

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 10 月 27 日(27.10.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/171165 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/351 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) C07D 309/30 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01) C07D 309/32 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/062504

(22) 国際出願日: 2016 年 4 月 20 日(20.04.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-086485 2015 年 4 月 21 日(21.04.2015) JP

(71) 出願人: 国立大学法人鹿児島大学(KAGOSHIMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目 2 番 2 4 号 Kagoshima (JP). 公益財団法人野口研究所(THE NOGUCHI INSTITUTE) [JP/JP]; 〒1730003 東京都板橋区加賀一丁目 8 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 白井 孝(SHIRAI Takashi); 〒1730003 東京都板橋区加賀一丁目 8 番 1 号 公益財団法人野口研究所内 Tokyo (JP). 後藤 浩太郎(GOTO Kohtarō); 〒1730003 東京都板橋区加賀一丁目 8 番 1 号 公益財団法人野口研究所内 Tokyo (JP).

井手尾 浩子(IDEO Hiroko); 〒1730003 東京都板橋区加賀一丁目 8 番 1 号 公益財団法人野口研究所内 Tokyo (JP). 水野 真盛(MIZUNO Mamoru); 〒1730003 東京都板橋区加賀一丁目 8 番 1 号 公益財団法人野口研究所内 Tokyo (JP). 天野 純子(AMANO Junko); 〒1730003 東京都板橋区加賀一丁目 8 番 1 号 公益財団法人野口研究所内 Tokyo (JP). 松田 昭生(MATSUDA Akio); 〒1730003 東京都板橋区加賀一丁目 8 番 1 号 公益財団法人野口研究所内 Tokyo (JP). 丸山 征郎(MARUYAMA Ikuro); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目 2 番 2 4 号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP).

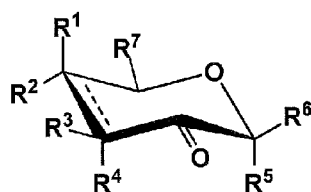
(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

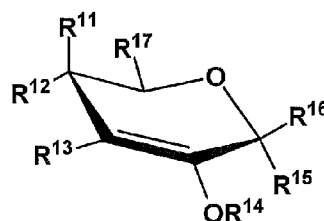
[続葉有]

(54) Title: CASPASE-1 ACTIVATION INHIBITOR

(54) 発明の名称: カスパーゼ 1 活性化阻害剤



(I)



(II)

(57) Abstract: A medicine for preventing and/or treating diseases caused by the activation of caspase-1, for example, chronic inflammations or autoinflammatory diseases, said medicine comprising as an active ingredient a compound represented by formula (I) or (II) [wherein: either R¹ or R² represents a hydroxy group and the other represents a hydrogen atom or a fluorine atom; either R¹¹ or R¹² represents a hydroxy group and the other represents a hydrogen atom or a fluorine atom; R³, R⁴ and R¹³ represent a hydrogen atom or a fluorine atom; --- represents a single or double bond; R⁵, R⁶, R¹⁵ and R¹⁶ represent a hydrogen atom, an alkyl group or a fluorine atom; R⁷ and R¹⁷ represent -CH₂-OR⁸, -CH₂-OR¹⁸, etc.; and R⁸ and R¹⁸ represent a hydrogen atom, etc. or bind respectively to R⁶ and R¹⁶ to form a single bond].

(57) 要約: 式(I)又は(II)(R¹及びR²又はR¹¹及びR¹²はいずれか一方が水酸基、他方は水素原子又はフッ素原子; R³, R⁴, R¹³は水素原子又はフッ素原子; ---は単結合又は二重結合; R⁵, R⁶, R¹⁵, R¹⁶は水素原子、アルキル基、又はフッ素原子; R⁷, R¹⁷は-CH₂-OR⁸又は-CH₂-OR¹⁸など; R⁸, R¹⁸は水素原子など、又はR⁶, R¹⁶と結合して単結合を示す)で表される化合物を有効成分として含むカスパーゼ 1 活性化に起因する慢性炎症や自己炎症性疾患などの疾患の予防・治療のための医薬。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：カスパーゼ1 活性化阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、慢性炎症や自己炎症性疾患などの予防及び／又は治療のための医薬に関する。

より具体的には、本発明は、自然免疫機構による生体の炎症応答に重要な役割を有するインフラマソームなどの複合体の形成や活性を阻害することによりカスパーゼ1の活性化を阻害する作用を有し、慢性炎症や自己炎症性疾患などの予防及び／又は治療のために有用な医薬に関するものである。

背景技術

[0002] マクロファージは細胞内への病原体の侵入を感知するとインフラマソームと呼ばれるタンパク複合体を形成し、カスパーゼ1を活性化する(Molecular Cell, 10, pp.417-426, 2002; 実験医学, 30, pp.560-570, 2012)。カスパーゼ1は炎症性サイトカインであるIL-1 β やIL-18の活性化及び細胞からの放出に関与しており、分泌された炎症性サイトカインは炎症・免疫応答を誘導するとともに、マクロファージはパイロトーシスと呼ばれるカスパーゼ1依存性の細胞死を惹起する。

[0003] インフラマソームは細胞質受容体であるNLR(Nod-like receptor、Nod様受容体：NLRP1(Nalp1)、NLRP3(Nalp3)、及びNLRC4(Ipaf)が含まれる)、細胞質受容体AIM2、アダプターとして作用するASC(Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, アポトーシス関連スペック様カード蛋白質)、並びにカスパーゼ前駆体(-1, -5)から構成され、IL-1 β 及びIL-18の前駆体を切断して活性化する。これらの構成分子は別々に存在しているが、感染などの異常刺激により集合してインフラマソームを形成する(第40回 日本免疫学会、平成23年11月27日、宮坂昌之、レビュートークR4「炎症の慢性化とその分子機構」)。また、インフラマソームは7量体を形成してカスパーゼ1を活性化するものと考えられている。

- [0004] インフラマソームの形成は病原微生物の感染などにより誘導され、それに基づく炎症反応は多くの場合に感染防御に有効である。また、インフラマソームは腸内細菌叢の制御及び腸管上皮バリアの保護に働き、腸管の恒常性維持にも寄与すると考えられている。一方、インフラマソームは負の側面も有しており、刺激因子の種類によっては過剰なインフラマソーム形成が持続した炎症を惹起し、その炎症によって動脈硬化、痛風、II型糖尿病、及びアルツハイマーなどの各種疾患の発症に関わるものと考えられている。また、ある種の自己炎症性疾患の発症はインフラマソーム構成タンパクの突然変異が関与するとの示唆もある(京都大学ホームページ、「炎症応答を制御する新たな仕組みを解明」、http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/131104_1.htm)。
- [0005] インフラマソーム形成を阻害することによりインフラマソームの経路を阻害することができることが期待されることから、インフラマソーム形成を阻害することができる物質は、これらの疾患の予防及び／又は治療を可能にする医薬の有効成分として有望視されている。
- [0006] 最近になって、1,5-D-アンヒドロフルクトース(1,5-AF)がインフラマソームの構成分子であるASCに対する阻害作用を有し、ASCとNLRとの複合体の形成、好ましくはインフラマソーム形成を阻害する作用を有しており、がん、免疫抑制性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染症、神経変性疾患、内分泌疾患、炎症性疾患、臓器移植障害、及び放射線障害などASCが関与する疾患に対して予防又は治療薬として使用できること、及びこの物質をインフラマソーム活性化、特にカスパーゼ1活性化に起因する自己炎症性疾患の予防又は治療に使用できることが報告された(国際公開W02015/016178)。なお、特表2003-519660号公報には1,5-AFに類似する環状エーテル化合物が耐糖能障害に対して有効であることが開示されているが、カスパーゼ1活性化に対する阻害作用やインフラマソーム経路の阻害作用については示唆ないし教示がない。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1: Molecular Cell, 10, pp.417-426, 2002

非特許文献2: 実験医学, 30, pp.560-570, 2012

非特許文献3: 第40回 日本免疫学会、平成23年11月27日、宮坂昌之、レビュートークR4「炎症の慢性化とその分子機構」

非特許文献4: 京都大学ホームページ、「炎症応答を制御する新たな仕組みを解明」、http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/131104_1.htm

特許文献

[0008] 特許文献1: 国際公開W02015/016178

特許文献2: 特表2003-519660号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の課題は、慢性炎症や自己炎症性疾患などの予防及び／又は治療のための医薬を提供することにある。

より具体的には、本発明は、インフラマソームなどの複合体の形成やインフラマソーム経路を阻害することによりカスパーゼ1の活性化を阻害する作用を有し、慢性炎症や自己炎症性疾患などの予防及び／又は治療のために有用な医薬を提供することにある。

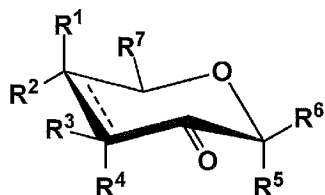
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、国際公開W02015/016178に開示された1,5-AFについてマクロファージのLPS-nigericin刺激、LPS-ATP刺激、及びLPS-MSU刺激時のIL-1 β 分泌に対して1,5-AFの阻害活性の有効濃度(ED₅₀)を測定したところ、それぞれ30 mM、14 mM、及び13 mMであり、医薬の有効成分としての有効性が不十分であることを認識し、上記の課題を解決すべく、より阻害作用の強い物質の探索を行った。その結果、1,5-AFの3-デオキシ体(3-デオキシ-1,5-AF)が10倍以上の強いカスパーゼ1活性化の阻害作用を有していること、さらに3-デオキシ-1,5-AFから3,4-位の脱水により得られるエノン体が極めて強いカスパーゼ1

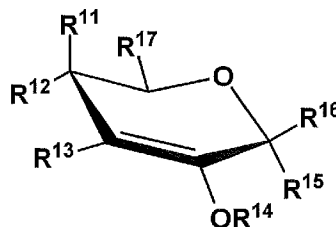
活性化の阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、本発明により、カスパーゼ1活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、下記の一般式(I)又は(II)：

[化1]



(I)



(II)

(式(I)中、 R^1 及び R^2 のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示し；式中の----は単結合又は二重結合を示し、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず； R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^7 は $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^8$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^8 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示し、式(II)中、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{13} は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{14} はアシル基を示し； R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^{17} は $-\text{CH}_2-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^{18}$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^{18} は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^{18} は R^{16} と結合して $-\text{R}^{18}-\text{R}^{16}-$ となって単結合を示す)で表される化合物を有効成分として含む医薬。

