

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5529851号
(P5529851)

(45) 発行日 平成26年6月25日(2014.6.25)

(24) 登録日 平成26年4月25日(2014.4.25)

(51) Int.Cl.

F 1

C07J 63/00	(2006.01)	C07J 63/00	C S P
C07J 71/00	(2006.01)	C07J 71/00	
A61K 31/56	(2006.01)	A61K 31/56	
A61K 9/127	(2006.01)	A61K 9/127	
A61K 9/10	(2006.01)	A61K 9/10	

請求項の数 10 (全 172 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-505259 (P2011-505259)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月20日 (2009.4.20)
 (65) 公表番号 特表2011-518191 (P2011-518191A)
 (43) 公表日 平成23年6月23日 (2011.6.23)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/041172
 (87) 國際公開番号 WO2009/129546
 (87) 國際公開日 平成21年10月22日 (2009.10.22)
 審査請求日 平成24年4月18日 (2012.4.18)
 (31) 優先権主張番号 61/111,269
 (32) 優先日 平成20年11月4日 (2008.11.4)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/046,342
 (32) 優先日 平成20年4月18日 (2008.4.18)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 508354669
 リアタ ファーマシューティカルズ イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 テキサス州 アービング
 ゲートウェイ ドライブ 2801 ス
 イート 150
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

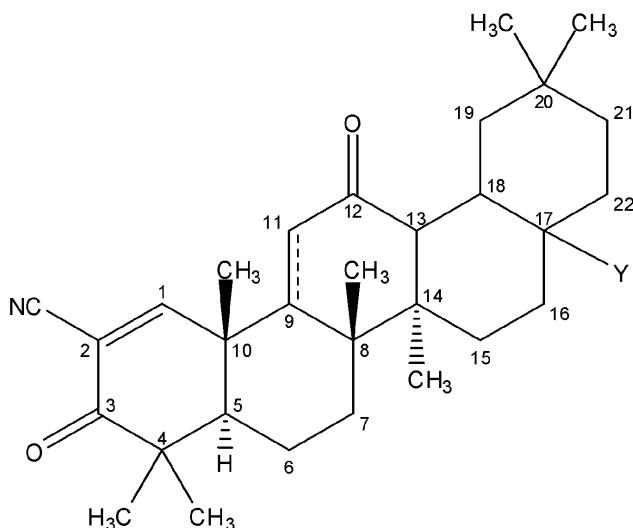
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗酸化炎症モジュレーター：C-17においてアミノ改変およびその他の改変を加えたオレアノール酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは互変異性体：



10

式中、

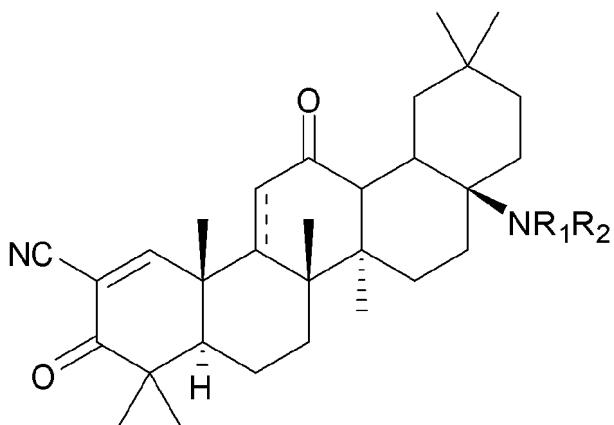
YはヒドロキシまたはN R₁ R₂であり、R₁およびR₂は独立に、

20

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは
 アルキル (c₁₋₂)、アルケニル (c₁₋₂)、アルキニル (c₁₋₂)、アリール (c₁₋₂)、アラルキル (c₁₋₂)、ヘテロアリール (c₁₋₂)、ヘテロアラルキル (c₁₋₂)、アシリル (c₁₋₂)、アルコキシ (c₁₋₂)、アルケニルオキシ (c₁₋₂)、アルキニルオキシ (c₁₋₂)、アリールオキシ (c₁₋₂)、アラルコキシ (c₁₋₂)、ヘテロアリールオキシ (c₁₋₂)、ヘテロアラルコキシ (c₁₋₂)、チオアシリル (c₁₋₂)、アルキルスルホニル (c₁₋₂)、アルケニルスルホニル (c₁₋₂)、アルキニルスルホニル (c₁₋₂)、アリールスルホニル (c₁₋₂)、アラルキルスルホニル (c₁₋₂)、ヘテロアリールスルホニル (c₁₋₂)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル (c₁₋₂)、またはこれらの基のいずれかの置換型である。 10

【請求項 2】

下記として定義される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは互変異性体：



20

式中、

R₁ および R₂ は独立に、

水素であるか；または

アルキル (c₁₋₂)、アルケニル (c₁₋₂)、アルキニル (c₁₋₂)、アリール (c₁₋₂)、アラルキル (c₁₋₂)、ヘテロアリール (c₁₋₂)、ヘテロアラルキル (c₁₋₂)、アシリル (c₁₋₂)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル (c₁₋₂)、アルキニルスルホニル (c₁₋₂)、アリールスルホニル (c₁₋₂)、アラルキルスルホニル (c₁₋₂)、ヘテロアリールスルホニル (c₁₋₂)、ヘテロアラルキルスルホニル (c₁₋₂)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。 30

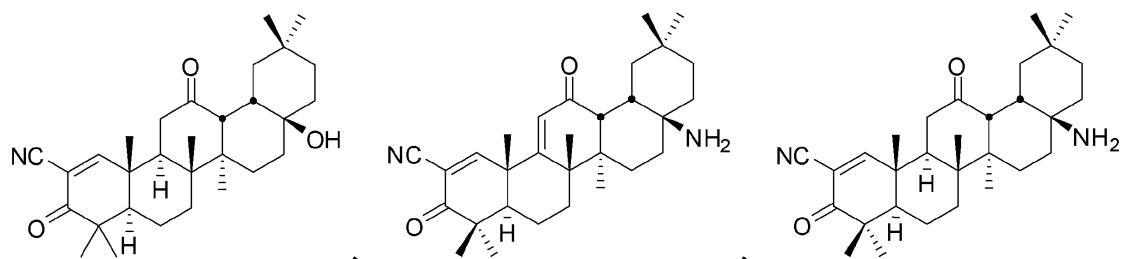
【請求項 3】

炭素9と炭素11とを連結している結合が二重結合である、請求項1または2記載の化合物。

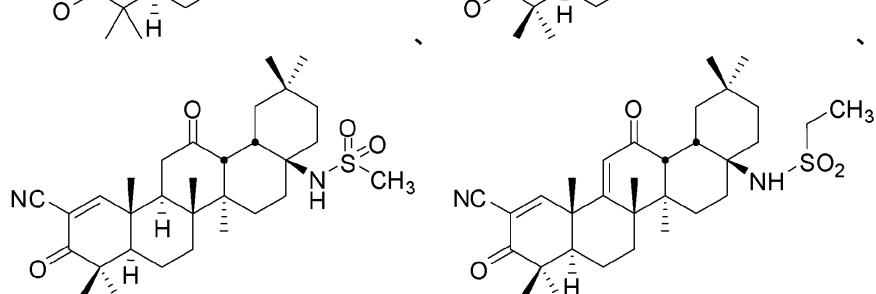
【請求項 4】

炭素9と炭素11とを連結している結合が一重結合である、請求項1または2記載の化合物。 40

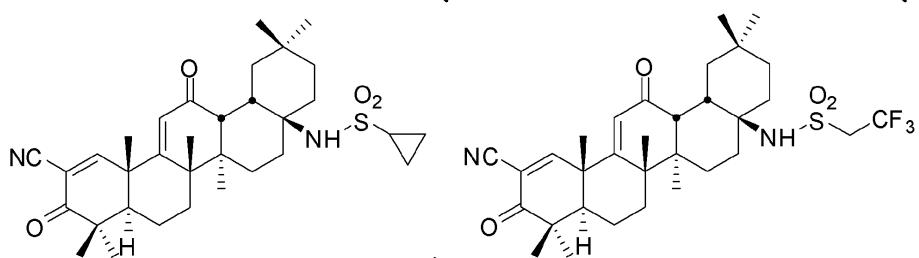
【請求項 5】



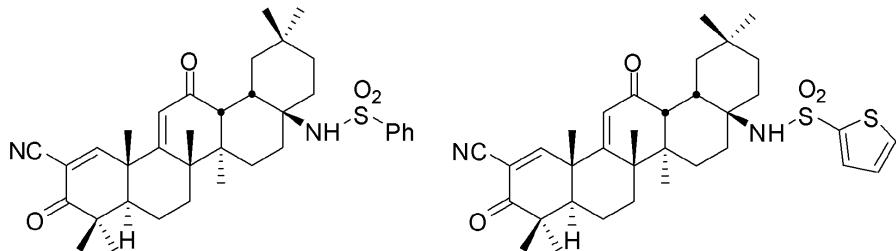
10

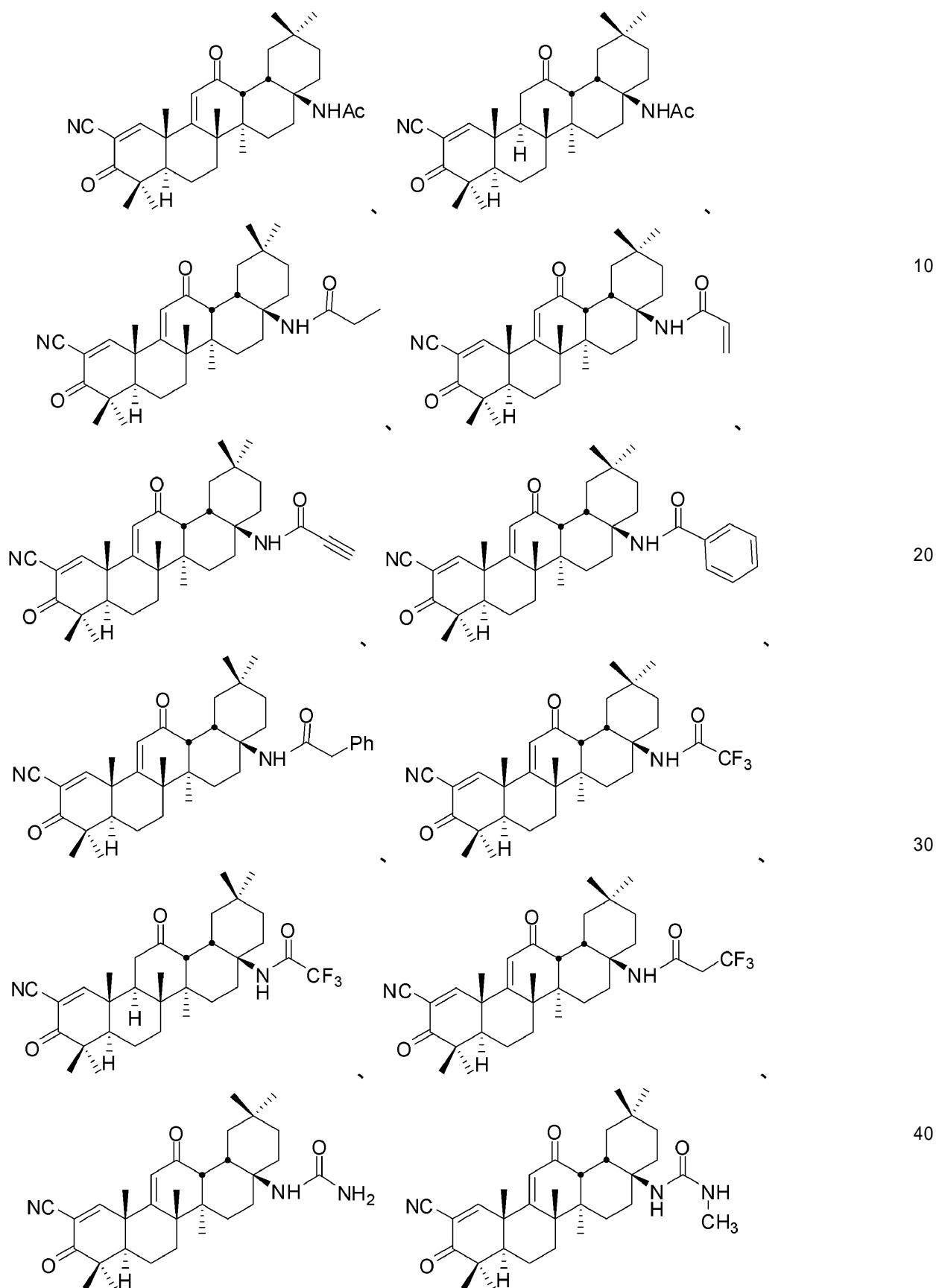


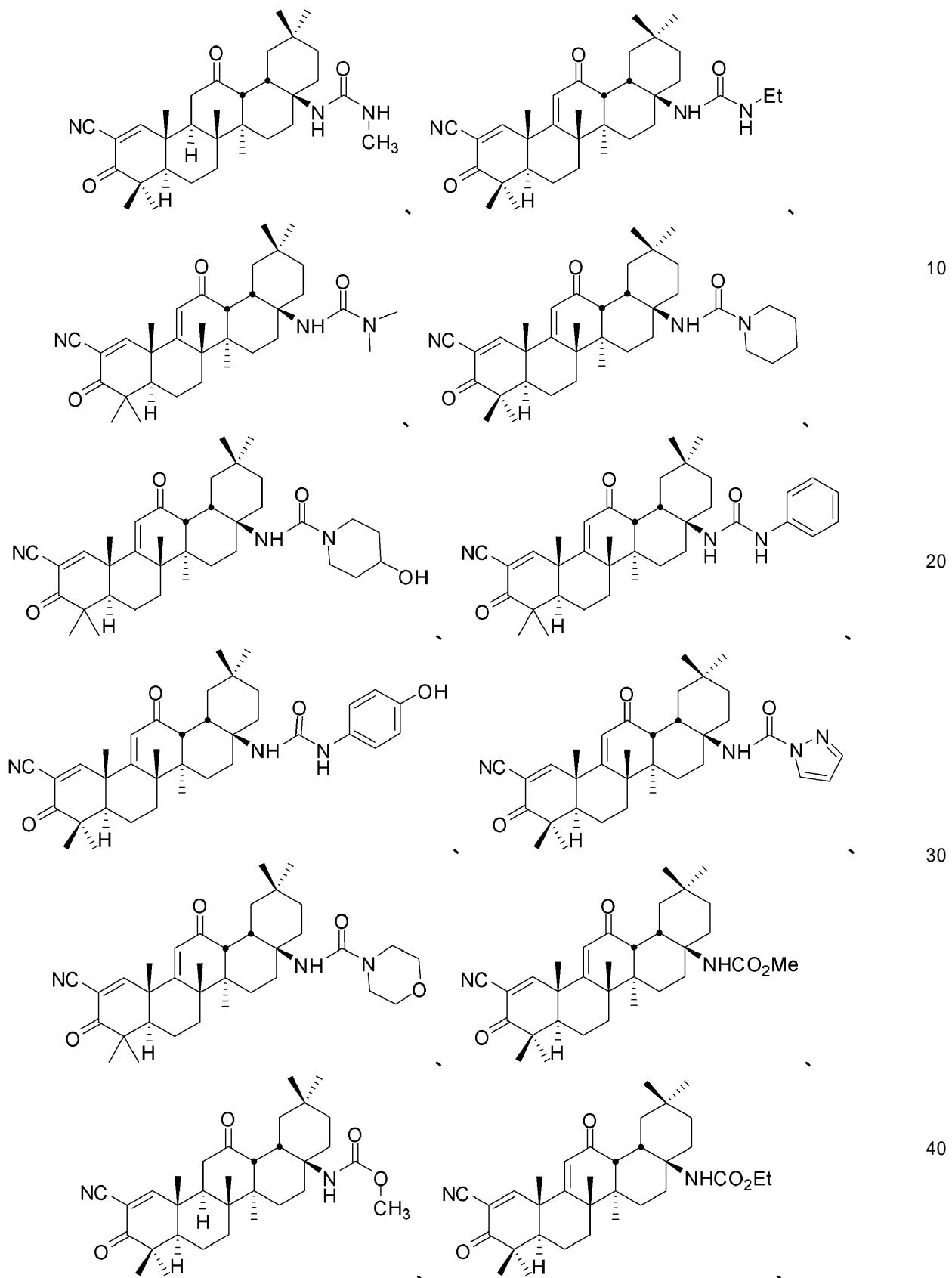
20

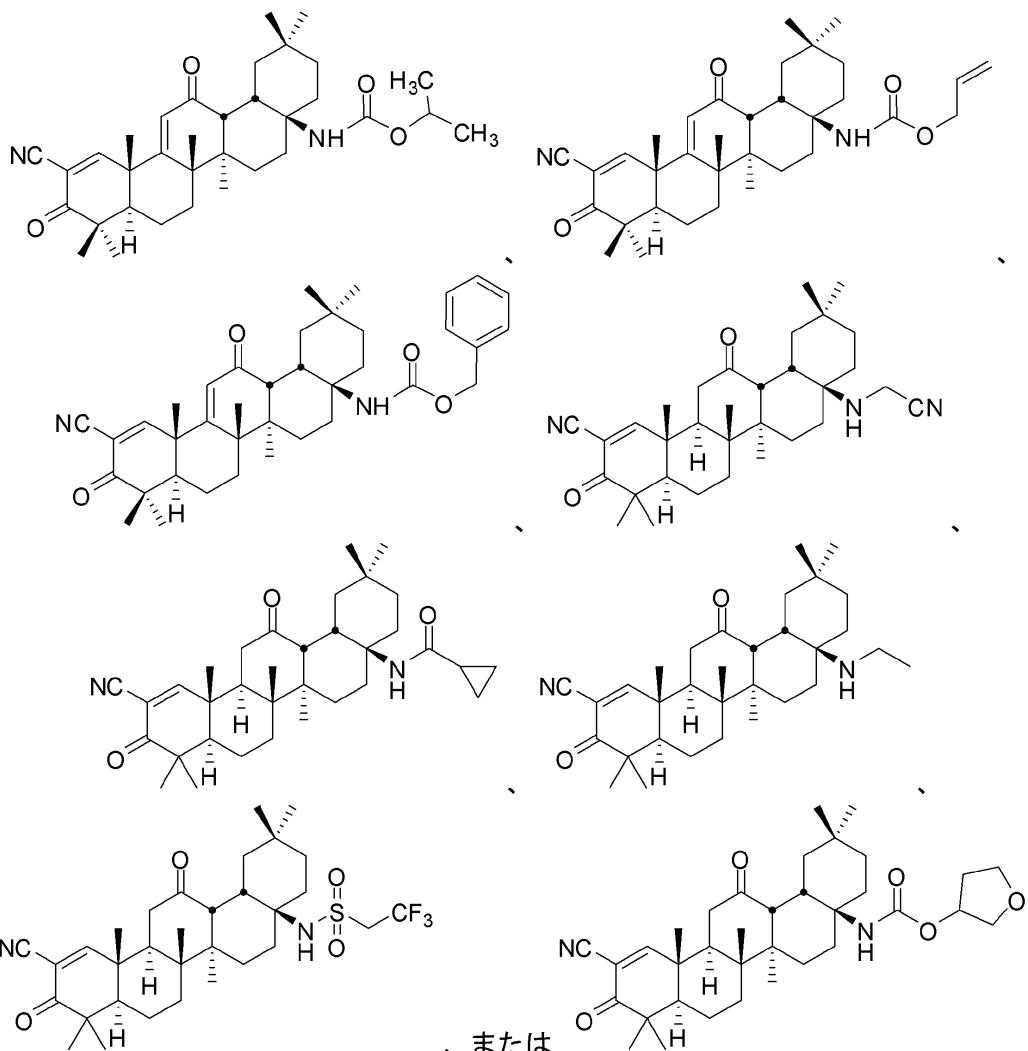


30





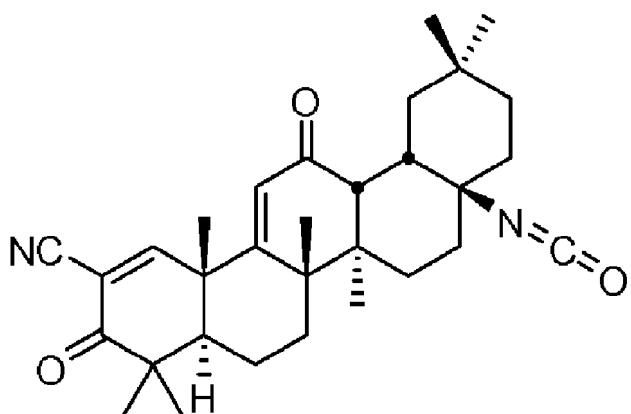




として定義される、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

下記：



の化合物。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項8】

炎症性成分をともなう疾患の治療のための薬剤の製造における、請求項1～6のいずれ

か一項記載の化合物の使用。

【請求項 9】

炎症性成分をともなう疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

炎症性成分をともなう疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本出願は、2008年4月18日出願の米国仮出願第61/046,342号および2008年11月4日出願の米国仮出願第61/111,269号の優先権の恩典を主張し、両出願の全内容はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

I. 発明の分野

本発明は一般に、生物学および医学の分野に関する。より詳しくは、酸化ストレスおよび炎症に関連する疾患などの疾患の処置および予防のための化合物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

II. 関連技術の説明

20

多くの重篤かつ難治性のヒト疾患は、従来は炎症状態とは見られていなかった、がん、アテローム性動脈硬化症および糖尿病などの疾患を含む炎症プロセスの調節不全に関連している。同様に、関節リウマチ、狼瘡、乾癬および多発性硬化症などの自己免疫疾患は、免疫系における自己対非自己の認識機構および応答機構の機能障害により生じる、患部組織における炎症プロセスの不適切かつ慢性的な活性化を包含する。アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患では、神經損傷は、ミクログリアの活性化、および高レベルの誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)などの炎症促進性タンパク質に相關している。

【0004】

炎症の一局面はプロスタグランジンEなどの炎症性プロスタグランジンの産生であり、その前駆体は酵素シクロオキシゲナーゼ(COX-2)により產生される。高レベルのCOX-2は炎症組織に見られる。したがって、COX-2の阻害が炎症の多くの症状を減少させることが知られており、いくつかの重要な抗炎症薬(例えばイブプロフェンおよびセレコキシブ)はCOX-2活性を阻害することで作用する。しかし、最近の研究は、シクロペントノンプロスタグランジンのあるクラス(例えば15-デオキシプロスタグランジンJ2、別名PGJ2)が、炎症の組織的消散を刺激する上で役割を果たすことを示した。COX-2はシクロペントノンプロスタグランジンの产生にも関連している。したがって、COX-2の阻害は、炎症の完全消散に干渉することで、潜在的に組織中の活性化免疫細胞の残留を促進しかつ慢性的な「くすぐり型の」炎症を導くことがある。この効果は、選択的COX-2阻害剤を長期間使用する患者における心血管疾患の発生率の増加の原因であることがある。抗炎症薬の別の重要なクラスである副腎皮質ステロイドは、多くの望ましくない副作用を有し、慢性的使用には多くの場合好適ではない。抗TNFモノクローナル抗体などにより新規のタンパク質系薬物は、関節リウマチなどのいくつかの自己免疫疾患の処置に有効であることが判明した。しかし、これらの化合物は、注射により投与しなければならず、すべての患者に有効というわけではなく、重度の副作用を有することがある。炎症の多くの重度の形態(例えば敗血症、急性膵炎)では、既存の薬物は無効である。さらに、現在利用可能な薬物は、著しい抗酸化特性を有しておらず、ペルオキシナイトライドなどの活性酸素種および関連分子の過剰产生に関連する酸化ストレスを減少させる上で有効ではない。したがって、抗酸化特性および抗炎症特性を有する治療薬の改善が早急に必要とされている。

30

【0005】

40

50

オレアノール酸の一連の合成トリテルペノイド類似体は、マウスマクロファージにおける誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)およびCOX-2のIFN- γ による誘導などの細胞炎症プロセスの阻害剤であることがわかった。いずれも参考により本明細書に組み入れられるHonda et al. (2000a); Honda et al. (2000b)およびHonda et al. (2002)を参照されたい。
例えば、これらのうちの1つである2-シアノ-3,12-ジオキソオレアン-1,9(11)-ジエン-28-酸メチルエステル(CDDO-Me)は、がんおよび糖尿病性腎症を含む、炎症に関する種々の障害について現在治験中である。これらの分子の薬理学は複雑であるが、これはこれらの分子が複数のタンパク質標的の機能に影響を与え、それにより酸化ストレス、細胞周期調節および炎症に関するいくつかの重要な細胞シグナル伝達経路の機能を調節することがわかったためである(例えばDinkova-Kostova et al, 2005; Ahmad et al, 2006; Ahmad et al, 2008; Liby et al, 2007)。公知のオレアノール酸誘導体の生物活性プロファイルが変動することを考慮し、かつ強力な抗酸化効果および抗炎症効果を有する化合物で処置可能である多種多様な疾患に鑑み、疾患の処置または予防用の新規候補を合成することが望ましい。

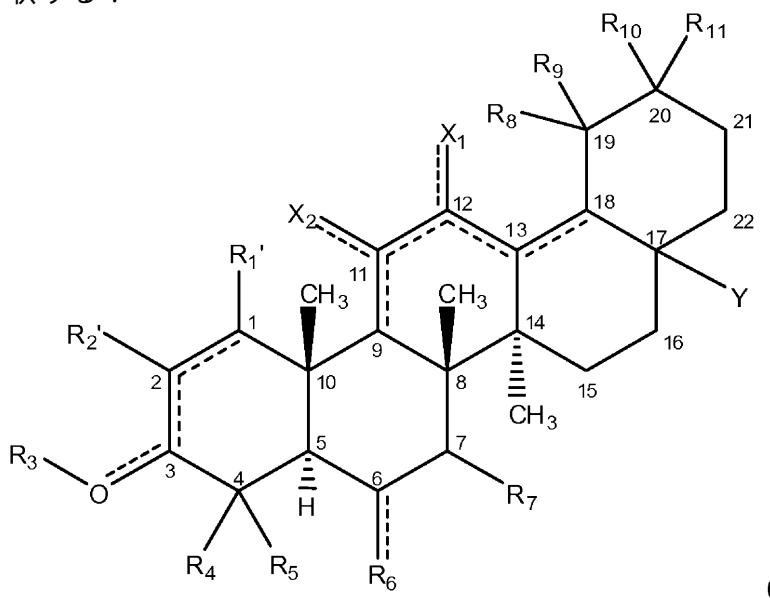
【発明の概要】

【0006】

本開示は、抗酸化特性および抗炎症特性を有する新規化合物、それらの製造のための方法、およびそれらの使用のための方法を提供する。下記一般式もしくは具体式により網羅されるかまたは具体的に命名される化合物を、本出願では「本発明の化合物」、「本開示の化合物」、または「オレアノール酸誘導体」と呼ぶ。

【0007】

いくつかの局面において、本会時は下記の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体を提供する：



式中、

X_1 および X_2 は独立に、水素、 OR_b 、 NR_bR_c 、または SR_b であり、 R_b および R_c はそれぞれ独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；

アルキル(C_{1-8})、アリール(C_{6-8})、アラルキル(C_{7-8})、アシリル(C_{2-8})、アルコキシ(C_{1-8})、アリールオキシ(C_{6-8})、アシリルオキシ(C_{2-8})、アルキルアミノ(C_{1-8})、アリールアミノ(C_{6-8})、アミド(C_{1-8})、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；またはインビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただし R_b は、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_b が存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

10

20

30

40

50

Yはヒドロキシ、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシリオキシ_(C₁₋₈)、置換アルコキシ_(C₁₋₈)、置換アルコキシ_(C₁₋₈)、置換アリールオキシ_(C₁₋₈)、置換アシリオキシ_(C₁₋₈)、またはNR₁R₂であり、R₁およびR₂は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁₋₁₂)、アルケニル_(C₁₋₁₂)、アルキニル_(C₁₋₁₂)、アリール_(C₁₋₁₂)、アラルキル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリール_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキル_(C₁₋₁₂)、アシル_(C₁₋₁₂)、アルコキシ_(C₁₋₁₂)、アルケニルオキシ_(C₁₋₁₂)、アルキニルオキシ_(C₁₋₁₂)、アリールオキシ_(C₁₋₁₂)、アラルコキシ_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリールオキシ_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルコキシ_(C₁₋₁₂)、チオアシル_(C₁₋₁₂)、アルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アルケニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アルキニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、アラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₁'は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または

アルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル_(C₁₋₈)、ヘテロアリール_(C₁₋₈)、ヘテロアラルキル_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシリオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₂'は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、ヘテロアリール_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシリオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₃は：

存在しないか、もしくは水素であるか；

アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；

R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁₋₈)または置換アルキル_(C₁₋₈)であり；

R₆は水素、ヒドロキシまたはオキソであり；

R₇は水素またはヒドロキシであり；かつ

R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、アルキル_(C₁₋₈)、置換アルキル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)または置換アルコキシ_(C₁₋₈)である。

