠障害、又は概日リズム時計に関連する睡眠障害の治療に使用され、

より好ましくは、前記薬物はカフェイン、メラトニン、ゾルピデム、エスゾピクロン、ザレプロン又はトリアゾラムからなる群より選択される薬剤と組み合わせ可能である、前記使用。

【請求項10】

C D K 9 調節による前記時計位相シフトにおける請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項11】

R U V B L ヘリカーゼの、コルジセピンが仲介する P e r 2 - d L u c 誘導及び時計位相シフトの仲介における使用、及び R U V B L ヘリカーゼのコルジセピンのダイレクトターゲットとしての使用であって、但し R U V B L ヘリカーゼは請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の化合物のターゲットであり、

好ましくは、R U V B L ヘリカーゼは R U V B L 1 ヘリカーゼ又は R U V B L 2 ヘリカーゼである、前記使用。

【請求項12】

腸内投与、静脈内投与、経口投与又は舌下投与用に調製可能である、請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の化合物又は請求項4に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0298

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0298】

参考文献

1. Mohamed A. ; Sarah C. ; Gilles G. ; 等、Nucleos. Nucleot. Nucl.、2007、26(8-9)、1125-1128頁
2. Valdes J. ; Cedillo R. ; Alicia H.C. ; 等、Bioorg. Med. Chem. Lett.、2002、12(16)、2221-2224頁
3. Rajput V.K. ; Mukhopadhyay B. ; Tetrahedron Lett.、2006、47(33)、5939-5941頁
4. Aubin Y. ; Audran G. ; Monti H. ; 等、Bioorg. Med. Chem.、2008、16(1)、374-381頁
5. Fonvielle M. ; Chemama M. ; Lecerf M. ; 等、Angew. Chem. Int. Edit.、2010、49(30)、5115-5119頁
6. Szuecova L. ; Spichal L. ; Dolezal K. ; 等、Bioorg. Med. Chem.、2009、17(5)、1938-1947頁
7. Bookser B.C. ; Raffaele N.B.、J. Org. Chem.、2007、72(1)、173-179頁
8. Lin T.S. ; Cheng J.C. ; Ishiguro K. ; 等、J. Med. Chem.、1985、28(9)、1194-1198頁
9. Claire C. ; Salim K. ; Carla A.H.P. ; 等、Bioconjugate Chem.、2010、21(6)、1062-1069頁
10. C. Hoffmann、H. - G. Genieser、M. Veron and B. Jastorff、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、Vol. 6、No. 21、2571-2574頁、1996
11. Lourido、Sebastian ; Zhang、Chao ; Lopez、Mi

- chael S.; Tang, Kelian; Barks, Jennifer; Wang, Qiuling; Wildman, Scott A.; Shokat, Kevan M.; Sibley, L. David. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 56, #7, 3068 - 3077 頁
12. WO2012149196A
13. Robins, Morris J.; Wilson, John, S.; Madej, Danuta; Low, Nicholas H.; Hansske, Fritz; Wnuk, Stanislaw F. - *Journal of Organic Chemistry*, 1995, vol. 60, # 24, 7902 - 7908 頁
14. Ikehara; Maruyama; Miki *Tetrahedron*, 1978, vol. 34, #8, 1133 - 1138 頁
15. Masaharu Yoshikawa, Tetsuya Kato 及び Tadao Takenishi, *Bulletin of The Chemical Society of Japan*, VOL. 42 3505 - 3508 (1969)
16. Ray, Adrian S.; Yang, Zhenjun; Chu, Chung K.; Anderson, Karen S. - *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, vol. 46, #3, 887 - 891 頁
17. Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, Jr., H. G. J. *Org. Chem.*, 1963, 28, 3004 - 3006
18. Mikhailopulo, Igor A; Pricota, Tamara I; Sivets, Grigorii G; Altona, Cornelis - *The Journal of organic chemistry*, 2003, vol. 68, # 15, 5897 - 5908 頁
19. Robins; Neschadimenko; Ro; Yuan; Borchardt; Wnuk - *Journal of Organic Chemistry*, 1998, vol. 63, #4, 1205 - 1211 頁
20. Beck, D. W. 等、*J Neuropathol & Experimental Neurol* 1984 43 (3) 219 - 224
21. Cheng, P. 等、*Genes & Development* 2005 19 (2) 234 - 241
22. Dentin, R. 等、*Nature* 2007 449 (7160) 366 - 369
23. Gorynia, S. 等、*Journal of Structural Biology* 2011 176 (3) 279 - 291 .
24. Hirota, T. 等、*PLOS Biology* 2010 8 (12) e1000559
25. Hirota, T. 等、*Science* 2012 337 (6098) 1094 - 1097
26. Hu, Z. 等 *Evidence - Based Complementary and Alternative Med* 2013 20138
27. Huang, Z. - L. 等、*Nat Neurosci* 2005 8 (7) 858 - 859
28. Hughes, M. E. 等、*PLoS Genet* 2009 5 (4) e1000442
29. Hughes, M. E. 等、*Journal of biological rhythms* 2010 25 (5) 372 - 380
30. Koike, N. 等、*Science* 2012 338 (6105) 349 - 354
31. Liu, A. C. 等、*Cell* 2007 129 (3) 605 - 616

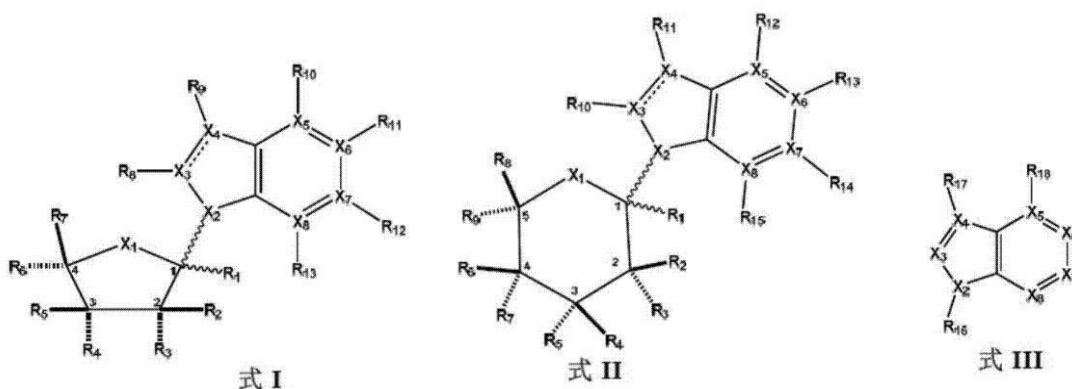
- 32.9 NIBS16-007-1WO
 33. Matias, P. M. 等、Frontiers in Molecular Biosciences 2015 2(17)
 34. Pardridge, W. M. NeuroRX 2005 2(1)3-14
 35. Pardridge, W. M. 等、J Pharmacol and Exper Therapeutics 1994 268(1)14-18
 36. Pizarro, A. 等、Nucleic Acids Research 2012
 37. Rosenbaum, J. 等、Science signaling 2013 6(266)mr1
 38. Sato, T. K. 等、Nat Genet 2006 38(3)312-319
 39. Shi, G. 等、PNAS, USA 2013 110(12)4750-4755
 40. Takahashi, J. S. 等、Nat Rev Genet 2008 9(10)764-775
 41. Takahashi, J. S. 等、Science 2008 322(5903)909-912
 42. Woo, P. W. K. 等、Journal of Heterocyclic Chemistry 1974 11(4)641-643
 43. Yamaguchi, Y. 等 Science 2013 342(6154)85-90
 44. Yoo, S. - H. 等、PNAS, USA 2004 101(15)5339-5346
 45. Zhang, E. E. 及び S. A. Kay Nat Rev Mol Cell Biol 2010 11(11)764-776
 46. Zhang, E. E. 等 Cell 2009 139(1)199-210
 47. Zhang, R. 等 PNAS, USA 2014 111(45)16219-16224
 48. Zhao, Z. 等 Cell 2015 163(5)1064-1078

< 付記 >

< 項 1 >

以下の式 I、II 及び III の化合物。

【化 1】



式中、 $R_1 \sim R_{18}$ は互いに独立して、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子を含有する非置換又は置換の直鎖又は分岐鎖炭化水素残留物、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル

チオ、アリル、アリルオキシ、アリルチオ、ヘテロ環、ヘテロ環アミノ、ハロゲン、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノオキシド、アルキルヒドロキシルアミノ、アジ化物、硝酸、シアノ及びイソシアノ、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリルカルボニル、ヘテロ環カルボニル、アルキルビニル、アリル、カルボキシ、アルキルチオ、アミド、エステル、ホスホン酸エステル、シクロアルキルホスホン酸エステル、シクロアルキルホスホンアミド、スルホン酸エステル、シクロアルキルスルホン酸エステル又はヘテロ環スルホン酸エステルであり、但しアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオはそれぞれC 1 ~ C 8アルキル、C 2 ~ C 8アルケニル、C 2 ~ C 8アルキニル、C 2 ~ C 8アルキレン、ハロアルキル(C 1 ~ C 8)、シクロアルキル(C 1 ~ C 8)、アルコキシ(C 1 ~ C 8)及びアルキルチオ(C 1 ~ C 8)であり、例えば、R₁ - R₁₃はアリルメチル、アリルエチル、アリルプロピル、アリルブチル、ヘテロアリルメチル、ヘテロアリルエチル、ヘテロアリルプロピル、ヘテロアリルブチルであってもよく、特にR₁ - R₁₃はフェニル、フェニルメチル、1 - メチル - 2 - フェニルエチル、1 - フェニルプロピル、2 - フェニルプロピル、3 - フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル又は1 - ベンジル - 1 - メチルエチルであってもよく、R₁ ~ R₁₃はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、フルオロエトキシ、クロロエトキシ、ブロモエトキシ、アミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロピルオキシ、又は他のヘテロ原子であってもよく、例えばO、S、P、Si及びSeであり、R₁ - R₁₃は - OR、- OC(O)R、- NR₁R₂、- SR、- R、- CN、- NO₂、- CO₂R、- CONR₁R₂、- C(O)R、- OC(O)NR₁R₂、- NR₁C(O)R、- NR₁CO₂R、- NR₁-C(O)NR₁R₂、- NR₁-SO₂NR₁R₂、- NH-C(NH₂)=NH、- NR₁C(NH₂)=NH、- NH-C(NH₂)=NR₁、- OP(O)(OH)₂、- OP(O)(OR)₂、- OP(O)(OR)(OR)、- OP(O)R(OR)、- OP(O)R₁R₂、- OP(OH)₂、- OP(OR)₂、- OP(OR)(OR)、- OPR₁R₂、- OPR(OR)、- OS(O)R、- OS(O)(OR)、- OSO₂R、- OSO₂(OR)、- OSO₂NR₁R₂、- S(O)R、- S(O)(OR)、- SO₂R、- SO₂(OR)、- SO₂NR₁R₂、- NR₁SO₂R、- OSi(R)₃、- OSi(OR)₃、- Si(OR)₃、- Si(OR)(OR)(OR)、- OSi(OR)(OR)(OR)、- N₃、- CH(Ph)₂、ペルフルオロ(C 1 ~ C 4)アルコキシ - 又はペルフルオロ(C 1 ~ C 4)アルキル - であってもよく、数量範囲が0から芳香環系上の空いている原子価総数までであり；但しR₁、R₂及びR₃は独立して水素、(C 1 ~ C 8)アルキル及びヘテロアルキル、非置換のアリル及びヘテロアリル、(非置換のアリル) - (C 1 ~ C 4)アルキル及び(非置換のアリル)オキシ - (C 1 ~ C 4)アルキルからなる群から選ばれ、且つ