[0012] 本発明の好ましい態様によれば、上記一般式(I)において、 R^1 及び R^2 のいずれか一方が水酸基又はアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^3 及び R^4 がそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示し；式中の----は単結合又は二重結合を示し、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず； R^5 及び R^6 が水素原子であり； R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、又はア

シル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-R^8-R^6-$ となって単結合を示す上記の医薬が提供される。

[0013] さらに好ましい態様によれば、上記一般式(I)において、 R^2 が水素原子又はフッ素原子であり； R^3 が水素原子又はフッ素原子であり；式中の----が二重結合を示し； R^5 及び R^6 が水素原子であり； R^7 が $-CH_2-OR^8$ であり、 R^8 が水素原子又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-R^8-R^6-$ となって単結合を示す上記の医薬が提供される。

[0014] また、本発明の別の好ましい態様によれば、上記一般式(II)において、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方が水酸基又はアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^{13} が水素原子又はフッ素原子であり； R^{14} がアシル基であり； R^{15} 及び R^{16} がそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子であり； R^{17} が $-CH_2-OR^{18}$ であり、 R^{18} が水素原子、アルキル基、又はアシル基である上記の医薬が提供される。

[0015] さらに好ましい態様によれば、上記一般式(II)において、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方がアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^{13} が水素原子であり； R^{14} がアシル基であり； R^{15} 及び R^{16} が水素原子であり； R^{17} が $-CH_2-OR^{18}$ であり、 R^{18} が水素原子、アルキル基、又はアシル基である上記の医薬が提供される。

[0016] 別の観点からは、本発明により、上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物を有効成分として含むカスパーゼ1活性化阻害剤；上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物を有効成分として含むインフラマソーム形成阻害剤；上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物を有効成分として含むインフラマソーム経路阻害剤が提供される。

[0017] さらに別の観点からは、本発明により、上記一般式(I)又は(II)で表される化合物の上記医薬又は上記阻害剤の製造のための使用；カスパーゼ1活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記一般式(I)又は(II)で表される化合物の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物の生体内においてインフラマソームの形成を阻害する方法であって、上記一般式(I)又は(II)で表される化合

物の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

[0018] また、本発明により、上記の一般式(I)又は(II)(式(I)中、 R^1 及び R^2 のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示し；式中の----は単結合又は二重結合を示し、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず； R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^7 は $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^8$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^8 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示し、式(II)中、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{13} は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{14} はアシル基を示し； R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^{17} は $-\text{CH}_2-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^{18}$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^{18} は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^{18} は R^{16} と結合して $-\text{R}^{18}-\text{R}^{16}-$ となって単結合を示すが、ただし、式(I)において R^2 が水素原子であり、 R^3 が水素原子であり、式中の----が二重結合であり、 R^5 が水素原子であり、 R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す場合を除く)で表される化合物が提供される。

発明の効果

[0019] 本発明の医薬は、国際公開W02015/016178に開示された1,5-AFよりも低濃度でインフラマソームなどの複合体の形成やインフラマソーム経路を阻害することにより、カスパーゼ1の活性化を阻害し、例えば慢性炎症や自己炎症性疾患などを有効に予防及び／又は治療することができる。

また、本発明により提供される新規化合物は、上記の医薬の有効成分などに有用である。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]LPS-Nigericin刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼす3deの影響を示した図である

。

[図2]LPS-Nigericin刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼすenone体の影響を示した図である。

[図3]LPS-ATP刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼす3deの影響を示した図である。

[図4]LPS-ATP刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼすenone体の影響を示した図である。

[図5]LPS-dsDNA刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼす3deの影響を示した図である。

[図6]LPS-dsDNA刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼすenone体の影響を示した図である

。

[図7]LPS-Nigericin刺激時のカスパーゼ1及びIL-1 β 活性化に及ぼす3deの影響を示した図である。

[図8]LPS-ATP刺激時のカスパーゼ1及びIL-1 β 活性化に及ぼす3deの影響を示した図である。

発明を実施するための形態

[0021] 一般式(I)において、R¹及びR²のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示す。好ましくはR¹及びR²のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子を示す。さらに好ましくは、R¹及びR²のいずれか一方は水酸基を示し、他方は水素原子を示す。アシルオキシ基を構成するアシル基としては、置換されていてもよいアルキルカルボニル基や置換されていてもよいアリールカルボニル基などを用いることができる。より具体的には、例えばアセチル基、トリフルオロアセチル基などのアルキルカルボニル基、又はベンゾイル基(ベンゼン環はフッ素原子や塩素原子などのハロゲン原子、メトキシ基などのアルコキシ基、アルキル基やアシル基で置換されていてもよいアミノ基、又はメチル基などのアルキル基などから選ばれる1以上の基で置換されていてもよい)などを用いることができる。

[0022] R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示す。R³及びR⁴のいずれか一方が水素原子であり、他方がフッ素原子である場合、又はR³及びR⁴がともに水素原子であることが好ましい。

[0023] 式中の----は単結合又は二重結合を示すが、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず、 R^2 及び R^3 のみが存在することを意味する。----が二重結合を示す場合には、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がフッ素原子であるか、 R^2 及び R^3 がともに水素原子であることが好ましい。

[0024] R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示すが、 R^5 及び R^6 がともに水素原子であることが好ましい。本明細書において、アルキル基としては例えば C_{1-6} アルキル基を用いることができ、好ましくは C_{1-4} アルキル基を用いることができる。アルキル基は直鎖、分枝鎖、環状、又はそれらの組み合わせのいずれであってもよい。アルキル部分を有する他の置換基(例えばアルキルカルボニル基)のアルキル部分についても同様である。

[0025] R^7 は $-CH_2-OR^8$ 、 $-CHF-OR^8$ 、 $-CF_2-OR^8$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示すが、 R^7 が $-CH_2-OR^8$ であることが好ましい。 R^8 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-R^8-R^6-$ となって単結合を示す。アシル基としては、置換されていてもよいアルキルカルボニル基や置換されていてもよいアリールカルボニル基などを用いることができる。より具体的には、例えばアセチル基、トリフルオロアセチル基などのアルキルカルボニル基、又はベンゾイル基(ベンゼン環はフッ素原子や塩素原子などのハロゲン原子、メトキシ基などのアルコキシ基、アルキル基やアシル基で置換されていてもよいアミノ基、又はメチル基などのアルキル基などから選ばれる1以上の基で置換されていてもよい)などを用いることができる。好ましくは、 R^8 は水素原子又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-R^8-R^6-$ となって単結合を示す場合である。

[0026] 好ましい組み合わせとしては、

(a) R^1 及び R^2 のいずれか一方が水酸基又はアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^3 及び R^4 がそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示し；式中の----は単結合又は二重結合を示し、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず； R^5 及び R^6 が水素原子であり； R^7 が $-CH_2-OR^8$ であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-R^8-R^6-$ となっ

て単結合を示す場合；及び

(b) R^2 が水素原子又はフッ素原子であり； R^3 が水素原子又はフッ素原子であり；式中の----が二重結合を示し； R^5 及び R^6 が水素原子であり； R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が水素原子又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す場合を挙げることができる。

[0027] さらに好ましい組み合わせとしては、

(c) R^2 が水素原子であり； R^3 が水素原子又はフッ素原子であり；式中の----が二重結合を示し； R^5 及び R^6 が水素原子であり； R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が水素原子又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す場合；及び

(d) R^2 が水素原子であり； R^3 が水素原子又はフッ素原子であり；式中の----が二重結合を示し； R^5 が水素原子であり； R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す場合を挙げることができる。

もっとも、好ましい組み合わせはこれらに限定されることはない。

[0028] 一般式(II)において、 R^{11} 及び R^{12} は上記の R^1 及び R^2 と同様である。 R^{14} はアシル基を示すが、アシル基としては R^1 及び R^2 の説明においてアシルオキシ基を構成するアシル基として説明したものをを用いることができる。 R^{17} 及び R^{18} も R^7 及び R^8 と同様である。

[0029] 好ましい組み合わせとしては、

(d) R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方が水酸基又はアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^{13} が水素原子又はフッ素原子であり； R^{14} がアシル基であり； R^{15} 及び R^{16} がそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子であり； R^{17} が $-\text{CH}_2-\text{OR}^{18}$ であり、 R^{18} が水素原子、アルキル基、又はアシル基である場合を上げることができ、さらに好ましい組み合わせとしては、

(e) R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方がアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^{13} が水素原子であり； R^{14} がアシル基であり； R^{15} 及び R^{16} が水素原子であり； R^{17} が $-\text{CH}_2-\text{OR}^{18}$ であり、 R^{18} が水素原子、アルキル基、又はアシル基である場合

を挙げることができる。

もっとも、好ましい組み合わせはこれらに限定されることはない。

[0030] 上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物のうち、一般式(I)において R^2 が水素原子であり、 R^3 が水素原子であり、式中の----が二重結合であり、 R^5 が水素原子であり、 R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す化合物(levoglucosenone)を除く化合物は新規化合物である。これらの新規化合物については、例えば本明細書の実施例に具体的に示した方法により合成することができる。また、levoglucosenoneについては、公知の方法により合成するか、又は市販品を入手することができる。

[0031] 上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物は、国際公開W02015/016178に開示された1,5-D-アンヒドロフルクトース(1,5-AF)と同様にインフラマソーム形成を阻害する作用を有している。従って、本発明の医薬は、この阻害作用に基づいて、がん、免疫抑制性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染症、神経変性疾患、内分泌疾患、炎症性疾患、臓器移植障害、及び放射線障害などカスパーゼ1活性化が関与する疾患に対して予防及び／又は治療のための医薬として使用することができる。また、本発明の医薬はインフラマソーム活性化、特にカスパーゼ1活性化に起因する疾患、例えば自己炎症性疾患などの予防及び／又は治療のための医薬として使用することもできる。例えば、本発明の医薬は、全身性炎症性反応症候群SIRS、慢性関節リウマチ、アルツハイマー病、クライオピリン関連周期熱症候群、家族性地中海熱、PAPA症候群、Majeed症候群、高IgD症候群、反復性胞状奇胎、DIRA、炭素菌感染症、急性呼吸促拍症候群、炎症性細胞死、又は石綿肺などの予防及び／又は治療に有効である。