【0008】

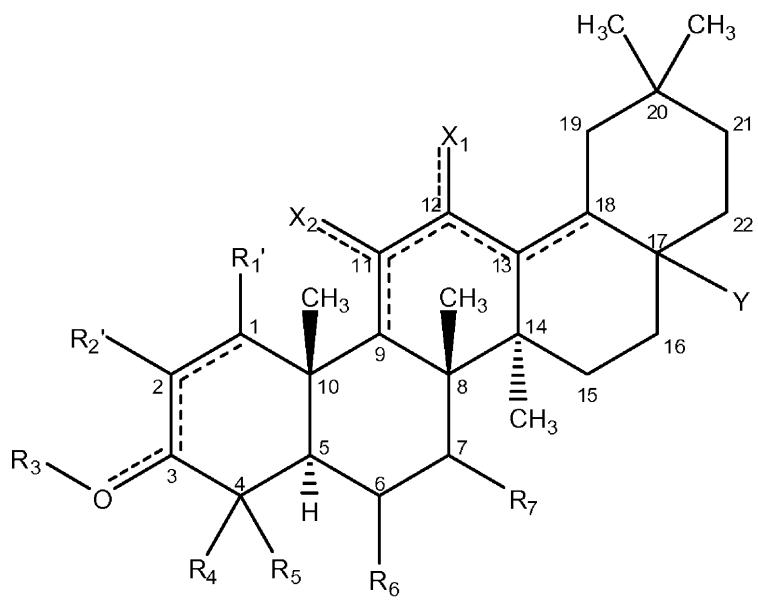
いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体である：

10

20

30

40



式中、

X_1 および X_2 は独立に、水素、 OR_b 、 NR_bR_c 、または SR_b であり、 R_b および R_c はそれぞれ独立に、

水素であるか；

アルキル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、アシル_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただし R_b は、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_b が存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

Y はヒドロキシまたは NR_1R_2 であり、 R_1 および R_2 は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁~12)、アルケニル_(C₁~12)、アルキニル_(C₁~12)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~12)、ヘテロアラルキル_(C₁~12)、アシル_(C₁~12)、アルコキシ_(C₁~12)、アルケニルオキシ_(C₁~12)、アルキニルオキシ_(C₁~12)、アリールオキシ_(C₁~12)、アラルコキシ_(C₁~12)、ヘテロアリールオキシ_(C₁~12)、ヘテロアラルコキシ_(C₁~12)、チオアシル_(C₁~12)、アルキルスルホニル_(C₁~12)、アルケニルスルホニル_(C₁~12)、アルキニルスルホニル_(C₁~12)、アリールスルホニル_(C₁~12)、アラルキルスルホニル_(C₁~12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁~12)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁~12)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_1' は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または

アルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、ヘテロアラルキル_(C₁~8)、アシル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_2' は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁~8)、アルケニル_(C₁~8)、アルキニル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、ヘテロアリール_(C₁~8)、アシル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アリールオキシ_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、アリールアミノ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_3 は：

存在しないか、もしくは水素であるか；

アルキル_(C₁~8)、アリール_(C₁~8)、アラルキル_(C₁~8)、アシル_(C₁~8)、もしくはこれら

10

20

30

40

50

の基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

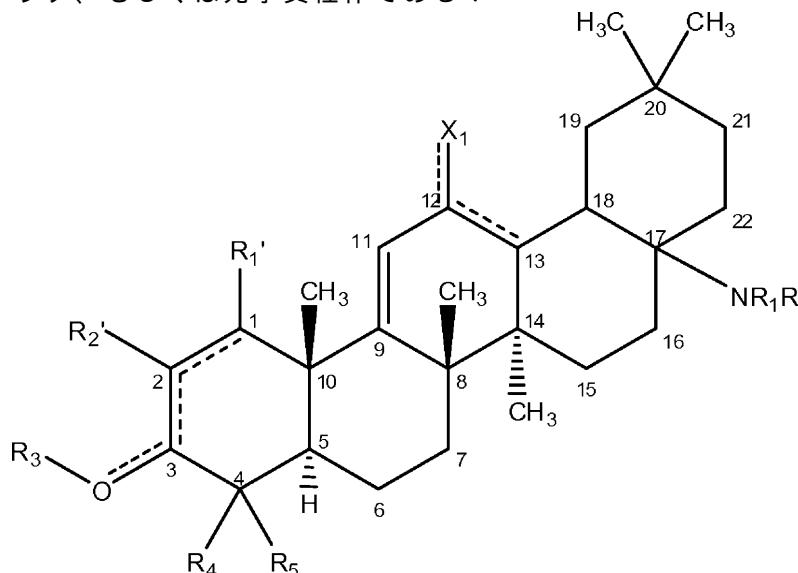
ただし R_3 は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_3 が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；

R_4 および R_5 はそれぞれ独立にアルキル (C_{1-8}) または置換アルキル (C_{1-8}) であり；かつ R_6 および R_7 はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

【0009】

いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッゲ、もしくは光学異性体である：

10



(III)

20

式中、

X_1 は水素、 OR_b 、 NR_bR_c 、または SR_b であり、 R_b および R_c はそれぞれ独立に、水素であるか；

アルキル (C_{1-8}) 、アリール (C_{1-8}) 、アラルキル (C_{1-8}) 、アシル (C_{1-8}) 、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

30

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただし R_b は、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_b が存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R_1 および R_2 は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル (C_{1-12}) 、アルケニル (C_{1-12}) 、アルキニル (C_{1-12}) 、アリール (C_{1-12}) 、アラルキル (C_{1-12}) 、ヘテロアリール (C_{1-12}) 、ヘテロアラルキル (C_{1-12}) 、アシル (C_{1-12}) 、アルコキシ (C_{1-12}) 、アルケニルオキシ (C_{1-12}) 、アルキニルオキシ (C_{1-12}) 、アリールオキシ (C_{1-12}) 、アラルコキシ (C_{1-12}) 、ヘテロアリールオキシ (C_{1-12}) 、ヘテロアラルコキシ (C_{1-12}) 、チオアシル (C_{1-12}) 、アルキルスルホニル (C_{1-12}) 、アルケニルスルホニル (C_{1-12}) 、アルキニルスルホニル (C_{1-12}) 、アリールスルホニル (C_{1-12}) 、アラルキルスルホニル (C_{1-12}) 、ヘテロアリールスルホニル (C_{1-12}) 、もしくはヘテロアラルキルスルホニル (C_{1-12}) 、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

40

R_1' は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または

アルキル (C_{1-8}) 、アルケニル (C_{1-8}) 、アルキニル (C_{1-8}) 、アリール (C_{1-8}) 、アラルキル (C_{1-8}) 、ヘテロアリール (C_{1-8}) 、ヘテロアラルキル (C_{1-8}) 、アシル (C_{1-8}) 、アルコキシ (C_{1-8}) 、アリールオキシ (C_{1-8}) 、アシルオキシ (C_{1-8}) 、アルキルアミノ (C_{1-8}) 、アリールアミノ (C_{1-8}) 、アミド (C_{1-8}) 、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_2' は：

50

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または
フルオロアルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

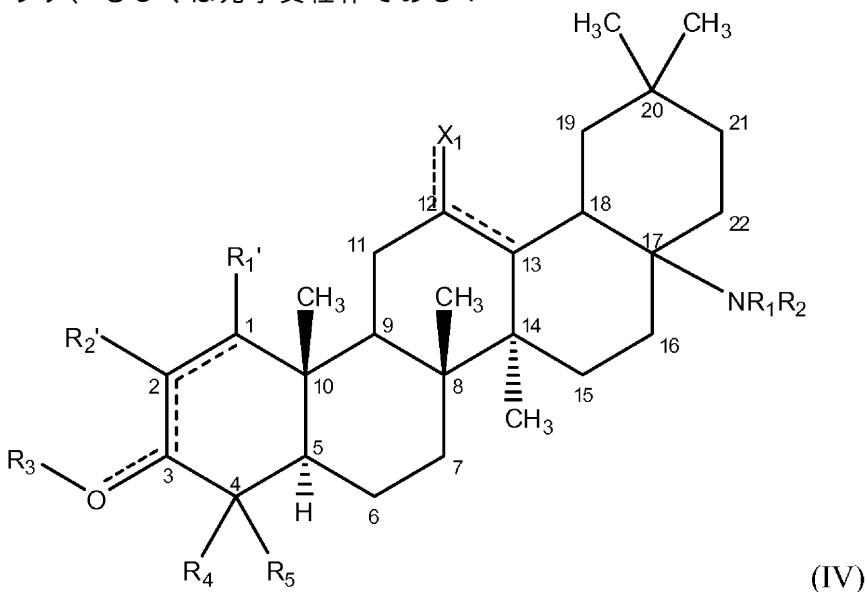
R₃は：

存在しないか、もしくは水素であるか；
アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インピボで水素に変換可能な置換基であり；
ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；かつR₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)である。

【0010】

いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体である：



式中、

X₁は水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、
水素であるか；

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インピボで水素に変換可能な置換基であり；
ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R₁およびR₂は独立に、
水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アルコキシ_(C₁-12)、アルケニルオキシ_(C₁-12)、アルキニルオキシ_(C₁-12)、アリールオキシ_(C₁-12)、アラルコキシ_(C₁-12)、ヘテロアリールオキシ_(C₁-12)、ヘテロアラルコキシ_(C₁-12)、チオアシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル_(C₁-12)、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

10

20

30

40

50

R_1' は :

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または
 アルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル
(C₁-8)、ヘテロアリール(C₁-8)、ヘテロアラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールア
 ミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_2' は :

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、ヘ
 テロアリール_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシル
 オキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくは
 これらの基のいずれかの置換型であり；

R_3 は :

存在しないか、もしくは水素であるか；

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら
 の基のいずれかの置換型であるか；または

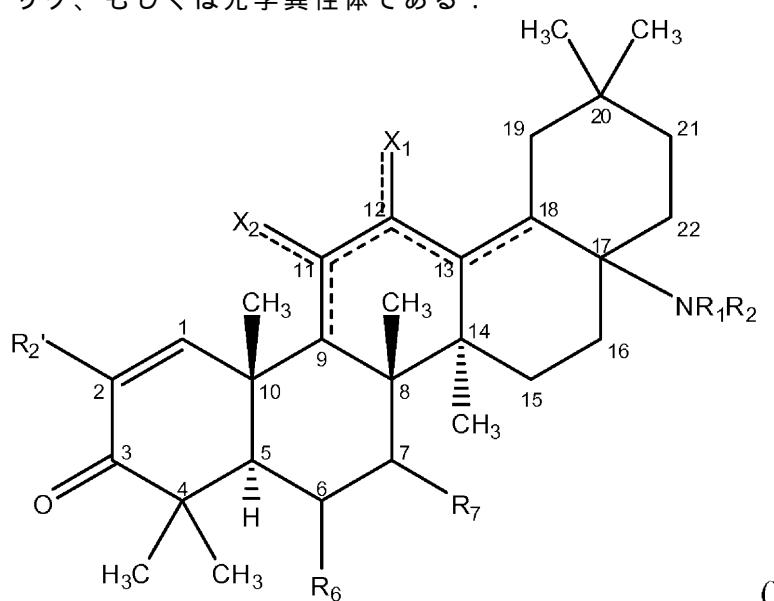
インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただし R_3 は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに
 R_3 が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；かつ

R_4 および R_5 はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)である。

【0011】

いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、
 またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラ
 ッグ、もしくは光学異性体である：



式中、

X_1 および X_2 は独立に、水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_b および R_c はそれぞれ独立
 に、

水素であるか；

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら
 の基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただし R_b は、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_b が
 存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R_1 および R_2 は独立に、

10

20

30

40

50

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁—C₁₂)、アルケニル_(C₁—C₁₂)、アルキニル_(C₁—C₁₂)、アリール_(C₁—C₁₂)、アラルキル_(C₁—C₁₂)、ヘテロアリール_(C₁—C₁₂)、ヘテロアラルキル_(C₁—C₁₂)、アシル_(C₁—C₁₂)、アルコキシ_(C₁—C₁₂)、アルケニルオキシ_(C₁—C₁₂)、アルキニルオキシ_(C₁—C₁₂)、アリールオキシ_(C₁—C₁₂)、アラルコキシ_(C₁—C₁₂)、ヘテロアリールオキシ_(C₁—C₁₂)、ヘテロアラルコキシ_(C₁—C₁₂)、チオアシル_(C₁—C₁₂)、アルキルスルホニル_(C₁—C₁₂)、アルケニルスルホニル_(C₁—C₁₂)、アルキニルスルホニル_(C₁—C₁₂)、アリールスルホニル_(C₁—C₁₂)、アラルキルスルホニル_(C₁—C₁₂)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁—C₁₂)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁—C₁₂)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₂'は：

10

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

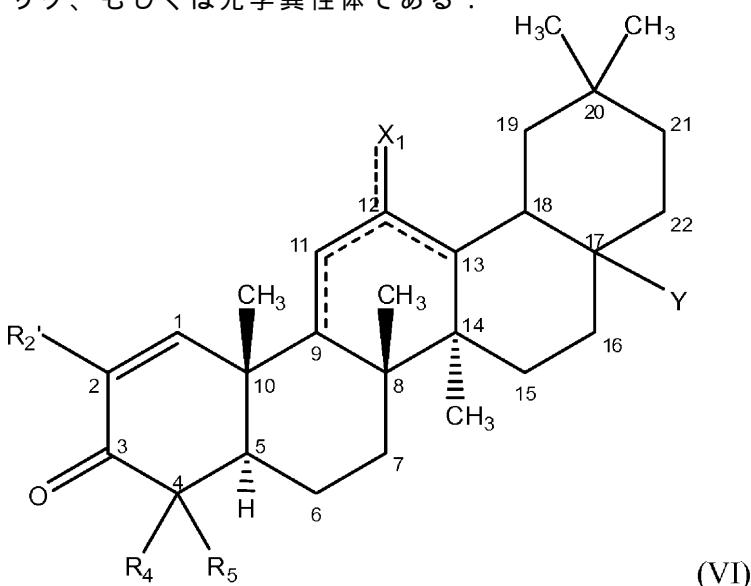
フルオロアルキル_(C₁—C₈)、アルケニル_(C₁—C₈)、アルキニル_(C₁—C₈)、アリール_(C₁—C₈)、ヘテロアリール_(C₁—C₈)、アシル_(C₁—C₈)、アルコキシ_(C₁—C₈)、アリールオキシ_(C₁—C₈)、アシルオキシ_(C₁—C₈)、アルキルアミノ_(C₁—C₈)、アリールアミノ_(C₁—C₈)、アミド_(C₁—C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₆およびR₇はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

【0012】

いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体である：

20



30

式中、

X₁は水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、水素であるか；

アルキル_(C₁—C₈)、アリール_(C₁—C₈)、アラルキル_(C₁—C₈)、アシル_(C₁—C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

40

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

YはヒドロキシまたはNR₁R₂であり、R₁およびR₂は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁—C₁₂)、アルケニル_(C₁—C₁₂)、アルキニル_(C₁—C₁₂)、アリール_(C₁—C₁₂)、アラルキル_(C₁—C₁₂)、ヘテロアリール_(C₁—C₁₂)、ヘテロアラルキル_(C₁—C₁₂)、アシル_(C₁—C₁₂)、アルコキシ_(C₁—C₁₂)、アルケニルオキシ_(C₁—C₁₂)、アルキニルオキシ_(C₁—C₁₂)、アリールオキシ_(C₁—C₁₂)、アラルコキシ_(C₁—C₁₂)、ヘテロアリールオキシ_(C₁—C₁₂)、ヘテロアラルコキシ_(C₁—C₁₂)、チオアシル_(C₁—C₁₂)、アルキルスルホニル_(C₁—C₁₂)、アルケニルスルホニル_(C₁—C₁₂)、

50

アルキニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、アラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₂'は：

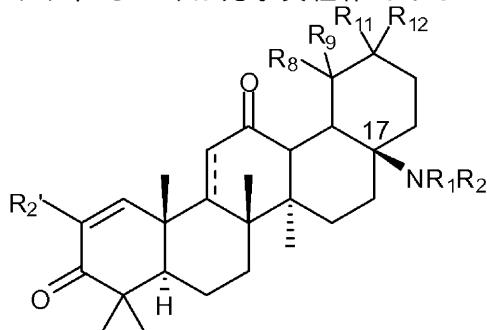
シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；かつ

R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁₋₈)または置換アルキル_(C₁₋₈)である。

【0013】

いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラング、もしくは光学異性体である：



(VII)

式中、

R₂'は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₁およびR₂は独立に、

水素であるか；または

アルキル_(C₁₋₁₂)、アルケニル_(C₁₋₁₂)、アルキニル_(C₁₋₁₂)、アリール_(C₁₋₁₂)、アラルキル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリール_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキル_(C₁₋₁₂)、アシル_(C₁₋₁₂)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アルキニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、アラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；かつ

R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、アルキル_(C₁₋₆)、置換アルキル_(C₁₋₆)、アルコキシ_(C₁₋₆)または置換アルコキシ_(C₁₋₆)である。

【0014】

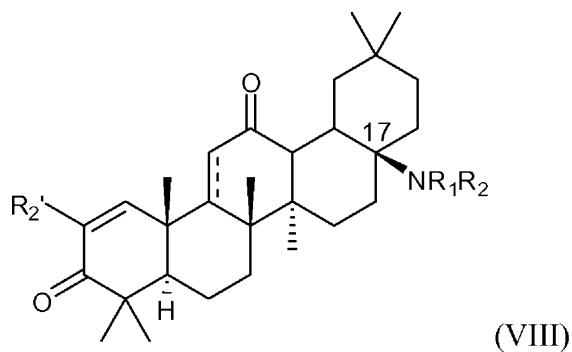
いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラング、もしくは光学異性体である：

10

20

30

40



式中、

R_2' は :

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または
フルオロアルキル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；かつ

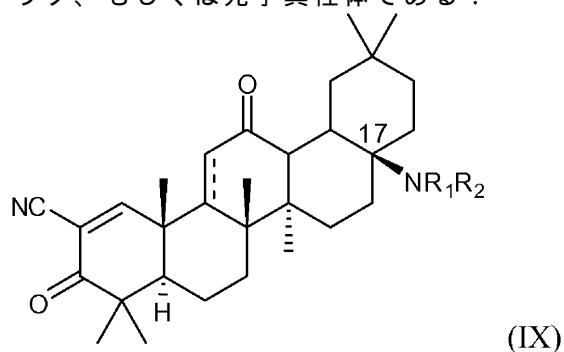
R_1 および R_2 は独立に、

水素であるか；または

アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【0015】

いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドッグ、もしくは光学異性体である：



式中、

R_1 および R_2 は独立に、

水素であるか；または

アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【0016】

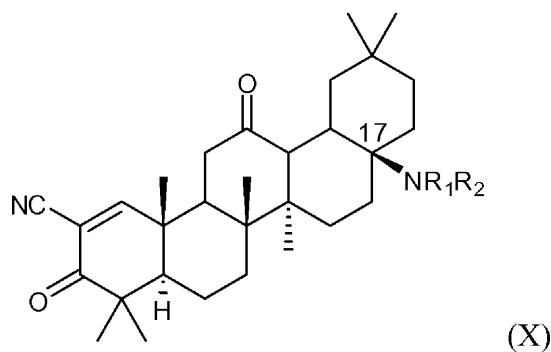
いくつかの態様において、本化合物は、下記としてさらに定義される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドッグ、もしくは光学異性体である：

10

20

30

40



式中、

10

R_1 および R_2 は独立に、

水素であるか；または

アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である。

【0017】

前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 X_1 または X_2 は OR_b であり、 R_b は存在しない。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 X_1 は OR_b であり、かつ R_b は存在しない。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 X_2 は水素である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 Y はヒドロキシである。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 Y は NR_1R_2 である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_1 または R_2 は水素である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_1 および R_2 はそれぞれ水素である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_1 または R_2 はフルオロ基を含む。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_1 または R_2 はトリフルオロメチル基を含む。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立に水素、アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-10)、アラルキル_(C₁-10)、ヘテロアリール_(C₁-10)、ヘテロアラルキル_(C₁-10)、またはこれらの基のいずれかの置換型である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアルキル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアルキル_(C₃-12) または置換アルキル_(C₃-12) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアルキル_(C₁-4) または置換アルキル_(C₁-4) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 は複数のいくつかの变形において、 R_2 はアルキルスルホニル_(C₁-8)、アリールスルホニル_(C₁-8)、アラルキルスルホニル_(C₁-8)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-8)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-8)、またはこれらの基のいずれかの置換型である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアルキルスルホニル_(C₁-8) または置換アルキルスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアルキルスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 は置換アルキルスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアリールスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はヘテロアリールスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアシル_(C₁-10) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 は置換アシル_(C₁-10) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_1' は水素である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2' はシアノである。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2' は $-CF_3$ である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_3 は存在しない。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_4 および R_5 は同じである。前述の態様の1つまた

20

30

前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアルキルスルホニル_(C₁-8) または置換アルキルスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアリールスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はヘテロアリールスルホニル_(C₁-8) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 はアシル_(C₁-10) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2 は置換アシル_(C₁-10) である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_1' は水素である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2' はシアノである。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_2' は $-CF_3$ である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_3 は存在しない。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの变形において、 R_4 および R_5 は同じである。前述の態様の1つまた

40

50

は複数のいくつかの変形において、R₄およびR₅はそれぞれアルキル_(C₁~4)である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの変形において、R₄およびR₅はそれぞれメチルである。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの変形において、R₆およびR₇はそれぞれ水素である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの変形において、炭素1と炭素2とを連結している結合は二重結合である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの変形において、炭素9と炭素11とを連結している結合は二重結合である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの変形において、炭素9と炭素11とを連結している結合は一重結合である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの変形において、炭素12と炭素13とを連結している結合は一重結合である。前述の態様の1つまたは複数のいくつかの変形において、炭素13と炭素18とを連結している結合は一重結合である。

10

【0018】

本開示により提供される具体的な化合物の例には、以下が含まれる：

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-アミノ-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル；

N-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)メタンスルホンアミド；

メチル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート；

エチル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート；

(4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-アミノ-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)アセトアミド；

30

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド；

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-メチル尿素；

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-エチル尿素；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)メタンスルホンアミド；

40

ベンジル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート；

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)尿素；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ

50

ン-4a-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド；
 3-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)-1,1-ジメチル尿素；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)ベンズアミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)アクリルアミド；
 アリル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル
 -10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロ
 ピセン-4a-イルカルバメート；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)シクロプロパンスルホンアミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)チオフェン-2-スルホンアミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキサミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)モルホリン-4-カルボキサミド；
 イソプロピル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタ
 メチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカ
 ヒドロピセン-4a-イルカルバメート；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)エタンスルホンアミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)-2-フェニルアセトアミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)プロピオニアミド；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,
 14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセ
 ン-4a-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 (4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-(ジメチルアミノ)-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタ
 メチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-オクタデ
 カヒドロピセン-2-カルボニトリル；
 N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,

10

20

30

40

50

14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)プロピオルアミド;

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド;

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)尿素;

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-フェニル尿素;

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-ヒドロキシ-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル;

(4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-イソシアナト-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル;

(4aS,6aR,6bR,8aR,13aR,13bR,15aR,15bS)-4a-ヒドロキシ-2,2,6a,6b,9,9,13a-ヘプタメチル-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,8a,9,13,13a,13b,14,15a,15b-オクタデカヒドロピセノ[2,3-d]イソキサゾル-15(6bH)-オン;

(4aS,6aR,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14R,14aR,14bS)-10,14-ジヒドロキシ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチルドコサヒドロピセン-4a-カルバルデヒド;

(4aS,6aR,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14R,14aR,14bS)-10,14-ジヒドロキシ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチルドコサヒドロピセン-4a-イルホルマート;

(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソドコサヒドロピセン-4a-イルホルマート;

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR,E)-8a-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチレン)-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチルオクタデカヒドロピセン-3,13(4H,6bH)-ジオン;

N-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド;

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(シアノメチルアミノ)-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル;

N-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(エチルアミノ)-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル;

テトラヒドロフラン-3-イル(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)カルバメート;

N-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)アセトアミド;

N-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド;

1-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチ

10

20

30

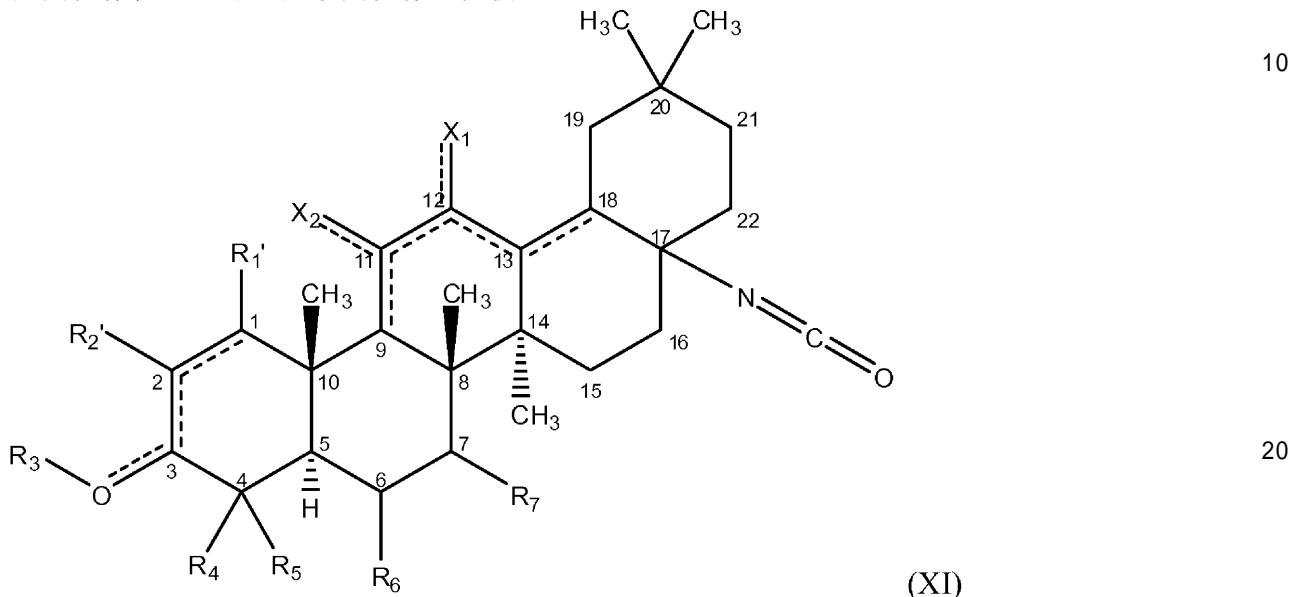
40

50

ル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)-3-メチル尿素；および
メチル(4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イルカルバメート。

【0019】

本開示はさらに、下記の式の化合物、またはその塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体を提供する：



式中、

X_1 および X_2 は独立に、水素、 OR_b 、 NR_bR_c 、または SR_b であり、 R_b および R_c はそれぞれ独立に、

水素であるか；

アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₆₋₈)、アラルキル_(C₆₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；または

ただし R_b は、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_b が存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R_1' は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

アルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₆₋₈)、アラルキル_(C₆₋₈)、ヘテロアリール_(C₆₋₈)、ヘテロアラルキル_(C₆₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₆₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_2' は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₆₋₈)、ヘテロアリール_(C₆₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₆₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_3 は：

存在しないか、もしくは水素であるか；

アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₆₋₈)、アラルキル_(C₆₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；または

ただし R_3 は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_3 が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；

10

20

30

40

50

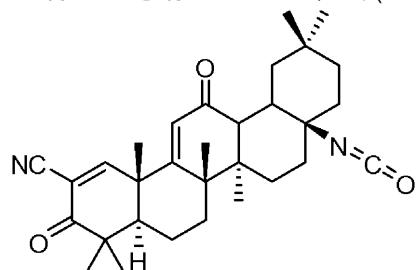
R_4 および R_5 はそれぞれ独立にアルキル (C_1-C_8) または置換アルキル (C_1-C_8) であり；かつ R_6 および R_7 はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

【0020】

式(IX)の化合物に関する特定の態様において、 R_1' は水素である。特定の態様において、 R_2' はシアノである。特定の態様において、 R_3 は存在しない。特定の態様において、 X_2 は水素である。特定の態様において、炭素1と炭素2とを連結している結合は二重結合である。特定の態様において、炭素9と炭素11とを連結している結合は二重結合である。

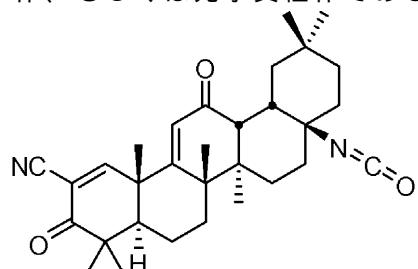
【0021】

特定の態様において、式(XI)の化合物は



10

としてさらに定義される化合物であるか、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体である。特定の態様において、以下の特定の化合物

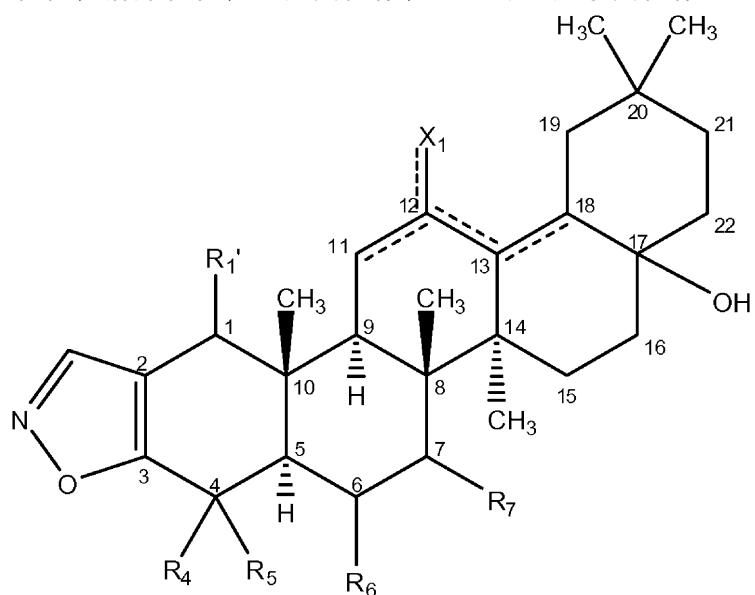


20

またはその塩が企図され、他のその光学異性体は実質的に含まれない。

【0022】

本開示が企図するさらなる態様とは、下記の式の化合物、またはその塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体である：