X₁ ~ X₈は互いに独立して酸素(O)、硫黄(S)、セレン(-Se-)のヘテロ原子、飽和又は不飽和の、置換又は非置換の窒素(=N-、-NH-、-NR₁~₄-)、及び原子価数量範囲が0から炭素環 - 又はヘテロ環 - 環系上で指示される原子の空いている原子価総数までの炭化水素残留物からなる群から選択される。

< 項 2 >

R₁は - 又は - 水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アリル、アリルオキシ、アリルチオ、ヘテロ環、ヘテロ環アミノ、エポキシド、アルキルエポキシド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノであり、但しアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオはそれぞれC 1 ~ C 8アルキル、C 2 ~ C 8アルケニル、C 2 ~ C 8アルキニル、C 2 ~ C 8アルキレン、ハロアルキル(C 1 ~ C 8)、シクロアルキル(C 1 ~ C 8)、アルコキシ(C 1 ~ C 8)及びアルキルチオ(C 1 ~ C 8)であり；

$R_2 \sim R_{18}$ は独立して水素、酸素 (= O)、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アリル、アリルオキシ、アリルチオ、ヘテロ環、ヘテロ環アミノ、エポキシド、アルキルエポキシド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノであり、但しアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ及びアルキルチオはそれぞれ C 1 ~ C 8 アルキル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、C 2 ~ C 8 アルキレン、ハロアルキル (C 1 ~ C 8)、シクロアルキル (C 1 ~ C 8)、アルコキシ (C 1 ~ C 8) 及びアルキルチオ (C 1 ~ C 8) であり；

$X_1 \sim X_8$ は互いに独立して酸素 (O)、硫黄 (S)、セレン (- Se -) のヘテロ原子、飽和又は不飽和の、置換又は非置換の窒素 (= N -、- NH -、- NR₁₋₄ -)、及び原子価数量範囲が 0 から炭素環 - 又はヘテロ環 - 環系上で指示される原子の空いている原子価総数までの炭化水素残留物からなる群から選択される、< 項 1 > に記載の化合物。

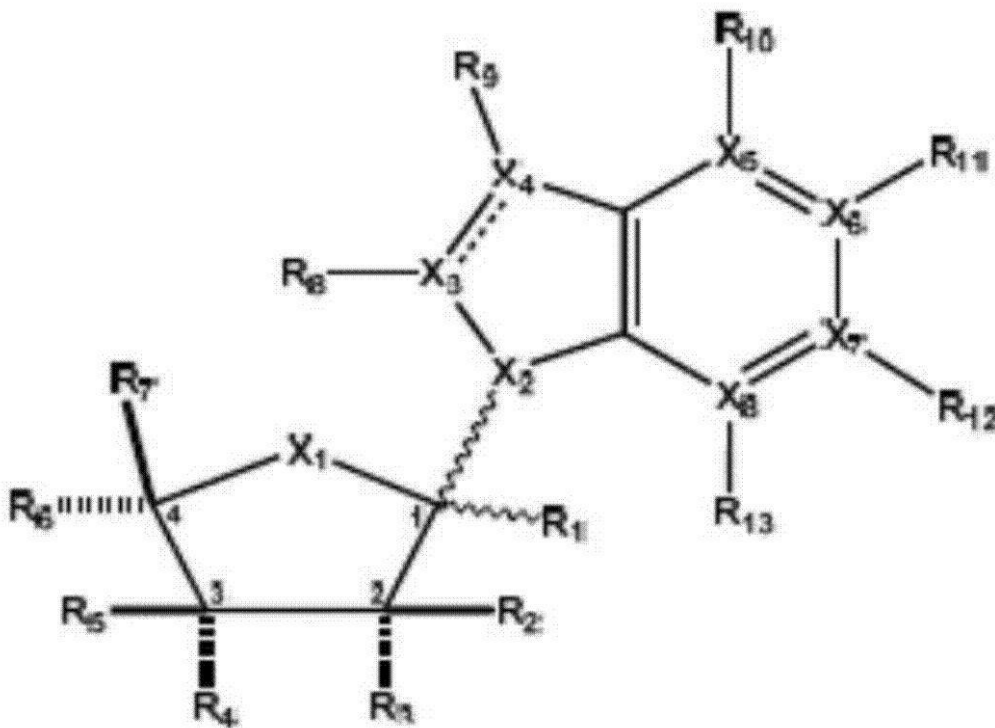
< 項 3 >

$X_1 \sim X_8$ は独立して - O -、- S -、= N -、- NH -、- CH₂ -、= CH -、- CHR -、= CR -、- CRR - 又は - CR - である、< 項 1 > 又は < 項 2 > に記載の化合物。

< 項 4 >

前記化合物は以下の式 I の化合物である、< 項 1 > に記載の化合物。

【化 2】



式 I

式中、 R_1 は H であり； R_2 及び R_3 は独立して H、OH、オキシビオチン、OAc、OTBS、F、Cl、Br、I、又は = O であり、又は R_2 及び R_3 は独立して存在せず； R_4 及び R_5 は独立して H、OH、F、Cl、Br、I、= O、オキシビオチン又は N₃ であり；又は R_2 / R_3 及び R_4 / R_5 はこれらが接続している炭素と一緒にエポキシ

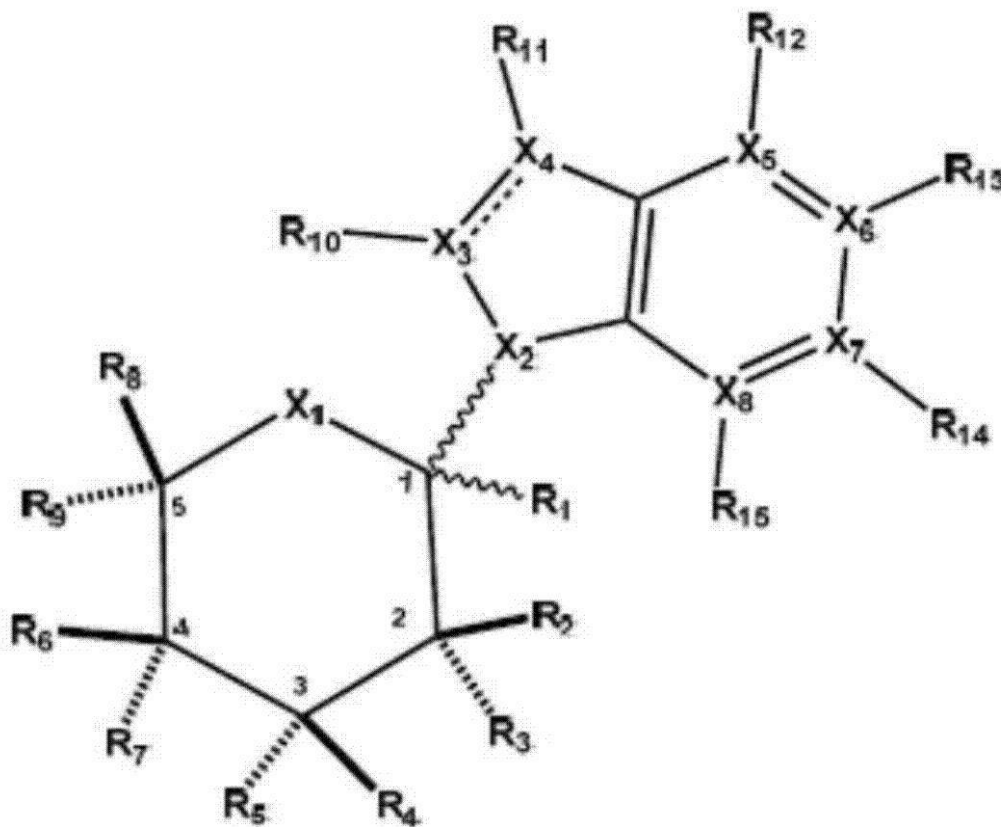
エタンを形成し； R_6 及び R_7 は独立して H 、 $CH_2 - OH$ 、 $CH_2 - N_3$ 、 $CH_2 - オキシピオチン$ 、 $CH_2 - AcO$ 、 $CH_2 - OTBS$ 、 $CO_2 Me$ 、三リン酸化されたメチレン、1、2 - ビスヒドロキシエタン、テトラブチルアンモニウムモノホスフェート、1 - ヒドロキシプロパ - 2 - イン - 1 - イル、又はジアザシメンであり； R_8 は H 、 $= S$ 、 $= O$ 、 $NH - CH_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $- O - CH_3$ 、又は重水素であり； R_9 は存在せず、又は R_9 は H 、 CH_3 、 F 、 Cl 、 Br 又は I であり； R_{10} は H 、 $- CH_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、 $NH - CH_3$ 、 $NH - NH_2$ 、 $= O$ 、 $NH Bn$ 、ピオチンアミド、 m - ヒドロキシアニリン、アミノシクロプロパン、アミノシクロブタン、アミノシクロペンタン、アミノシクロヘキサン、 OMe 又はオクタミドであり； R_{11} は存在せず、又は R_{11} は H 、 F 、 Cl 、 Br 、又は I であり； R_{12} は存在せず、又は R_{12} は H 、 NH_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OMe 、4 - ホルムアミド置換されたピラゾールであり； R_{13} は存在せず又は R_{13} は H 、 $O - CH_3$ 又は Ome であり；