[0032] 上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物がカスパーゼ1の活性化を阻害できることは、本願明細書の実施例に具体的に開示された試験方法や国際公開W02015/016178に開示された方法により、当業者が容易に確認することができる。また、インフラマソームと炎症との関連、炎症におけるカスパーゼ1の関与、及びASCの作用、並びにACSが関与する疾患、及びインフラマソーム活

性化、特にカスパーゼ1活性化に起因する疾患については、国際公開W02015/016178に詳しい説明があるので、本発明の理解のために国際公開W02015/016178の開示を参照すべきである。国際公開W02015/016178の開示の全てを参照により本明細書の開示に含める。

[0033] 一般式(I)又は(II)で表される化合物は一個以上の不斉中心を有する場合があり、このような不斉中心に基づく光学対掌体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、又はラセミ体などを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。環状構造に起因する二以上の立体異性体についても、純粋な形態の任意の立体異性体又は立体異性体の任意の混合物を本発明の医薬の有効成分として用いることができる。

[0034] 本発明の医薬の有効成分としては、上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物の水和物や溶媒和物を用いてもよい。また、上記一般式(I)又は(II)で表される化合物のプロドラッグを本発明の医薬の有効成分として使用することもできる。プロドラッグとしては、生体内で化学的又は生化学的に加水分解されて上記一般式(I)又は(II)で表される化合物を再生するものを利用することができ、その構造は特に限定されない。

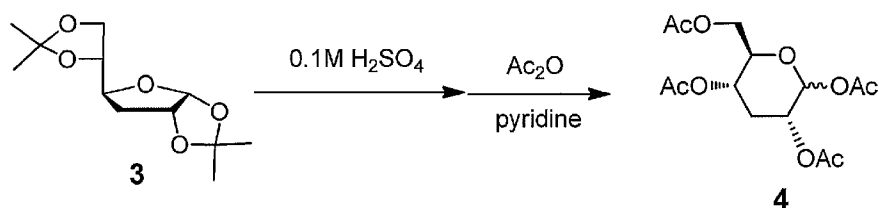
[0035] 一般式(I)又は(II)で表される化合物はそのままヒトを含む哺乳類動物に投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、座剤、吸入剤、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤、経皮吸収剤、又は経粘膜吸収剤等を挙げることができる。

[0036] これらの医薬組成物の製造には、当業者に利用可能な1種又は2種以上の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙

化合物2(3.50g, 9.45mmol)とトリス(トリメチルシリル)シラン(5.83mL, 18.9mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(307mg, 1.89mmol)をトルエン(50mL)に溶解させ、溶液を脱気後、アルゴン雰囲気中で100℃で2時間攪拌した。反応溶液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、精製(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)を行い、化合物3の粗生成物(2.79g)を得た。

[0040] (3)工程3

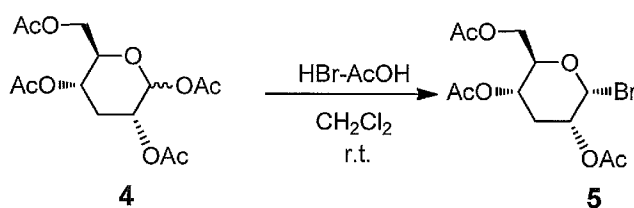
[化4]



工程2で得られた化合物3の粗生成物(2.79g)に0.1M硫酸水溶液(100mL)を加え、60℃で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム(1.85g)で中和後、溶媒を減圧留去した。得られた残査にピリジン(40mL)と無水酢酸(20mL)を加え室温で一晩攪拌した。メタノールを加えて反応を停止させた後、溶媒を減圧留去し、得られた残査を酢酸エチルに溶解させ、酢酸エチル相を水、1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 トルエン：酢酸エチル=3：1)で精製し、化合物4(2.96g, 94%(3工程))を得た。

[0041] (4)工程4

[化5]

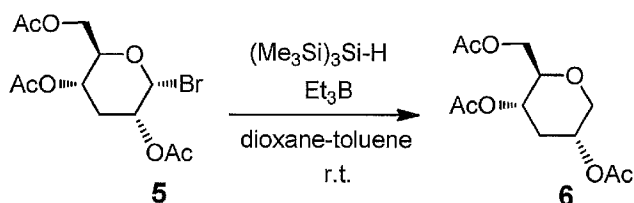


化合物4(1.52g, 4.57mmol)をジクロロメタン(6mL)に溶解させ、25%臭化水

素酢酸溶液(9mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、有機相を氷水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、化合物5の粗生成物(1.53g)を得た。

[0042] (5)工程5

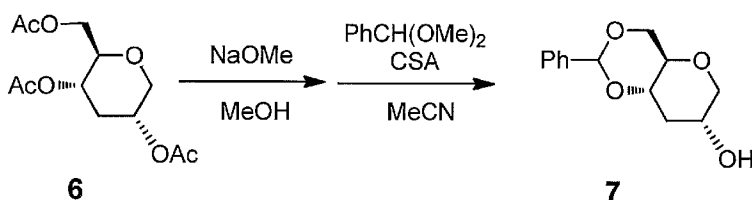
[化6]



工程4で得られた化合物5の粗生成物(1.53g)を1,4-ジオキサン(15mL)とトルエン(15mL)の混合溶媒に溶解させ、トリス(トリメチルシリル)シラン(4.23mL, 13.7mmol)とトリエチルボラン(1.0M n-ヘキサン溶液, 1.37mL, 1.37mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製し、化合物6(781mg, 62%(2工程))を得た。

[0043] (6)工程6

[化7]

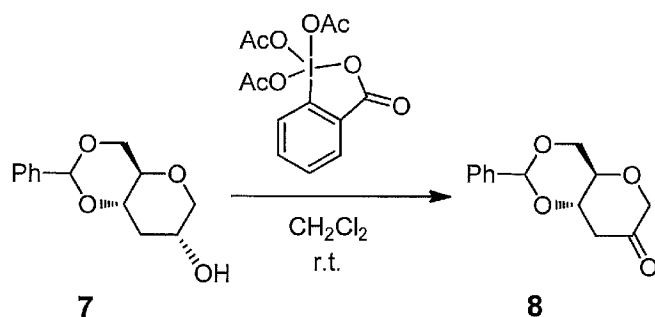


化合物6(774mg, 2.82mmol)をメタノール(15mL)に溶解させ、触媒量のナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液)を加え、室温で4時間反応させた。酸性イオン交換樹脂(AMBERLITE(商標登録)IR120 H)を加えて反応系を中和した。樹脂を濾別した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣(471mg)をアセトニトリル(50mL)に溶解させ、ベンズアルデヒドジメチルアセタール(1.25mL, 8.45mmol)と(+)-10-カンファースルホン酸(100mg, 0.43mmol)を加えて室温で一晩

攪拌した。トリエチルアミン(0.5mL)を加えて反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し、化合物7(523mg, 78%)を得た。

[0044] (7)工程7

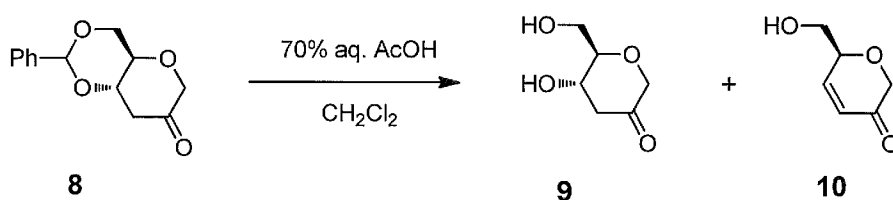
[化8]



化合物7(494mg, 2.09mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解させデス-マーチンペルヨージナン(976mg, 2.30mmol)を加え、アルゴン雰囲気下室温で攪拌した。2.5時間後に反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)を加え室温で20分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、得られた有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 トルエン：酢酸エチル=10：1)で精製し、化合物8(477mg, 97%)を得た。

[0045] (8)工程8

[化9]



化合物8(475mg, 2.03mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、70%酢酸水溶液(50mL)を加え、70℃で2.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残

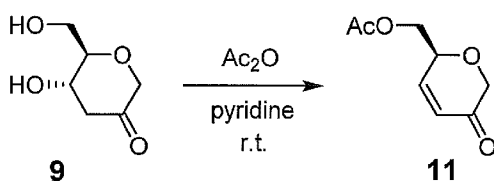
査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール：水=85：15：1)で化合物9と化合物10の分離精製を行い、3-デオキシ-1,5-アンヒドロフルクトース(9, 以下「3de」と呼ぶ場合がある)(251mg, 85%)とエノン体(10, 以下「enone」又は「enone体」と呼ぶ場合がある)の粗精製物(41mg)を得た。エノン体10の粗精製物を水に溶解させ、酢酸エチルで洗浄後、水相を濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製し、化合物10(25mg, 10%)を得た。

[0046] 化合物9 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3): δ 2.50(dd, 1H), 2.98(dd, 1H), 3.54–3.59(m, 1H), 3.85–3.97(m, 2H), 3.99(d, 1H), 4.15(d, 1H), 4.19–4.25(m, 1H).

化合物10 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3): δ 2.50(dd, 1H), 3.78–3.82(m, 1H), 3.85–3.88(m, 1H), 4.18(dd, 1H), 4.34(d, 1H), 4.45–4.47(m, 1H), 6.24(dd, 1H), 7.01(d, 1H).

[0047] 例2: (S)-(5-オキソ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアセテートの合成

[化10]



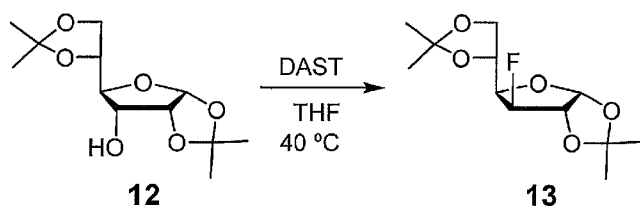
化合物9(45.7mg, 0.31mmol)をピリジン(2mL)に溶解させ、無水酢酸(1mL)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 トルエン：酢酸エチル=2：1)で精製し、化合物11(42.5mg, 82%)を得た。

化合物11 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3): δ 2.12(s, 3H), 4.16(dd, 1H), 4.26(dd, 1H), 4.34–4.36(m, 2H), 4.57–4.60(m, 1H), 6.24(dd, 1H), 6.99(dd, 1H).