(XII)

40

式中、

X_1 は水素、 OR_b 、 NR_bR_c 、または SR_b であり、 R_b および R_c はそれぞれ独立に、水素であるか；

50

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；または

ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R_{1'}は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

アルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、ヘテロアラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

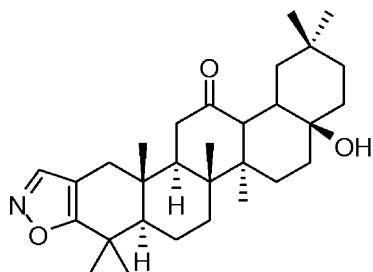
R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)であり；かつR₆およびR₇はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

【0023】

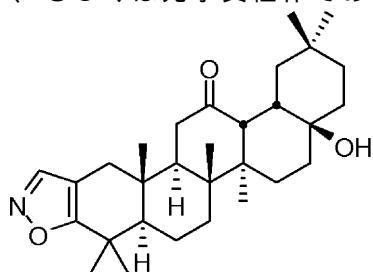
X₁を含む化合物に関する特定の態様において、X₁はOR_bであり、かつR_bは存在しない。R₄およびR₅を含む化合物に関する特定の態様において、R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-4)である。例えば、特定の態様において、R₄およびR₅はそれぞれメチルである。R₆およびR₇を含む化合物に関する特定の態様において、R₆およびR₇はそれぞれ水素である。炭素13と18との間の結合を含む化合物に関する特定の態様において、炭素13と炭素18とを連結している結合は一重結合である。

【0024】

特定の態様において、式(XII)の化合物は



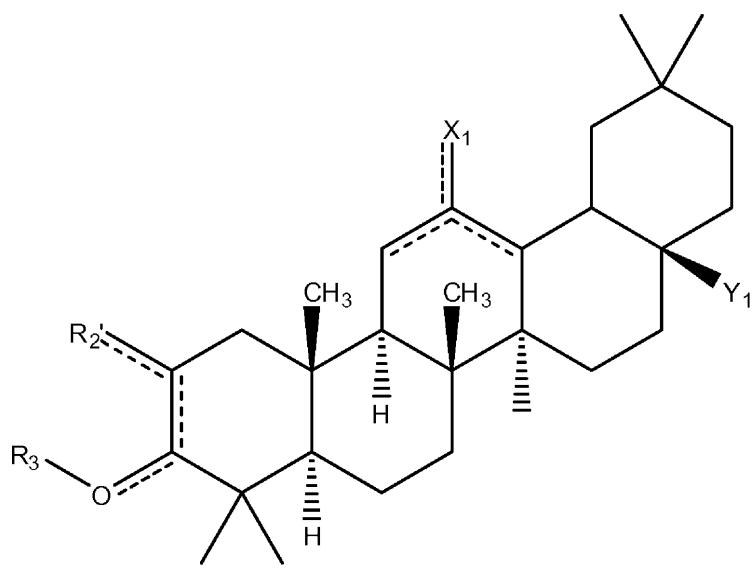
としてさらに定義される化合物であるか、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体である。特定の態様において、下記の特定の化合物



、またはその塩が企図され、他のその光学異性体を実質的に含まない。

【0025】

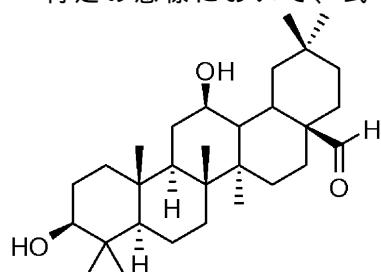
本開示のもう一つの一般的局面は下記の式の化合物、またはその塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体を企図する：



式中、 X_1 は $-OR_b$ であり、 R_b は水素であり：ただし R_b は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_b が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり； Y_1 はヒドロキシ、 $-CHO$ 、または $-OC(O)H$ であり； R_2' は水素または $-C(H)(OH)$ であり； R_3 は存在しないか、または水素であり；ただし R_3 は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_3 が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部である。

【0026】

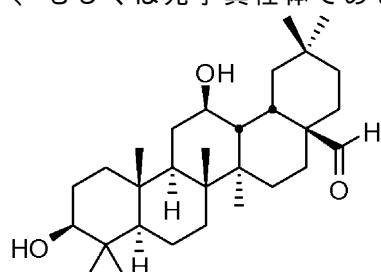
特定の態様において、式(XIII)の化合物は下記



20

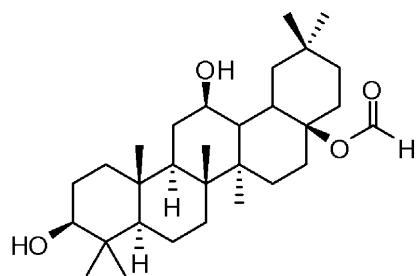
30

としてさらに定義される化合物であるか、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体である。特定の態様において、下記の特定の化合物



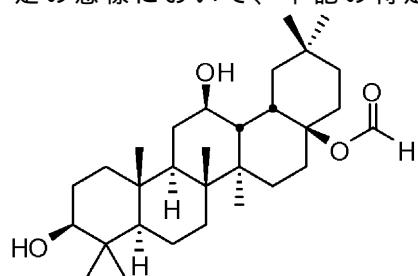
40

、またはその塩が企図され、他のその光学異性体を実質的に含まない。特定の態様において、下記の化合物



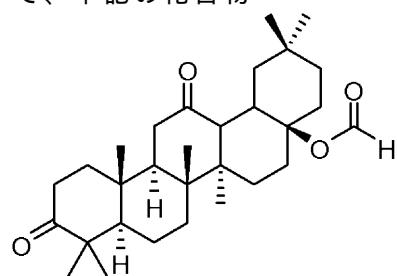
、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体が企図される。特定の態様において、下記の特定の化合物

10



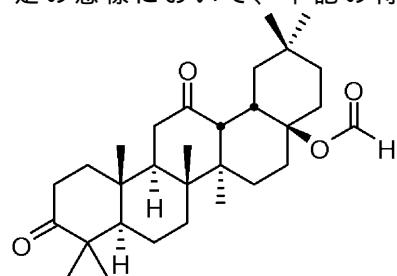
、またはその塩が企図され、他のその光学異性体を実質的に含まない。特定の態様において、下記の化合物

20



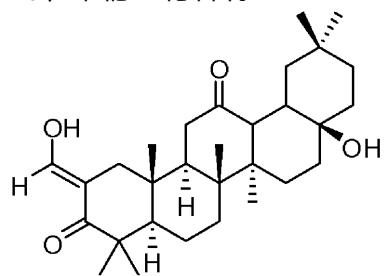
、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体が企図される。特定の態様において、下記の特定の化合物

30



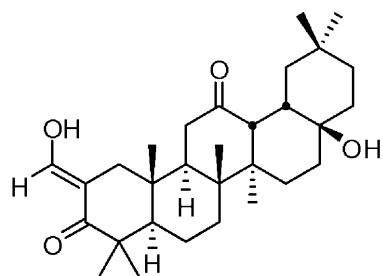
、またはその塩が企図され、他のその光学異性体を実質的に含まない。特定の態様において、下記の化合物

40



、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体が企図される。特定の態様において、下記の特定の化合物

50



、またはその塩が企図され、他のその光学異性体を実質的に含まない。

【0027】

いくつかの態様において、本開示の化合物は薬学的に許容される塩の形態である。他の態様において、本開示の化合物は塩の形態ではない。特定の態様において、本開示の化合物は水和物である。他の態様において、本開示の化合物は水和物ではない。特定の態様において、本開示の化合物は溶媒和物である。他の態様において、本開示の化合物は溶媒和物ではない。

【0028】

いくつかの態様において、本開示の化合物は前述の式のエステルでありうる。エステルは、例えば、式のヒドロキシ基とビオチンのカルボン酸基との間の縮合反応から生じうる。特定の態様において、本開示の化合物はエステルではない。

【0029】

いくつかの態様において、本開示の化合物は立体異性体の混合物として存在しうる。特定の態様において、本開示の化合物は主に1つの光学異性体として存在する。他の態様において、本開示の化合物は単一の立体異性体として存在する。

【0030】

いくつかの態様において、本開示の化合物は、例えば、 $0.2 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を有する、マクロファージにおけるIFN- γ 誘導性亜酸化窒素(NO)産生の阻害剤でありうる。

【0031】

本開示の他の一般的局面は、有効成分としての本開示の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を企図する。例えば、組成物は経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、くも膜下腔内、気管内、腫瘍内、臍帶内、臍内、静脈内、小胞内、硝子体内、リポソーム、局所、粘膜、経口、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所表面、経頬、経皮、臍、クリーム状態で、脂質組成物状態で、カテーテルにより、洗浄により、持続注入により、注入により、吸入により、注射により、局所送達により、局所灌流により、標的細胞の直接浸漬、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される経路による投与に適応し得る。特定の態様では、組成物は経口送達用に調剤可能である。特定の態様では、組成物は硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、錠剤、シロップ剤、懸濁剤、カシェ剤またはエリキシル剤として調剤されている。いくつかの態様では、軟カプセルはゼラチンカプセルである。経口送達用に調剤されている組成物などのいくつかの組成物は保護コーティングを含み得る。経口送達用に調剤されている組成物などのいくつかの組成物は、吸収を遅延させる薬剤をさらに含む。経口送達用に調剤されている組成物などのいくつかの組成物は、溶解性または分散性を強化する薬剤をさらに含む。いくつかの組成物は、リポソーム、水油乳濁液または油水乳濁液中に分散している本開示の化合物を含み得る。

【0032】

本開示のさらに別の一般的局面は、本開示の薬学的に有効な量の化合物を対象に投与する段階を含む治療方法を企図する。例えば、対象はヒトであり得る。本開示のこれらまたは任意の他の方法は、処置を必要とする対象を同定する段階をさらに含み得る。

【0033】

本開示の別のある方法は、薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法を企図する。がんは、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒

10

20

30

40

50

色腫、中皮腫、多発性骨髄腫または精上皮腫などの任意の種類のがんであり得る。他の種類のがんとしては膀胱がん、血液がん、骨がん、脳がん、乳がん、中枢神経系がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、尿生殖器がん、頭部がん、喉頭がん、肝がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、脾がん、前立腺がん、脾臓がん、小腸がん、大腸がん、胃がんまたは精巣がんが挙げられる。これらのまたは任意の他の方法では、対象は竪長類であり得る。このまたは任意の他の方法は、処置を必要とする対象を同定する段階をさらに含み得る。対象はがんの家族歴または患者歴を有し得る。いくつかの態様では、対象はがんの症状を有する。本発明の化合物を、本明細書に記載の任意の方法を経由して、例えば局部的に投与することができる。いくつかの態様では、化合物を直接腫瘍内注射または腫瘍脈管構造に対する注射により投与する。いくつかの態様では、化合物を全身投与することができる。いくつかの態様では、化合物を静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下または経口投与することができる。

【0034】

薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法に関するいくつかの態様では、薬学的有効量は0.1～1000mg/kgである。いくつかの態様では、薬学的有効量を1日当たり単一用量で投与する。いくつかの態様では、薬学的有効量を1日当たり2つ以上の用量で投与する。例えば、化合物を、エクスピボでのペーパージ(purging)中に腫瘍細胞を接触させることにより投与することができる。処置方法は以下のうち任意の1つまたは複数を含み得る：a) 腫瘍細胞において細胞毒性を誘導する段階；b) 腫瘍細胞を死滅させる段階；c) 腫瘍細胞においてアポトーシスを誘導する段階；d) 腫瘍細胞において分化を誘導する段階；またはe) 腫瘍細胞において成長を阻害する段階。腫瘍細胞は、白血病細胞などの任意の種類の腫瘍細胞であり得る。他の種類の細胞としては、例えば膀胱がん細胞、乳がん細胞、肺がん細胞、結腸がん細胞、前立腺がん細胞、肝がん細胞、脾がん細胞、胃がん細胞、精巣がん細胞、脳がん細胞、卵巣がん細胞、リンパがん細胞、皮膚がん細胞、脳がん細胞、骨がん細胞または軟部組織がん細胞が挙げられる。

【0035】

併用処置療法も本開示により企図される。例えば、薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象においてがんを処置する方法に関して、本方法は薬学的有効量の第2の薬物の投与、放射線療法、遺伝子治療および手術からなる群より選択される処置をさらに含み得る。そのような方法は、(1) 腫瘍細胞と第2の薬物とを接触させる前に腫瘍細胞と化合物とを接触させる段階、(2) 腫瘍細胞と化合物とを接触させる前に腫瘍細胞と第2の薬物とを接触させる段階、または(3) 腫瘍細胞と化合物および第2の薬物とを同時に接触させる段階をさらに含み得る。いくつかの態様では、第2の薬物は抗生物質、抗炎症薬、抗悪性腫瘍薬、抗増殖薬、抗ウイルス薬、免疫調節薬または免疫抑制薬であり得る。第2の薬物はアルキル化剤、アンドロゲン受容体調節薬、細胞骨格破壊剤、エストロゲン受容体調節薬、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、ブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、レチノイド受容体調節薬、トポイソメラーゼ阻害剤またはチロシンキナーゼ阻害剤であり得る。いくつかの態様では、第2の薬物は5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、9-cis-レチノイン酸、アクチノマイシンD、アリトレチノイン、all-trans-レチノイン酸、アナマイシン(annamycin)、アキシチニブ、ベリノスタット(belinostat)、ベバシズマブ、ベキサロテン、ボスチニブ、ブルファン、カペシタビン、カルボプラチニン、カルムスチン、CD437、セジラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチニン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、ドセタキセル、ドラスタチン-10、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エルロチニブ、エトポシド、エトポシド、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、ヘキサメチルメラミン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、イソトレチノイシン、イクサベピロン、ラバチニブ、LBH589、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトキサンtron、MS-275、

10

20

30

40

50

ネラチニブ、ニロチニブ、ニトロソウレア、オキサリプラチン、パクリタキセル、プリカマイシン、プロカルバジン、セマキサニブ(semaxanib)、セムスチン、酪酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ストレプトゾトシン、スペロイルアニリドヒドロキサム酸、スニチニブ、タモキシフェン、テニポシド、チオペタ(thiopeta)、チオグアニン、トポテカン、TRAIL、トラスツズマブ、トレチノイン、トリコスタチンA、バルプロ酸、バルルビシン、バンデタニブ、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンまたはビノレルビンである。

【 0 0 3 6 】

薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象において炎症性成分を伴う疾患を処置または予防する方法も企図される。例えば、疾患は狼瘡または関節リウマチであり得る。疾患はクローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患であり得る。10
炎症性成分を伴う疾患は心血管疾患であり得る。炎症性成分を伴う疾患は、1型または2型糖尿病などの糖尿病であり得る。本開示の化合物を使用して、糖尿病に関連する合併症を処置することもできる。そのような合併症は当技術分野で周知であり、例えば肥満、高血圧、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎障害、神経障害、筋壊死、網膜症および代謝症候群(X症候群)が挙げられる。炎症性成分を伴う疾患は、乾癬、ざ瘡またはアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患であり得る。そのような皮膚疾患の処置方法における本開示の化合物の投与は、例えば局所または経口であり得る。

【 0 0 3 7 】

炎症性成分を伴う疾患は代謝症候群(X症候群)であり得る。この症候群を有する患者は、以下の5つの症状の群より選択される3つ以上の症状を有することを特徴とする：(1)腹部肥満；(2)高トリグリセリド血症；(3)低高密度リポタンパク質コレステロール(HDL)；(4)高血圧；および(5)患者が糖尿病でもある場合に2型糖尿病に特有の範囲内にあり得る高空腹時血糖。これらの各症状は、参照により本明細書に組み入れられるthe Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670に定義されている。代謝症候群を有する患者は、顕性の真性糖尿病を有するかまたは発生される場合であれ、そうでない場合であれ、アテローム性動脈硬化症および冠動脈心疾患などの、2型糖尿病と共に生じる上記で列挙した大血管性合併症および微小血管性合併症を発生させる危険性の増加を有する。20
30

【 0 0 3 8 】

本開示の別の一般的な方法は、薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象において心血管疾患を処置または予防する方法を伴う。例えば、心血管疾患はアテローム性動脈硬化症、心筋症、先天性心疾患、うっ血性心不全、心筋炎、リウマチ性心疾患、弁疾患、冠動脈疾患、心内膜炎または心筋梗塞であり得る。併用療法もそのような方法について企図される。例えば、そのような方法は薬学的有効量の第2の薬物を投与する段階をさらに含み得る。例えば、第2の薬物はコレステロール低下薬、抗高脂血症薬、カルシウムチャネル遮断薬、降圧薬またはHMG-CoA還元酵素阻害剤であり得る。第2の薬物の非限定的な例としてはアムロジピン、アスピリン、エゼチミブ、フェロジピン、ラシジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピンまたはニトレンジピンが挙げられる。第2の薬物の他の非限定的な例としてはアテノロール、ブシンドロール、カルベジロール、クロニジン、ドキサゾシン、インドラミン、ラベタロール、メチルドーパ、メトプロロール、ナドロール、オクスピレノロール、フェノキシベンザミン、フェントラミン、ピンドロール、プラゾシン、プロプラノロール、テラゾシン、チモロールまたはトラゾリンが挙げられる。例えば、第2の薬物はアトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチンなどのスタチンであり得る。40

【 0 0 3 9 】

薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象において神経変性疾50

患を処置または予防する方法も企図される。例えば、神経変性疾患はパーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症(MS)、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症からなる群より選択することができる。特定の態様では、神経変性疾患はアルツハイマー病である。特定の態様では、神経変性疾患は一次進行型、再発寛解型、二次進行型または進行再発型MSなどのMSである。例えば、対象は靈長類であり得る。対象はヒトであり得る。

【0040】

薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象において神経変性疾患を処置または予防する方法の特定の態様では、処置は対象の脳または脊髄においてニューロンの脱髓を抑制する。いくつかの態様では、処置は炎症性脱髓を抑制する。いくつかの態様では、処置は対象の脳または脊髄においてニューロン軸索の切断を抑制する。いくつかの態様では、処置は対象の脳または脊髄において神経突起の切断を抑制する。いくつかの態様では、処置は対象の脳または脊髄においてニューロンのアポトーシスを抑制する。いくつかの態様では、処置は対象の脳または脊髄においてニューロン軸索の再ミエリン化を刺激する。いくつかの態様では、処置はMS発作後に失われた機能を修復する。いくつかの態様では、処置は新たなMS発作を予防する。いくつかの態様では、処置はMS発作により生じる能力障害を予防する。

10

【0041】

本開示の1つの一般的な局面は、薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象においてiNOS遺伝子の過剰発現を特徴とする障害を処置または予防する方法を企図する。

20

【0042】

本開示の別の一般的な局面は、薬学的有効量の本開示の化合物を前記対象に投与する段階を含む、対象の細胞においてIFN- γ 誘導性の一酸化窒素産生を阻害する方法を企図する。

【0043】

本開示のさらに別の一般的な方法は、薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象においてCOX-2遺伝子の過剰発現を特徴とする障害を処置または予防する方法を企図する。

【0044】

薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象において腎/腎臓疾患(RKD)を処置する方法も企図される。その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願第12/352,473号を参照されたい。RKDは、例えば毒性傷害により生じ得る。毒性傷害は、例えば造影剤または薬物により生じ得る。例えば、薬物は化学療法薬であり得る。いくつかの態様では、RKDは虚血再灌流障害により生じ得る。いくつかの態様では、RKDは糖尿病または高血圧により生じる。RKDは自己免疫疾患により生じ得る。RKDは慢性RKDまたは急性RKDとしてさらに定義することができる。

30

【0045】

薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象において腎/腎臓疾患(RKD)を処置するいくつかの方法では、対象は透析を受けたかまたは受けている。いくつかの態様では、対象は腎移植を受けたかまたは受ける候補である。対象は靈長類であり得る。靈長類はヒトであり得る。このまたは任意の他の方法における対象は、例えば雌ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ブタ、マウス、ラットまたはモルモットであり得る。

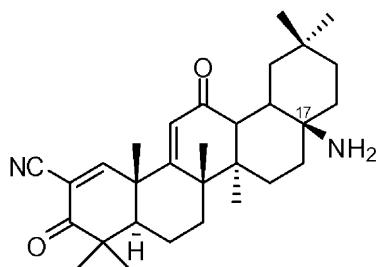
40

【0046】

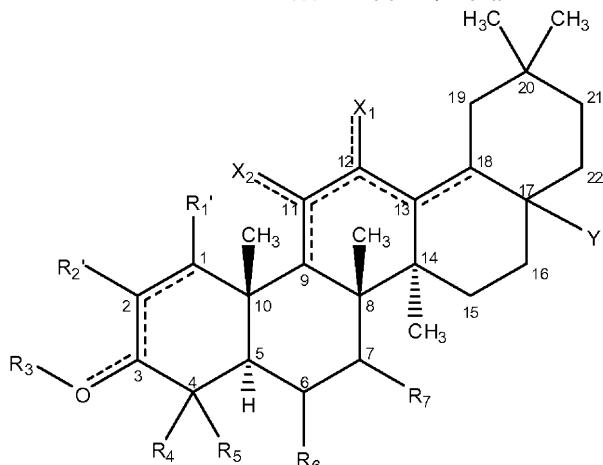
薬学的有効量の本開示の化合物を対象に投与する段階を含む、対象において糸球体濾過率またはクレアチニクリアランスを改善するための方法も本開示により企図される。

【0047】

本開示の化合物の合成法もまた企図される。特定の態様において、そのような方法は、合成の第一の段階が下記化合物



のC-17アミノ基の改変を含む、下記として定義される第一の化合物の作製法を含む：



10

20

式中、

X_1 および X_2 は独立に、水素、 OR_b 、 NR_bR_c 、または SR_b であり、 R_b および R_c はそれぞれ独立に、

水素であるか；

アルキル(C_{1-8})、アリール(C_{1-8})、アラルキル(C_{1-8})、アシル(C_{1-8})、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただし R_b は、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_b が存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

Y は NR_1R_2 であり、 R_1 および R_2 は独立に、

30

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル(C_{1-12})、アルケニル(C_{1-12})、アルキニル(C_{1-12})、アリール(C_{1-12})、アラルキル(C_{1-12})、ヘテロアリール(C_{1-12})、ヘテロアラルキル(C_{1-12})、アシル(C_{1-12})、アルコキシ(C_{1-12})、アルケニルオキシ(C_{1-12})、アルキニルオキシ(C_{1-12})、アリールオキシ(C_{1-12})、アラルコキシ(C_{1-12})、ヘテロアリールオキシ(C_{1-12})、ヘテロアラルコキシ(C_{1-12})、チオアシル(C_{1-12})、アルキルスルホニル(C_{1-12})、アルケニルスルホニル(C_{1-12})、アルキニルスルホニル(C_{1-12})、アリールスルホニル(C_{1-12})、アラルキルスルホニル(C_{1-12})、ヘテロアリールスルホニル(C_{1-12})、もしくはヘテロアラルキルスルホニル(C_{1-12})、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_1' は：

40

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または

アルキル(C_{1-8})、アルケニル(C_{1-8})、アルキニル(C_{1-8})、アリール(C_{1-8})、アラルキル(C_{1-8})、ヘテロアリール(C_{1-8})、ヘテロアラルキル(C_{1-8})、アシル(C_{1-8})、アルコキシ(C_{1-8})、アリールオキシ(C_{1-8})、アシルオキシ(C_{1-8})、アルキルアミノ(C_{1-8})、アリールアミノ(C_{1-8})、アミド(C_{1-8})、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R_2' は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

アルケニル(C_{1-8})、アルキニル(C_{1-8})、アリール(C_{1-8})、ヘテロアリール(C_{1-8})、アシル(C_{1-8})、アルコキシ(C_{1-8})、アリールオキシ(C_{1-8})、アシルオキシ(C_{1-8})、アルキルアミノ(C_{1-8})、アリールアミノ(C_{1-8})、アミド(C_{1-8})、もしくはこれらの基のいずれかの置

50

換型であり；

R_3 は：

存在しないか、もしくは水素であるか；

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インピボで水素に変換可能な置換基であり；

ただし R_3 は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに R_3 が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；

R_4 および R_5 はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)であり；かつ R_6 および R_7 はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

10

【0048】

本開示はまた、以下を含むキットなどの、キットも企図する：本開示の化合物；ならびに、該化合物を投与すべき疾患状態の指示、該化合物の保存情報、投薬情報、および該化合物の投与方法についての説明からなる群より選択される1つまたは複数の形式の情報を含む、説明書。本キットは、本開示の化合物を複数回用亜形態で含みうる。

【0049】

本開示のその他の一般的局面は、製造品を企図する。例えば製造品には、本開示の化合物；および、包装材料が含まれうる。特定の態様において、前記包装材料は、前記化合物を収容するための容器を含みうる。前記容器は、例えば、前記化合物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または該化合物の投与方法についての説明書からなる群の1つまたは複数の要素を示すラベルを含みうる。特定の態様において、本製造品は、本化合物を複数回用亜形態で含む。

20

【0050】

いくつかの態様では、本発明は、その病理が酸化ストレス、炎症、および/または炎症性シグナル伝達経路の調節不全を包含する疾患または障害を予防および/または処置しうる化合物を提供する。いくつかの変形では、疾患または障害は、患部組織における誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)および/または誘導型シクロオキシゲナーゼ(COX-2)の過剰発現を特徴とし得る。いくつかの変形では、疾患または障害は、患部組織におけるスーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素またはペルオキシナイトライトなどの活性酸素種(ROS)または活性窒素種(RNS)の過剰産生を特徴とし得る。いくつかの変形では、疾患または障害は、TNF_α、IL-6、IL-1、IL-8、ICAM-1、VCAM-1およびVEGFなどの炎症性サイトカインまたは他の炎症関連タンパク質の過剰産生を特徴とする。いくつかの態様では、そのような疾患または障害は、がん(例えば固形腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫および他のがん)、臓器不全に関連する線維症、または過剰瘢痕化の場合と同様に、特定の細胞の望ましくない増殖を包含することがある。疾患または障害の非限定的な例としては狼瘡、関節リウマチ、若年発症糖尿病、多発性硬化症、乾癬およびクローム病が挙げられる。さらなる非限定的な例としては、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋梗塞、急性冠症候群、血管手術後の再狭窄、高血圧および血管炎などの心血管疾患；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ALSおよび筋ジストロフィーなどの神経変性疾患または神経筋疾患；てんかんおよびジストニアなどの神経学的障害；大うつ病、双極性障害、外傷後ストレス障害、統合失調症、神経性食欲不振症、ADHDおよび自閉スペクトル障害などの神経精神医学的状態；黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障および網膜炎などの網膜疾患；炎症性疼痛および神経因性疼痛を含む慢性および急性疼痛症候群；難聴および耳鳴；代謝症候群、糖尿病性腎症、糖尿病性腎症および糖尿病性潰瘍を含む、糖尿病および糖尿病合併症；喘息、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸促迫症候群および囊胞性線維症などの呼吸器疾患；炎症性腸疾患；骨粗鬆症、変形性関節症、ならびに骨および軟骨の他の変性状態；腎不全、肝不全(肝硬変および肝炎を含む)ならびに脾炎を含む、急性または慢性臓器不全；血栓性もしくは出血性脳卒中、くも膜下出血、脳血管攣縮、心筋梗塞、ショックまたは外傷に関連する虚血再灌流障害；急性または慢性の移植不全または移植拒絶反応および移植片対宿主病を含む、臓器移植または組織移植の合併症；アトピー性皮膚炎およびざ瘡を含む皮

30

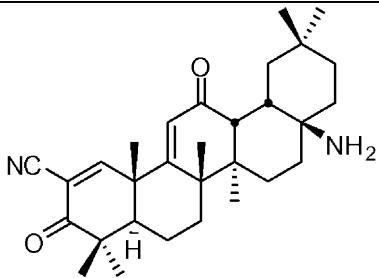
40

50

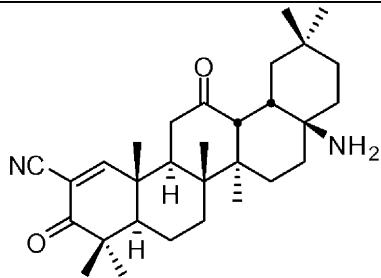
膚疾患；敗血症および敗血症性ショック；インフルエンザおよび上気道感染症に関連する呼吸器炎症を含む、感染症に関連する過度の炎症；放射線療法または化学療法を含むがん治療に関連する粘膜炎；ならびに重度の火傷が挙げられる。