X_1 は O 、 N 又は C であり； X_2 は N 又は C であり； X_3 は C であり； X_4 は C 又は N であり； X_5 は C 又は N であり； X_6 は C 又は N であり； X_7 は C 又は N であり；及び X_8 は C 又は N である。

< 項 5 >

前記化合物は以下の式 II の化合物である < 項 1 > に記載の化合物。

【化 3】



式 II

式中、 R_1 は H であり； R_2 は H 又は OH であり； R_3 は H 又は OH であり； R_4 は H 又は OH であり； R_5 は H 又は OH であり； R_6 は H 又は OH であり； R_7 は H 又は OH であり； R_8 は H であり； R_9 は H であり； R_{10} は H 、 F 、 Cl 、 Br 、又は I であり； R_{11} は存在せず又は R_{11} は H であり； R_{12} は CH_3 、 NH_2 、 $NH - CH_3$ 又は OMe であり； R_{13} は存在せず又は R_{13} は H であり； R_{14} は H であり； R_{15} は存

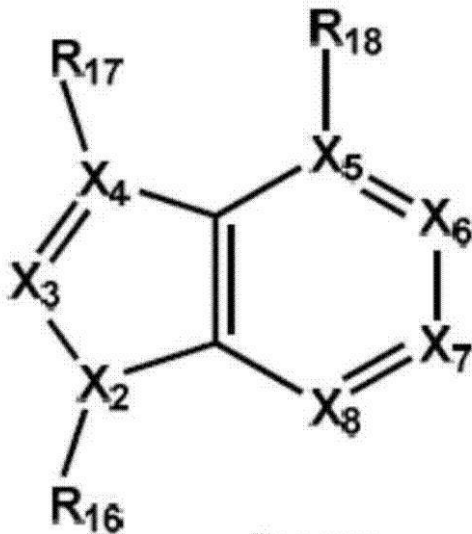
在せず又は R_{15} は H であり；且つ

X_1 は O であり； X_2 は N であり； X_3 は C であり； X_4 は C 又は N であり； X_5 は C であり； X_6 は N であり； X_7 は C であり；及び X_8 は C 又は N である。

< 項 6 >

前記化合物は以下の式 III の化合物である < 項 1 > に記載の化合物。

【化 4】



式 III

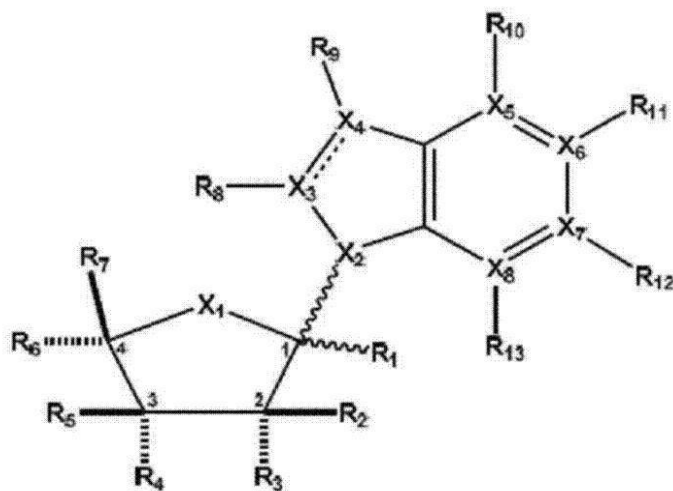
式中、 R_{16} はテトラヒドロフラン又は tert - ブチルであり； R_{17} は CH_2 - メチルベンジルであり；及び R_{18} は NH_2 又はアミノベンジルであり；及び

X_2 は N であり； X_3 は C 又は N であり； X_4 は C 又は N であり； X_5 は C であり； X_6 は N であり； X_7 は C であり；及び X_8 は N である。

< 項 7 >

前記化合物は以下の式 I の化合物である < 項 1 > に記載の化合物。

【化 5】



式 I

式中、 R_1 は H であり； R_2 及び R_3 は独立して H、OH、オキシピオチン、OAc、

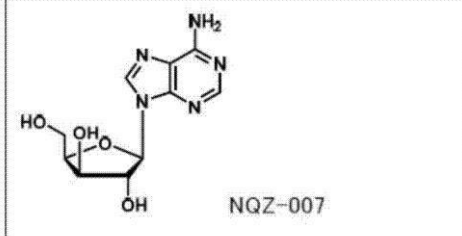
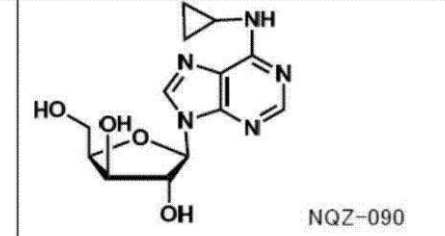
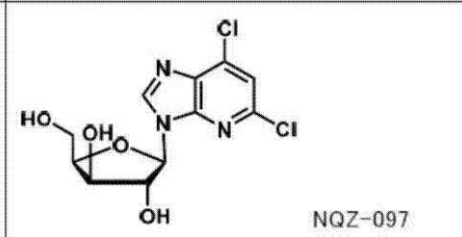
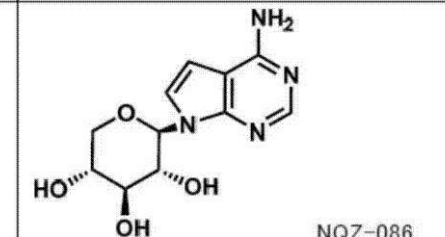
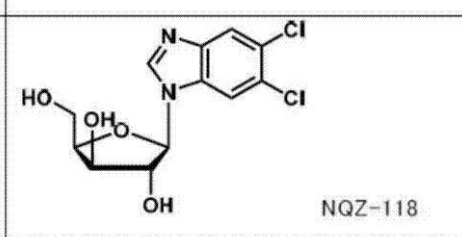
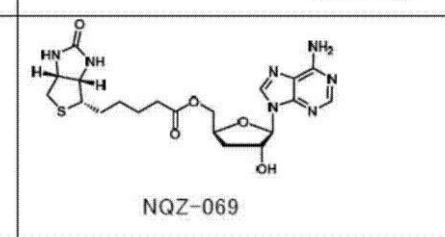
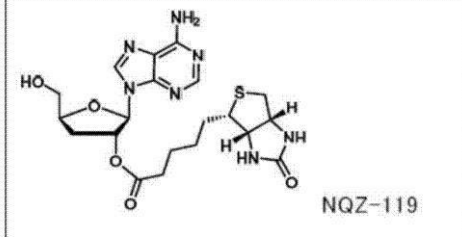
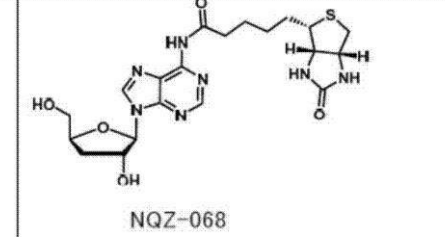
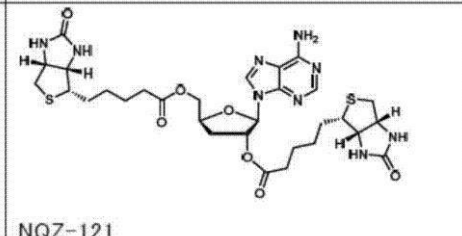
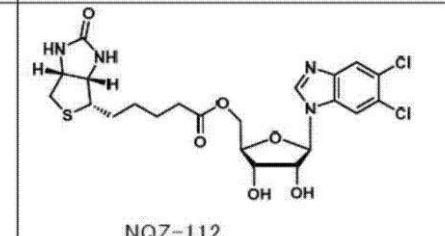
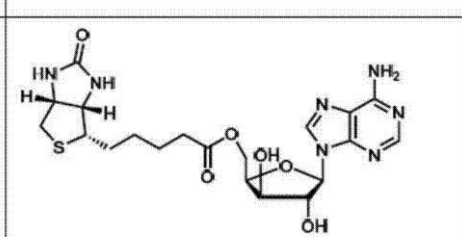
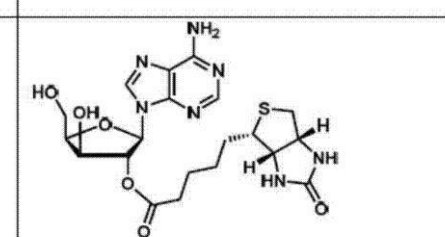
O 、 T 、 B 、 S 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、又は $=O$ であり、又は R_2 及び R_3 は独立して存在せず； R_4 及び R_5 は独立して H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、又はオキシピオチンであり；又は R_2/R_3 及び R_4/R_5 はこれらが接続している炭素と一緒にエポキシエタンを形成し； R_6 及び R_7 は独立して H 、 CH_2-OH 、 CH_2-N_3 、 CH_2 -オキシピオチン、 CO_2Me 、三リン酸化されたメチレン、1,2-ビスヒドロキシエタン、テトラブチルアンモニウムモノホスフェート、1-ヒドロキシプロパ-2-イン-1-イル又はジアザシメンであり；又は R_4/R_5 のヒドロキシル及び R_6/R_7 のメチルヒドロキシルはこれらが接続している炭素と一緒に環状フォスフェートラクトンを形成し； R_8 は H 、 $=S$ 、 $=O$ 、 $NH-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-O-CH_3$ 、又は重水素であり； R_9 は存在せず、又は R_9 は H 、 CH_3 、 F 、 Cl 、 Br 、又は I であり； R_{10} は H 、 $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、 $NH-NH_2$ 、 $=O$ 、 $NHBn$ 、ピオチンアミド、*m*-ヒドロキシアニリン、アミノシクロプロパン又はオクタミドであり； R_{11} は存在せず、又は R_{11} は H 、 F 、 Cl 、 Br 又は I であり； R_{12} は存在せず、又は R_{12} は H 、 NH_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OMe 、4-ホルムアミド置換されたピラゾールであり； R_{13} は存在せず又は R_{13} は H 、 $O-CH_3$ 又は OMe であり；且つ
 X_1 は O 、 N 又は C であり； X_2 は N 又は C であり； X_3 は C であり； X_4 は C 又は N であり； X_5 は C 又は N であり； X_6 は C 又は N であり； X_7 は C 又は N であり；及び X_8 は C 又は N である。