[0048] 例3: (S)-(4-フルオロ-5-オキソ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアセテートの合成

(1)工程1

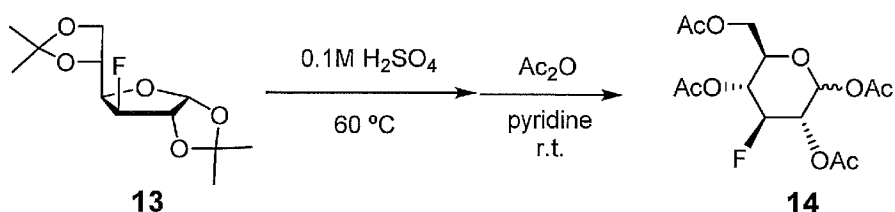
[化11]



1,2:5,6-ジ-0-イソプロピリデン- α -D-アロフラノース(12)(6.44g, 24.7mmol)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶解させ、0℃に冷却した後、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(DST)(4.83mL, 49.5mmol)を加え、40℃で一晩攪拌した。トリエチルアミン(5mL)とメタノール(10mL)を加えて10分間攪拌し反応を停止させた後、溶液に酢酸エチルを加え、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、化合物13(5.81g, 90%)を得た。

[0049] (2)工程2

[化12]

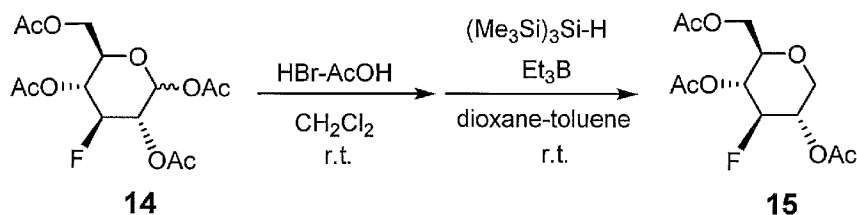


化合物13(5.81g, 22.2mmol)に0.1M 硫酸水溶液(180mL)を加え、60℃で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム(3.33g)で中和後、トルエンによる共沸で溶媒を減圧留去した。得られた残査にピリジン(60mL)と無水酢酸(30mL)を加え室温で一晩攪拌した。メタノールを加えて反応を停止させた後、溶媒を減圧留去し、得られた残査を酢酸エチルに溶解させ、酢酸エチル相を水、1M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2)で精製し

、化合物14(7.89g, quant.)を得た。

[0050] (3)工程3

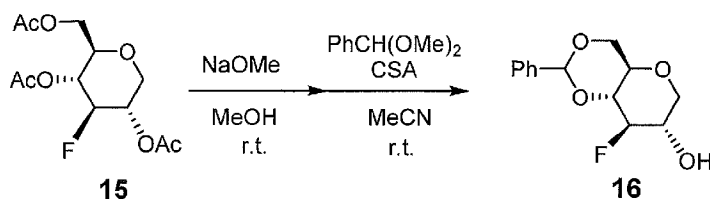
[化13]



化合物14(7.69g, 22.0mmol)をジクロロメタン(35mL)に溶解させ、25%臭化水素酢酸溶液(22mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、有機相を氷水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られた残査を。1,4-ジオキサン(40mL)とトルエン(80mL)の混合溶媒に溶解させ、トリス(トリメチルシリル)シラン(16.9mL, 54.9mmol)とトリエチルボラン(1.0M n-ヘキサン溶液, 6.95mL, 6.59mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製し、化合物15(5.78g, 90%(2工程))を得た。

[0051] (4)工程4

[化14]

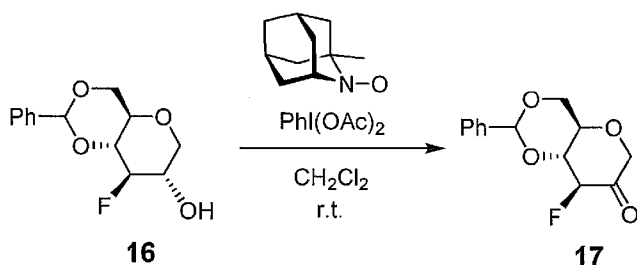


化合物15(4.24g, 14.5mmol)をメタノール(80mL)に溶解させ、触媒量のナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液, 240 μ L)を加え、室温で一晩攪拌した。酸性イオン交換樹脂(AMBERLITE(商標登録)IR120 H)を加えて反応系を中和した後、樹脂を濾別し、溶媒を減圧留去し、得られた残査をアセトニトリル(150mL)に溶解させ、ベンズアルデヒドジメチルアセタール(6.43mL, 43.5m

mol)と(+)-10-カンファースルホン酸(300mg, 1.29mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。トリエチルアミン(2mL)を加えて反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2)で精製し、化合物16(3.26g, 88%(2工程))を得た。

[0052] (5)工程5

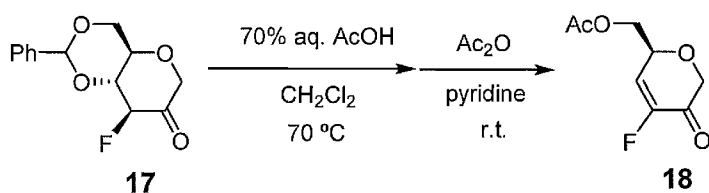
[化15]



化合物16(405mg, 1.59mmol)をジクロロメタン(16mL)に溶解させ1-メチル-2-アザアダマンタン-N-オキシド(2.65mg, 0.16mmol)と(ジアセトキシヨード)ベンゼン(770mg, 2.40 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(4mL)と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(4mL)を加え室温で30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製し、化合物17(299mg, 75%)を得た。

[0053] (6)工程6

[化16]



化合物17(75.3mg, 299 μ mol)をジクロロメタン(2mL)に溶解させ、70%酢酸水溶液(10 mL)を加え、70°Cで1.5時間攪拌した。トルエンによる共沸で溶媒

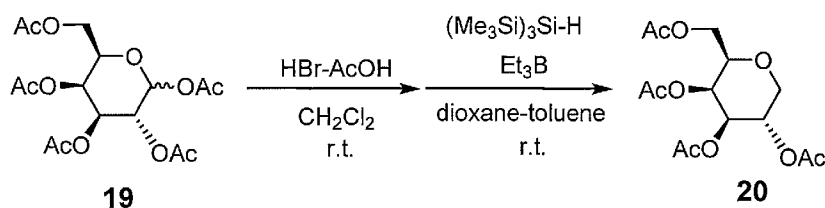
を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール：水=85：15：1)にて粗精製を行い、脱ベンジリデン体粗生成物(51.9mg)を得た。得られた粗生成物をピリジン(1.5mL)に溶解させ、無水酢酸(1mL)を加えて、室温で一晩攪拌した。メタノール(2mL)を加えて反応を停止させた後、反応溶液に酢酸エチルを加え、有機相を水、1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製し、化合物18(45.2mg, 80%(2工程))を得た。

化合物18 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3): δ 2.13(s, 3H), 4.21–4.25(m, 2H), 4.36(dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.76–4.81(m, 1H), 6.47(dd, 1H).

[0054] 例4: 3-デオキシ-1,5-アンヒドロタガトース(27)の合成

(1)工程1

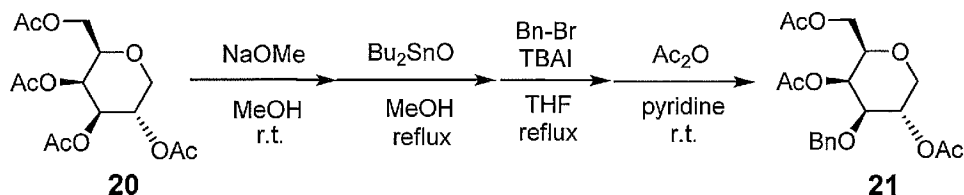
[化17]



ペンタ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノース(19)(8.98g, 23.0mmol)をジクロロメタン(36mL)に溶解させ、25%臭化水素酢酸溶液(22.3mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、有機相を氷水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られた残査(9.06g)を1,4-ジオキサン(50mL)とトルエン(100mL)の混合溶媒に溶解させ、トリス(トリメチルシリル)シラン(21.3mL, 69.0mmol)とトリエチルボラン(1.0M n-ヘキサン溶液, 6.90mL, 6.90mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製し、化合物20(6.52g, 85%(2工程))を得た。

[0055] (2)工程2

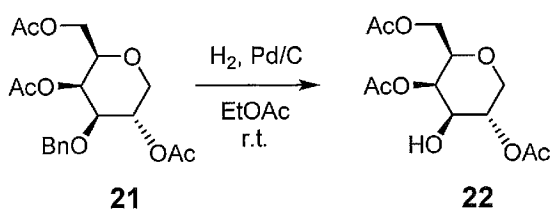
[化18]



化合物20(6.35g, 19.1mmol)をメタノール(100mL)に溶解させ、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液, 100 μ L)を加え、室温で2時間反応させた。酸性イオン交換樹脂(AMBERLITE(商標登録)IR120 H)を加えて反応系を中和した。樹脂を濾別した後、溶媒を減圧留去し、得られた残査(2.98g)をメタノール(150mL)に溶解させ、ジブチルススオキシド(4.97g, 20.0mmol)を加え、一晩加熱還流した。溶媒を減圧留去後、得られた残査をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解させ、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(3.60g, 9.08mmol)と臭化ベンジル(3.24mL, 27.2mmol)を加え、一晩加熱還流した。溶媒を減圧留去後、得られた残査をリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール：水=85：15：1)で粗生成を行った。得られた粗生成物(3.48g)をピリジン(40mL)に溶解させ、無水酢酸(20mL)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製し、化合物21(5.18g, 71%(4工程))を得た。

[0056] (3)工程3

[化19]

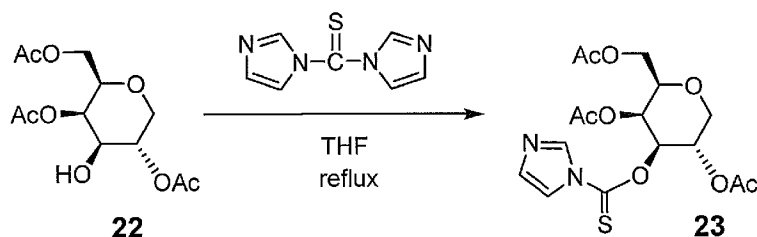


化合物21(420mg, 1.10mmol)を酢酸エチル(30mL)に溶解させ、パラジウム/炭素(Pd10%)(204mg)を加え水素ガスバブリング中、室温で1時間攪拌した。不

溶物をセライト濾過で除去し、濾液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製し、化合物22(316mg, 99%)を得た。