【0051】

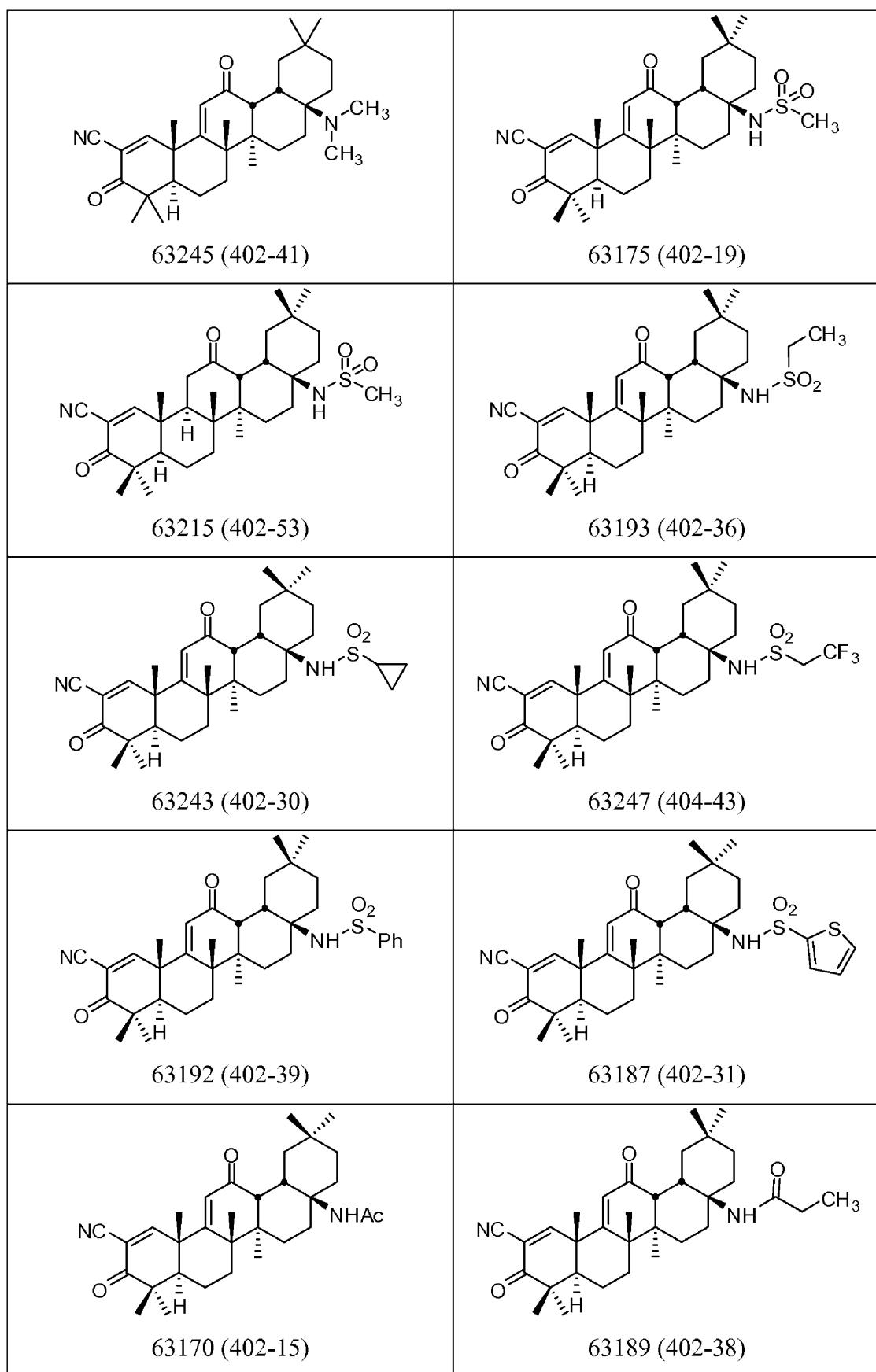
本明細書に開示する化合物の非限定的な例には、以下が含まれる。

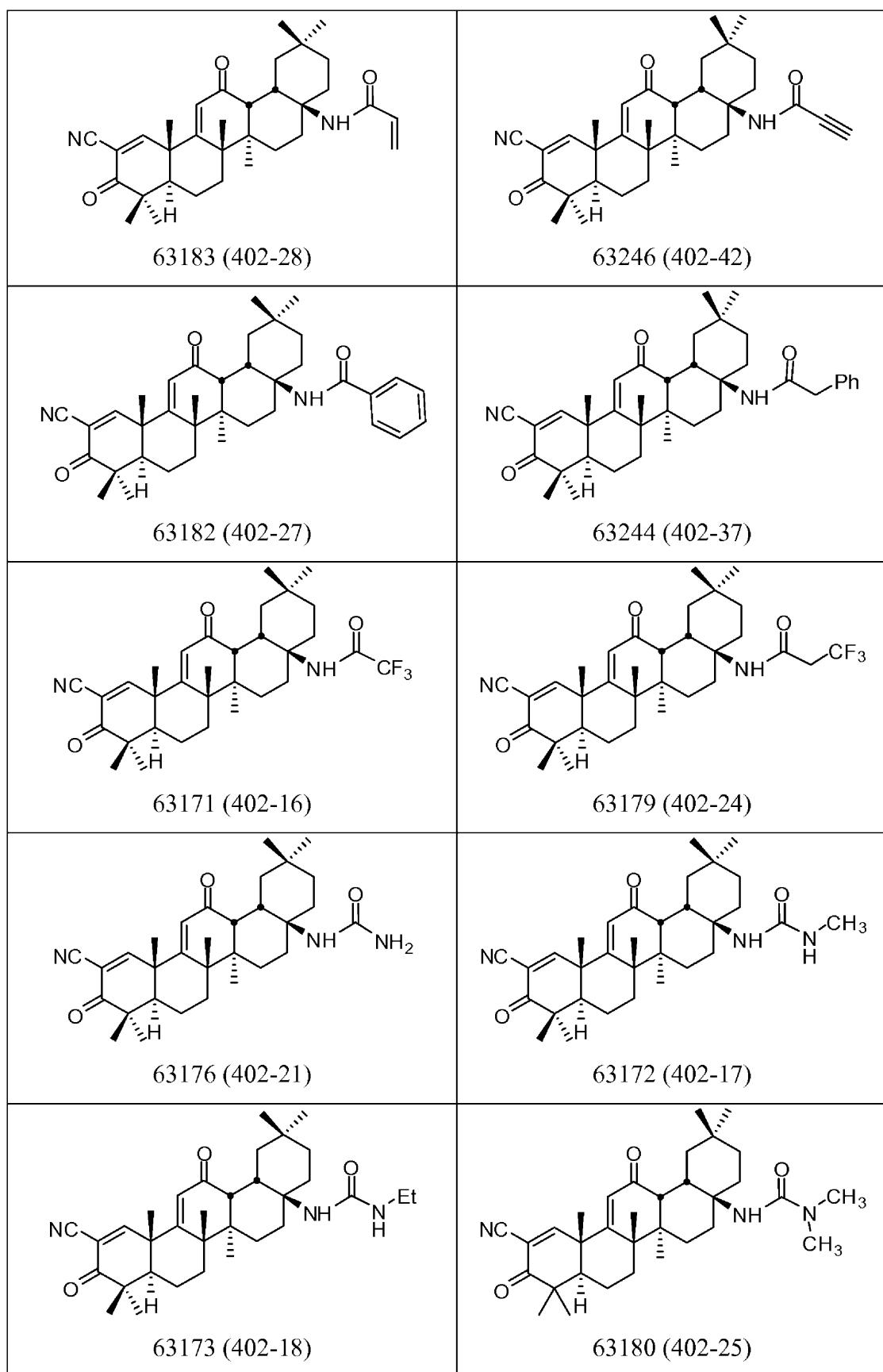


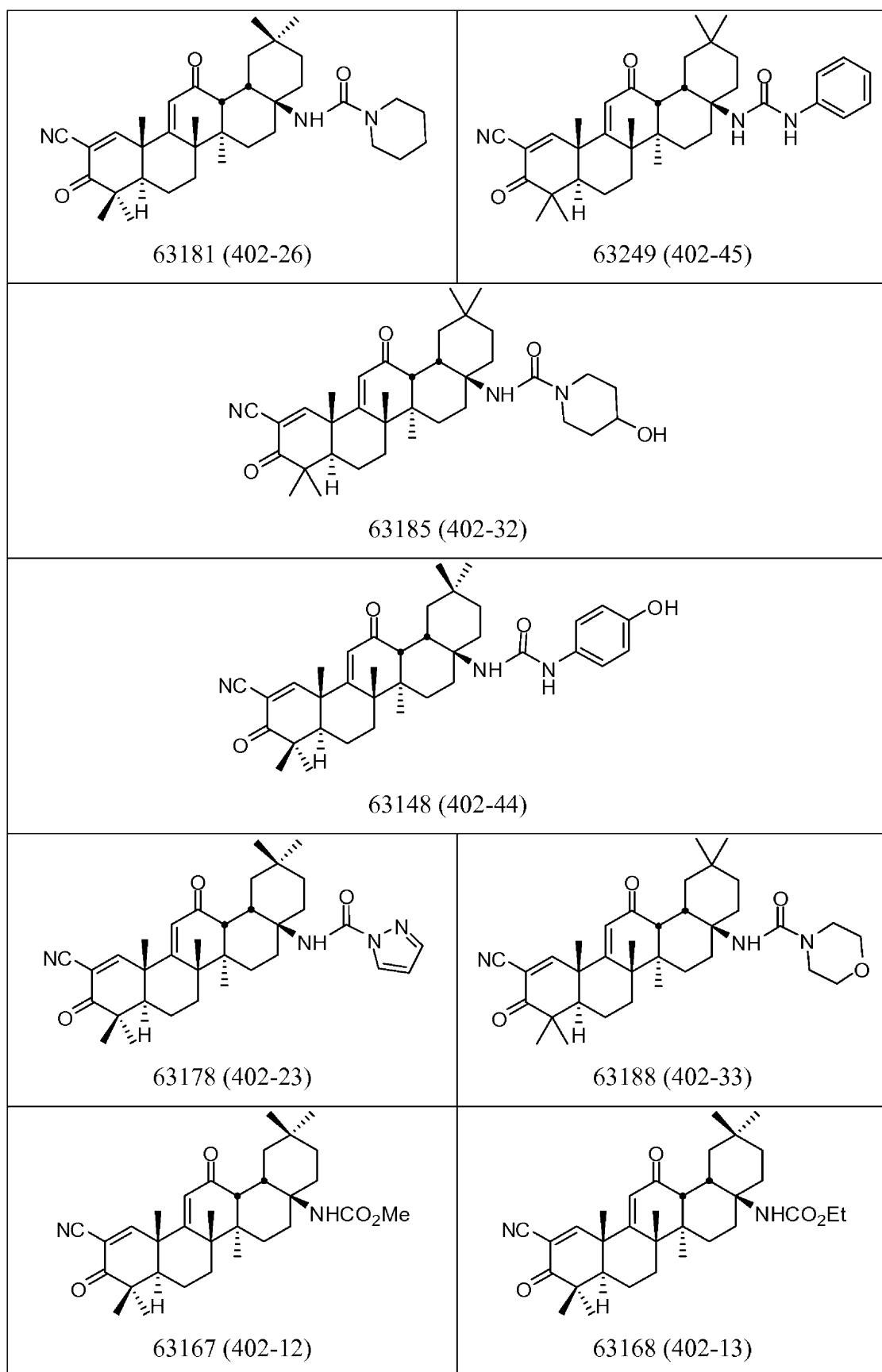
63169 (402-14)



63198 (402-52)





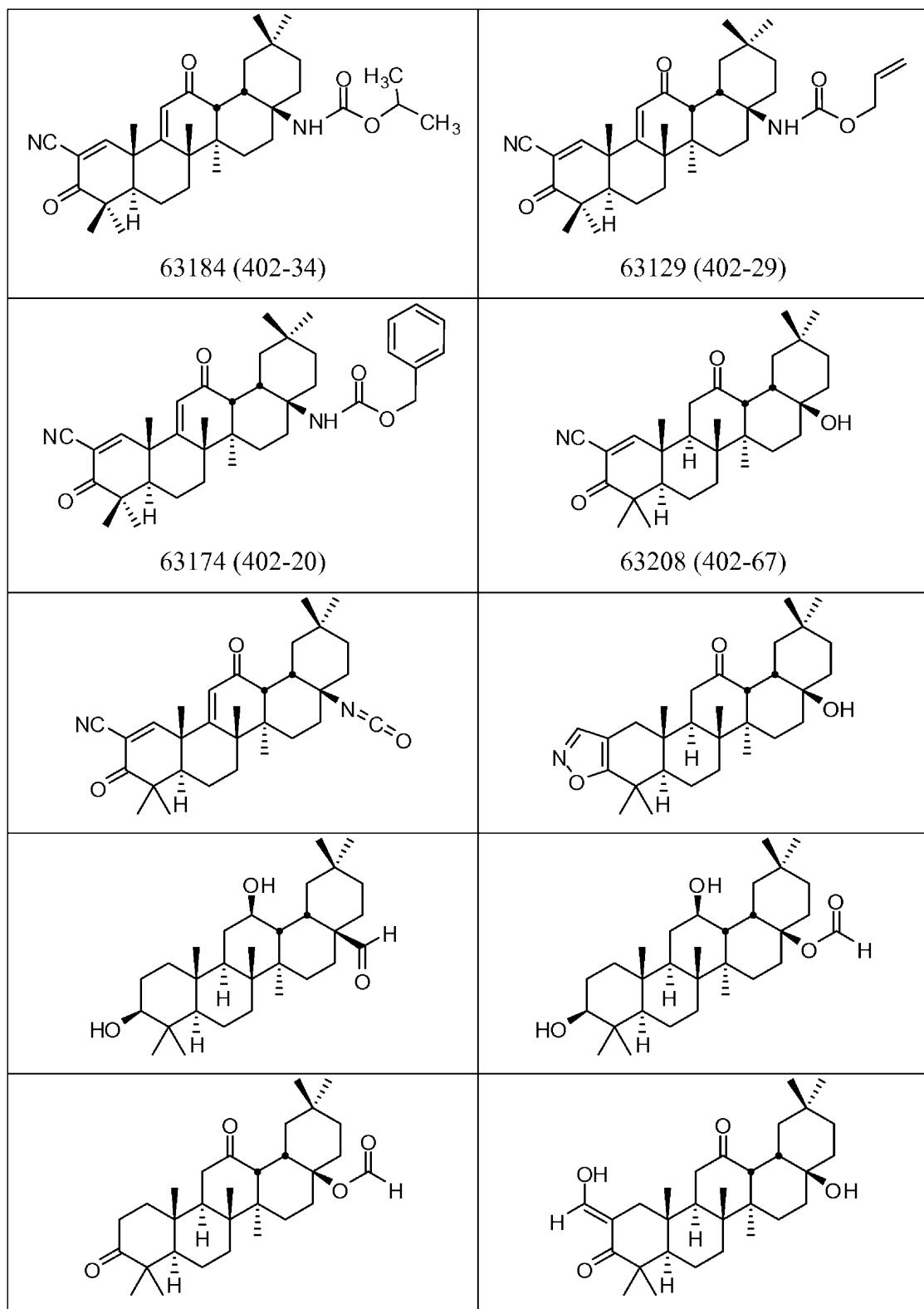


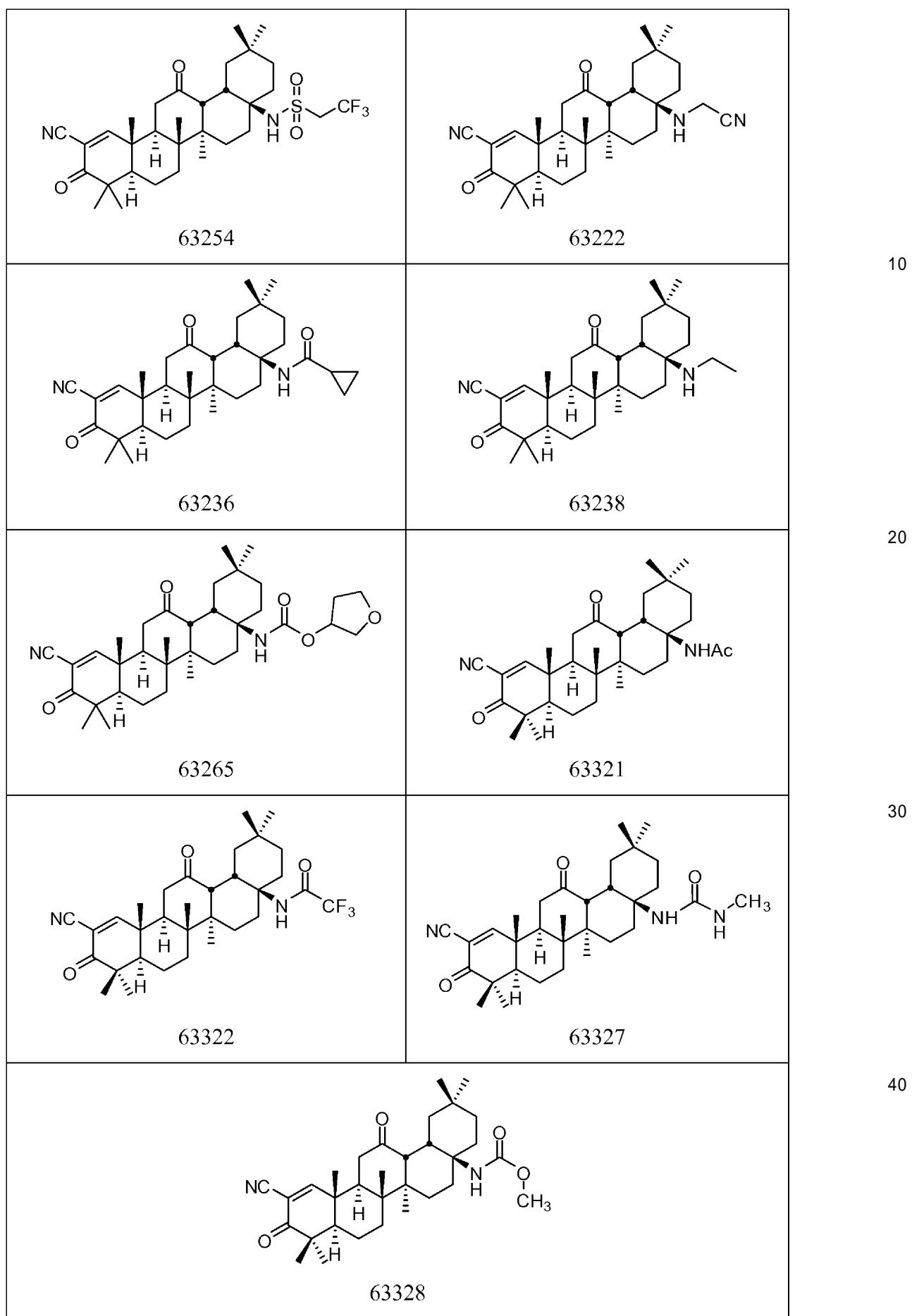
10

20

30

40





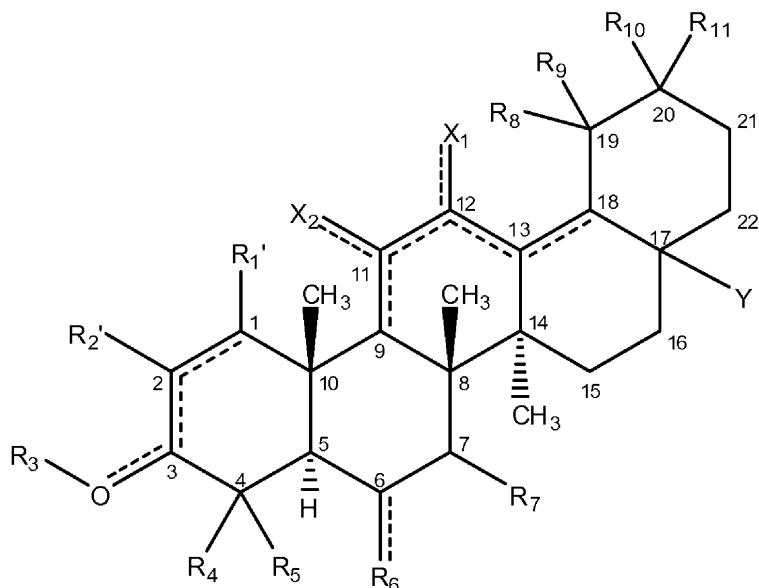
【 0 0 5 2 】

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明より明らかになるであろう。

しかし、詳細な説明および具体的な実施例が、本発明の具体的な態様を示すが例示のみを目的として与えられるということを理解すべきである。これは、本発明の精神および範囲内の各種の変更および改変が、この詳細な説明より当業者には明らかになるためである。単に特定の化合物が1つの特定の一般式に帰することをもって、それが別の一般式にも属することができないことを意味するわけではないことに留意されたい。

[本発明1001]

下記の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



10

20

式中、

X₁およびX₂は独立に、水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₆-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシリル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシリルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；またはインビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

Yはヒドロキシ、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシリルオキシ_(C₁-8)、置換アルコキシ_(C₁-8)、置換アルコキシ_(C₁-8)、置換アリールオキシ_(C₁-8)、置換アシリルオキシ_(C₁-8)、またはNR₁R₂であり、R₁およびR₂は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₆-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシリル_(C₁-12)、アルコキシ_(C₁-12)、アルケニルオキシ_(C₁-12)、アルキニルオキシ_(C₁-12)、アリールオキシ_(C₁-12)、アラルコキシ_(C₁-12)、ヘテロアリールオキシ_(C₁-12)、ヘテロアラルコキシ_(C₁-12)、チオアシリル_(C₁-12)、アルキルスルホニル_(C₁-12)、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₁'は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または

アルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₆-8)、アラルキル_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、ヘテロアラルキル_(C₁-8)、アシリル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、

40

50

8)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシリルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₂'は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、ヘテロアリール_(C₁₋₈)、アシリル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシリルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₃は：

存在しないか、もしくは水素であるか；

アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル_(C₁₋₈)、アシリル_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；

R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁₋₈)または置換アルキル_(C₁₋₈)であり；

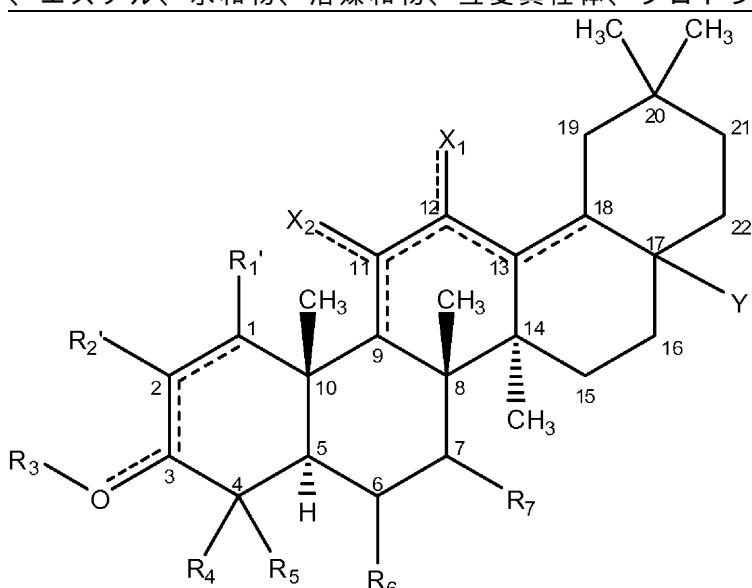
R₆は水素、ヒドロキシまたはオキソであり；

R₇は水素またはヒドロキシであり；かつ

R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、アルキル_(C₁₋₈)、置換アルキル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)または置換アルコキシ_(C₁₋₈)である。

[本発明1002]

下記としてさらに定義される、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



式中、

X₁およびX₂は独立に、水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、

水素であるか；

アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル_(C₁₋₈)、アシリル_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

YはヒドロキシまたはNR₁R₂であり、R₁およびR₂は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁₋₁₂)、アルケニル_(C₁₋₁₂)、アルキニル_(C₁₋₁₂)、アリール_(C₁₋₁₂)、アラル

10

20

30

40

50

キル_(C₁₂)、ヘテロアリール_(C₁₂)、ヘテロアラルキル_(C₁₂)、アシル_(C₁₂)、アルコキシ_(C₁₂)、アルケニルオキシ_(C₁₂)、アルキニルオキシ_(C₁₂)、アリールオキシ_(C₁₂)、アラルコキシ_(C₁₂)、ヘテロアリールオキシ_(C₁₂)、ヘテロアラルコキシ_(C₁₂)、チオアシル_(C₁₂)、アルキルスルホニル_(C₁₂)、アルケニルスルホニル_(C₁₂)、アルキニルスルホニル_(C₁₂)、アリールスルホニル_(C₁₂)、アラルキルスルホニル_(C₁₂)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁₂)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁₂)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₁'は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または
アルキル_(C₈)、アルケニル_(C₈)、アルキニル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、ヘテロアラルキル_(C₈)、アシル_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、アミド_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₂'は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または
フルオロアルキル_(C₈)、アルケニル_(C₈)、アルキニル_(C₈)、アリール_(C₈)、ヘテロアリール_(C₈)、アシル_(C₈)、アルコキシ_(C₈)、アリールオキシ_(C₈)、アシルオキシ_(C₈)、アルキルアミノ_(C₈)、アリールアミノ_(C₈)、アミド_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

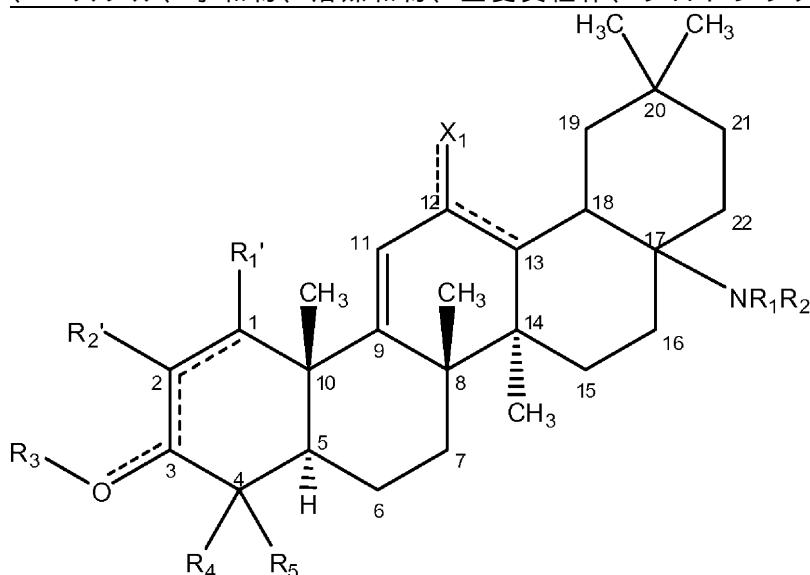
R₃は：

存在しないか、もしくは水素であるか；
アルキル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、アシル_(C₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；
ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；
R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₈)または置換アルキル_(C₈)であり；かつR₆およびR₇はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

[本発明1003]

下記としてさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



式中、

X₁は水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、
水素であるか；

アルキル_(C₈)、アリール_(C₈)、アラルキル_(C₈)、アシル_(C₈)、もしくはこれら

10

20

30

40

50

の基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R₁およびR₂は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁₋₁₂)、アルケニル_(C₁₋₁₂)、アルキニル_(C₁₋₁₂)、アリール_(C₁₋₁₂)、アラルキル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリール_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキル_(C₁₋₁₂)、アシル_(C₁₋₁₂)、アルコキシ_(C₁₋₁₂)、アルケニルオキシ_(C₁₋₁₂)、アルキニルオキシ_(C₁₋₁₂)、アリールオキシ_(C₁₋₁₂)、アラルコキシ_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリールオキシ_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルコキシ_(C₁₋₁₂)、チオアシル_(C₁₋₁₂)、アルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アルケニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アルキニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、アラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₁'は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；または

アルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル_(C₁₋₈)、ヘテロアリール_(C₁₋₈)、ヘテロアラルキル_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₂'は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、ヘテロアリール_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₃は：

存在しないか、もしくは水素であるか；

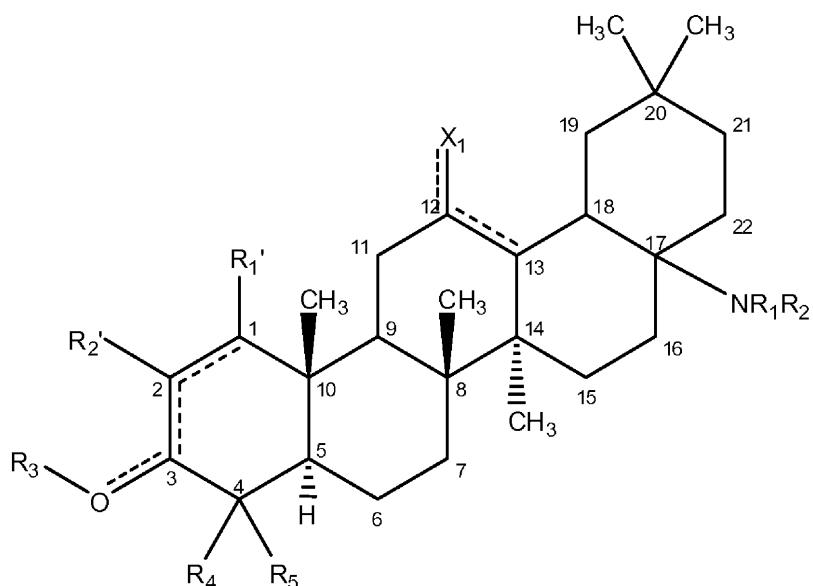
アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；かつR₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁₋₈)または置換アルキル_(C₁₋₈)である。

[本発明1004]

下記としてさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



10

式中、X₁は水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、
水素であるか；アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₆₋₈)、アラルキル_(C₆₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、もしくはこれら
の基のいずれかの置換型であるか；または