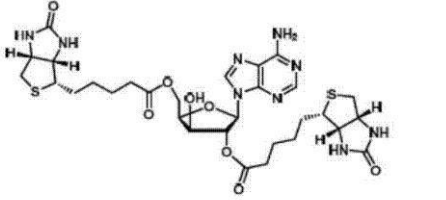
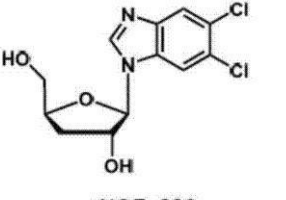
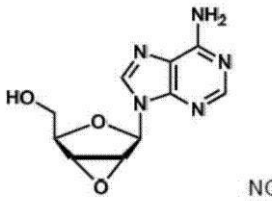
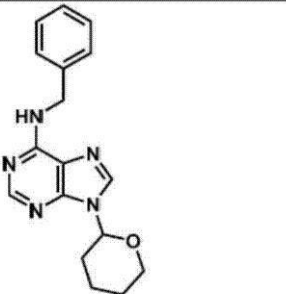
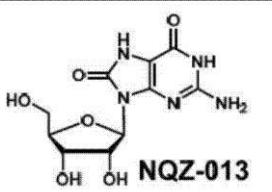
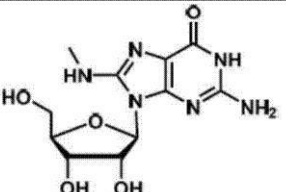
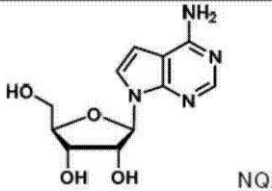
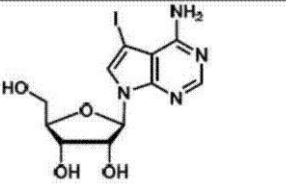
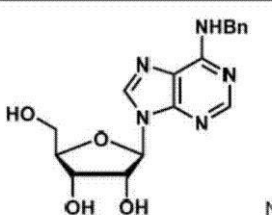
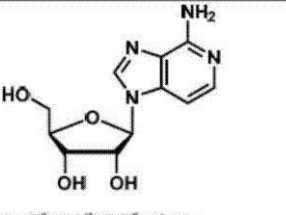
< 項 8 >

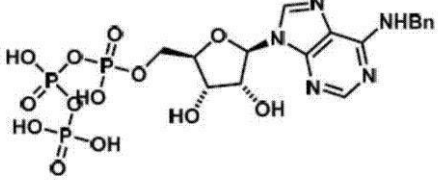

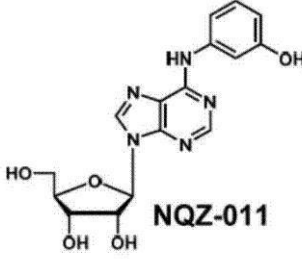
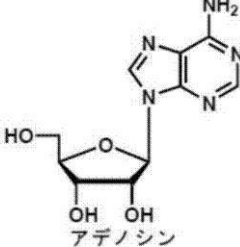
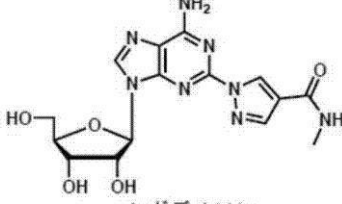

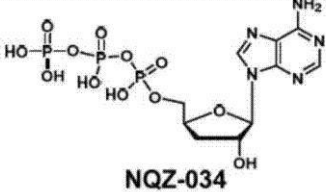
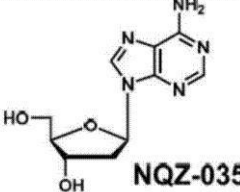
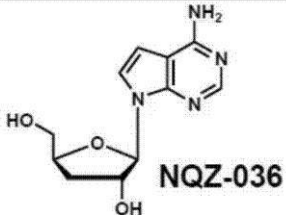
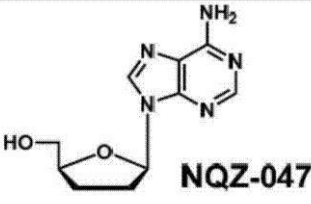
以下の群から選択される< 項 1 >に記載の化合物。

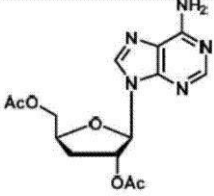
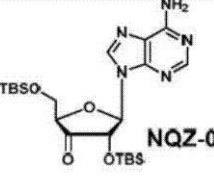
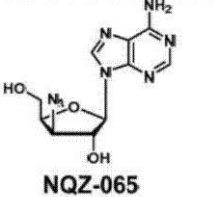
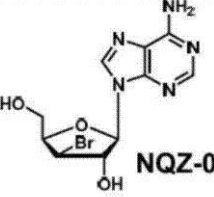
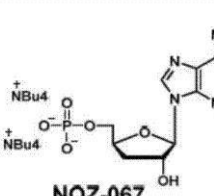
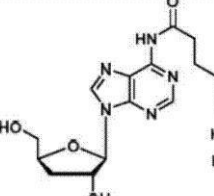
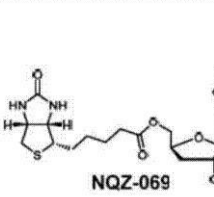

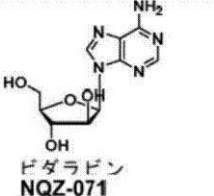
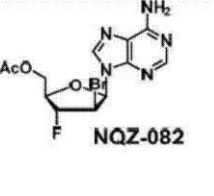
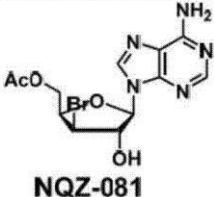
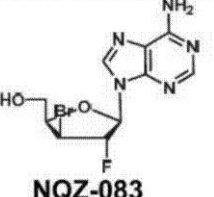
【表 1】

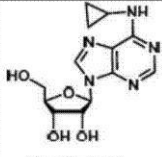
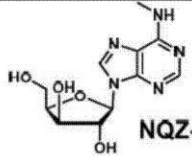
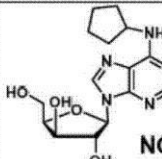
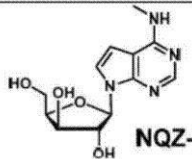
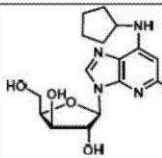
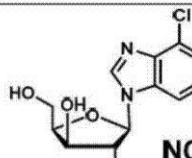
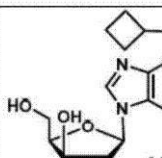
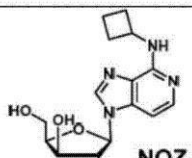
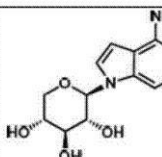
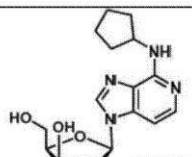
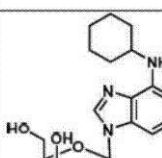
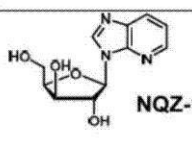
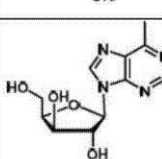
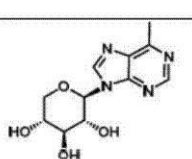
名称	構造	名称	構造
1	 コルジセピン NQZ-001 (CA03)	2	 NQZ-002

3	 NQZ-007	4	 NQZ-090
5	 NQZ-097	6	 NQZ-086
7	 NQZ-118	8	 NQZ-069
9	 NQZ-119	10	 NQZ-068
11	 NQZ-121	12	 NQZ-112
13	 NQZ-122	14	 NQZ-123

15	 <p>NQZ-124</p>	16	 <p>NQZ-006</p>
17	 <p>NQZ-062</p>	18	
19	 <p>NQZ-013</p>	20	
21	 <p>NQZ-003</p>	22	 <p>ヨウ素-ツベルシジン (NQZ-020)</p>
23	 <p>NQZ-004</p>	24	 <p>3-デアザアデノシン NQZ-010</p>

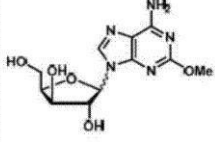
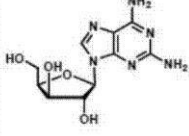
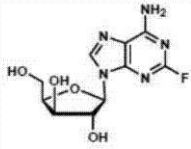
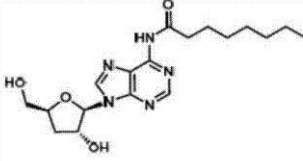
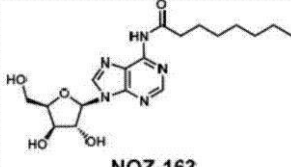
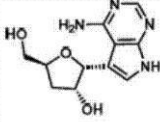
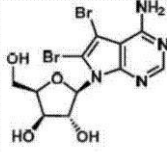
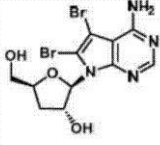
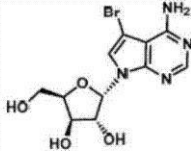

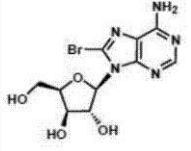
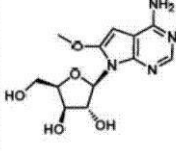
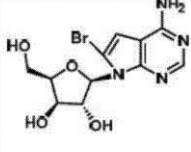
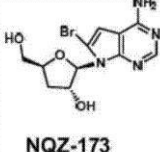
25	 <p>NQZ-005</p>	26	 <p>NQZ-008</p>
27	 <p>NQZ-011</p>	28	 <p>アデノシン NQZ-012</p>
29	 <p>レガデノソン NQZ-021</p>	30	 <p>NQZ-026</p>
31	 <p>NQZ-034</p>	32	 <p>NQZ-035</p>
33	 <p>NQZ-036</p>	34	 <p>NQZ-047</p>