[0057] (4)工程4

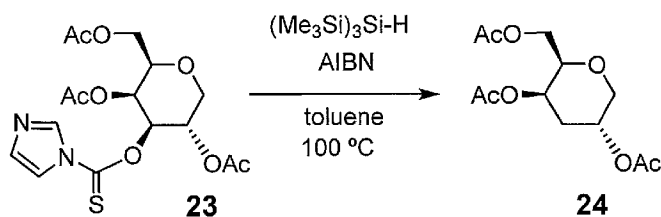
[化20]



アルゴン雰囲気中、テトラヒドロフラン(10mL)に化合物22(304mg, 1.05mmol)と1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(3.73mg, 2.09mmol)を加え、加熱還流下で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：3)で精製し、化合物23(336mg, 80%)を得た。

[0058] (5)工程5

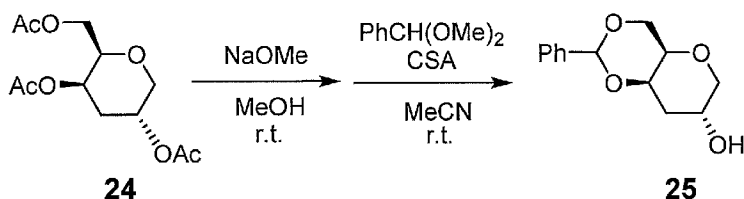
[化21]



化合物23(308mg, 769 μmol)とトリス(トリメチルシリル)シラン(475 μL, 1.54mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(25mg, 154 μmol)をトルエン(5mL)に溶解させ、溶液を脱気後、アルゴン雰囲気中で100℃で1時間攪拌した。反応溶液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、精製(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2)を行い、化合物24(197mg, 93%)を得た。

[0059] (6)工程6

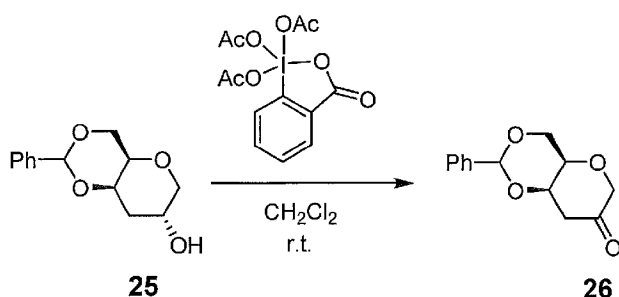
[化22]



化合物24(193mg, 704 μ mol)をメタノール(10mL)に溶解させ、触媒量のナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液)を加え、室温で2時間攪拌した。酸性イオン交換樹脂(AMBERLITE(商標登録)IR120 H)を加えて反応系を中和した後、樹脂を濾別し、溶媒を減圧留去し、得られた残査(110mg)をアセトニトリル(10mL)に溶解させ、ベンズアルデヒドジメチルアセタール(255 μ L, 1.74mmol)と(+)-10-カンファースルホン酸(20mg, 86 μ mol)を加えて室温で一晩攪拌した。トリエチルアミン(100 μ L)を加えて反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3)で精製し、化合物25(162mg, 97%(2工程))を得た。

[0060] (7)工程7

[化23]

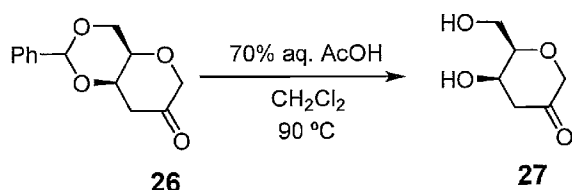


化合物25(162mg, 687 μ mol)をジクロロメタン(5mL)に溶解させデス-マーチンペルヨージナン(320mg, 754 μ mol)を加え、アルゴン雰囲気下室温で攪拌した。2.5時間後に反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.5mL)と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(2.5mL)を加え室温で30分攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、得られた有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3)

で精製し、化合物26(133mg, 83%)を得た。

[0061] (8)工程8

[化24]

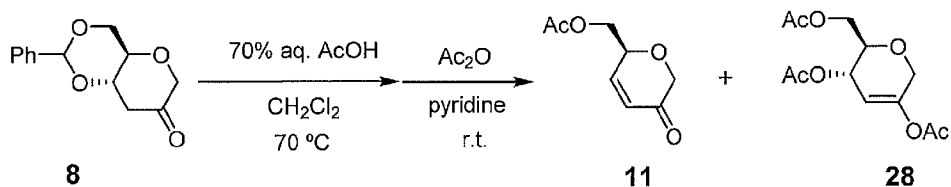


化合物26(105mg, 448 μ mol)をジクロロメタン(2mL)に溶解させ、70%酢酸水溶液(10mL)を加え、70℃で1.5時間攪拌した。トルエンによる共沸で溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール：水=90：10：0.6)で精製し、3-デオキシ-1,5-アンヒドロタガトース(27)(40.9mg, 62%)を得た。

化合物27 1H NMR(600MHz, D_2O): δ 1.82(dd, 0.55H), 1.96(dtr, 0.55H), 2.50(dtr, 0.45H), 2.82(dd, 0.45H), 3.33(d, 0.55H), 3.43–3.67(m, 2.45H), 3.81–3.84(m, 1H), 4.00–4.08(m, 1H), 4.22–4.23(m, 0.45H)

[0062] 例5：(S)-(5-オキソ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアセテート(11)及び(2R,3S)-2-(アセトキシメチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3,5-ジイル ジアセテート(28)の合成

[化25]



化合物8(121mg, 517 μ mol)をジクロロメタン(2mL)に溶解させ、70%酢酸水溶液(10mL)を加え、70℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をピリジン(2mL)に溶解させ、無水酢酸(1mL)を加え室温で一晩攪拌した。メタノール(2mL)を加えて反応を停止した後、反応溶液に酢酸エチルを加え、有機相を水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた残査をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、化合物11(44.2mg, 50%)と化合物28(6.3mg, 4%)を得た。

化合物28 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) : δ 2.08(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.81-3.83(m, 1H), 4.10-4.13(m, 1H), 4.18-4.21(m, 1H), 4.25-4.31(m, 1H), 5.36-5.38(m, 1H), 5.62-5.64(m, 1H)

[0063] 試験例1

(a)実験方法

(1)マウス骨髄由来マクロファージの培養

マウス骨髄由来マクロファージの調製は次のように行った。マクロファージ細胞への分化、維持に用いる培地の調製の為に、あらかじめL929細胞をD培地(DMEM/F12, 牛胎児血清10%、1%ペニシリンストレプトマイシンを含む)で培養し、その培養上清を回収し、遠心分離(3000rpm、5分、4℃)後に凍結した。マウス骨髄由来マクロファージ培養用培地(L培地)として、L929培養上清を0.22 μm のろ過滅菌フィルターで滅菌後したものをD培地に25%の割合で加えたものを調製した。

7~8週齢のC57BL/6系統オスマウスの大腿骨を無菌的に採取し、その内腔から骨髄細胞を取り出し、上記の方法で調製したL培地を用いて、7~10日間培養し分化させた。

[0064] (2)マウス骨髄由来マクロファージのプレートへ播種

培養分化させたマクロファージはダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(D-PBS)で洗浄後、セルストリッパー溶液でピペッティングにより細胞を剥離回収し、D培地を加えた後400G、5分の遠心操作を行った。遠心上清を除去後、D培地で再懸濁して細胞数をカウント後、96穴培養プレートには1穴あたり 5×10^4 個あるいは3.5 cmシャーレには 1×10^6 個播種した。培養プレートあるいはシャーレに播種した細胞は、一晩インキュベーターで培養後、D-PBSで洗浄して非接着細胞を除去し、再びD培地を加え実験に用いた。

[0065] (3)マウス骨髄由来マクロファージへの刺激

マウス骨髄由来マクロファージへの刺激は、下記の方法で行った。

a) LPS及びNigericinによる刺激

マクロファージをまずLPS[LPS-EB Ultrapure (InvivoGen社製)]100 ng/mlを含む培地で4時間インキュベートした。LPS処理後、D-PBSで洗浄し、牛胎児血清を含まないDMEM/F12培地に溶解した各濃度の化合物溶液と45分～1時間インキュベートした。インキュベート後に細胞から溶液を除去し、DMEM/F12培地に溶解したNigericin (5 μ M)で45分～1時間インキュベートした後に細胞及び細胞上清を回収した。

[0066] b) LPS及びATPまたはLPS及び尿酸結晶による刺激

上述の方法a)において、Nigericin(5 μ M)の代わりにATP(5 mM)又は尿酸結晶(100 μ g /ml)でインキュベートした後に細胞及び細胞上清を回収した。

[0067] c) LPSとdsDNAによる方法

dsDNA(シグマ社製)と、Lipofectamine 2000 (ライフテクノロジー社製)はDMEM/F12培地でそれぞれ、10 μ g/ml及び10 μ l/mlの濃度に希釈後、1:1の割合で混合し20分間インキュベートした。上述の方法a)において、Nigericinの代わりにdsDNA:Lipofectamine 2000A混合液を加え、3時間インキュベートした後に細胞及び細胞上清を回収した。

[0068] (4) 成熟型IL-1 β 及び活性型カスパーゼ1の検出

マクロファージの刺激後培養細胞上清中の成熟型IL-1 β の測定はMouse IL-1 β ELISA kit (eBioscience社製)を用いて行った。また、活性型カスパーゼ1及び成熟型IL-1 β は回収した細胞溶解液及び培養上清の濃縮液をSDS-PAGE電気泳動で分離後、ニトロセルロース膜に転写し特異的抗体により検出した。

[0069] (b) 実験結果

マウス骨髄由来マクロファージのLPS及びNigericin刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼす化合物の影響を調べた結果を図1(3de)及び図2(enone体)に示す。LPS/Nigericin刺激によって培養上清中にIL-1 β が分泌されるが、Nigericin刺激前に化合物とインキュベートすることにより、用量依存的にIL-1 β 分泌は抑制された。

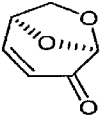
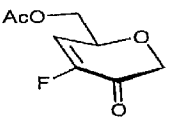
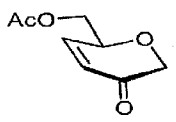
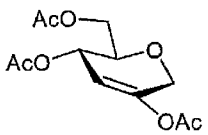
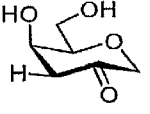
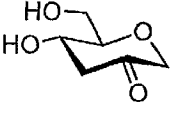
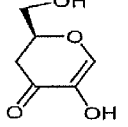
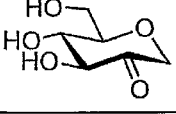
[0070] マウス骨髄由来マクロファージのLPS-ATP刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼす化合