20

インビボで水素に変換可能な置換基であり；ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが
存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；R₁およびR₂は独立に、水素もしくはヒドロキシであるか；あるいはアルキル_(C₁₋₁₂)、アルケニル_(C₁₋₁₂)、アルキニル_(C₁₋₁₂)、アリール_(C₁₋₁₂)、アラル
キル_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリール_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルキル_(C₁₋₁₂)、アシル_(C₁₋₁₂)、アル
コキシ_(C₁₋₁₂)、アルケニルオキシ_(C₁₋₁₂)、アルキニルオキシ_(C₁₋₁₂)、アリールオキシ_(C₁₋₁₂)、
アラルコキシ_(C₁₋₁₂)、ヘテロアリールオキシ_(C₁₋₁₂)、ヘテロアラルコキシ_(C₁₋₁₂)、
チオアシル_(C₁₋₁₂)、アルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アルケニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、
アルキニルスルホニル_(C₁₋₁₂)、アリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、アラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)、
ヘテロアリールスルホニル_(C₁₋₁₂)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁₋₁₂)
、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

30

R₁'は：水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；またはアルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル
(C₁₋₈)、ヘテロアリール(C₁₋₈)、ヘテロアラルキル_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、
アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシルオキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールア
ミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

40

R₂'は：シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；またはフルオロアルキル_(C₁₋₈)、アルケニル_(C₁₋₈)、アルキニル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、ヘ
テロアリール_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、アルコキシ_(C₁₋₈)、アリールオキシ_(C₁₋₈)、アシル
オキシ_(C₁₋₈)、アルキルアミノ_(C₁₋₈)、アリールアミノ_(C₁₋₈)、アミド_(C₁₋₈)、もしくは
これらの基のいずれかの置換型であり；R₃は：存在しないか、もしくは水素であるか；アルキル_(C₁₋₈)、アリール_(C₁₋₈)、アラルキル_(C₁₋₈)、アシル_(C₁₋₈)、もしくはこれら
の基のいずれかの置換型であるか；または

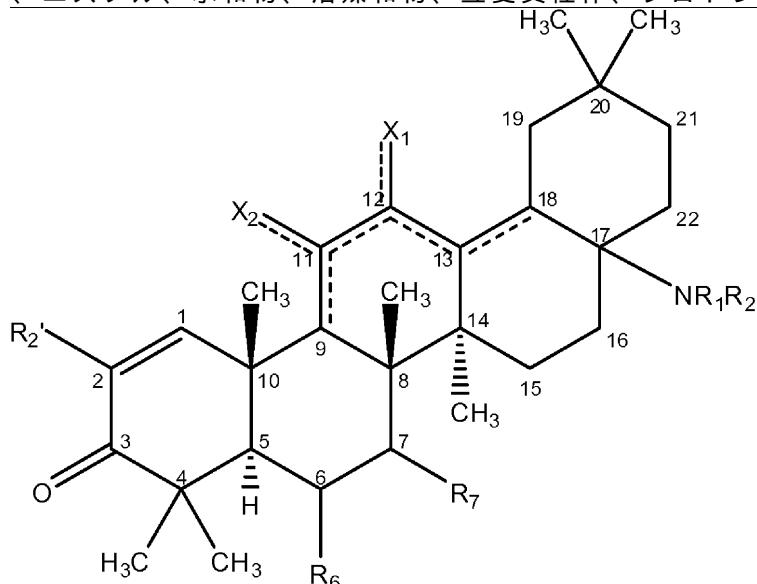
50

インビボで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；かつR₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)である。

[本発明1005]

下記としてさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



10

20

式中、

X₁およびX₂は独立に、水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、

水素であるか；

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であるか；または

インビポで水素に変換可能な置換基であり；

ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R₁およびR₂は独立に、

水素もしくはヒドロキシであるか；あるいは

アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アルコキシ_(C₁-12)、アルケニルオキシ_(C₁-12)、アルキニルオキシ_(C₁-12)、アリールオキシ_(C₁-12)、アラルコキシ_(C₁-12)、ヘテロアリールオキシ_(C₁-12)、ヘテロアラルコキシ_(C₁-12)、チオアシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル_(C₁-12)、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₂'は：

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₆およびR₇はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

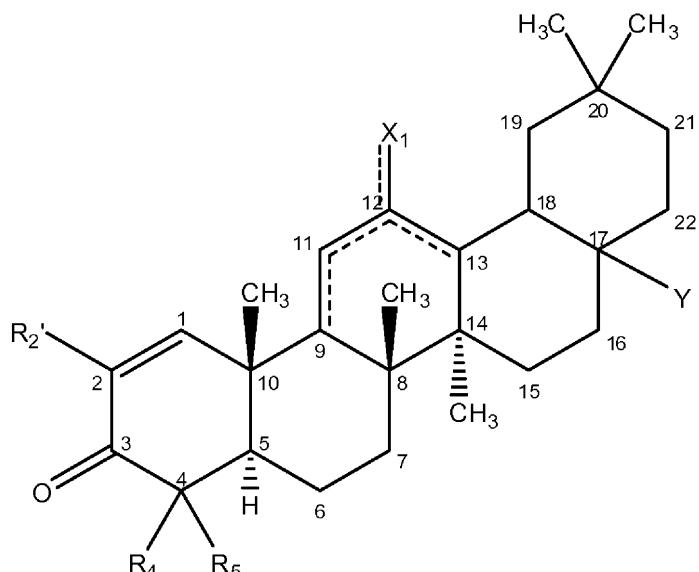
[本発明1006]

下記としてさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：

30

40

50



10

式中、X₁は水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、
水素であるか；アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら
の基のいずれかの置換型であるか；または

20

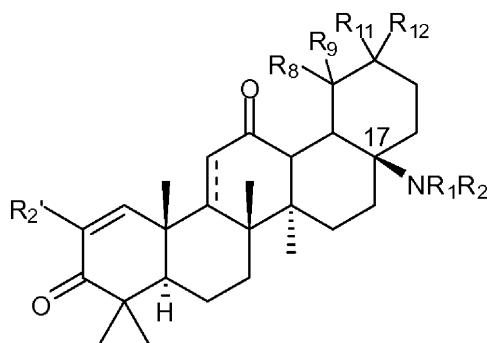
インビボで水素に変換可能な置換基であり；ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが
存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；YはヒドロキシまたはNR₁R₂であり、R₁およびR₂は独立に、水素もしくはヒドロキシであるか；あるいはアルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラル
キル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アル
コキシ_(C₁-12)、アルケニルオキシ_(C₁-12)、アルキニルオキシ_(C₁-12)、アリールオキシ_(C₁-12)、アラルコキシ_(C₁-12)、ヘテロアリールオキシ_(C₁-12)、ヘテロアラルコキシ_(C₁-12)、チオアシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル_(C₁-12)、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、
アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)
、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

30

R₂'は：シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；またはフルオロアルキル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの
基のいずれかの置換型であり；かつR₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)である。[本発明1007]

40

下記としてさらに定義される、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩
、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



式中、

10

R₂' は :

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

R₁ および R₂ は独立に、

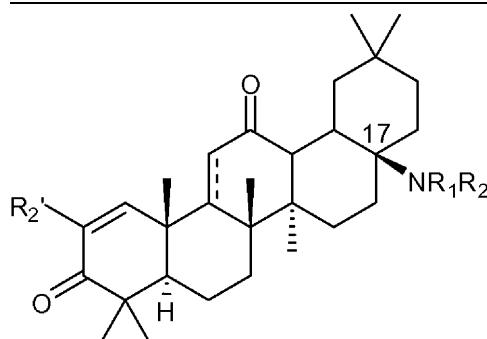
水素であるか；または

アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；かつ

R₈、R₉、R₁₀ および R₁₁ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、アルキル_(C₁-6)、置換アルキル_(C₁-6)、アルコキシ_(C₁-6) または置換アルコキシ_(C₁-6) である。

[本発明1008]

下記としてさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



式中、

30

R₂' は :

シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または

フルオロアルキル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；かつ

R₁ および R₂ は独立に、

水素であるか；または

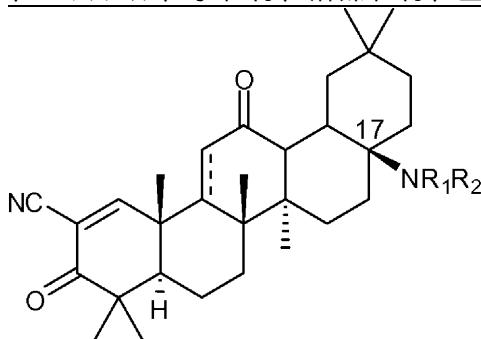
アルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラルキル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である

40

50

。
[本発明1009]

下記としてさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



10

式中、

R₁およびR₂は独立に、

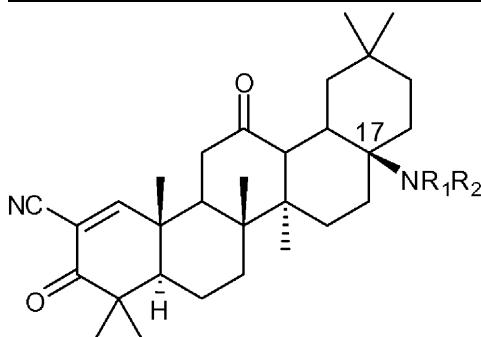
水素であるか；または

アルキル_(C₁~12)、アルケニル_(C₁~12)、アルキニル_(C₁~12)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~12)、ヘテロアラルキル_(C₁~12)、アシル_(C₁~12)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁~12)、アルキニルスルホニル_(C₁~12)、アリールスルホニル_(C₁~12)、アラルキルスルホニル_(C₁~12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁~12)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁~12)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である

20

。
[本発明1010]

下記としてさらに定義される、本発明1002の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体：



30

式中、

R₁およびR₂は独立に、

水素であるか；または

アルキル_(C₁~12)、アルケニル_(C₁~12)、アルキニル_(C₁~12)、アリール_(C₁~12)、アラルキル_(C₁~12)、ヘテロアリール_(C₁~12)、ヘテロアラルキル_(C₁~12)、アシル_(C₁~12)、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル_(C₁~12)、アルキニルスルホニル_(C₁~12)、アリールスルホニル_(C₁~12)、アラルキルスルホニル_(C₁~12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁~12)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₁~12)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型である

40

。
[本発明1011]

X₁またはX₂のいずれかがOR_bであり、式中R_bが存在しない、本発明1001、1002および1005のいずれかの化合物。

[本発明1012]

X₁がOR_bであり、かつR_bが存在しない、本発明1001~1006のいずれかの化合物。

[本発明1013]

X₂が水素である、本発明1001、1002および1005のいずれかの化合物。

50

[本発明1014]

Yがヒドロキシである、本発明1001、1002および1006のいずれかの化合物。

[本発明1015]

YがNR₁R₂である、本発明1001、1002および1006のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R₁またはR₂が水素である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R₁およびR₂がそれぞれ水素である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R₁またはR₂がフルオロ基を含む、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

10

[本発明1019]

R₁またはR₂の一方がトリフルオロメチル基を含む、本発明1018の化合物。

[本発明1020]

R₁およびR₂がそれぞれ独立に水素、アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₆-10)、アラルキル_(C₆-10)、ヘテロアリール_(C₆-10)、ヘテロアラルキル_(C₆-10)、またはこれらの基のいずれかの置換型である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R₂がアルキル_(C₁-8)である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1022]

R₂がアルキル_(C₃-12)または置換アルキル_(C₃-12)である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

20

[本発明1023]

R₂がアルキル_(C₁-4)または置換アルキル_(C₁-4)である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1024]

R₂がアルキルスルホニル_(C₁-8)、アリールスルホニル_(C₆-8)、アラルキルスルホニル_(C₆-8)、ヘテロアリールスルホニル_(C₆-8)、ヘテロアラルキルスルホニル_(C₆-8)、またはこれらの基のいずれかの置換型である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1025]

R₂がアルキルスルホニル_(C₁-8)または置換アルキルスルホニル_(C₁-8)である、本発明1024の化合物。

30

[本発明1026]

R₂がアルキルスルホニル_(C₁-8)である、本発明1025の化合物。

[本発明1027]

R₂が置換アルキルスルホニル_(C₁-8)である、本発明1025の化合物。

[本発明1028]

R₂がアリールスルホニル_(C₆-8)である、本発明1024の化合物。

[本発明1029]

R₂がヘテロアリールスルホニル_(C₆-8)である、本発明1024の化合物。

40

[本発明1030]

R₂がアシル_(C₁-10)である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1031]

R₂が置換アシル_(C₁-10)である、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

[本発明1032]

R₁'が水素である、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1033]

R₂'がシアノである、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1034]

R₂'が-CF₃である、本発明1001～1008のいずれかの化合物。

[本発明1035]

50

R₃が存在しない、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1036]

R₄およびR₅が同じである、本発明1001、1002、1003および1006のいずれかの化合物。

[本発明1037]

R₄およびR₅がそれぞれアルキル_(C₁～₄)である、本発明1001、1002、1003および1006のいずれかの化合物。

[本発明1038]

R₄およびR₅がそれぞれメチルである、本発明1001、1002、1003および1006のいずれかの化合物。

[本発明1039]

R₆およびR₇がそれぞれ水素である、本発明1001、1002および1005のいずれかの化合物。

10

[本発明1040]

炭素1と炭素2とを連結している結合が二重結合である、本発明1001、1002および1003のいずれかの化合物。

[本発明1041]

炭素9と炭素11とを連結している結合が二重結合である、本発明1001、1002、1005、1006および1008のいずれかの化合物。

[本発明1042]

炭素9と炭素11とを連結している結合が一重結合である、本発明1001、1002、1005、1006および1008のいずれかの化合物。

20

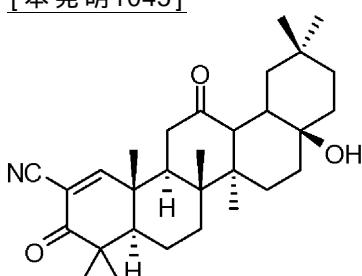
[本発明1043]

炭素12と炭素13とを連結している結合が一重結合である、本発明1001、1002および1005のいずれかの化合物。

[本発明1044]

炭素13と炭素18とを連結している結合が一重結合である、本発明1001、1002および1005のいずれかの化合物。

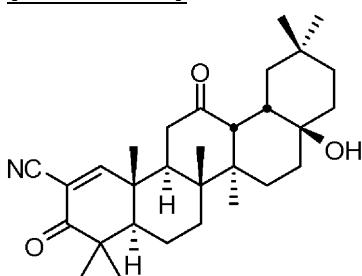
[本発明1045]



30

としてさらに定義される、本発明1001、1002、1004、1006、1011～1014、1032～1040、1042、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、プロドラッグ、もしくは光学異性体。

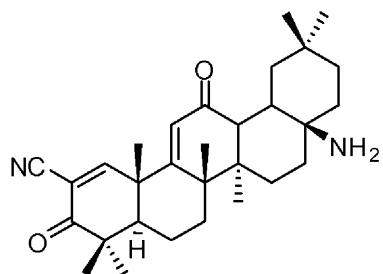
[本発明1046]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1045の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

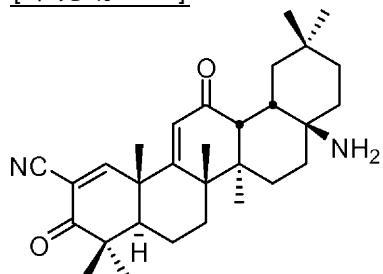
[本発明1047]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015～1017、1020、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

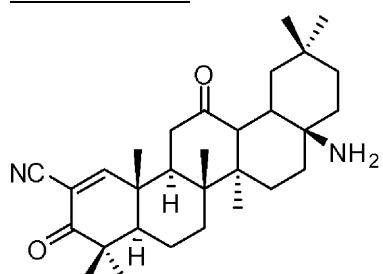
[本発明1048]



20

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1047の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

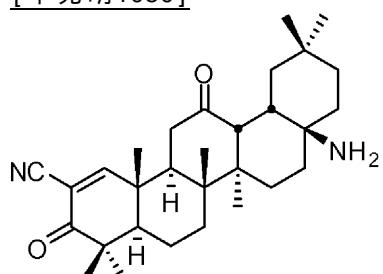
[本発明1049]



30

としてさらに定義される、本発明1001、1002、1004、1005、1006、1008、1010～1013、1015～1017、1020、1032～1040および1042～1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

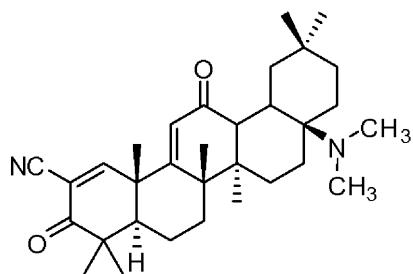
[本発明1050]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1049の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

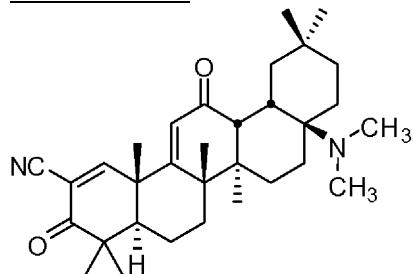
[本発明1051]



としてさらに定義される、本発明1001～1013、1015、1016、1020～1023、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

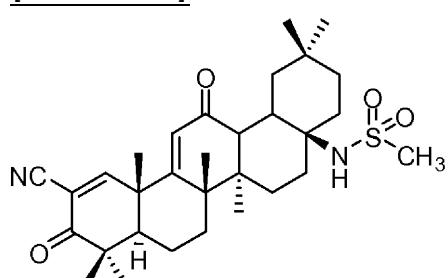
[本発明1052]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1051の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

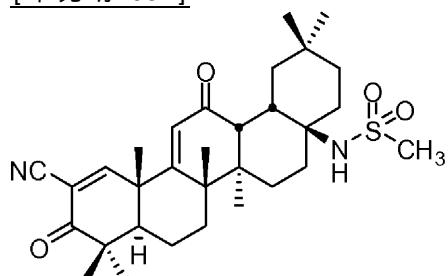
[本発明1053]



30

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1024～1026、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

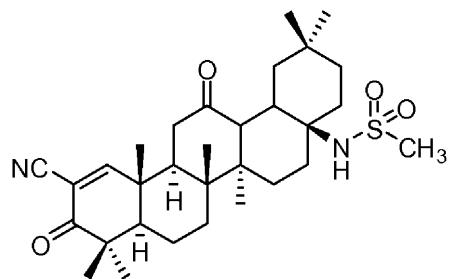
[本発明1054]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1053の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

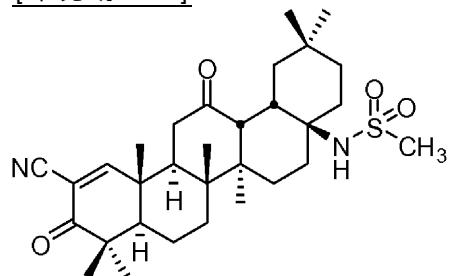
[本発明1055]



としてさらに定義される、本発明1001、1002、1004、1005、1006、1008、1010～1013、1015、1016、1024～1026、1032～1040および1042～1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

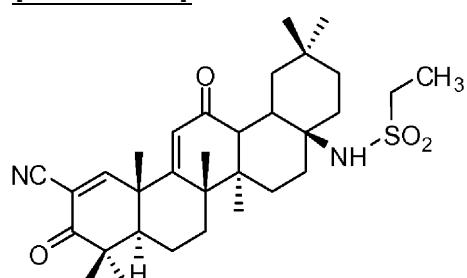
[本発明1056]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1055の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

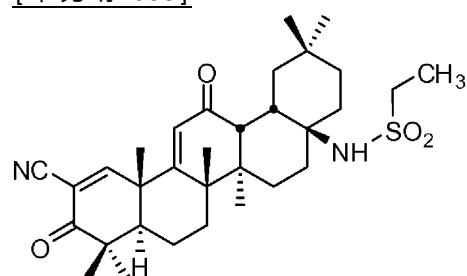
[本発明1057]



30

としてさらに定義される、本発明1001～1013、1015、1016、1024～1026、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

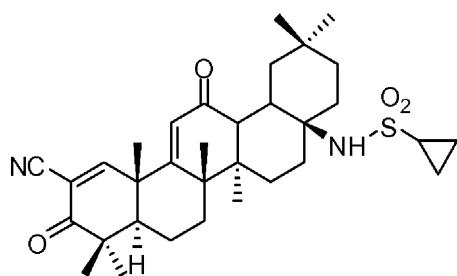
[本発明1058]



10

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1057の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

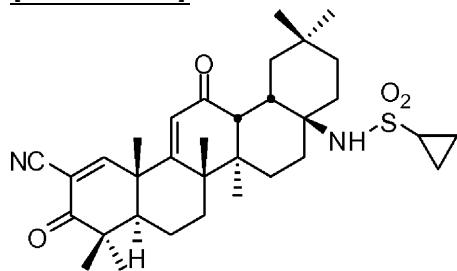
[本発明1059]



としてさらに定義される、本発明1001～1013、1015、1016、1024～1026、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

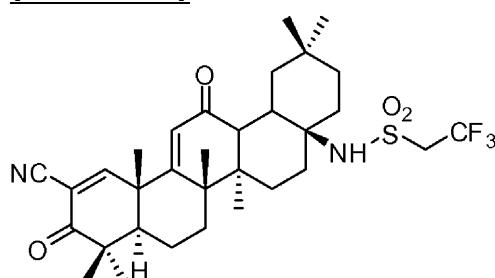
[本発明1060]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1059の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

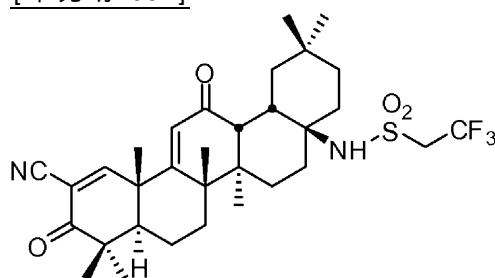
[本発明1061]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1018、1019、1024、1025、1027、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

30

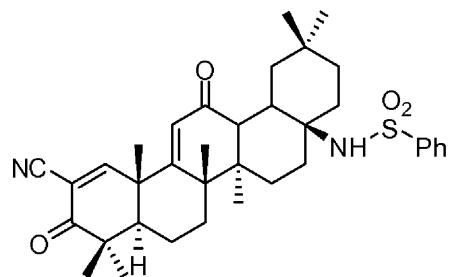
[本発明1062]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1061の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

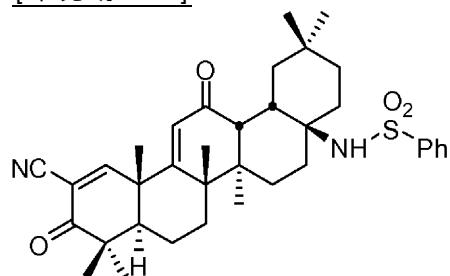
[本発明1063]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1024、1028、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

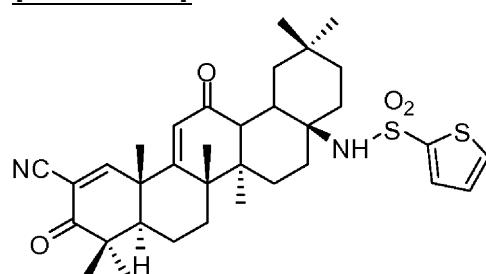
[本発明1064]



20

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1063の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

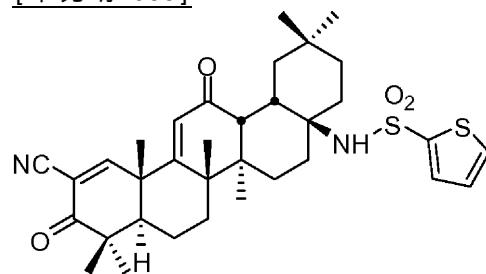
[本発明1065]



30

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1024、1029、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

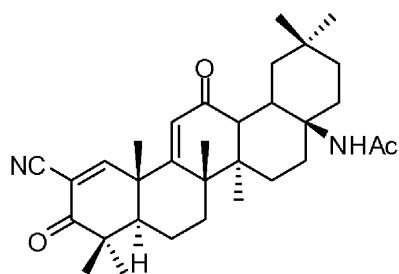
[本発明1066]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1065の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

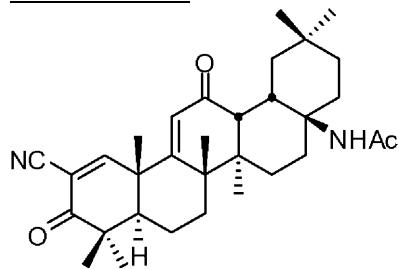
[本発明1067]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1030、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

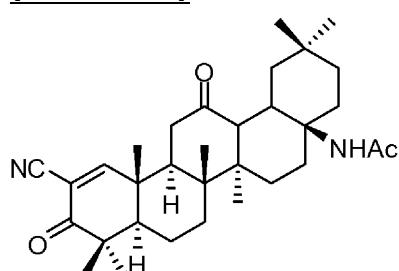
[本発明1068]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1067の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

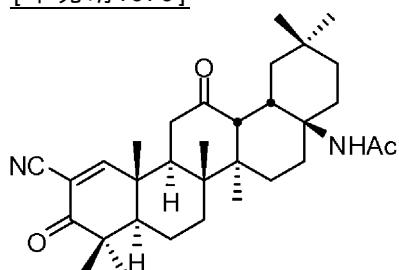
[本発明1069]



としてさらに定義される、本発明1010の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

30

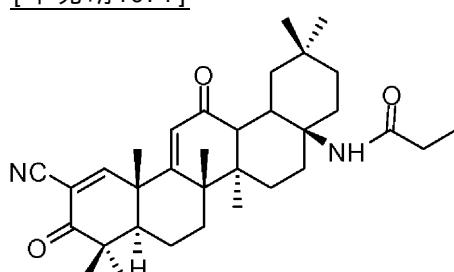
[本発明1070]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1069の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

[本発明1071]

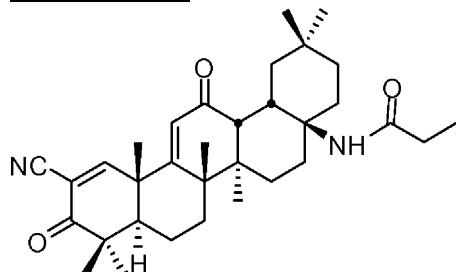


としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1030、1032～

50

1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

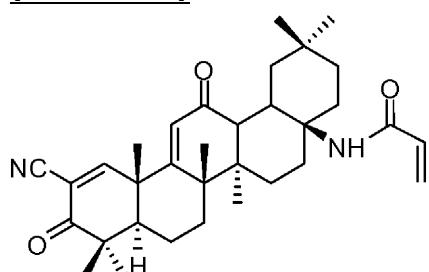
[本発明1072]



10

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1071の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

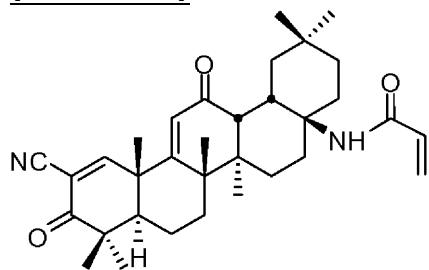
[本発明1073]



20

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1030、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

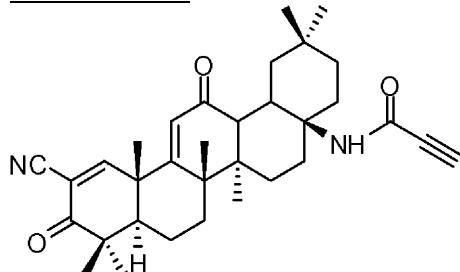
[本発明1074]



30

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1073の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

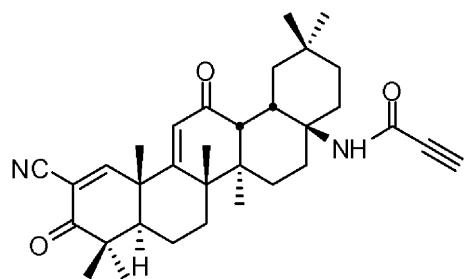
[本発明1075]



40

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1030、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

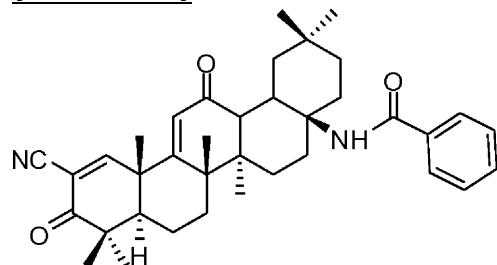
[本発明1076]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1075の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

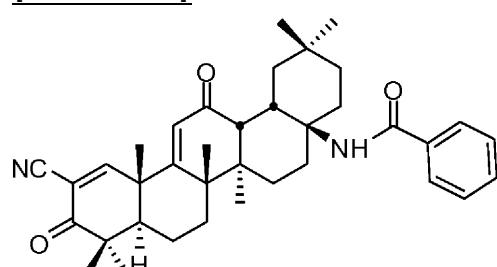
[本発明1077]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1030、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

20

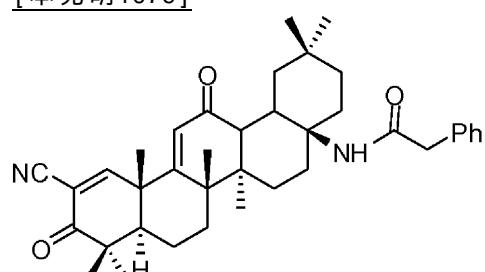
[本発明1078]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1077の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

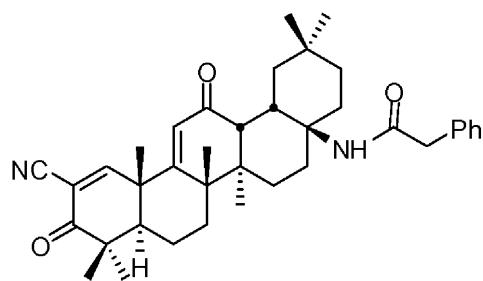
[本発明1079]