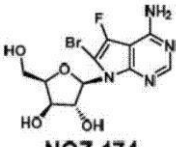
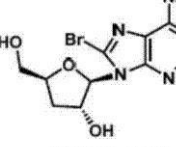
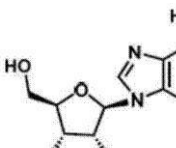
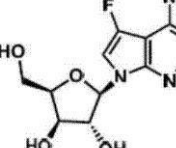
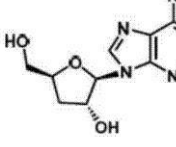
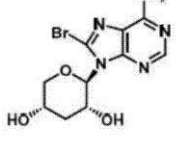
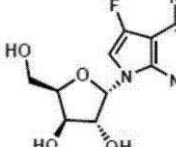
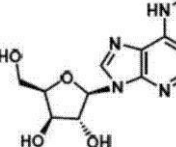
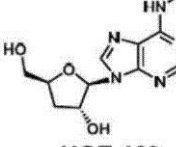

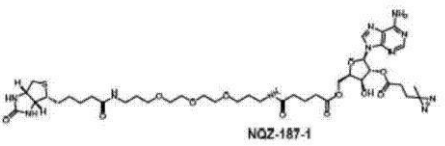
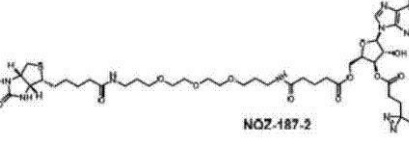
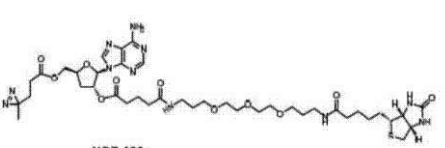
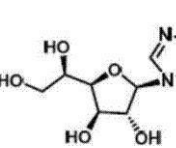
35	 <p>NQZ-061</p>	36	 <p>NQZ-064</p>
37	 <p>NQZ-065</p>	38	 <p>NQZ-066</p>
39	 <p>NQZ-067</p>	40	 <p>NQZ-068</p>
41	 <p>NQZ-069</p>	42	 <p>アバカビル NQZ-078</p>
43	 <p>ドダラドン NQZ-071</p>	44	 <p>NQZ-082</p>
45	 <p>NQZ-081</p>	46	 <p>NQZ-083</p>

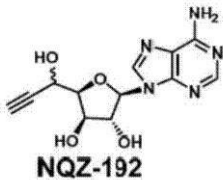


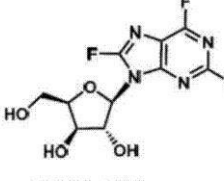
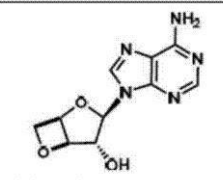
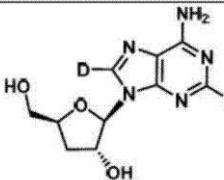
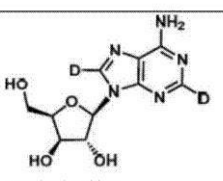
47	 NQZ-084	48	 NQZ-089
49	 NQZ-091	50	 NQZ-092
51	 NQZ-093	52	 NQZ-096
53	 NQZ-095	54	 NQZ-094
55	 NQZ-098	56	 NQZ-099
57	 NQZ-100	58	 NQZ-105
59	 NQZ-106	60	 NQZ-107

61	 NQZ-108	62	 NQZ-109
63	 NQZ-110	64	 NQZ-111
65	 NQZ-113	66	 NQZ-114
67	 NQZ-115	68	 NQZ-116
69	 NQZ-117	70	 NQZ-120
71	 NQZ-125	72	 NQZ-126
73	 NQZ-127	74	 NQZ-128

75	 NQZ-129	76	 NQZ-132
77	 NQZ-133	78	 NQZ-134
79	 NQZ-135	80	 NQZ-136
81	 NQZ-137	82	 NQZ-138
83	 NQZ-140	84	 NQZ-141
85	 NQZ-142	86	 NQZ-143
87	 NQZ-144	88	 NQZ-145
89	 NQZ-146	90	 NQZ-147

91	 <p>NQZ-148</p>	92	 <p>NQZ-149</p>
93	 <p>NQZ-150</p>	94	 <p>NQZ-162</p>
95	 <p>NQZ-163</p>	96	 <p>NQZ-164</p>
97	 <p>NQZ-165</p>	98	 <p>NQZ-166</p>
99	 <p>NQZ-167</p>	100	 <p>NQZ-168</p>
101	 <p>NQZ-169</p>	102	 <p>NQZ-170</p>
103	 <p>NQZ-171</p>	104	 <p>NQZ-173</p>

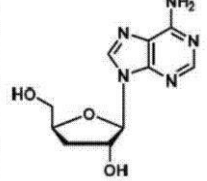
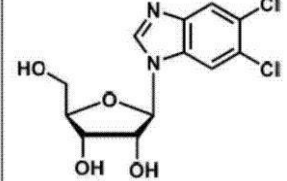
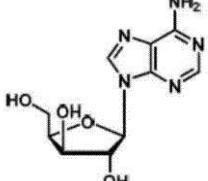
105	 <p>NQZ-174</p>	106	 <p>NQZ-175</p>	
107	 <p>NQZ-176</p>	108	 <p>NQZ-177</p>	
109	 <p>NQZ-178</p>	110	 <p>NQZ-179</p>	
111	 <p>NQZ-180</p>	112	 <p>NQZ-182</p>	
113	 <p>NQZ-183</p>	114	 <p>NQZ-186</p>	
115	 <p>NQZ-187-1</p>		116	 <p>NQZ-187-2</p>
117	 <p>NQZ-189</p>		118	 <p>NQZ-190</p>

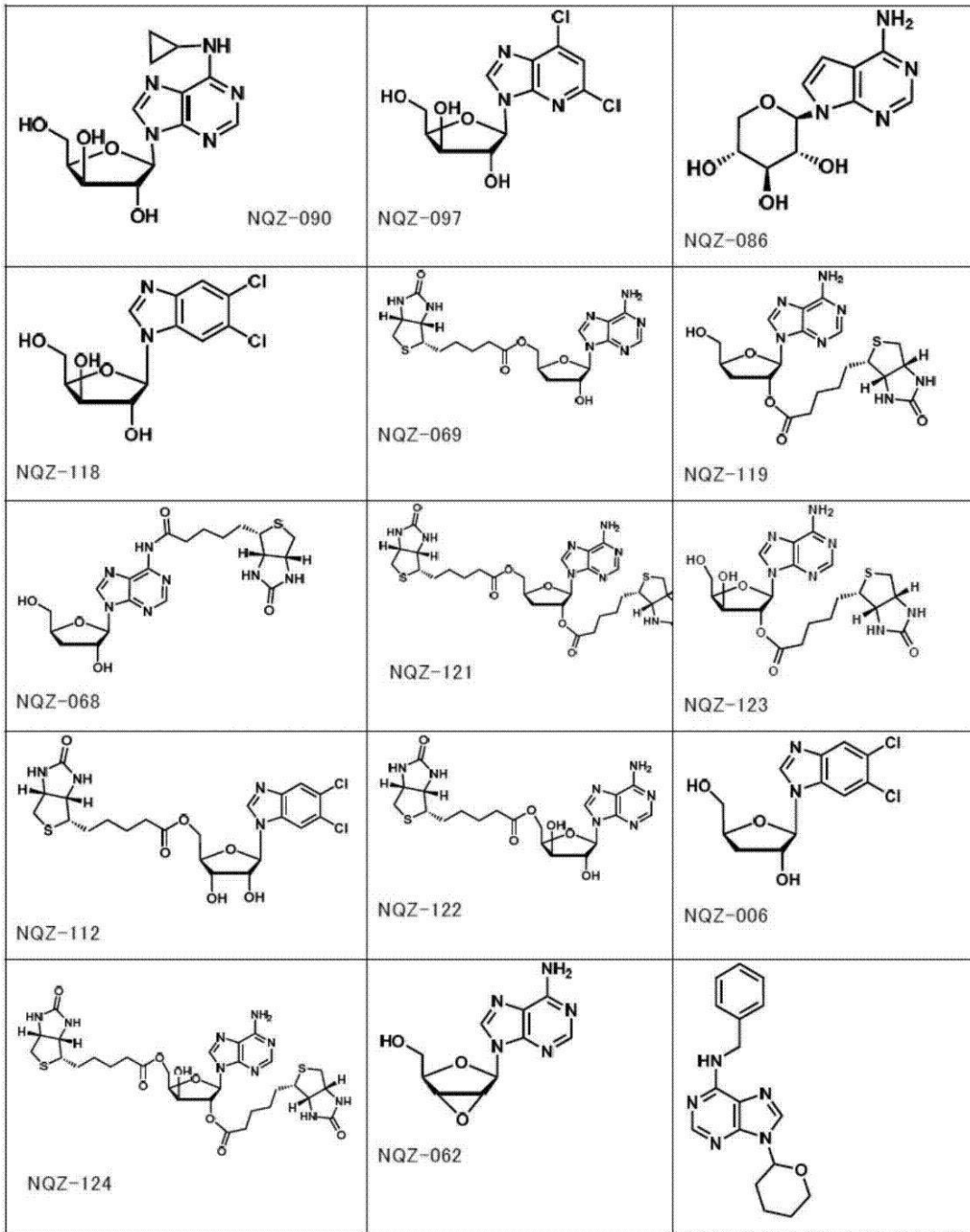
119	 NQZ-192	120	 NQZ-193
121	 NQZ-194	122	 NQZ-195
123	 NQZ-196	124	 NQZ-197
125	 NQZ-198		