物の影響を調べた結果を図3(3de)及び図4(enone体)に示す。LPS-ATP刺激によって培養上清中にIL-1 β が分泌されるが、ATP刺激前に化合物と細胞をインキュベートすることにより、用量依存的にIL-1 β 分泌は抑制された。

[0071] マクロファージのLPS-nigericin刺激、LPS-ATP刺激、LPS-MSU刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼす様々な化合物の阻害活性の有効濃度を表1にまとめた。ED₅₀は化合物が存在しないときに分泌されるIL-1 β 量を100%として、その分泌量を50%まで低下させる化合物の濃度を表す。国際公開W02015/016178に開示された1,5-AF及びAPPに比べて本発明の化合物は高い有効性を示した。

[0072]

[表1]

化合物番号または 化合物名	構造	Nigericin刺激 ED50	ATP刺激 ED50	MSU刺激 ED50	1,5AFに対 する比活性
Levoglucofenone		1.2 μ M	0.2 μ M		25000
18		3.3 μ M			9090
10 (enone)		10 μ M	6 μ M	23 μ M	3000
11		(10 μ M)			3000
28		20 μ M	8 μ M	8 μ M	1500
27			0.5 mM		16.7
9 (3de)		1.8 mM	0.5 mM	1.2mM	16.7
ascopyrone P (APP)		2.6 mM	1 mM	2.5 mM	11.5
1,5-AF		30 mM	14 mM	13 mM	1

[0073] マウス骨髄由来マクロファージのLPS-dsDNA刺激時のIL-1 β 分泌に及ぼす3de及びenone体の影響を調べた結果を図5及び図6に示す。LPS-dsDNA刺激によって培養上清中にIL-1 β が分泌されるが、dsDNA刺激前に3deあるいはenone体と

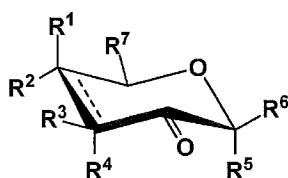
細胞をインキュベートすることにより、用量依存的にIL-1 β 分泌は抑制された。

[0074] LPS-NigericinあるいはLPS-ATP刺激時のカスパーゼ1及び IL-1 β 活性化に3deが及ぼす影響を調べた結果を図7及び図8に示す。LPSによる細胞刺激の結果、マクロファージ細胞内で前駆体IL-1 β が産生される。NigericinあるいはATPによる二次刺激により、培養上清中に活性型カスパーゼ1と成熟型IL-1 β が放出される。二次刺激の前に3de (15 mM)とインキュベートすることにより、刺激後の培養上清中の活性型カスパーゼ1と成熟型IL-1 β 放出が抑制された。IL-1 β は活性型カスパーゼ1により前駆体が切断されて成熟型となり細胞外へ放出されることが知られている。3deはカスパーゼ1の活性化を抑制することにより、IL-1 β の活性化を抑制していることが示された。

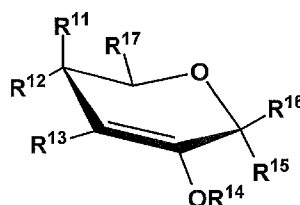
請求の範囲

[請求項1] カスパーゼ1活性化に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、下記の一般式(I)又は(II)：

[化1]



(I)



(II)

(式(I)中、 R^1 及び R^2 のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示し；式中の----は単結合又は二重結合を示し、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず； R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^7 は $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^8$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^8 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示し、式(II)中、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{13} は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{14} はアシル基を示し； R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^{17} は $-\text{CH}_2-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^{18}$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^{18} は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^{18} は R^{16} と結合して $-\text{R}^{18}-\text{R}^{16}-$ となって単結合を示す)で表される化合物を有効成分として含む医薬。

[請求項2] 一般式(I)において、 R^1 及び R^2 のいずれか一方が水酸基又はアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^3 及び R^4 がそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示し；式中の----は単結合又は二重結合を示し

、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず； R^5 及び R^6 が水素原子であり； R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す請求項1に記載の医薬。

[請求項3] 一般式(I)において、 R^2 が水素原子又はフッ素原子であり； R^3 が水素原子又はフッ素原子であり；式中の----が二重結合を示し； R^5 及び R^6 が水素原子であり； R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が水素原子又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す請求項1に記載の医薬。

[請求項4] 上記一般式(II)において、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方がアシルオキシ基であり、他方が水素原子であり； R^{13} が水素原子であり； R^{14} がアシル基であり； R^{15} 及び R^{16} が水素原子であり； R^{17} が $-\text{CH}_2-\text{OR}^{18}$ であり、 R^{18} が水素原子、アルキル基、又はアシル基である請求項1に記載の医薬。

[請求項5] カスパーゼ1活性化に起因する疾患が、がん、免疫抑制性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染症、神経変性疾患、内分泌疾患、炎症性疾患、臓器移植障害、及び放射線障害からなる群から選ばれる請求項1ないし4のいずれか1項に記載の医薬。

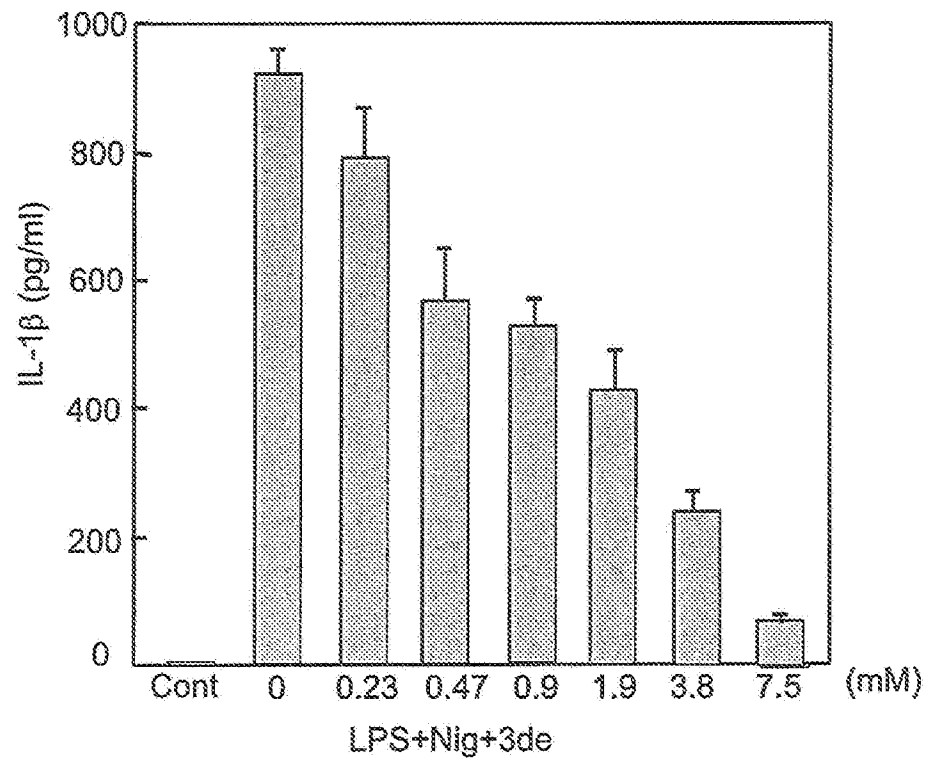
[請求項6] カスパーゼ1活性化に起因する疾患が、全身性炎症性反応症候群SIRS、慢性関節リウマチ、アルツハイマー病、クライオピリン関連周期熱症候群、家族性地中海熱、PAPA症候群、Majeed症候群、高IgD症候群、反復性胞状奇胎、DIRA、炭素菌感染症、急性呼吸促拍症候群、炎症性細胞死、又は石綿肺からなる群から選ばれる請求項1ないし4のいずれか1項に記載の医薬。

[請求項7] 請求項1に記載の一般式(I)又は(II)で表される化合物を有効成分として含むカスパーゼ1活性化阻害剤。

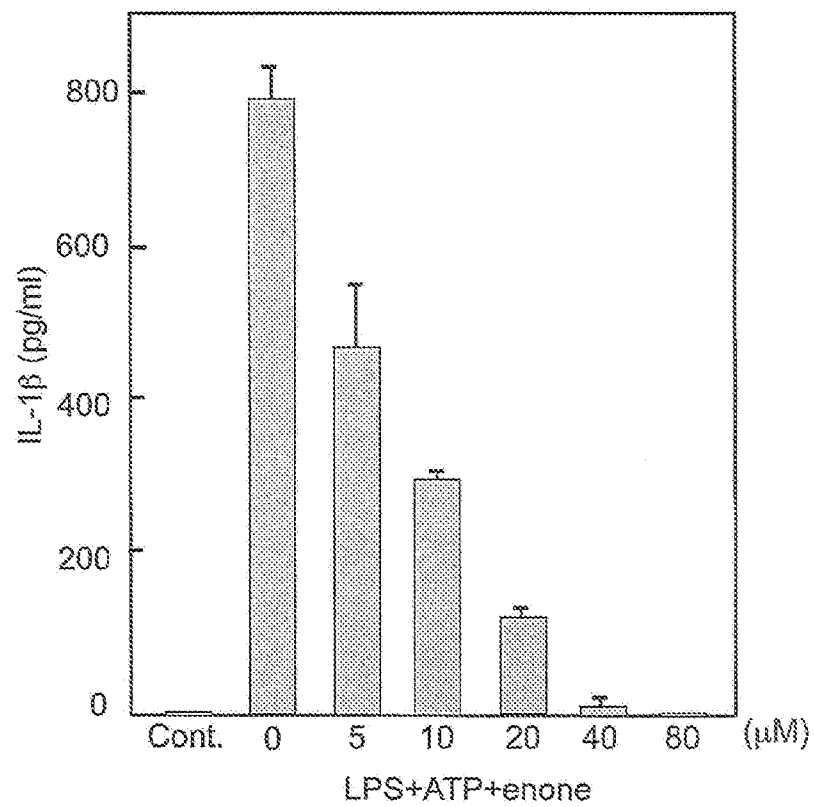
[請求項8] 請求項1に記載の一般式(I)又は(II)で表される化合物を有効成分として含むインフラマソーム形成阻害剤。