40

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1030、1032～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

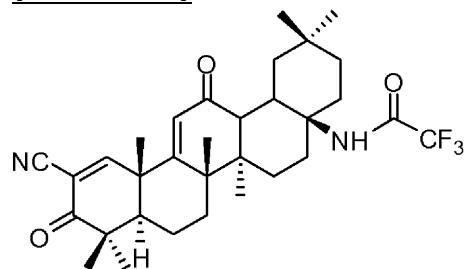
[本発明1080]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1079の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

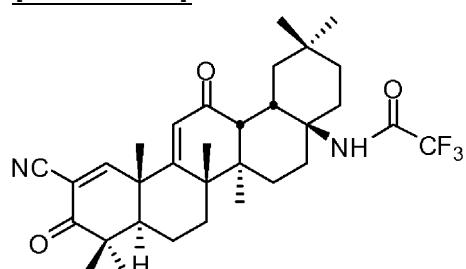
[本発明1081]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1018、1019、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

20

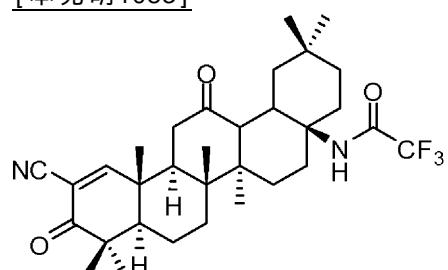
[本発明1082]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1081の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

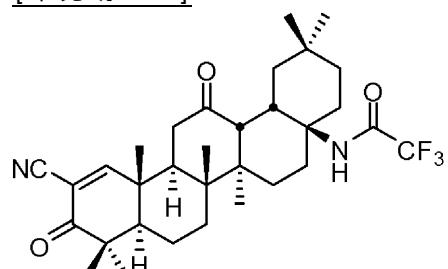
[本発明1083]



としてさらに定義される、本発明1010の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

40

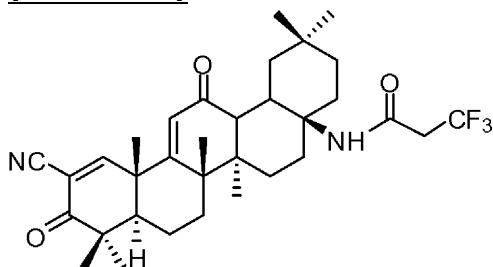
[本発明1084]



50

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1083の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

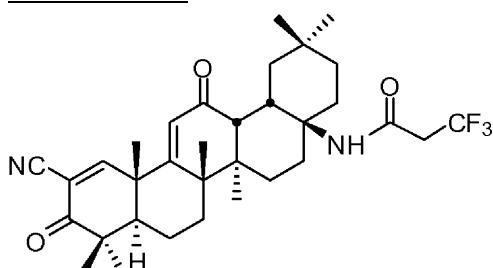
[本発明1085]



10

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1018、1019、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

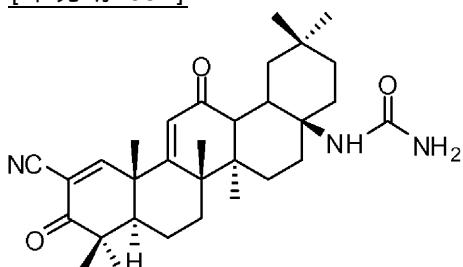
[本発明1086]



20

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1085の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

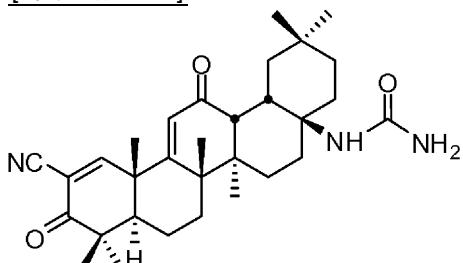
[本発明1087]



30

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

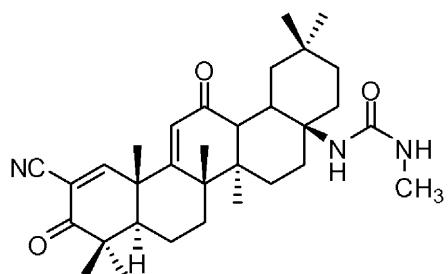
[本発明1088]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1087の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

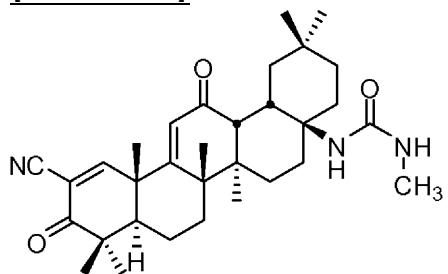
[本発明1089]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

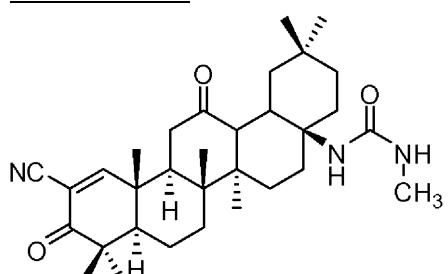
[本発明1090]



20

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1089の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

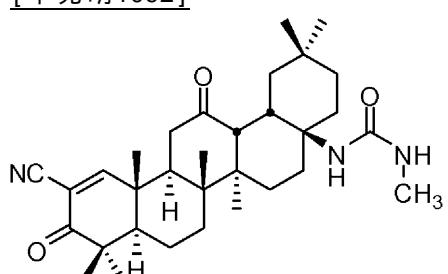
[本発明1091]



30

としてさらに定義される、本発明1010の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

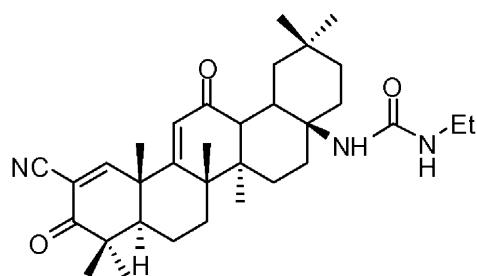
[本発明1092]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1091の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

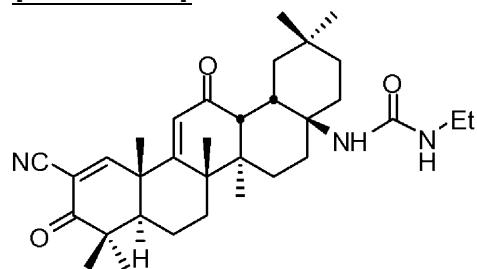
[本発明1093]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

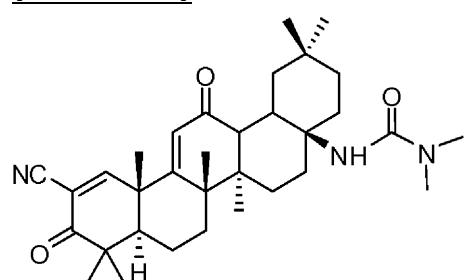
[本発明1094]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1093の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

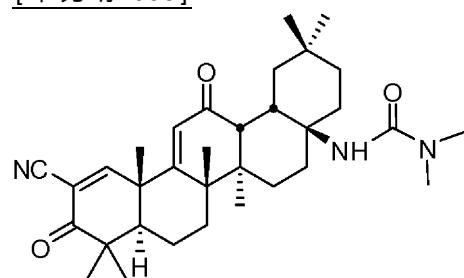
[本発明1095]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

30

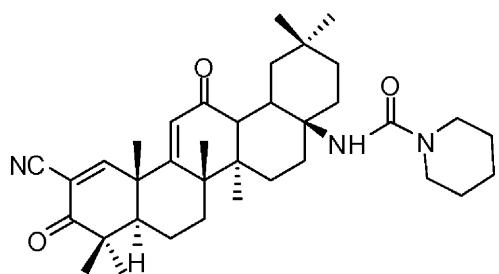
[本発明1096]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1095の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

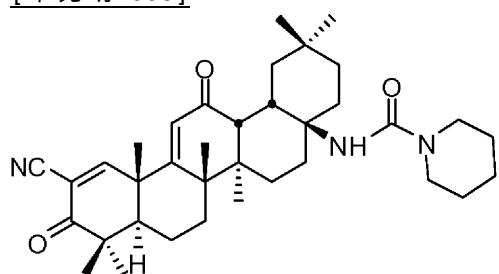
[本発明1097]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

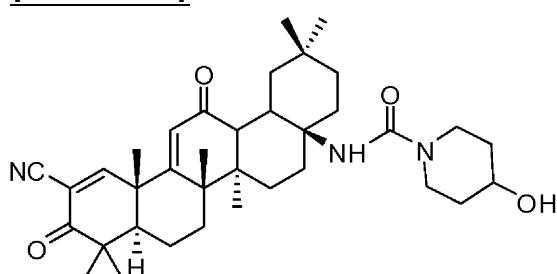
[本発明1098]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1097の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

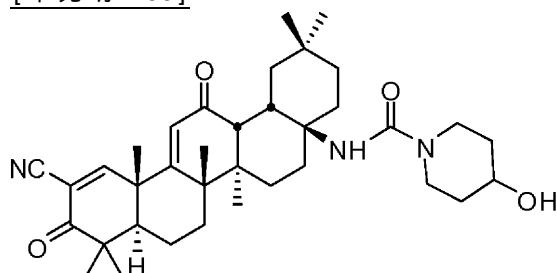
[本発明1099]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

30

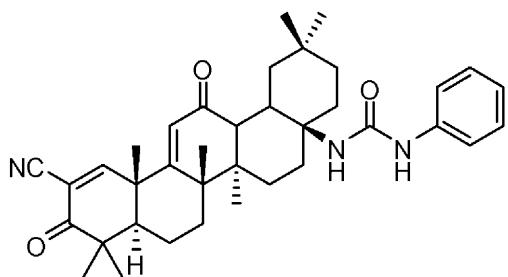
[本発明1100]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1099の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

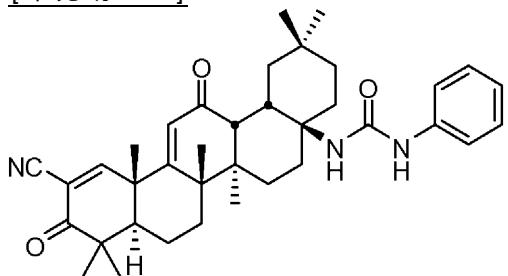
[本発明1101]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、
1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和
物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

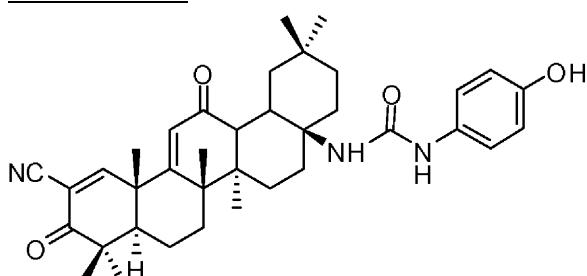
[本発明1102]



20

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本
発明1101の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

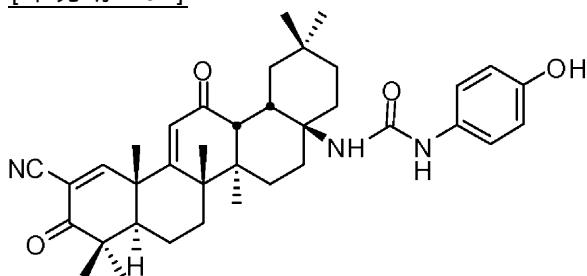
[本発明1103]



30

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、
1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和
物、互変異性体、もしくは光学異性体。

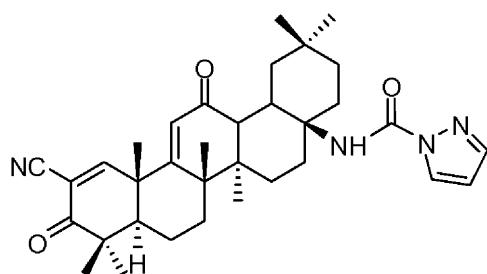
[本発明1104]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本
発明1103の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

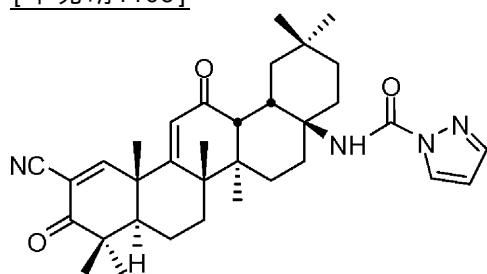
[本発明1105]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

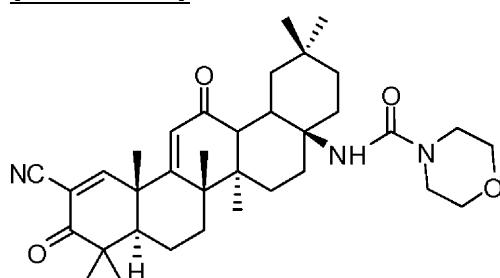
[本発明1106]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1105の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

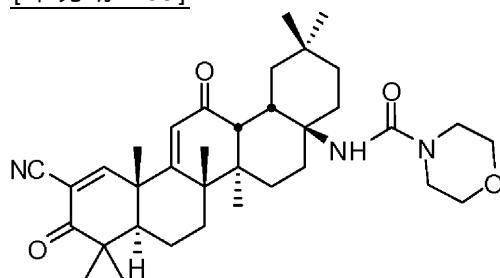
[本発明1107]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

30

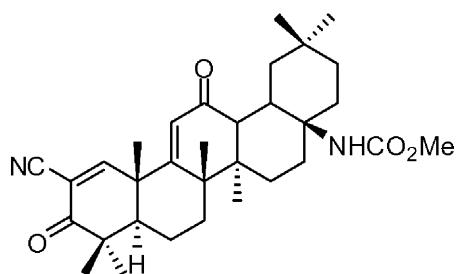
[本発明1108]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1107の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

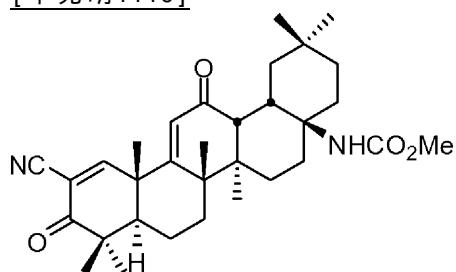
[本発明1109]



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

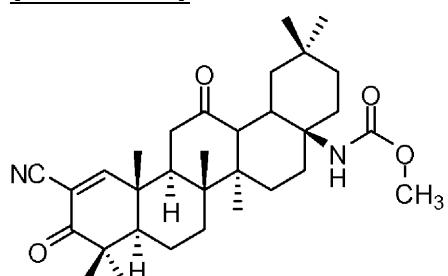
[本発明1110]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1109の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

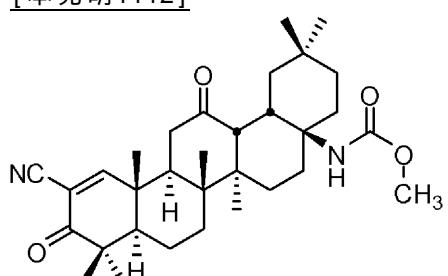
[本発明1111]



としてさらに定義される、本発明1010の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

30

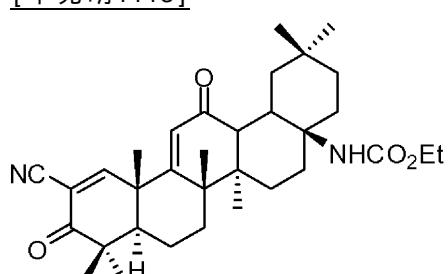
[本発明1112]



40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1111の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

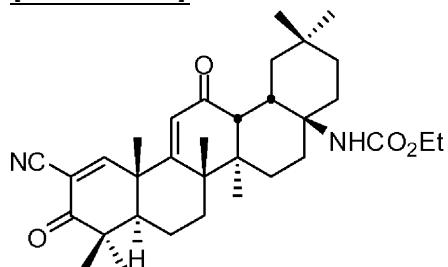
[本発明1113]



50

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

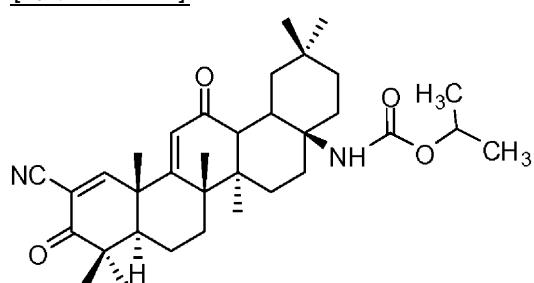
[本発明1114]



10

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1113の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

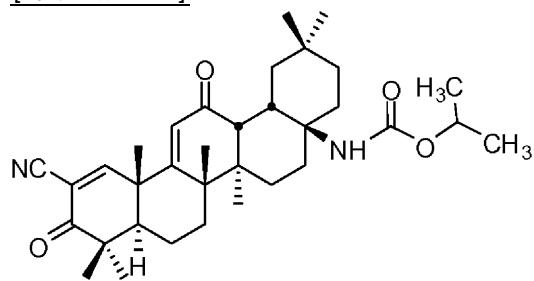
[本発明1115]



20

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

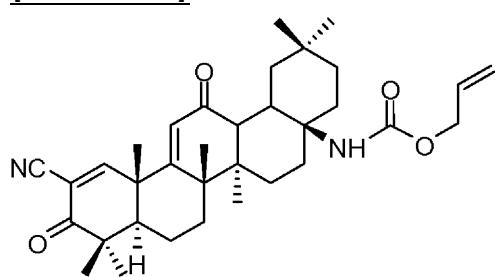
[本発明1116]



30

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1115の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

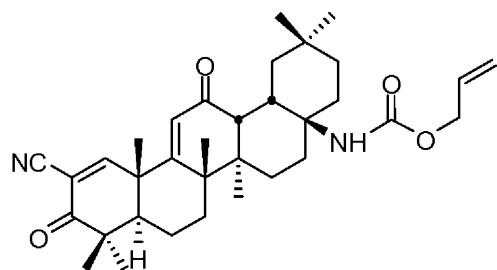
[本発明1117]



40

としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

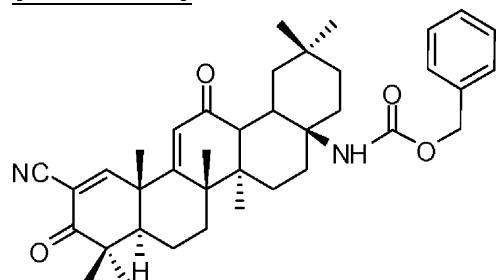
[本発明1118]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1117の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1119]

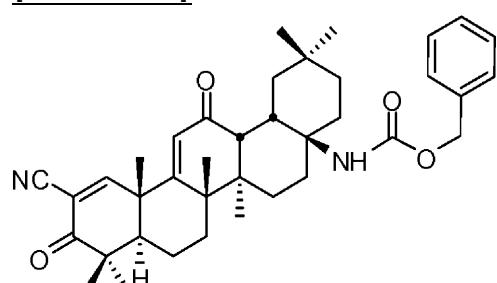
10



としてさらに定義される、本発明1001～1009、1011～1013、1015、1016、1031～1041、1043および1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

20

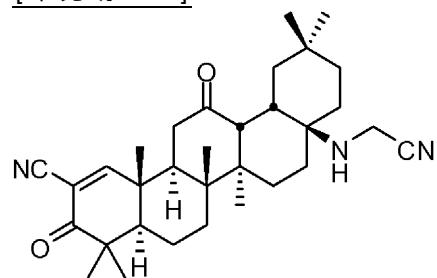
[本発明1120]



30

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1119の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

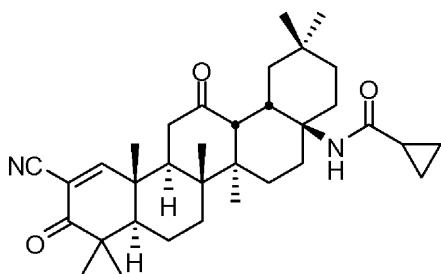
[本発明1121]



40

としてさらに定義される、本発明1002、1004、1005、1006、1008、1010～1013、1015、1016、1020、1022、1023、1032～1040および1042～1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

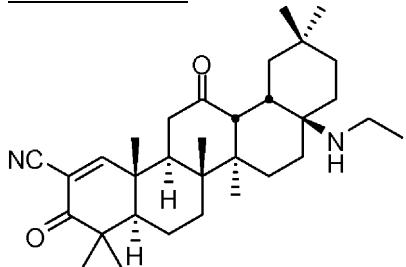
[本発明1122]



としてさらに定義される、本発明1002、1004、1005、1006、1008、1010～1013、1015、
1016、1030、1032～1040および1042～1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容
される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

10

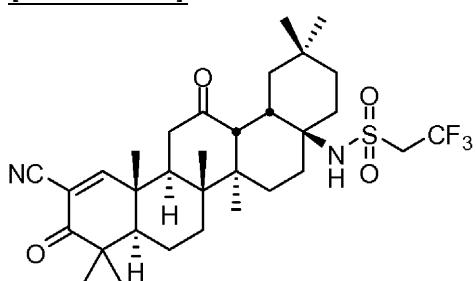
[本発明1123]



としてさらに定義される、本発明1002、1004、1005、1006、1008、1010、1011～1013、
1020～1023、1032～1040および1042～1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容
される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

20

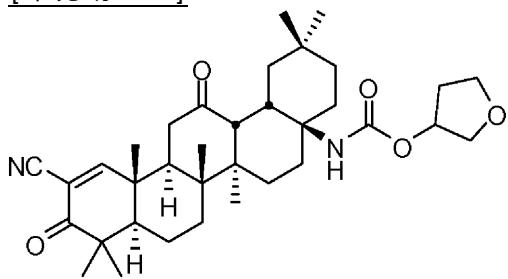
[本発明1124]



30

としてさらに定義される、本発明1002、1004、1005、1006、1008、1010～1013、1015、
1016、1018、1019、1024、1025、1027、1032～1040および1042～1044のいずれかの化合物
、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性
体。

[本発明1125]



40

としてさらに定義される、本発明1002、1004、1005、1006、1008、1010～1013、1015、
1016、1031～1040および1042～1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される
塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

[本発明1126]

下記からなる群より選択される化合物：

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-アミノ-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル
-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒ

50

ドロピセン-2-カルボニトリル；

N-((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)メタンスルホンアミド；

メチル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート；

エチル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート；

(4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-アミノ-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)アセトアミド；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド；

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-メチル尿素；

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-エチル尿素；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)メタンスルホンアミド；

ベンジル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート；

1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)尿素；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド；

3-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-1,1-ジメチル尿素；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)ベンズアミド；

N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10, 10

14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)アクリルアミド;
アリル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)シクロプロパンスルホンアミド;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)チオフェン-2-スルホンアミド;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキサミド;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)モルホリン-4-カルボキサミド;
イソプロピル-(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イルカルバメート;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)エタンスルホンアミド;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)フェニルアセトアミド;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)プロピオニアミド;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)ベンゼンスルホンアミド;
(4aR,6aS,6bR,8aS,12aS,12bR,14bS)-8a-(ジメチルアミノ)-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)プロピオルアミド;
N-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド;
1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)尿素;
1-((4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-シアノ-2,2,6a,6b,9,9,12a-ヘプタメチル-10,14-ジオキソ-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-オクタデカヒドロピセン-4a-イル)-3-フェニル尿素;
(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-ヒドロキシ-4,4,6a,6b,11,11,14b-ヘプタメチル-3,13-ジオキソ-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル;

10

20

30

40

50

(4aR, 6aS, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14bS)-8a-イソシアナト-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14b-オクタデカヒドロピセン-2-カルボニトリル；

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 13aR, 13bR, 15aR, 15bS)-4a-ヒドロキシ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 13a-ヘプタメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 7, 8, 8a, 9, 13, 13a, 13b, 14, 15a, 15b-オクタデカヒドロピセノ[2, 3-d]イソキサゾル-15(6bH)-オン；

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 10S, 12aR, 12bR, 14R, 14aR, 14bS)-10, 14-ジヒドロキシ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチルドコサヒドロピセン-4a-カルバルデヒド；

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 10S, 12aR, 12bR, 14R, 14aR, 14bS)-10, 14-ジヒドロキシ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチルドコサヒドロピセン-4a-イルホルマート；

(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソドコサヒドロピセン-4a-イルホルマート；

(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR, E)-8a-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチレン)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-ヘプタメチルオクタデカヒドロピセン-3, 13(4H, 6bH)-ジオン；

N-((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-シアノ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホンアミド；

(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-(シアノメチルアミノ)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル；

N-((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-シアノ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)シクロプロパンカルボキサミド；

(4aR, 6aR, 6bR, 8aS, 12aS, 12bR, 14aR, 14bR)-8a-(エチルアミノ)-4, 4, 6a, 6b, 11, 11, 14b-ヘプタメチル-3, 13-ジオキソ-3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-2-カルボニトリル；

テトラヒドロフラン-3-イル(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-シアノ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-シアノ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド；

N-((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-シアノ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド；

1-((4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-シアノ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-4a-イル)-3-メチル尿素；および

メチル(4aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 12bR, 14aR, 14bS)-11-シアノ-2, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-ヘプタメチル-10, 14-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 10, 12a, 12b, 13, 14, 14a, 14b-イコサヒドロピセン-4a-イルカルバメート。

[本発明1127]

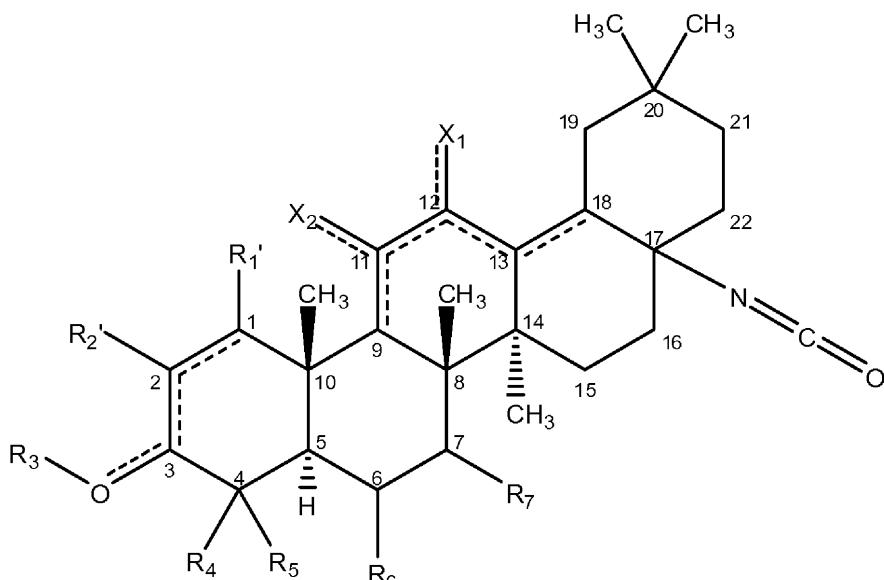
下記の式の化合物、またはその塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体：

10

20

30

40



10

式中、X₁およびX₂は独立に、水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、水素であるか；アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら
の基のいずれかの置換型であり；またはただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが
存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；R₁'は：水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；またはアルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル
(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、ヘテロアラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールア
ミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；R₂'は：シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；またはアルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、アシ
ル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルア
ミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置
換型であり；R₃は：存在しないか、もしくは水素であるか；アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら
の基のいずれかの置換型であり；またはただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらに
R₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)であり；かつ
R₆およびR₇はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。[本発明1128]R₁'が水素である、本発明1127の化合物。[本発明1129]R₂'がシアノである、本発明1127の化合物。[本発明1130]R₃が存在しない、本発明1127の化合物。[本発明1131]

30

40

50

X₂が水素である、本発明1127の化合物。

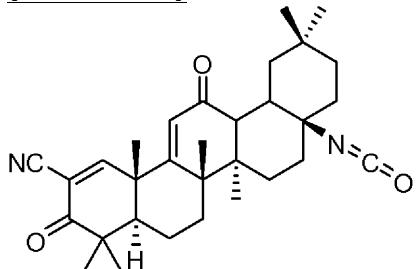
[本発明1132]

炭素1と炭素2とを連結している結合が二重結合である、本発明1127の化合物。

[本発明1133]

炭素10と炭素14とを連結している結合が二重結合である、本発明1127の化合物。

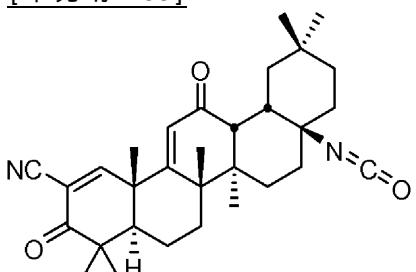
[本発明1134]



10

としてさらに定義される、本発明1127の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

[本発明1135]



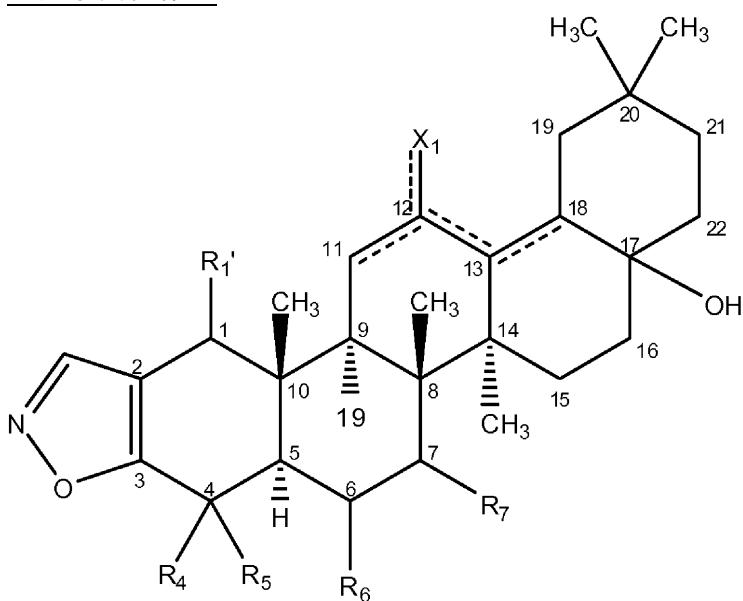
20

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1134の化合物、またはその塩。

[本発明1136]