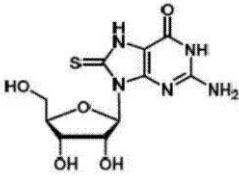
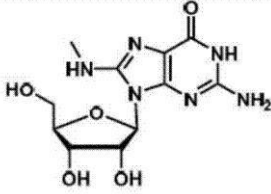
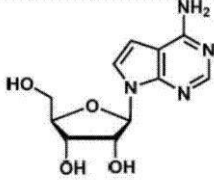
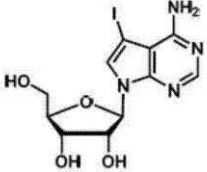
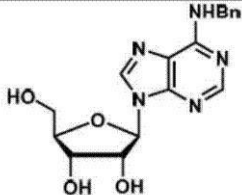
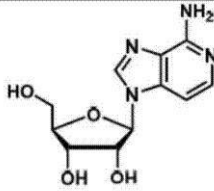
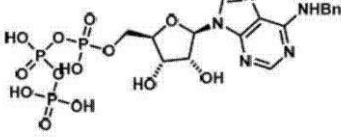
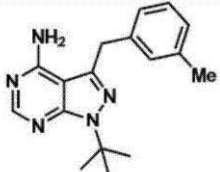
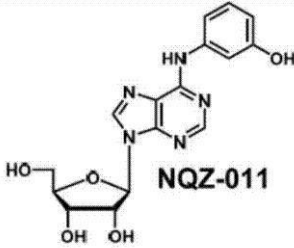
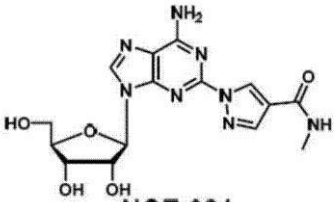
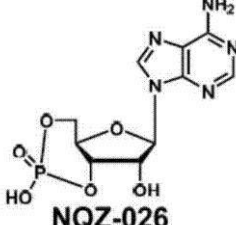
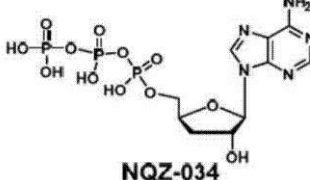
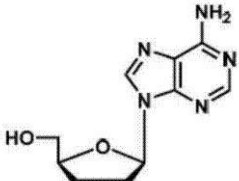
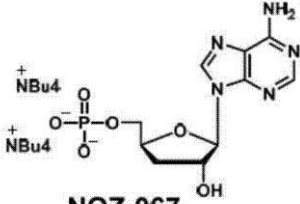

< 項 9 >

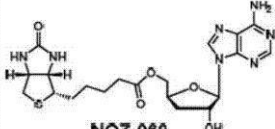
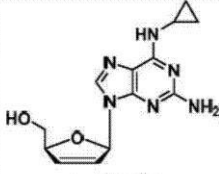
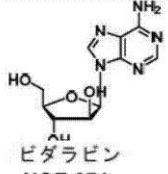
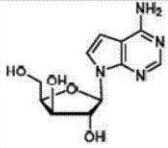
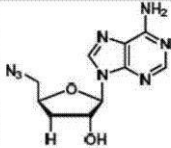
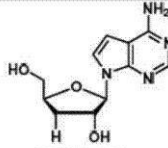
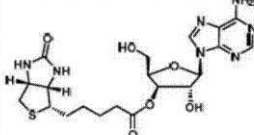
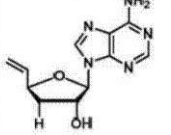
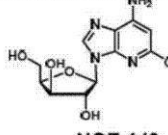
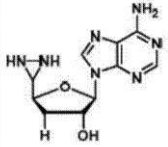
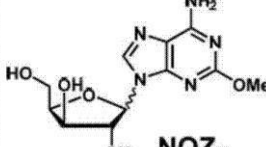
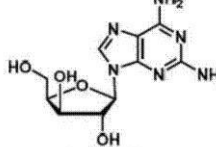
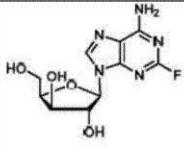

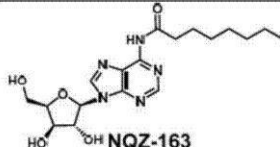
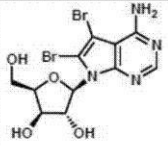
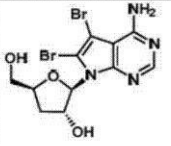
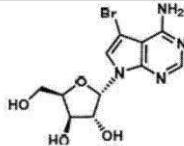
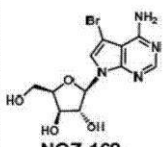
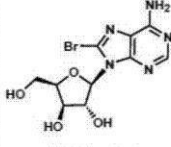
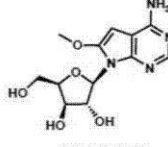
以下の群から選択される < 項 1 > に記載の化合物。

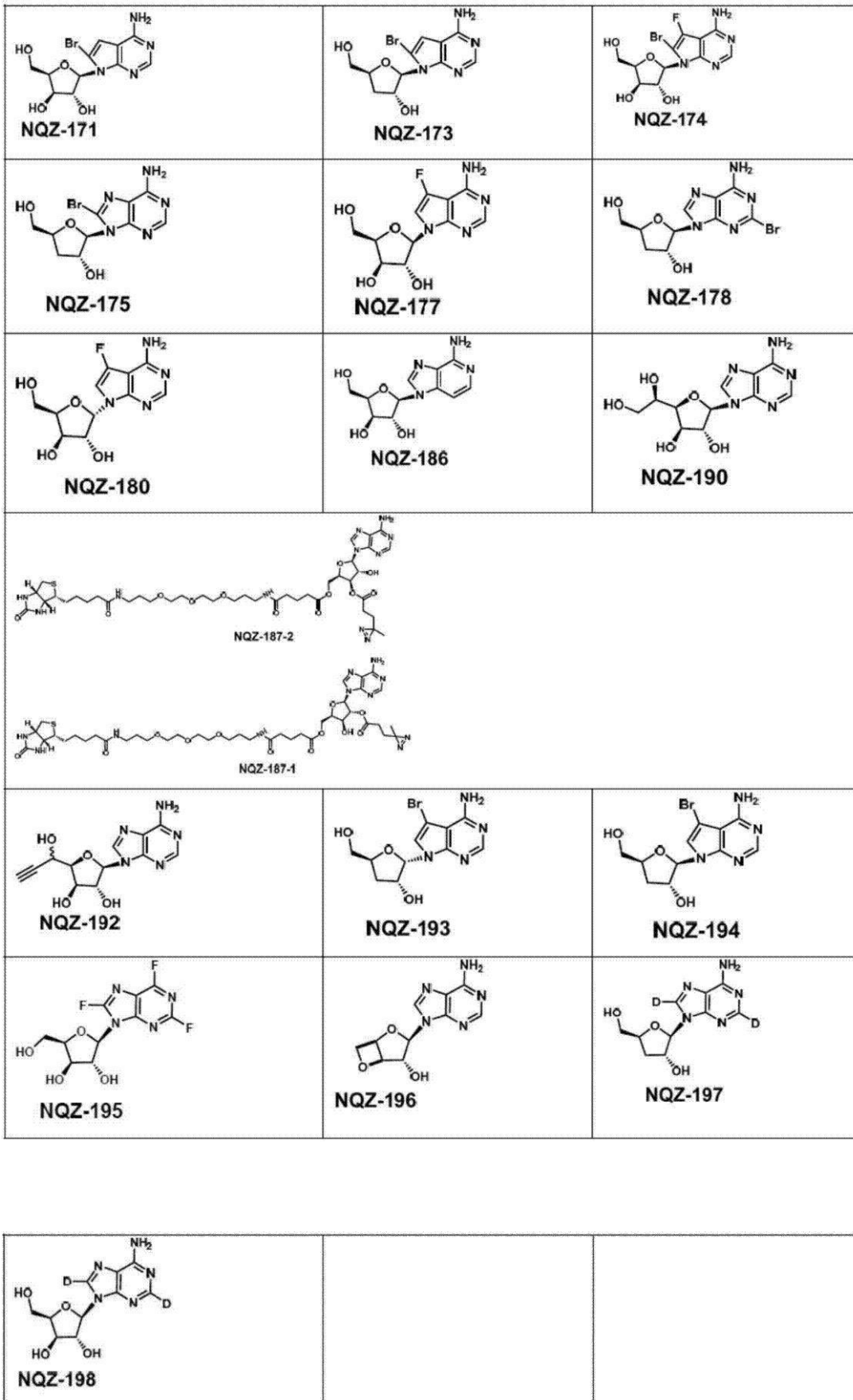
【表 2】

 コルジセピン NQZ-001 (CA03)	 NQZ-002	 NQZ-007
---	--	---



 <p>Chemical structure of a nucleoside with a thioamide group and an amino group on the purine ring.</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with a carbonyl group and an amino group on the purine ring.</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group on the imidazole ring of the purine system.</p> <p>NQZ-003</p>
 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group and an iodine atom on the purine ring.</p> <p>ヨウ素-ツベルシジン</p> <p>NQZ-020</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with an N-benzyloxycarbonyl (NHBn) group on the purine ring.</p> <p>NQZ-004</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group on the imidazole ring of the purine system.</p> <p>3-デアザアデノシン</p> <p>NQZ-010</p>
 <p>Chemical structure of a nucleoside with a diphosphate group and an N-benzyloxycarbonyl (NHBn) group on the purine ring.</p> <p>NQZ-005</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group, a methyl group, and a tert-butyl group on the purine ring.</p> <p>NQZ-008</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with a 3-hydroxyphenylamino group on the purine ring.</p> <p>NQZ-011</p>
 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group and a methylamino group on the purine ring.</p> <p>NQZ-021</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group on the imidazole ring of the purine system.</p> <p>NQZ-026</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with a diphosphate group and an amino group on the purine ring.</p> <p>NQZ-034</p>
 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group on the imidazole ring of the purine system.</p> <p>NQZ-047</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with an amino group on the imidazole ring of the purine system, shown as a salt with two tetrabutylammonium ions.</p> <p>NQZ-067</p>	 <p>Chemical structure of a nucleoside with a complex side chain containing a sulfur atom and a carbonyl group on the purine ring.</p> <p>NQZ-068</p>