[請求項9] 請求項1に記載の一般式(I)又は(II)(式(I)中、 R^1 及び R^2 のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子又はフッ素原子を示し；式中の----は単結合又は二重結合を示し、----が二重結合を示す場合には R^1 及び R^4 は存在せず； R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^7 は $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^8$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^8 は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^8 は R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示し、式(II)中、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方は水酸基又はアシルオキシ基を示し、他方は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{13} は水素原子又はフッ素原子を示し； R^{14} はアシル基を示し； R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、又はフッ素原子を示し； R^{17} は $-\text{CH}_2-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CHF}-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CF}_2-\text{OR}^{18}$ 、水素原子、アルキル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^{18} は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示すか、あるいは R^{18} は R^{16} と結合して $-\text{R}^{18}-\text{R}^{16}-$ となって単結合を示すが、ただし、式(I)において R^2 が水素原子であり、 R^3 が水素原子であり、式中の----が二重結合であり、 R^5 が水素原子であり、 R^7 が $-\text{CH}_2-\text{OR}^8$ であり、 R^8 が R^6 と結合して $-\text{R}^8-\text{R}^6-$ となって単結合を示す場合を除く)で表される化合物。

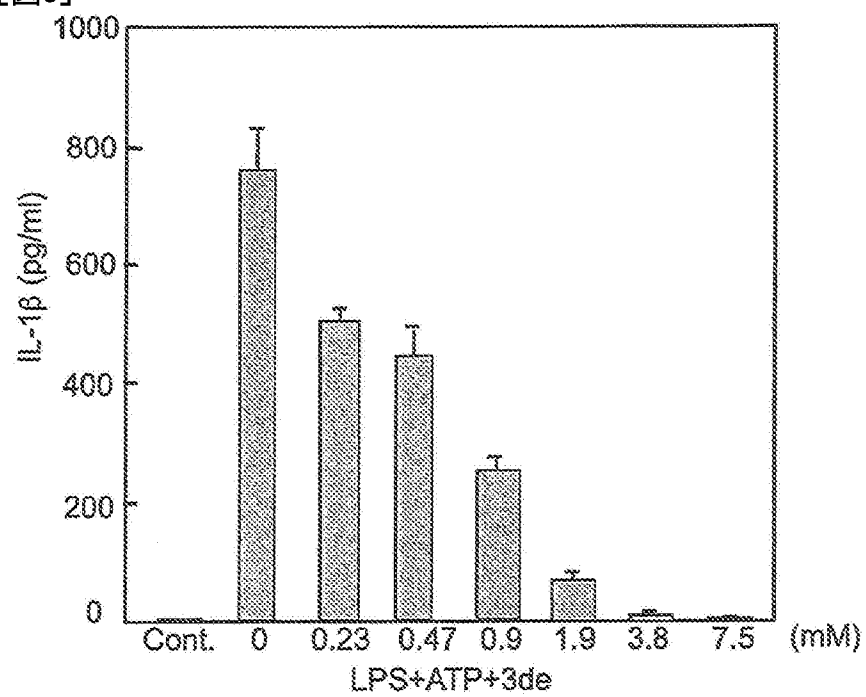
[図1]



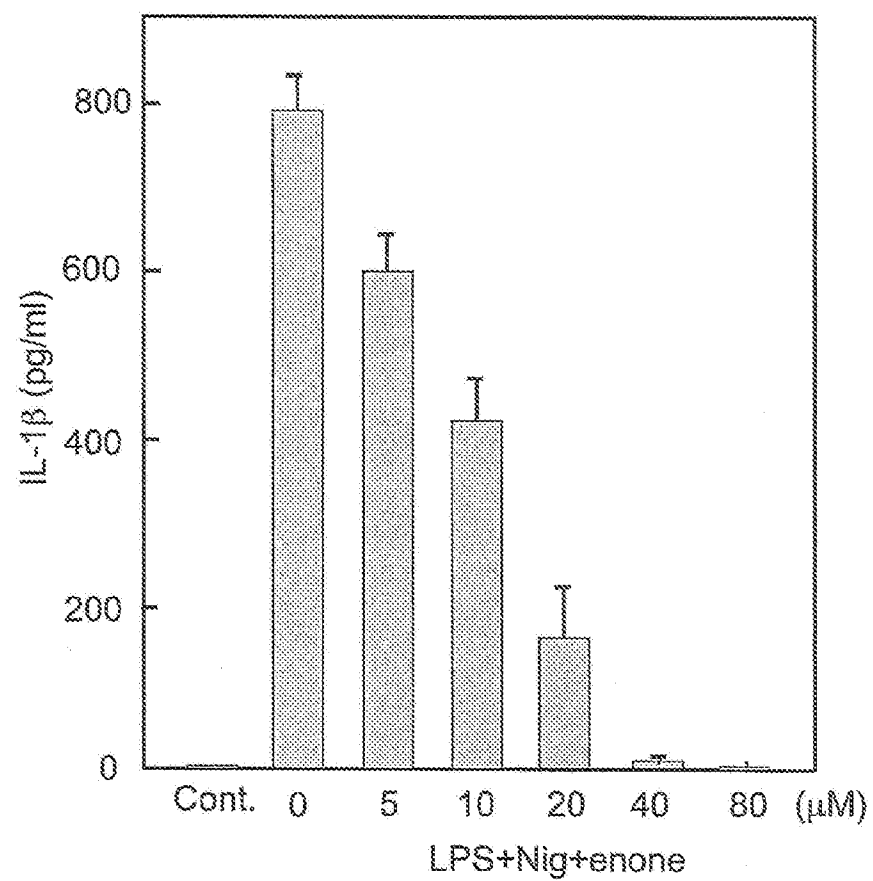
[図2]



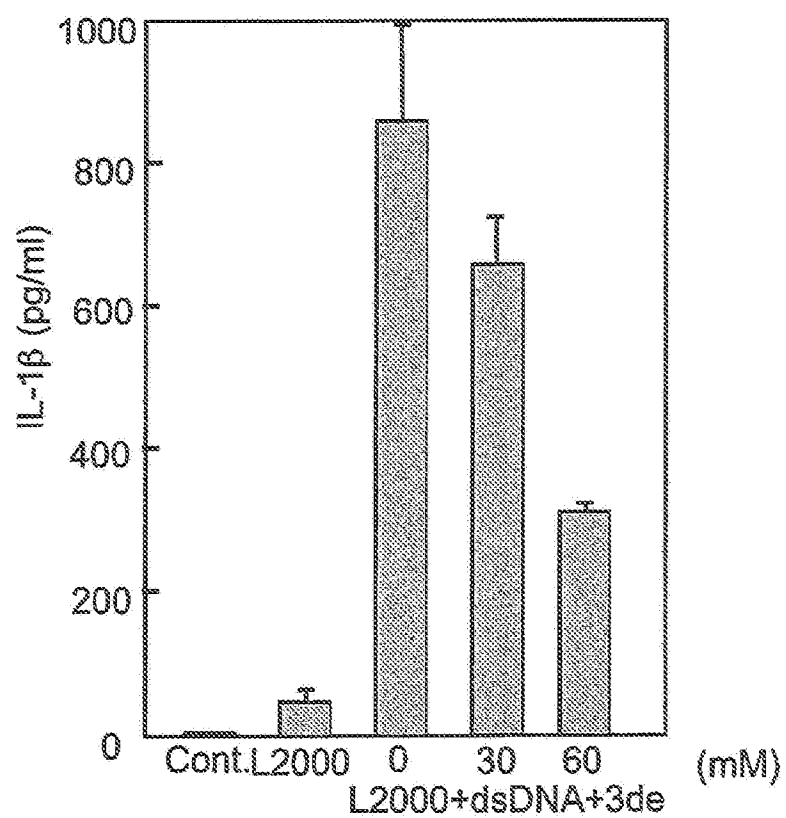
[図3]



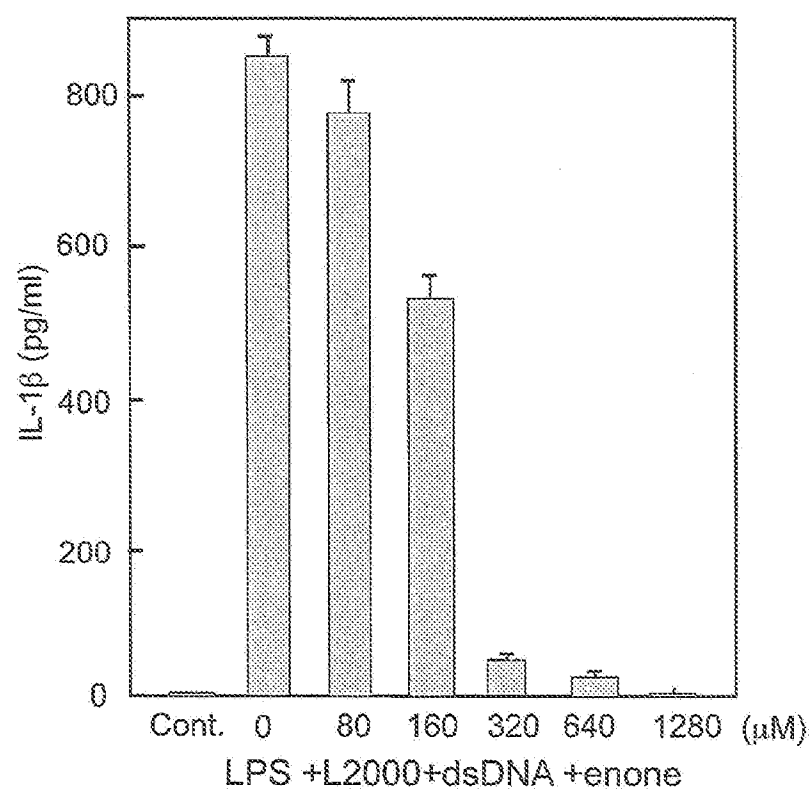
[図4]