下記の式の化合物、またはその塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体：

30



40

式中、

X₁は水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、水素であるか；

アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₆-8)、アラルキル_(C₆-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら

50

の基のいずれかの置換型であり；または

ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；

R₁'は：

水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；または
アルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、ヘテロアラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；
R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁-8)または置換アルキル_(C₁-8)であり；かつ
R₆およびR₇はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

10

[本発明1137]

X₁がOR_bであり、かつR_bが存在しない、本発明1127または1136の化合物。

[本発明1138]

R₄およびR₅がそれぞれ独立にアルキル_(C₁-4)である、本発明1127または1136の化合物。

[本発明1139]

R₄およびR₅がそれぞれメチルである、本発明1138の化合物。

[本発明1140]

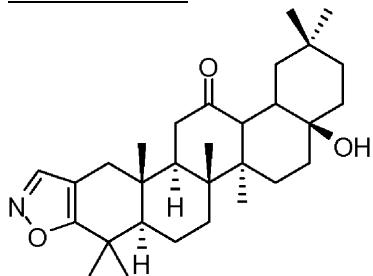
R₆およびR₇がそれぞれ水素である、本発明1127または1136の化合物。

[本発明1141]

20

炭素12と炭素18とを連結している結合が一重結合である、本発明1127または1136の化合物。

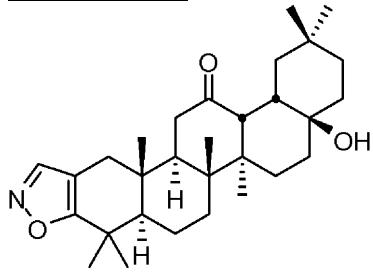
[本発明1142]



30

としてさらに定義される、本発明1136の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

[本発明1143]

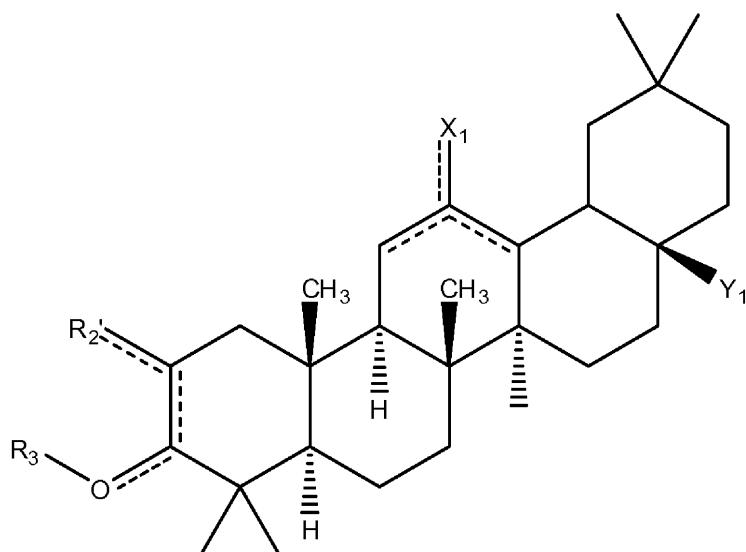


40

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1142の化合物、またはその塩。

[本発明1144]

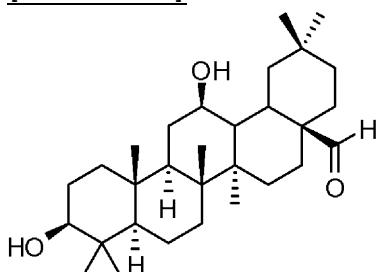
下記の式の化合物、またはその塩、エステル、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体：



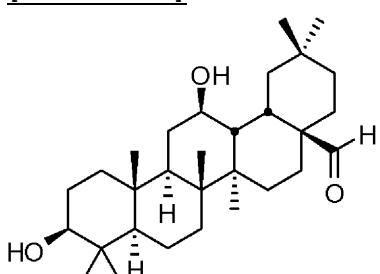
10

式中、X₁は-OR_bであり、R_bは水素であり；ただしR_bは、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；Y₁はヒドロキシ、-CHO、または-OC(O)Hであり；

20

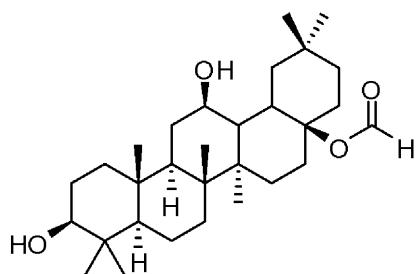
R₂'は水素または-C(H)(OH)であり；R₃は存在しないか、または水素であり；ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部である。[本発明1145]

30

としてさらに定義される、本発明1144の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。[本発明1146]

40

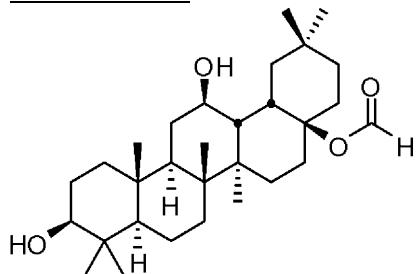
としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1145の化合物、またはその塩。[本発明1147]



としてさらに定義される、本発明1144の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

[本発明1148]

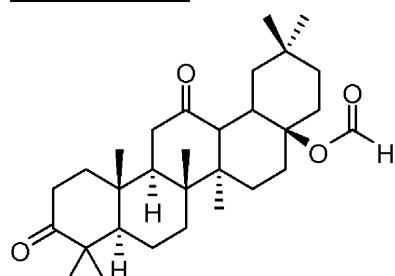
10



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1147の化合物、またはその塩。

20

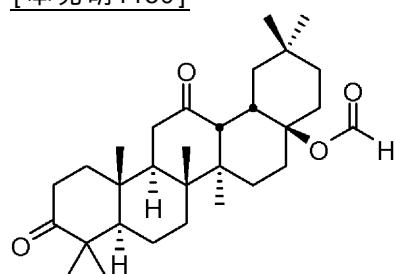
[本発明1149]



としてさらに定義される、本発明1144の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体、もしくは光学異性体。

30

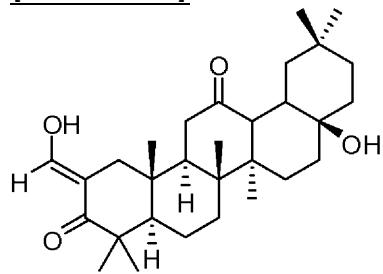
[本発明1150]



としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1149の化合物、またはその塩。

40

[本発明1151]

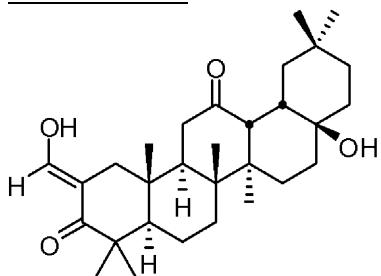


としてさらに定義される、本発明1144の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、互

50

変異性体、もしくは光学異性体。

[本発明1152]



10

としてさらに定義される化合物であって、他のその光学異性体を実質的に含まない、本発明1151の化合物、またはその塩。

[本発明1153]

薬学的に許容される塩の形態である、本発明1001～1125、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

[本発明1154]

塩ではない、本発明1001～1125、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

[本発明1155]

水和物である、本発明1001～1125、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

20

[本発明1156]

水和物ではない、本発明1001～1125、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

[本発明1157]

溶媒和物である、本発明1001～1125、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

[本発明1158]

溶媒和物ではない、本発明1001～1125、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

30

[本発明1159]

前記化合物のエステルである、本発明1001～1044、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

[本発明1160]

前記エステルが前記式のヒドロキシ基とビオチンのカルボン酸基との間の縮合反応から生じる、本発明1159の化合物。

[本発明1161]

前記化合物のエステルではない、本発明1001～1044、1127～1133、1136～1141および1144のいずれかの化合物。

[本発明1162]

立体異性体の混合物として存在する、本発明1001～1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1085、1087、1089、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1113、1115、1117、1119～1125、1127～1134および1136～1142のいずれかの化合物。

40

[本発明1163]

主に1つの光学異性体として存在する、本発明1001～1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1085、1087、1089、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1113、1115、1117、1119～1125、1127～1134および1136～1142のいずれかの化合物。

[本発明1164]

50

单一の立体異性体として存在する、本発明1001～1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1085、1087、1089、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1113、1115、1117、1119～1125、1127～1134および1136～1142のいずれかの化合物。

[本発明1165]

マクロファージにおけるIFN- γ 誘導性NO産生を阻害するのに有効であり、さらに、0.2μM未満のIC₅₀値を有する、本発明1002～1126のいずれかの化合物。

[本発明1166]

有効成分として本発明1002～1126のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

10

[本発明1167]

経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、くも膜下腔内、気管内、腫瘍内、臍帯内、腔内、静脈内、小胞内、硝子体内、リポソーム、局所、粘膜、経口、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所表面、経頬、経皮、腔、クリーム状態で、脂質組成物状態で、カテーテルにより、洗浄により、持続注入により、注入により、吸入により、注射により、局所送達により、局所灌流により、標的細胞の直接浸漬、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される経路による投与に適合させた、本発明1166の薬学的組成物。

[本発明1168]

経口送達用に製剤化した、本発明1167の組成物。

20

[本発明1169]

硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、錠剤、シロップ剤、懸濁剤、カシェ剤、またはエリキシル剤として製剤化した、本発明1168の組成物。

[本発明1170]

前記軟カプセル剤がゼラチンカプセル剤である、本発明1169の組成物。

[本発明1171]

保護コーティングをさらに含む、本発明1168の組成物。

[本発明1172]

吸収を遅延させる物質をさらに含む、本発明1168の組成物。

[本発明1173]

30

溶解性または分散性を増大させる物質をさらに含む、本発明1168の組成物。

[本発明1174]

前記化合物がリポソーム、油水乳濁液、または水油乳濁液の中に分散している、本発明1166の薬学的組成物。

[本発明1175]

本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を対象に投与する段階を含む、治療法。

[本発明1176]

前記対象がヒトである、本発明1175の方法。

[本発明1177]

40

治療を必要としている対象を特定する段階をさらに含む、本発明1175の方法。

[本発明1178]

対象におけるがんの治療法であって、該対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1179]

前記がんががん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、本発明1178の方法。

[本発明1180]

前記がんが膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、結腸、子宮内膜、食道、尿生殖路、頭部、喉頭、肝臓、肺、頸部、卵巣、脾臓、前立腺、脾臓、小腸、大腸、胃、または精

50

巣のがんである、本発明1178の方法。

[本発明1181]

前記対象が霊長類である、本発明1178の方法。

[本発明1182]

前記対象がヒトである、本発明1178の方法。

[本発明1183]

治療を必要としている対象を特定する段階をさらに含む、本発明1178の方法。

[本発明1184]

前記対象ががんの家族歴または患者歴を有する、本発明1183の方法。

[本発明1185]

前記対象ががんの症状を有する、本発明1178の方法。

10

[本発明1186]

前記化合物を局所投与する、本発明1178の方法。

[本発明1187]

腫瘍内への直接注射によりまたは腫瘍脈管構造内への注射により、前記化合物を投与する、本発明1186の方法。

[本発明1188]

前記化合物を全身投与する、本発明1178の方法。

[本発明1189]

前記化合物を静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下または経口投与する、本発明1188の方法。

20

[本発明1190]

前記薬学的有効量が0.1～1000mg/kgである、本発明1178の方法。

[本発明1191]

前記薬学的有効量を1日1回用量で投与する、本発明1190の方法。

[本発明1192]

前記薬学的有効量を1日複数回用量で投与する、本発明1190の方法。

[本発明1193]

エクスピボでのバージ(purge)中に腫瘍細胞と接触させることにより前記化合物を投与する、本発明1178の方法。

30

[本発明1194]

(a) 腫瘍細胞において細胞毒性を誘導する段階；

(b) 腫瘍細胞を死滅させる段階；

(c) 腫瘍細胞においてアポトーシスを誘導する段階；

(d) 腫瘍細胞において分化を誘導する段階；または

(e) 腫瘍細胞において増殖を阻害する段階

を含む、本発明1178の方法。

[本発明1195]

前記腫瘍細胞が白血病細胞である、本発明1194の方法。

[本発明1196]

前記腫瘍細胞が、膀胱がん細胞、乳がん細胞、肺がん細胞、結腸がん細胞、前立腺がん細胞、肝臓がん細胞、脾臓がん細胞、胃がん細胞、精巣がん細胞、脳がん細胞、卵巣がん細胞、リンパ系がん細胞、皮膚がん細胞、脳がん細胞、骨がん細胞、または軟部組織がん細胞である、本発明1194の方法。

40

[本発明1197]

第2の薬物の薬学的有効量の投与、放射線療法、遺伝子療法、および手術からなる群より選択される治療をさらに含む、本発明1178の方法。

[本発明1198]

(1) 腫瘍細胞を第2の薬物と接触させる前に該腫瘍細胞を前記化合物と接触させる段階

—

50

(2) 腫瘍細胞を前記化合物と接触させる前に該腫瘍細胞を第2の薬物と接触させる段階、または

(3) 腫瘍細胞を前記化合物および第2の薬物と同時に接触させる段階をさらに含む、本発明1197の方法。

[本発明1199]

第2の薬物が抗生物質、抗炎症薬、抗新生物薬、抗増殖薬、抗ウイルス薬、免疫調節薬、または免疫抑制薬である、本発明1197の方法。

[本発明1200]

第2の薬物が、アルキル化剤、アンドロゲン受容体調節薬、細胞骨格破壊剤、エストロゲン受容体調節薬、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、レチノイド受容体調節薬、トポイソメラーゼ阻害剤、またはチロシンキナーゼ阻害剤である、本発明1197の方法。

10

[本発明1201]

第2の薬物が5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、9-シス-レチノイン酸、アクチノマイシンD、アリトレチノイン、オールトランス-レチノイン酸、アナマイシン、アキシチニブ、ベリノスタット、ベバシズマブ、ベキサロテン、ボスチニブ、ブルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、CD437、セジラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、시스プラチニン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、ドセタキセル、ドラスタチン-10、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エルロチニブ、エトポシド、エトポシド、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ヘキサメチルメラミン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、イソトレチノイン、イクサベピロン、ラパチニブ、LBH589、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、メルカブトプリン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトキサントロン、MS-275、ネラチニブ、ニロチニブ、ニトロソ尿素、オキサリプラチニン、パクリタキセル、ブリカマイシン、ブロカルバジン、セマキサニブ、セムスチン、酪酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ストレプトゾトシン、スペロイルアニリドヒドロキサム酸、スニチニブ、タモキシフェン、テニポシド、チオペタ(thiopeta)、チオグアニン、トポテカン、TRAIL、トラスツズマブ、トレチノイン、トリコスタチンA、バルプロ酸、バルルビシン、バンデタニブ、ビンプラスチニン、ビンクリスチニン、ビンデシン、またはビノレルビンである、本発明1197の方法。

20

[本発明1202]

対象における炎症性成分をともなう疾患を治療または予防する方法であって、対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1203]

炎症性成分をともなう前記疾患が狼瘍または関節リウマチである、本発明1202の方法。

[本発明1204]

炎症性成分をともなう前記疾患が炎症性腸疾患である、本発明1202の方法。

[本発明1205]

前記炎症性腸疾患がクローン病または潰瘍性結腸炎である、本発明1204の方法。

40

[本発明1206]

炎症性成分をともなう前記疾患が心血管疾患である、本発明1202の方法。

[本発明1207]

炎症性成分をともなう前記疾患が糖尿病である、本発明1202の方法。

[本発明1208]

前記糖尿病が1型糖尿病である、本発明1207の方法。

[本発明1209]

前記糖尿病が2型糖尿病である、本発明1207の方法。

[本発明1210]

糖尿病に随伴する1つまたは複数の合併症も効果的に治療する、本発明1207の方法。

50

[本発明1211]

前記合併症が、肥満、高血圧、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎障害、神経障害、筋壊死、網膜症および代謝症候群（X症候群）からなる群より選択される、本発明1210の方法。

[本発明1212]

炎症性成分をともなう前記疾患が代謝症候群（X症候群）である、本発明1202の方法。

[本発明1213]

炎症性成分をともなう前記疾患が皮膚疾患である、本発明1202の方法。

[本発明1214]

前記投与が局所表面または経口である、本発明1213の方法。

10

[本発明1215]

前記皮膚疾患が乾癬、ざ瘡、またはアトピー性皮膚炎である、本発明1213の方法。

[本発明1216]

対象における心血管疾患を治療または予防する方法であって、該対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1217]

前記心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、心筋症、先天性心疾患、うっ血性心不全、心筋炎、リウマチ性心疾患、弁疾患、冠動脈疾患、心内膜炎、または心筋梗塞である、本発明1216の方法。

[本発明1218]

第2の薬物の薬学的有効量を投与する段階をさらに含む、本発明1216の方法。

20

[本発明1219]

第2の薬物が、コレステロール低下薬、抗高脂血症薬、カルシウムチャネル遮断薬、抗高血圧薬、またはHMG-CoAレダクターゼ阻害剤である、本発明1218の方法。

[本発明1220]

第2の薬物が、アムロジピン、アスピリン、エゼチミブ、フェロジピン、ラシジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピンまたはニトレジピンである、本発明1219の方法。

[本発明1221]

第2の薬物が、アテノロール、ブシンドロール、カルベジロール、クロニジン、ドキサゾシン、インドラミン、ラベタロール、メチルドバ、メトプロロール、ナドロール、オクスピレノロール、フェノキシベンザミン、フェントラミン、ピンドロール、プラゾシン、プロプラノロール、テラゾシン、チモロールまたはトラゾリンである、本発明1219の方法。

30

[本発明1222]

第2の薬物がスタチンである、本発明1218の方法。

[本発明1223]

前記スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチンである、本発明1222の方法。

40

[本発明1224]

対象における神経変性疾患を治療または予防する方法であって、該対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1225]

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症（MS）、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症からなる群より選択される、本発明1224の方法。

[本発明1226]

前記神経変性疾患がアルツハイマー病である、本発明1225の方法。

[本発明1227]

前記神経変性疾患がMSである、本発明1225の方法。

50

[本発明1228]

前記MSが一次進行型、再発緩解型、二次進行型、または進行再発型である、本発明1227の方法。

[本発明1229]

前記治療が前記対象の脳または脊髄におけるニューロンの脱髓を抑制する、本発明1227の方法。

[本発明1230]

前記治療が炎症性脱髓を抑制する、本発明1229の方法。

[本発明1231]

前記治療が前記対象の脳または脊髄におけるニューロン軸索の離断を抑制する、本発明1227の方法。

10

[本発明1232]

前記治療が前記対象の脳または脊髄における神経突起の離断を抑制する、本発明1227の方法。

[本発明1233]

前記治療が前記対象の脳または脊髄におけるニューロンのアポトーシスを抑制する、本発明1227の方法。

[本発明1234]

前記治療が前記対象の脳または脊髄におけるニューロン軸索の再ミエリン化を刺激する、本発明1227の方法。

20

[本発明1235]

MS発作後に損失した機能を前記治療が回復させる、本発明1227の方法。

[本発明1236]

前記治療が新しいMS発作を防止する、本発明1227の方法。

[本発明1237]

前記治療がMS発作によって起こる能力障害を防止する、本発明1227の方法。

[本発明1238]

前記対象が靈長類である、本発明1227の方法。

[本発明1239]

前記靈長類がヒトである、本発明1238の方法。

30

[本発明1240]

対象におけるiNOS遺伝子の過剰発現を特徴とする障害を治療または予防する方法であって、該対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1241]

対象の細胞におけるIFN-

[本発明1242]

対象におけるCOX-2遺伝子の過剰発現を特徴とする障害を治療または予防する方法であって、該対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。

40

[本発明1243]

対象における腎/腎臓疾患（renal/kidney disease；RKD）の治療法であって、該対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。

[本発明1244]

前記RKDが毒性傷害に起因する、本発明1243の方法。

[本発明1245]

前記毒性傷害が造影剤または薬物に起因する、本発明1244の方法。

[本発明1246]

前記薬物が化学療法剤である、本発明1245の方法。

50

[本発明1247]前記RKDが虚血/再灌流傷害に起因する、本発明1243の方法。[本発明1248]前記RKDが糖尿病または高血圧に起因する、本発明1243の方法。[本発明1249]前記RKDが自己免疫疾患に起因する、本発明1243の方法。[本発明1250]前記RKDが慢性RKDである、本発明1243の方法。[本発明1251]前記RKDが急性RKDである、本発明1243の方法。

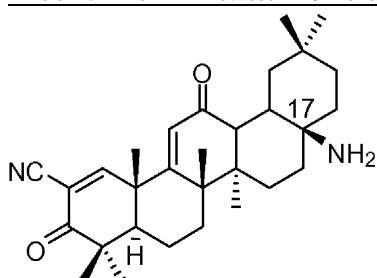
10

[本発明1252]前記対象が透析を受けたことがある、または受けている、本発明1243の方法。[本発明1253]前記対象が腎臓移植を受けたことがある、またはその候補者である、本発明1243の方法

。

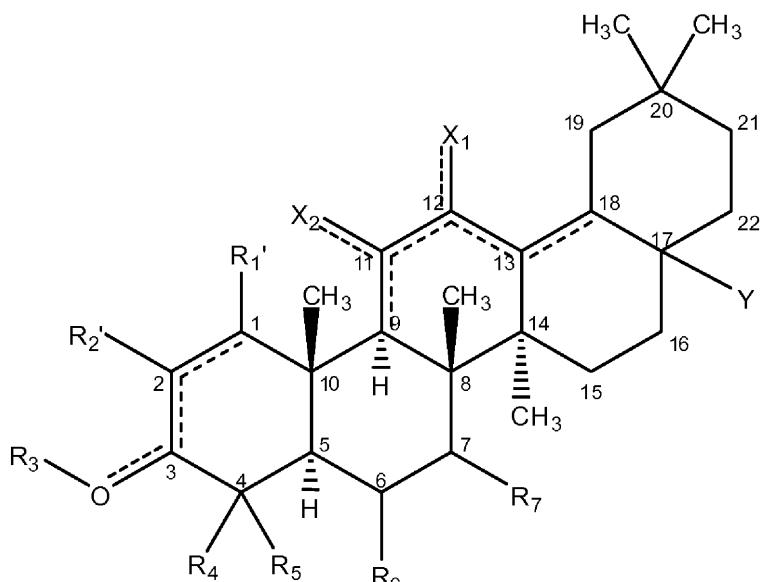
[本発明1254]前記対象が靈長類である、本発明1243の方法。[本発明1255]前記靈長類がヒトである、本発明1254の方法。[本発明1256]

20

前記対象がウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ブタ、マウス、ラットまたはモルモットである、本発明1243の方法。[本発明1257]対象における糸球体濾過速度またはクレアチニクリアランスを改善する方法であって、該対象に本発明1002～1126のいずれかの化合物の薬学的有効量を投与する段階を含む方法。[本発明1258]合成の第一の段階が、下記化合物

30

のC-17アミノ基の改変を含む、下記として定義される第一の化合物の作製法：



10

式中、X₁およびX₂は独立に、水素、OR_b、NR_bR_c、またはSR_bであり、R_bおよびR_cはそれぞれ独立に、水素であるか；アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら
の基のいずれかの置換型であるか；または

20

インピボで水素に変換可能な置換基であり；ただしR_bは、それが結合する原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR_bが
存在しない場合、それが結合する原子は二重結合の一部であり；YはNR₁R₂であり、R₁およびR₂は独立に、水素もしくはヒドロキシであるか；あるいはアルキル_(C₁-12)、アルケニル_(C₁-12)、アルキニル_(C₁-12)、アリール_(C₁-12)、アラル
キル_(C₁-12)、ヘテロアリール_(C₁-12)、ヘテロアラルキル_(C₁-12)、アシル_(C₁-12)、アル
コキシ_(C₁-12)、アルケニルオキシ_(C₁-12)、アルキニルオキシ_(C₁-12)、アリールオキシ_(C₁-12)、アラルコキシ_(C₁-12)、ヘテロアリールオキシ_(C₁-12)、ヘテロアラルコキシ_(C₁-12)、チオアシル_(C₁-12)、アルキルスルホニル_(C₁-12)、アルケニルスルホニル_(C₁-12)、
アルキニルスルホニル_(C₁-12)、アリールスルホニル_(C₁-12)、アラルキルスルホニル_(C₁-12)、ヘテロアリールスルホニル_(C₁-12)、もしくはヘテロアラルキルスルホニル_(C₁-12)
、またはこれらの基のいずれかの置換型であり；

30

R₁'は：水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、もしくはアミノであるか；またはアルキル_(C₁-8)、アルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、ヘテロアラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルアミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置換型であり；

40

R₂'は：シアノ、ヒドロキシ、ハロもしくはアミノであるか；またはアルケニル_(C₁-8)、アルキニル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、ヘテロアリール_(C₁-8)、アシ
ル_(C₁-8)、アルコキシ_(C₁-8)、アリールオキシ_(C₁-8)、アシルオキシ_(C₁-8)、アルキルア
ミノ_(C₁-8)、アリールアミノ_(C₁-8)、アミド_(C₁-8)、もしくはこれらの基のいずれかの置
換型であり；R₃は：存在しないか、もしくは水素であるか；アルキル_(C₁-8)、アリール_(C₁-8)、アラルキル_(C₁-8)、アシル_(C₁-8)、もしくはこれら
の基のいずれかの置換型であるか；または

50

インビポで水素に変換可能な置換基であり；
ただしR₃は、それが結合する酸素原子が二重結合の一部である場合には存在せず、さらにR₃が存在しない場合、それが結合する酸素原子は二重結合の一部であり；
R₄およびR₅はそれぞれ独立にアルキル_(C₁~8)または置換アルキル_(C₁~8)であり；かつR₆およびR₇はそれぞれ独立に水素またはヒドロキシである。

[本発明1259]

本発明1002～1126のいずれかの化合物；ならびに
該化合物を投与すべき疾患状態の指示、該化合物の保存情報、投薬情報、および該化合物の投与方法についての説明からなる群より選択される1つまたは複数の形式の情報を含む、説明書
を含む、キット。

10

[本発明1260]

複数回用量形態の前記化合物を含む、本発明1259のキット。

[本発明1261]

本発明1002～1126のいずれかの化合物；および
包装材料
を含む、製造品。

[本発明1262]

前記包装材料が前記化合物を収容するための容器を含む、本発明1261の製造品。

20

[本発明1263]

前記容器が、前記化合物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または該化合物の投与方法についての説明からなる群の1つまたは複数の要素を示すラベルを含む、本発明1262の製造品。

[本発明1264]

複数回用量形態の前記化合物を含む、本発明1261の製造品。

【図面の簡単な説明】【0053】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示のいくつかの局面をさらに示すために含まれる。本明細書において提示される具体的な態様の詳細な説明との組み合わせでこれらの図面のうち1つを参照することで、本発明をより良く理解することができる。

30

【図1】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図2】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図3】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図4】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

40

【図5】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図6】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図7】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使

50

時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図25】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図26】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図27】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。
10

【図28】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図29】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。
20

【図30】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図31】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。
20

【図32】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図33】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図34】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。
30

【図35】iNOS mRNA誘導の抑制を示す図である。RAW264.7マウスマクロファージを示した濃度の化合物で2時間前処理し、続いて10ng/mlのIFN でさらに2時間刺激した。iNOSのmRNAレベルをqPCRで定量し、媒体処理したIFN 刺激試料の値を1に標準化し、これと相対的に示している。値は、それぞれ三つ組のウェルで行った重複PCR反応の平均である。

【図36】iNOS mRNA誘導の抑制を示す図である。RAW264.7マウスマクロファージを示した濃度の化合物で2時間前処理し、続いて10ng/mlのIFN でさらに2時間刺激した。iNOSのmRNAレベルをqPCRで定量し、媒体処理したIFN 刺激試料の値を1に標準化し、これと相対的に示している。値は、それぞれ三つ組のウェルで行った重複PCR反応の平均である。
40

【図37】iNOS mRNA誘導の抑制を示す図である。RAW264.7マウスマクロファージを示した濃度の化合物で2時間前処理し、続いて10ng/mlのIFN でさらに2時間刺激した。iNOSのmRNAレベルをqPCRで定量し、媒体処理したIFN 刺激試料の値を1に標準化し、これと相対的に示している。値は、それぞれ三つ組のウェルで行った重複PCR反応の平均である。

【図38】RAW264.7マウスマクロファージにおけるiNOSのウェスタンプロットを示す図である。細胞を300nMの化合物で2時間前処理し、続いてIFN (20ng/ml) で24時間誘導した。

【図39】RAW264.7マウスマクロファージにおけるiNOSのウェスタンプロットを示す図である。細胞を300nMの化合物で2時間前処理し、続いてIFN (20ng/ml) で24時間誘導した。
50

【図40】RAW264.7マウスマクロファージにおけるiNOSのウェスタンプロットを示す図である。細胞を300nMの化合物で2時間前処理し、続いてIFN (20ng/ml)で24時間誘導した。