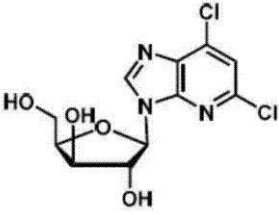
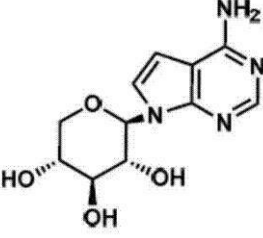
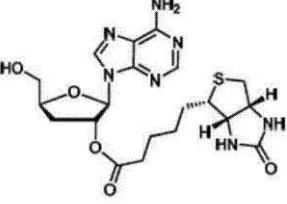
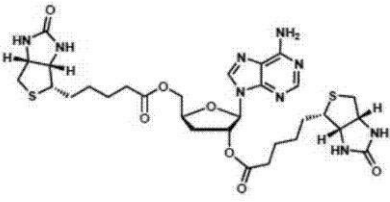
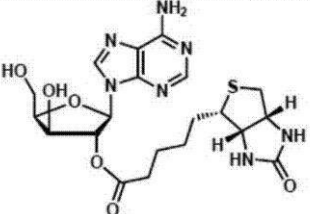
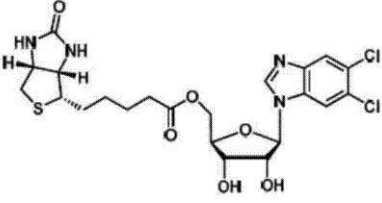
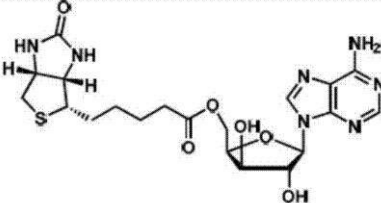
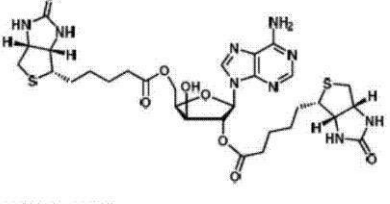
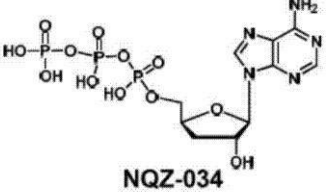
 <p>NQZ-069</p>	 <p>アバカビル NQZ-078</p>	 <p>ビダラビン NQZ-071</p>
 <p>NQZ-115</p>	 <p>NQZ-117</p>	 <p>NQZ-126</p>
 <p>NQZ-132</p>	 <p>NQZ-136</p>	 <p>NQZ-140</p>
 <p>NQZ-143</p>	 <p>NQZ-148</p>	 <p>NQZ-149</p>
 <p>NQZ-150</p>	 <p>NQZ-162</p>	 <p>NQZ-163</p>
 <p>NQZ-165</p>	 <p>NQZ-166</p>	 <p>NQZ-167</p>
 <p>NQZ-168</p>	 <p>NQZ-169</p>	 <p>NQZ-170</p>

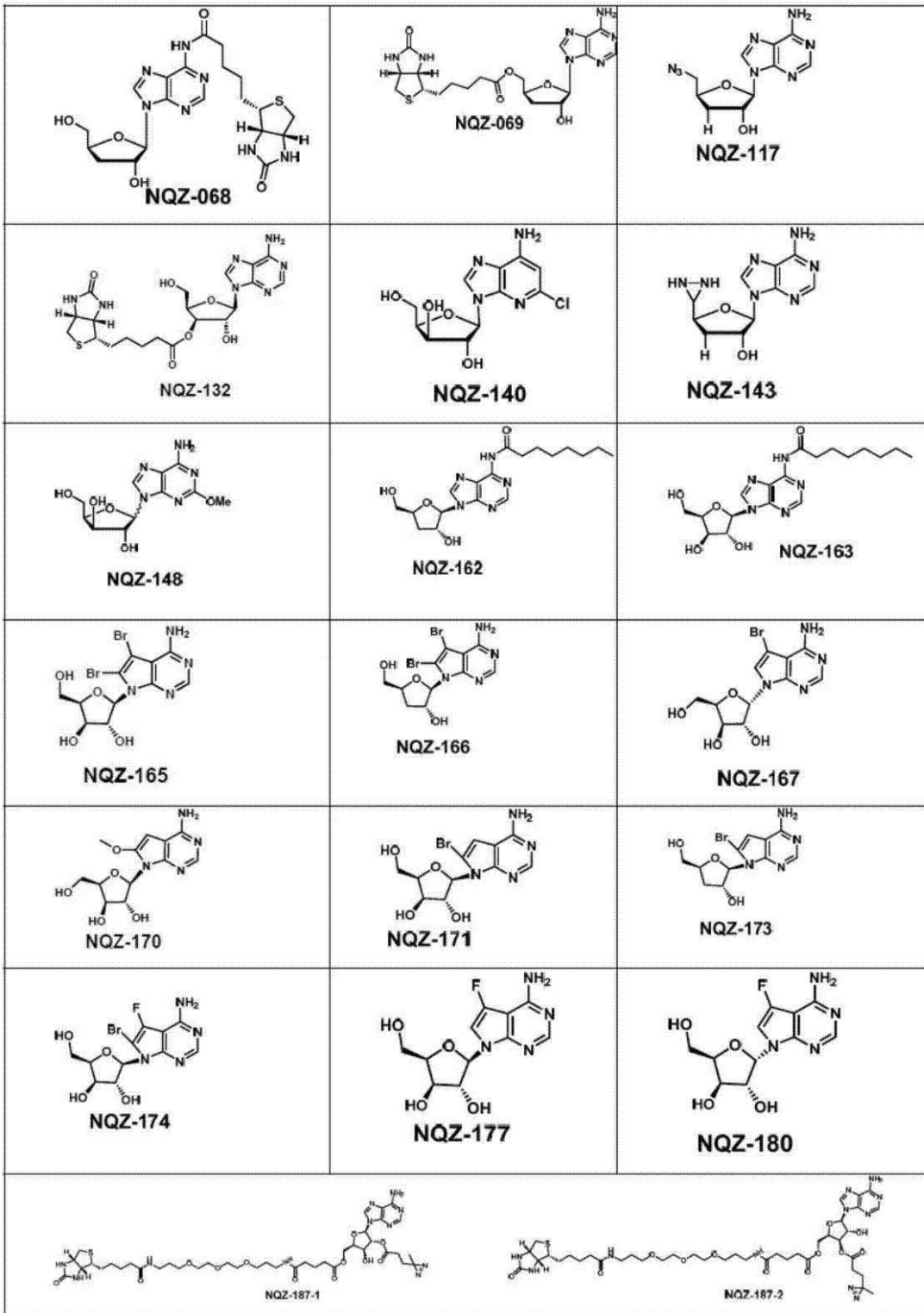


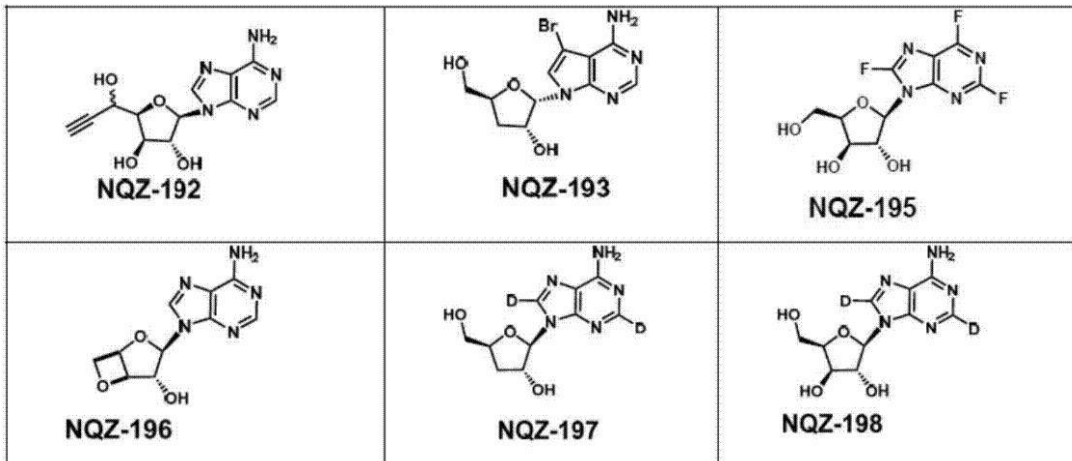
< 項 1 0 >

以下の群から選択される< 項 1 >に記載の化合物。

【表 3】

 <p>NQZ-097</p>	 <p>NQZ-086</p>	 <p>NQZ-119</p>
 <p>NQZ-121</p>	 <p>NQZ-123</p>	
 <p>NQZ-124</p>	 <p>NQZ-122</p>	
 <p>NQZ-124</p>	 <p>NQZ-034</p>	





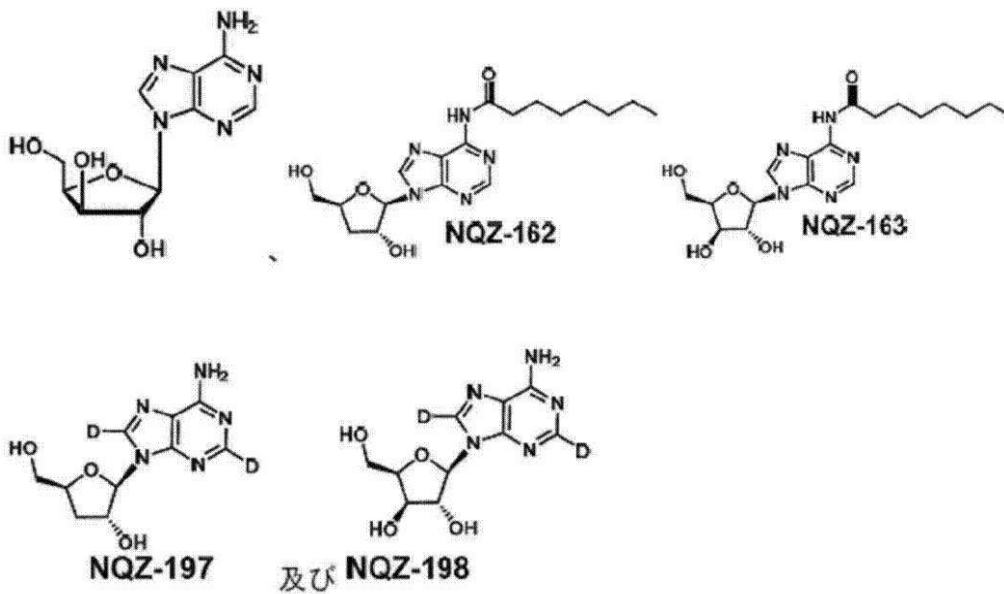
< 項 1 1 >

< 項 1 > ~ < 項 1 0 > のいずれか一項に定義される式 I、II 又は III のヌクレオシド類似化合物又はその薬学的に受容可能な塩及びペントスタチンを含有する組成物。