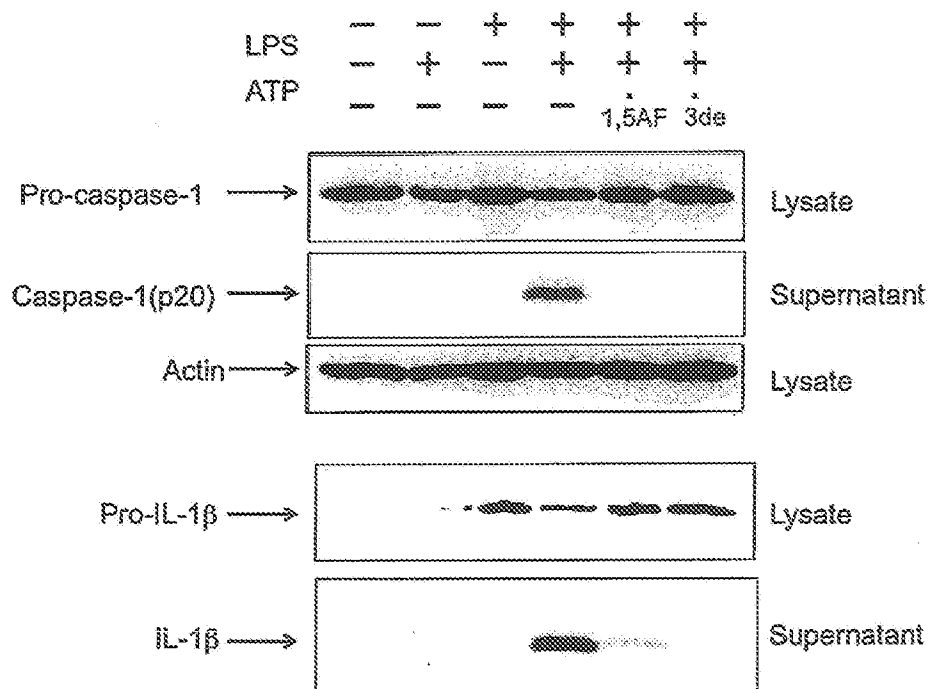
[図5]



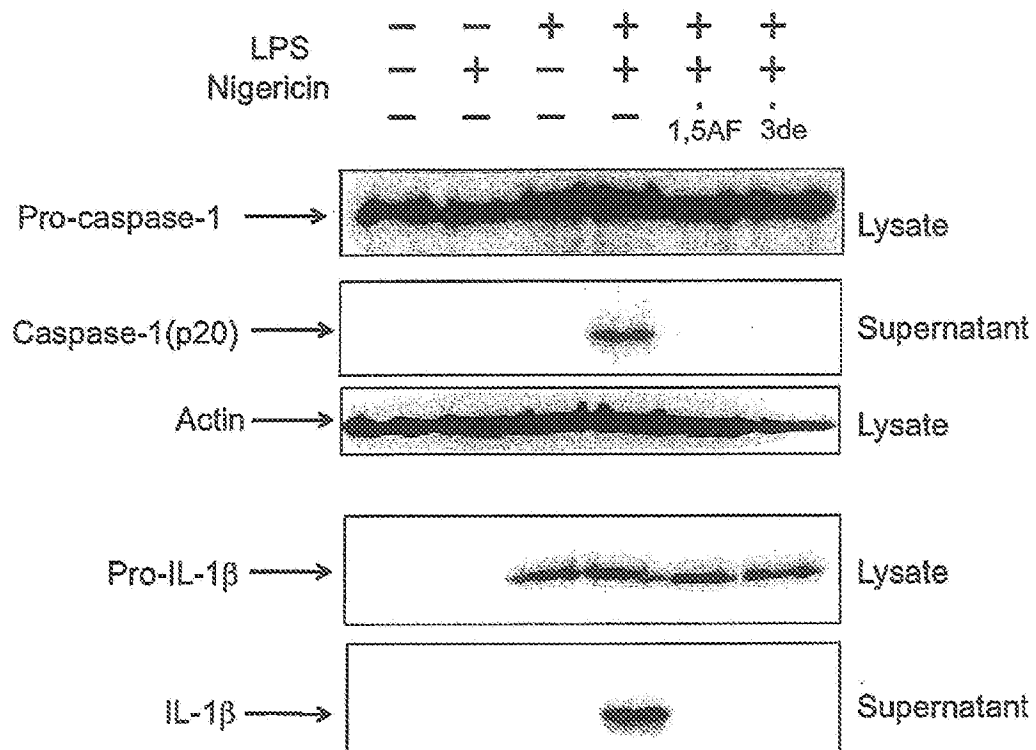
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/351(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
 A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i,
 A61P35/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/351, A61P5/00, A61P11/00, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/10,
 A61P35/00, A61P37/04, A61P37/06, A61P43/00, C07D309/30, C07D309/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 6-80565 A (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.), 22 March 1994 (22.03.1994), table 1; compounds 1, 8; paragraph [0002] (Family: none)	1-3, 5-8 4
X	JP 2012-518640 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 16 August 2012 (16.08.2012), example 76, step 4 & US 2011/0301167 A1 example 76, step 4 & WO 2010/096338 A1 & EP 2398324 A1	9
X	DEELERTPAIBOON, P. et al., Efficient synthesis of alkyl 2,3-unsaturated glucopyranosides from glycols mediated by ytterbium(III) triflate- trialkyl aluminum, Tetrahedron Letters, 2009, Vol.50, No.46, p.6233-6235, compound 3	9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 14 July 2016 (14.07.16)

Date of mailing of the international search report
 26 July 2016 (26.07.16)

Name and mailing address of the ISA/
 Japan Patent Office
 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
 Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062504

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COSSY, J. et al., Synthesis of 3-oxo oxacycloalkenes by ring closing metathesis, Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, No.40, p.7263-7266, compound 26	9
X	DESHPANDE, P. P. et al., A Concise, Enantioselective Synthesis of (-)- and (+)-Hongconin, Journal of Organic Chemistry, 1996, Vol.61, No.2, p.455-458, compounds 9a, 9b, 9c	9
X	DESHPANDE, P. P. et al., Concerning the absolute stereochemistry of hongconin, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, Vol.5, No.10, p.1059-1060, compound 5	9
X	TERASAWA, T. et al., Novel heterocyclic synthons. Synthesis and properties of thia- and oxacyclohexane-3,5-diones, Journal of Organic Chemistry, 1977, Vol.42, No.7, p.1163-1169, compound 2a	9
X	BOCK, K. et al., Reaction of tetra-O-acyl-1-deoxy-D-arabino-hex-1-enopyranose with hydrogen fluoride. Preparation of methyl-3,4-dideoxy-D-hexopyranosides, Acta Chemica Scandinavica, 1971, Vol.25, No.3, p.1021-1030, compounds V, IX	9
X	BOCK K. et al., Reaction of tetra-O-acyl-1-deoxy-D-arabino-hex-1-enopyranose with hydrogen fluoride. Preparation of 3,4-unsaturated hexoses, Tetrahedron Letters, 1969, Vol.35, p.2983-2986, compounds II, III	9
A	WO 2005/40147 A1 (Nihon Starch Co., Ltd.), 06 May 2005 (06.05.2005), entire text & US 2007/0135517 A1 & WO 2005/040147 A1 & EP 1686122 A1 & CN 1871227 A	1-9
A	WO 2015/16178 A1 (Kagoshima University), 05 February 2015 (05.02.2015), entire text (Family: none)	1-9
A	JP 2003-519660 A (Danisco A/S), 24 June 2003 (24.06.2003), entire text & US 2002/0198158 A1 & WO 2001/051058 A1 & EP 1246626 A1 & CN 1394142 A	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062504

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01)i, C07D309/30(2006.01)i, C07D309/32(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. A61K31/351(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D309/30(2006.01)i, C07D309/32(2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. A61K31/351, A61P5/00, A61P11/00, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/10, A61P35/00, A61P37/04, A61P37/06, A61P43/00, C07D309/30, C07D309/32			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 6 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）			
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	JP 6-80565 A (石原産業株式会社) 1994.03.22, 表1、化合物1、8、段落[0002] (ファミリーなし)	1-3, 5-8	
A		4	
X	JP 2012-518640 A (メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレーション) 2012.08.16, 実施例76の段階4 & US 2011/0301167 A1, 実施例76の段階4 & WO 2010/096338 A1 & EP 2398324 A1	9	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 1 4 . 0 7 . 2 0 1 6		国際調査報告の発送日 2 6 . 0 7 . 2 0 1 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 明子	4 U 3 2 3 0
		電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線	3 4 3 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	DEELERTPAIBOON, P. et al., Efficient synthesis of alkyl 2,3-unsaturated glucopyranosides from glycals mediated by ytterbium(III) triflate-trialkyl aluminum, Tetrahedron Letters, 2009, Vol.50, No.46, p.6233-6235, 化合物 3	9
X	COSSY, J. et al., Synthesis of 3-oxo oxacycloalkenes by ring closing metathesis, Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, No.40, p.7263-7266, 化合物 2 6	9
X	DESHPANDE, P. P. et al., A Concise, Enantioselective Synthesis of (-)- and (+)-Hongconin, Journal of Organic Chemistry, 1996, Vol.61, No.2, p.455-458, 化合物 9 a、9 b、9 c	9
X	DESHPANDE, P. P. et al., Concerning the absolute stereochemistry of hongconin, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, Vol.5, No.10, p.1059-1060, 化合物 5	9
X	TERASAWA, T. et al., Novel heterocyclic synthons. Synthesis and properties of thia- and oxacyclohexane-3,5-diones, Journal of Organic Chemistry, 1977, Vol.42, No.7, p.1163-1169, 化合物 2 a	9
X	BOCK, K. et al., Reaction of tetra-O-acyl-1-deoxy-D-arabino-hex-1-enopyranose with hydrogen fluoride. Preparation of methyl-3,4-dideoxy-D-hexopyranosides, Acta Chemica Scandinavica, 1971, Vol.25, No.3, p.1021-1030, 化合物 V, I X	9
X	BOCK K. et al., Reaction of tetra-O-acyl-1-deoxy-D-arabino-hex-1-enopyranose with hydrogen fluoride. Preparation of 3,4-unsaturated hexoses, Tetrahedron Letters, 1969, Vol.35, p.2983-2986, 化合物 I I, I I I	9
A	WO 2005/40147 A1 (日本澱粉工業株式会社) 2005.05.06, 全文 & US 2007/0135517 A1 & WO 2005/040147 A1 & EP 1686122 A1 & CN 1871227 A	1 - 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	W0 2015/16178 A1 (国立大学法人鹿児島大学) 2015.02.05, 全文 (ファミリーなし)	1 - 9
A	JP 2003-519660 A (ダニスコ エイ/エス) 2003.06.24, 全文 & US 2002/0198158 A1 & W0 2001/051058 A1 & EP 1246626 A1 & CN 1394142 A	1 - 9