< 項 1 2 >

コルジセピン及びペントスタチンからなるか、又は以下の化合物の一つ及びペントスタチンからなる、< 項 1 > に記載の組成物。

【化 6】



< 項 1 3 >

以下の式のプロドラッグ。

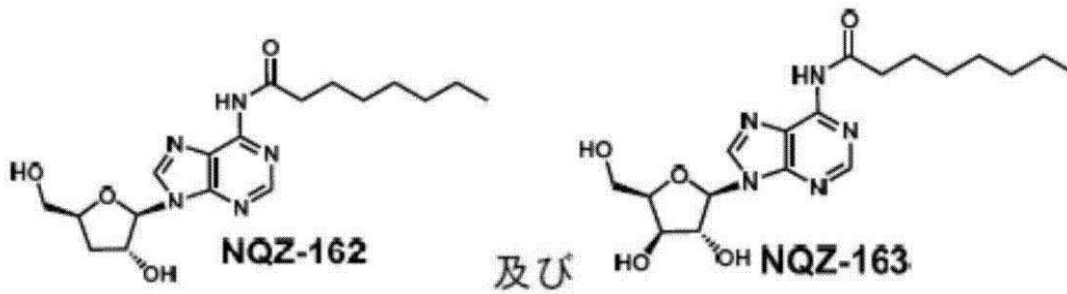
【化 7】



< 項 1 4 >

以下の群から選択される< 項 1 3 >に記載のプロドラッグ。

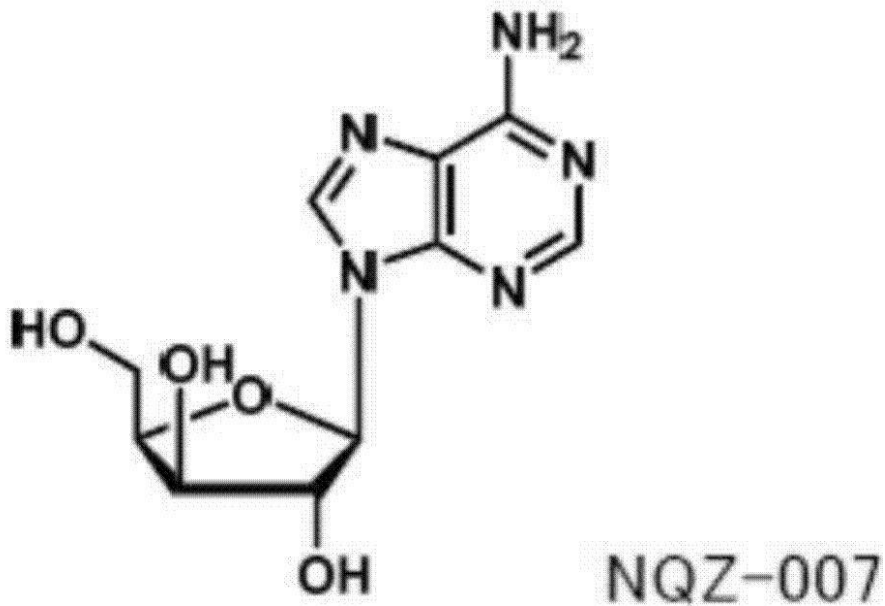
【化 8】



< 項 1 5 >

以下の式の修飾化合物。

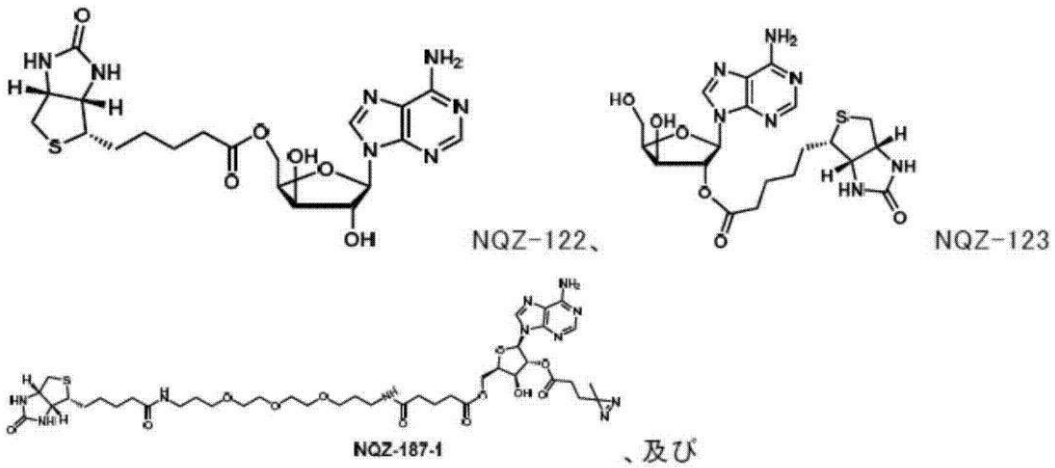
【化 9】

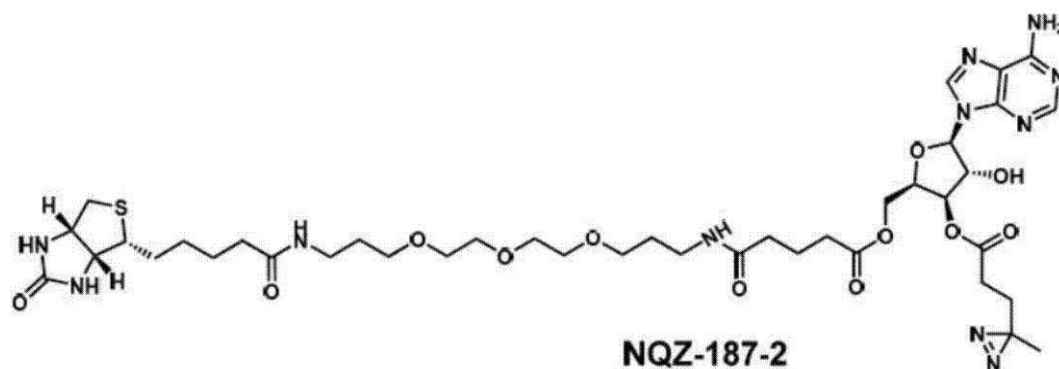


< 項 1 6 >

以下の群から選択される< 項 1 3 >に記載の修飾化合物。

【化 1 0】





< 項 1 7 >

< 項 1 > ~ < 項 1 0 > のいずれか一項に定義される式 I、式 II 又は式 III のヌクレオシド類似化合物又はその薬学的に受容可能な塩の治療有効量を被験者に投与することを含む、概日リズム調節方法、好ましくは概日リズム位相シフト方法。

< 項 1 8 >

前記化合物は Per 2 - Luc ピーク時に投与されるがトラフ時に投与されない、< 項 1 7 > に記載の方法。

< 項 1 9 >

< 項 1 1 > 又は < 項 1 2 > に定義される組成物及びペントスタチンの治療有効量を被験者に投与することを含む、概日リズム調節方法、好ましくは概日リズム位相シフト方法。

< 項 2 0 >

前記組成物は Per 2 - Luc ピーク時に投与されるがトラフ時に投与されない、< 項 1 9 > に記載の方法。

< 項 2 1 >

< 項 1 3 > 又は < 項 1 4 > に定義されるプロドラッグの治療有効量を被験者に投与することを含む、概日リズム調節方法、好ましくは概日リズム位相シフト方法。

< 項 2 2 >

< 項 1 5 > 又は < 項 1 6 > に定義される修飾化合物の治療有効量を被験者に投与することを含む、概日リズム調節方法、好ましくは概日リズム位相方法。

< 項 2 3 >

< 項 1 > ~ < 項 1 0 > のいずれか一項に定義される化合物、又はその薬学的に受容可能な塩の概日リズム調節用薬物、好ましくは概日リズム位相シフト用薬物の製造における使用。

< 項 2 4 >

< 項 1 1 > 又は < 項 1 2 > に定義される組成物の概日リズム調節用薬物、好ましくは概日リズム位相シフト用薬物の製造における使用。

< 項 2 5 >

< 項 1 3 > 又は < 項 1 4 > に定義されるプロドラッグの概日リズム調節用薬物、好ましくは概日リズム位相シフト用薬物の製造における使用。

< 項 2 6 >

< 項 1 5 > 又は < 項 1 6 > に定義される修飾化合物の概日リズム調節用薬物、好ましくは概日リズム位相シフト用薬物の製造における使用。

< 項 2 7 >

前記薬物は時差、シフトワーク、年齢による睡眠障害、又は概日リズム時計に関連する睡眠障害の治療に使用可能である、< 項 2 3 > ~ < 項 2 6 > のいずれか一項に記載の使用

。

< 項 2 8 >

腸内投与、静脈内投与、経口投与又は舌下投与用に調製可能である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物又は<項 1 1>又は<項 1 2>に記載の組成物。

<項 2 9>

前記薬物はカフェイン、メラトニン、ゾルピデム、エスゾピクロン、ザレプロン又はトリアゾラムからなる群より選択される薬剤と組み合わせ可能である、<項 2 3> ~ <項 2 6> のいずれか一項に記載の使用。

<項 3 0>

前記被験者は時差、シフトワーク、年齢による睡眠障害又は概日体内時計に関連する睡眠障害を患う人又はこれらを患うリスクのある人である、<項 1 7> ~ <項 2 6> のいずれか一項に記載の方法。

<項 3 1>

C D K 9 調節による前記時計位相シフトにおける<項 1> ~ <項 1 0> のいずれか一項に記載の化合物の使用。

<項 3 2>

R U V B L ヘリカーゼの、コルジセピンが仲介する P e r 2 - d L u c 誘導及び時計位相シフトの仲介における使用、及び R U V B L ヘリカーゼのコルジセピンのダイレクトターゲットとしての使用であって、但し R U V B L ヘリカーゼは<項 1> ~ <項 1 0> のいずれか一項に記載の化合物のターゲットである。

<項 3 3>

R U V B L ヘリカーゼは R U V B L 1 ヘリカーゼ又は R U V B L 2 ヘリカーゼである、<項 3 2> に記載の使用。