【図41】IL-6誘導性STAT3リン酸化の抑制を示す図である。HeLa細胞をDMSOまたは2μMの示した化合物で6時間処理し、続いて20ng/mlのIL-6で15分間刺激した。リン酸化STAT3および全STAT3レベルを免疫プロッティングで検定した。

【図42】IL-6誘導性STAT3リン酸化の抑制を示す図である。HeLa細胞をDMSOまたは2μMの示した化合物で6時間処理し、続いて20ng/mlのIL-6で15分間刺激した。リン酸化STAT3および全STAT3レベルを免疫プロッティングで検定した。

【図43】HO-1の誘導を示す図である。図43Aおよび43B：MDA-MB-435ヒト黒色腫細胞を媒体（DMSO）または示した化合物および濃度で16時間処理した。HO-1 mRNAレベルをqPCRを用いて定量し、並行して実行したDMSO処理試料に対して標準化した。値は二つ組のウェルの平均である。図43C：MDA-MB-435細胞を媒体（DMSO）または400nMの示した化合物で16時間処理した。HO-1、TrxR1およびアクチンタンパク質レベルを免疫プロッティングで検定した。アクチンをローディング対照とした。
10

【図44】HO-1、TrxR1および-GCSの誘導を示す図である。図44A～C：MDA-MB-435ヒト黒色腫細胞を媒体（DMSO）または示した化合物（400nM）で16時間処理した。HO-1、チオレドキシンレダクターゼ-1（TrxR1）、および-GCS mRNAレベルをqPCRを用いて定量し、並行して実行したDMSO処理試料に対して標準化した。値は二つ組のウェルの平均である。図44D：MDA-MB-435細胞を媒体（DMSO）または400nMの示した化合物で16時間処理した。HO-1、TrxR1およびアクチンタンパク質レベルを免疫プロッティングで検定した。
20

【図45】HO-1、TrxR1および-GCSの誘導を示す図である。図45A～C：MDA-MB-435細胞を媒体（DMSO）または160nMの示した化合物で16時間処理した。HO-1、TrxR1、および-GCS mRNAレベルをqPCRを用いて定量し、並行して実行したDMSO処理試料に対して標準化した。値は二つ組のウェルの平均である。図44D、46D、47D：MDA-MB-435細胞を媒体（DMSO）または160nMの示した化合物で16時間処理した。HO-1、TrxR1およびアクチンタンパク質レベルを免疫プロッティングで検定した。

【図46】HO-1、TrxR1および-GCSの誘導を示す図である。図46A～C：MDA-MB-435ヒト黒色腫細胞を媒体（DMSO）または示した化合物（400nM）で16時間処理した。HO-1、チオレドキシンレダクターゼ-1（TrxR1）、および-GCS mRNAレベルをqPCRを用いて定量し、並行して実行したDMSO処理試料に対して標準化した。値は二つ組のウェルの平均である。図46D：MDA-MB-435細胞を媒体（DMSO）または400nMの示した化合物で16時間処理した。HO-1、TrxR1およびアクチンタンパク質レベルを免疫プロッティングで検定した。
30

【図47】HO-1、TrxR1および-GCSの誘導を示す図である。図47A～C：MDA-MB-435ヒト黒色腫細胞を媒体（DMSO）または示した化合物（400nM）で16時間処理した。HO-1、チオレドキシンレダクターゼ-1（TrxR1）、および-GCS mRNAレベルをqPCRを用いて定量し、並行して実行したDMSO処理試料に対して標準化した。値は二つ組のウェルの平均である。図47D：MDA-MB-435細胞を媒体（DMSO）または400nMの示した化合物で16時間処理した。HO-1、TrxR1およびアクチンタンパク質レベルを免疫プロッティングで検定した。
40

【図48】CDDO-TFEA (TP-500) がマウス脳においてCDDO-EA (TP-319) よりも高いレベルで検出されることを示す図である。CD-1マウスにTP-319またはTP-500いずれかの200または400mg/kgいずれかの飼料を3.5日間与え、マウスの脳内のTPレベルをLC/MSで分析した。TP-319およびTP-500の構造は本明細書に示している。

【図49】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図50】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2
50

時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図51】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【図52】NO産生の阻害。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは各種濃度(nM)の薬物で2時間前処理した後、20ng/mlのIFN- γ で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系を使用して決定し、細胞生存率をWST-1試薬を使用して決定した。

【発明を実施するための形態】

【0054】

例示的態様の説明

例えば、疾患の処置および/または予防用を含む、抗酸化特性および抗炎症特性を有する新規化合物、それらの製造のための方法、およびそれらの使用のための方法が本明細書で開示される。

【0055】

I. 定義

本明細書で使用する「水素」は-Hを意味し、「ヒドロキシ」は-OHを意味し、「オキソ」は=Oを意味し、「ハロ」は独立して-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し、「アミノ」は-NH₂を意味し(アミノという用語を含む基、例えばアルキルアミノの定義については以下を参照)、「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し、「ニトロ」は-NO₂を意味し、イミノは=NHを意味し(イミノという用語を含む基、例えばアルキルアミノの定義については以下を参照)、「シアノ」という用語は-CNを意味し、「アジド」は-N₃を意味し、「メルカプト」は-SHを意味し、「チオ」は=Sを意味し、「スルホンアミド」は-NHS(O)₂-を意味し(スルホンアミドという用語を含む基、例えばアルキルスルホンアミドの定義については以下を参照)、「スルホニル」は-S(O)₂-を意味し(スルホニルという用語を含む基、例えばアルキルスルホニルの定義については以下を参照)、「シリル」は-SiH₃を意味する(シリルという用語を含む基、例えばアルキルシリルの定義については以下を参照)。

【0056】

以下の基について、以下の括弧付きの添字は以下のように基をさらに定義する。「(C_n)」は基の炭素原子の正確な数(n)を定義する。「(C_n~n')」は基に存在し得る炭素原子の最大数(n)を定義し、そのような基の炭素原子の最小数は少なくとも1であるか、そうでなければ対象となる基について可能なだけ小さい数である。例えば、「アルケニル_(C₂~8)」基の炭素原子の最小数は2であると理解される。例えば、「アルコキシ_(C₁~10)」は、1~10個の炭素原子(例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個、またはそこから導かれる任意の範囲(例えば3~10個の炭素原子))を有するアルコキシ基を意味する。(C_n~n')は、基の炭素原子の最小数(n)と最大数(n')との両方を定義する。同様に、「アルキル_(C₂~10)」は、2~10個の炭素原子(例えば2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個、またはそこから導かれる任意の範囲(例えば3~10個の炭素原子))を有するアルキル基を意味する。

【0057】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキル」という用語は、結合点としての飽和炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の非芳香族基を意味する。-CH3 (Me)、-CH2CH3 (Et)、-CH2CH2CH3 (n-Pr)、-CH(CH3)2 (iso-Pr)、-CH(CH2)2 (シクロプロピル)、-CH2CH2CH2CH3 (n-Bu)、-CH(CH3)CH2CH3 (sec-ブチル)、-CH2CH(CH3)2 (イソブチル)、-C(CH3)3 (tert-ブチル)、-CH2C(CH3)3 (ネオペンチル)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘキシルメチルといった基がアルキル基の非限定的な例である。「置換アルキル」という用語は、結合点としての飽和炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、N、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子を有する、一価の非芳香族基を意味する

10

20

30

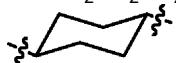
40

50

。以下の基が置換アルキル基の非限定的な例である: -CH₂OH、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂SH、-CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(O)H、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHCH₃、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CF₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂OH、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OC(O)CH₃、-CH₂CH₂NHCO₂C(CH₃)₃および-CH₂Si(CH₃)₃。

【0058】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルカンジイル」という用語は、結合点としての1個または2個の飽和炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の非芳香族基であって、アルカンジイル基が2個の結合により結合している二価の非芳香族基を意味する。-CH₂- (メチレン)、-CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-および



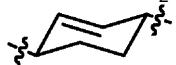
といった基がアルカンジイル基の非限定的な例である。「置換アルカンジイル」という用語は、結合点としての1個または2個の飽和炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、N、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子を有する、一価の非芳香族基であって、アルキンジイル基が2個の結合により結合している一価の非芳香族基を意味する。以下の基が置換アルカンジイル基の非限定的な例である: -CH(F)-、-CF₂-、-CH(Cl)-、-CH(OH)-、-CH(OCH₃)-および-CH₂CH(Cl)-。

【0059】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニル」という用語は、結合点としての非芳香族炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の基を意味する。アルケニル基の非限定的な例としては-CH=CH₂ (ビニル)、-CH=CHCH₃、-CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂ (アリル)、-CH₂CH=C(H)CH₃および-CH=CH-C₆H₅が挙げられる。「置換アルケニル」という用語は、結合点としての非芳香族炭素原子を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、N、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子を有する、一価の基を意味する。-CH=CHF、-CH=CHClおよび-CH=CHBrといった基が置換アルケニル基の非限定的な例である。

【0060】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の非芳香族基であって、アルケンジイル基が2個の結合により結合している二価の非芳香族基を意味する。-CH=CH-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH₂-および



といった基がアルケンジイル基の非限定的な例である。「置換アルケンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、N、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子を有する、二価の非芳香族基であって、アルケンジイル基が2個の結合により結合している二価の非芳香族基を意味する。以下の基が置換アルケンジイル基の非限定的な例である: -CF=CH-、-C(OH)=CH-および-CH₂CH=C(Cl)-。

【0061】

10

20

30

40

50

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキニル」という用語は、結合点としての非芳香族炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の基を意味する。-C CH、-C CCH₃、-C CC₆H₅および-CH₂C CCH₃といった基がアルキニル基の非限定的な例である。「置換アルキニル」という用語は、結合点としての非芳香族炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、N、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子を有する、一価の基を意味する。-C CSi(CH₃)₃といった基が置換アルキニル基の非限定的な例である。

【0062】

10

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の非芳香族基であって、アルキンジイル基が2個の結合により結合している二価の非芳香族基を意味する。-C C-、-C CCH₂-および-C CCH(CH₃)-といった基がアルキンジイル基の非限定的な例である。「置換アルキンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、N、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子を有する、二価の非芳香族基であって、アルキンジイル基が2個の結合により結合している二価の非芳香族基を意味する。-C CCFH-および-C CHCH(Cl)-といった基が置換アルキンジイル基の非限定的な例である。

【0063】

20

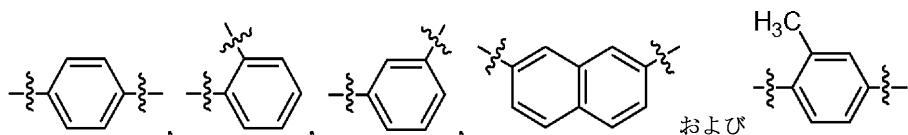
「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アリール」という用語は、環原子がすべて炭素である6員の芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子を有し、一価の基が炭素および水素以外の原子からなるわけではない、一価の基を意味する。アリール基の非限定的な例としてはフェニル(Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、-C₆H₄CH₂CH₃(エチルフェニル)、-C₆H₄CH₂CH₂CH₃(プロピルフェニル)、-C₆H₄CH(CH₃)₂、-C₆H₃(CH₃)CH₂CH₃(メチルエチルフェニル)、-C₆H₄CH=CH₂(ビニルフェニル)、-C₆H₄CH=CHCH₃、-C₆H₄C CH、-C₆H₄C CCH₃、ナフチル、およびビフェニルから誘導される一価の基が挙げられる。「置換アリール」という用語は、環原子がすべて炭素である6員の芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子を有し、一価の基がN、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子をさらに有する、一価の基を意味する。置換アリール基の非限定的な例としては-C₆H₄F、-C₆H₄Cl、-C₆H₄Br、-C₆H₄I、-C₆H₄OH、-C₆H₄OCH₃、-C₆H₄OCH₂CH₃、-C₆H₄OC(O)CH₃、-C₆H₄NH₂、-C₆H₄NHCH₃、-C₆H₄N(CH₃)₂、-C₆H₄CH₂OH、-C₆H₄CH₂OC(O)CH₃、-C₆H₄CH₂NH₂、-C₆H₄C F₃、-C₆H₄CN、-C₆H₄CHO、-C₆H₄CHO、-C₆H₄C(O)CH₃、-C₆H₄C(O)C₆H₅、-C₆H₄CO₂H、-C₆H₄CO₂CH₃、-C₆H₄CONH₂、-C₆H₄CONHCH₃および-C₆H₄CON(CH₃)₂といった基が挙げられる。

【0064】

30

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アレーンジイル」という用語は、環原子がすべて炭素である1つまたは複数の6員の芳香環構造の一部を形成する結合点としての2つの芳香族炭素原子を有し、一価の基が炭素および水素以外の原子からなるわけではない、二価の基であって、アレーンジイル基が2個の結合により結合している二価の基を意味する。アレーンジイル基の非限定的な例としては以下が挙げられる。

40



「置換アレーンジイル」という用語は、環原子がすべて炭素である1つまたは複数の6員の芳香環構造の一部を形成する結合点としての2個の芳香族炭素原子を有し、二価の基がN、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子

50

をさらに有する、二価の基であって、アレーンジイル基が2個の 結合により結合している二価の基を意味する。

【0065】

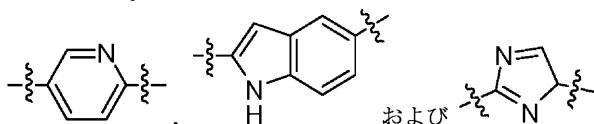
「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アラルキル」という用語は一価の基-アルカンジイル-アリールを意味し、ここでアルカンジイルおよびアリールという用語は、上記で示した定義と一致した様式でそれぞれ使用される。アラルキルの非限定的な例としてはフェニルメチル(ベンジル、Bn)、1-フェニル-エチル、2-フェニル-エチル、インデニルおよび2,3-ジヒドロ-インデニルがあり、但し、各場合の結合点が飽和炭素原子の1つである限り、インデニルおよび2,3-ジヒドロ-インデニルはアラルキルの例でしかない。「アラルキル」という用語を「修飾」という修飾語と共に使用する場合、アルカンジイルおよびアリールのいずれか一方または両方が修飾される。置換アラルキルの非限定的な例としては(3-クロロフェニル)-メチル、2-オキソ-2-フェニル-エチル(フェニルカルボニルメチル)、2-クロロ-2-フェニル-エチル、結合点が飽和炭素原子のうち1つであるクロマニル、および結合点が飽和原子のうち1つであるテトラヒドロキノリニルがある。
10

【0066】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ヘテロアリール」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、一価の基が炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からなるわけではない、一価の基を意味する。アリール基の非限定的な例としてはアクリジニル、フラニル、イミダゾイミダゾリル、イミダゾピラゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、インドリル、インダゾリニル、メチルピリジル、オキサゾリル、フェニルイミダゾリル、ピリジル、ピロリル、ピリミジル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、テトラヒドロキノリニル、チエニル、トリアジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピラジニル、ピロロトリアジニル、ピロロイミダゾリル、クロメニル(結合点が芳香族原子のうち1つである)およびクロマニル(結合点が芳香族原子のうち1つである)が挙げられる。「置換ヘテロアリール」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、一価の基が非芳香族窒素、非芳香族酸素、非芳香族硫黄、F、Cl、Br、I、SiおよびPからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子をさらに有する、一価の基を意味する。
20
30
。

【0067】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ヘテロアーレンジイル」という用語は、環原子がすべて炭素である1つまたは複数の6員の芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、一価の基が炭素および水素以外の原子からなるわけではない、二価の基であって、ヘテロアーレンジイル基が2個の 結合により結合している二価の基を意味する。ヘテロアーレンジイル基の非限定的な例としては以下が挙げられる。



「置換ヘテロアーレンジイル」という用語は、環原子がすべて炭素である1つまたは複数の6員の芳香環構造の一部を形成する結合点としての2個の芳香族炭素原子を有し、二価の基がN、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子をさらに有する、二価の基であって、ヘテロアーレンジイル基が2個の 結合により結合している二価の基を意味する。
40

【0068】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ヘテロアラルキル」という用語は一価の基-アルカンジイル-ヘテロアリールを意味し、ここでアルカンジイルおよびヘテロアリー
50

ルという用語は、上記で示した定義と一致した様式でそれぞれ使用される。アラルキルの非限定的な例としてはピリジルメチルおよびチエニルメチルがある。「ヘテロアラルキル」という用語を「修飾」という修飾語と共に使用する場合、アルカンジイルおよびヘテロアリールのいずれか一方または両方が修飾される。

〔 0 0 6 9 〕

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アシリ」という用語は、結合点としてのカルボニル基の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造をさらに有し、カルボニル基の酸素原子以外の炭素または水素ではないさらなる原子をさらに有さない、一価の基を意味する。-CHO、-C(O)CH₃(アセチル、Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅、-C(O)C₆H₄CH₃、-C(O)C₆H₄CH₂CH₃、-COC₆H₃(CH₃)₂および-C(O)CH₂C₆H₅といった基がアシリ基の非限定的な例である。したがって、「アシリ」という用語は、「アルキルカルボニル」基および「アリールカルボニル」基と時々呼ばれる基を包含するがそれに限定されない。「置換アシリ」という用語は、結合点としてのカルボニル基の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造をさらに有し、カルボニル基の酸素に加えてN、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子をさらに有する、一価の基を意味する。-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H(カルボキシリ)、-CO₂CH₃(メチルカルボキシリ)、-CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃、-CO₂C₆H₅、-CO₂CH(CH₃)₂、-CO₂CH(CH₂)₂、-C(O)NH₂(カルバモイル)、-C(O)NHCH₃、-C(O)NHCH₂CH₃、-CONHCH(CH₃)₂、-CONHCH(CH₂)₂、-CON(CH₃)₂、-CONHC₆HF₃、-CO-ピリジル、-CO-イミダゾイルおよび-C(O)N₃といった基が置換アシリ基の非限定的な例である。「置換アシリ」という用語は「ヘテロアリールカルボニル」基を包含するがそれに限定されない。

10

【 0 0 7 0 】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキリデン」という用語は、アルキリデン基が1個の結合および1個の結合により結合している二価の基=CRR'を意味し、ここでRおよびR'は独立して水素、アルキルであるか、またはRおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表す。アルキリデン基の非限定的な例としては=CH₂、=CH(CH₂CH₃)および=C(CH₃)₂が挙げられる。「置換アルキリデン」という用語は、アルキリデン基が1個の結合および1個の結合により結合している=CRR'基を意味し、ここでRおよびR'は独立して水素、アルキル、置換アルキルであるか、またはRおよびR'は一緒になって置換アルカンジイルを表し、但し、RおよびR'のいずれか一方は置換アルキルであるか、またはRおよびR'は一緒になって置換アルカンジイルを表す。

20

【 0 0 7 1 】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルコキシ」という用語は-OR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルコキシ基の非限定的な例としては-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH(CH₂)₂、-O-シクロペンチルおよび-O-シクロヘキシルが挙げられる。「置換アルコキシ」という用語は-OR基を意味し、ここでRは置換アルキルであり、その用語は上記定義の通りである。例えば、-OCH₂CF₃が置換アルコキシ基である。

30

【 0 0 7 2 】

同様に、「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアラルコキシ」および「アシルオキシ」という用語は、-ORとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアシルであり、それらの用語は上記定義の通りである。アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシおよびアシルオキシという用語のいずれかが「置換」という修飾語を有する場合、-OR基を意味し、ここでRはそれぞれ置換アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアシルである。

10

【 0 0 7 3 】

50

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルアミノ」という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルキルアミノ基の非限定的な例としては-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH(CH₂)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₃、-NH-シクロペンチルおよび-NH-シクロヘキシリが挙げられる。「置換アルキルアミノ」という用語は-NHR基を意味し、ここでRは置換アルキルであり、その用語は上記定義の通りである。例えば、-NHCH₂CF₃が置換アルキルアミノ基である。

【0074】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ジアルキルアミノ」という用語は-NRR'基を意味し、ここでRおよびR'は同一のまたは異なるアルキル基であり得るか、またはRおよびR'は一緒になって2個以上の飽和炭素原子を有するアルカンジイルを表すことができ、飽和炭素原子のうち少なくとも2個は窒素原子に結合している。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては-NHC(CH₃)₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、N-ピロリジニルおよびN-ピペリジニルが挙げられる。「置換ジアルキルアミノ」という用語は-NRR'基を意味し、ここでRおよびR'は同一のまたは異なる置換アルキル基であり得るか、RまたはR'のうち一方はアルキルでありかつ他方は置換アルキルであるか、あるいはRおよびR'は一緒になって2個以上の飽和炭素原子を有する置換アルカンジイルを表すことができ、飽和炭素原子のうち少なくとも2個は窒素原子に結合している。

【0075】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルコキシアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロアラルキルアミノ」および「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、-NHRで定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアルキルスルホニルであり、それらの用語は上記定義の通りである。アリールアミノ基の非限定的な例は-NHC₆H₅である。アルコキシアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアラルキルアミノおよびアルキルスルホニルアミノという用語のいずれかが「置換」という修飾語を有する場合、-NHR基を意味し、ここでRはそれぞれ置換アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアルキルスルホニルである。

【0076】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アミド」(アシルアミノ)という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアシルであり、その用語は上記定義の通りである。アシルアミノ基の非限定的な例は-NHC(O)CH₃である。アミドという用語を「置換」という修飾語と共に使用する場合、-NHRとして定義される基を意味し、ここでRは置換アシルであり、その用語は上記定義の通りである。-NHC(O)OCH₃および-NHC(O)NHCH₃という基が置換アミド基の非限定的な例である。

【0077】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルイミノ」という用語は、アルキルイミノ基が1個の結合および1個の結合により結合している=NR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルキルイミノ基の非限定的な例としては=NCH₃、=NCH₂CH₃および=N-シクロヘキシリが挙げられる。「置換アルキルイミノ」という用語は、アルキルイミノ基が1個の結合および1個の結合により結合している=NR基を意味し、ここでRは置換アルキルであり、その用語は上記定義の通りである。例えば、=NH₂CF₃が置換アルキルイミノ基である。

【0078】

同様に、「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニルイミノ」、「アルキニルイミノ」、「アリールイミノ」、「アラルキルイミノ」、「ヘテロアリールイミノ」、「ヘテロアラルキルイミノ」および「アシルイミノ」という用語は、アルキルイミノ基が1個の結合および1個の結合により結合している、=NRとして定義される基を意味し

10

20

30

40

50

、ここでRはそれぞれアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアシルであり、それらの用語は上記定義の通りである。アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アリールイミノ、アラルキルイミノおよびアシルイミノという用語のいずれかが「置換」という修飾語を有する場合、アルキルイミノ基が1個の結合および1個の結合により結合している=NR基を意味し、ここでRはそれぞれ置換アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアシルである。

【0079】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「フルオロアルキル」という用語は、水素が1個または複数のフッ素で置換されているアルキルを意味し、その用語は上記定義の通りである。-CH2F、-CF3および-CH2CF3といった基がフルオロアルキル基の非限定的な例である。「置換フルオロアルキル」という用語は、結合点としての飽和炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個のフッ素原子を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、N、O、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子を有する、一価の非芳香族基を意味する。以下の基が置換フルオロアルキルの非限定的な例である：-CFHOH。

10

【0080】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルチオ」という用語は-SR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルキルチオ基の非限定的な例としては-SCH3、-SCH2CH3、-SCH2CH2CH3、-SCH(CH3)2、-SCH(CH2)2、-S-シクロペンチルおよび-S-シクロヘキシルが挙げられる。「置換アルキルチオ」という用語は-SR基を意味し、ここでRは置換アルキルであり、その用語は上記定義の通りである。例えば、-SCH2CF3が置換アルキルチオ基である。

20

【0081】

同様に、「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニルチオ」、「アルキニルチオ」、「アリールチオ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアリールチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は、-SRとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアシルであり、それらの用語は上記定義の通りである。アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアラルキルチオおよびアシルチオという用語のいずれかが「置換」という修飾語を有する場合、-SR基を意味し、ここでRはそれぞれ置換アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよびアシルである。

30

【0082】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「チオアシル」という用語は、結合点としてのチオカルボニル基の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造をさらに有し、カルボニル基の硫黄原子以外の炭素または水素ではないさらなる原子をさらに有さない、一価の基を意味する。-CHS、-C(S)CH3、-C(S)CH2CH3、-C(S)CH2CH2CH3、-C(S)CH(CH3)2、-C(S)CH(CH2)2、-C(S)C6H5、-C(S)C6H4CH3、-C(S)C6H4CH2CH3、-C(S)C6H3(CH3)2および-C(S)CH2C6H5といった基がチオアシル基の非限定的な例である。したがって、「チオアシル」という用語は、「アルキルチオカルボニル」基および「アリールチオカルボニル」基と時々呼ばれる基を包含するがそれに限定されない。「置換チオアシル」という用語は、チオカルボニル基の一部である結合点としての炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造をさらに有し、カルボニル基の硫黄原子に加えてN、O、F、Cl、Br、I、Si、PおよびSからなる群より独立して選択される少なくとも1個の原子をさらに有する、基を意味する。-C(S)CH2CF3、-C(S)O2H、-C(S)OCH3、-C(S)OCH2CH3、-C(S)OCH2CH2CH3、-C(S)OC6H5、-C(S)OCH(CH3)2、-C(S)OCH(CH2)2、-C(S)NH2および-C(S)NHCH3といった基が置換チオアシル基の非限定的な例である。「置換チオアシル」という用語は「ヘテロアリールチオカルボニル」基を包含するがそれに限定されない。

40

【0083】

50

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルスルホニル」という用語は- $S(O)_2R$ 基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルキルスルホニル基の非限定的な例としては- $S(O)_2CH_3$ 、- $S(O)_2CH_2CH_3$ 、- $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ 、- $S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、- $S(O)_2CH(CH_2)_2$ 、- $S(O)_2$ -シクロペンチルおよび- $S(O)_2$ -シクロヘキシルが挙げられる。「置換アルキルスルホニル」という用語は- $S(O)_2R$ 基を意味し、ここでRは置換アルキルであり、その用語は上記定義の通りである。例えば、- $S(O)_2CH_2CF_3$ が置換アルキルスルホニル基である。

【0084】

同様に、「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」、「ヘテロアリールスルホニル」および「ヘテロアラルキルスルホニル」という用語は、- $S(O)_2R$ として定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルであり、それらの用語は上記定義の通りである。アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニルおよびヘテロアラルキルスルホニルという用語のいずれかが「置換」という修飾語を有する場合、- $S(O)_2R$ 基を意味し、ここでRはそれぞれ置換アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである。

【0085】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルアンモニウム」という用語は、- NH_2R^+ 、- $NHRR'^+$ または- $NRR'R''^+$ として定義される基を意味し、ここでR、R'およびR''は同一のまたは異なるアルキル基であるか、あるいはR、R'およびR''のうち2つの任意の組み合わせが一緒になってアルカンジイルを表すことができる。アルキルアンモニウムカチオン基の非限定的な例としては- $NH_2(CH_3)^+$ 、- $NH_2(CH_2CH_3)^+$ 、- $NH_2(CH_2CH_2CH_3)^+$ 、- $NH(CH_3)_2^+$ 、- $NH(CH_2CH_3)_2^+$ 、- $NH(CH_2CH_2CH_3)_2^+$ 、- $N(CH_3)_3^+$ 、- $N(CH_3)(CH_2CH_3)_2^+$ 、- $N(CH_3)_2(CH_2CH_3)^+$ 、- $NH_2C(CH_3)_3^+$ 、- NH (シクロペンチル) $_2^+$ および- NH_2 (シクロヘキシル) $^+$ が挙げられる。「置換アルキルアンモニウム」という用語は、- NH_2R^+ 、- $NHRR'^+$ または- $NRR'R''^+$ を意味し、ここでR、R'およびR''のうち少なくとも1つは置換アルキル基であるか、またはR、R'およびR''のうち2つは一緒になって置換アルカンジイルを表すことができる。R、R'およびR''のうち2つ以上が置換アルキルである場合、同一でも異なっていてもよい。置換アルキルまたは置換アルカンジイルのいずれでもないR、R'およびR''のいずれかは、同一であるかまたは異なるアルキルであり得るか、または一緒になって2個以上の炭素原子を有するアルカンジイルを表すことができ、この炭素原子のうち少なくとも2個は式に示す窒素原子に結合している。

【0086】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルスルホニウム」という用語は? SRR'^+ 基を意味し、ここでRおよびR'は同一のまたは異なるアルキル基であり得るか、あるいはRおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表すことができる。アルキルスルホニウム基の非限定的な例としては- $SH(CH_3)^+$ 、- $SH(CH_2CH_3)^+$ 、- $SH(CH_2CH_2CH_3)^+$ 、- $S(CH_3)_2^+$ 、- $S(CH_2CH_3)_2^+$ 、- $S(CH_2CH_2CH_3)_2^+$ 、- SH (シクロペンチル) $^+$ および- SH (シクロヘキシル) $^+$ が挙げられる。「置換アルキルスルホニウム」という用語は- SRR'^+ 基を意味し、ここでRおよびR'は同一のまたは異なる置換アルキル基であり得るか、RまたはR'のうち一方はアルキルでありかつ他方は置換アルキルであるか、あるいはRおよびR'は一緒になって置換アルカンジイルを表すことができる。例えば、- $SH(CH_2CF_3)^+$ が置換アルキルスルホニウム基である。

【0087】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキルシリル」という用語は、- SiH_2R 、- $SiHRR'$ または- $SiRR'R''$ として定義される一価の基を意味し、ここでR、R'およびR''は同一のまたは異なるアルキル基であり得るか、あるいはR、R'およびR''のうち2つの任意の組み合わせが一緒になってアルカンジイルを表すことができる。- SiH_2CH_3 、- $SiH(CH_3)_2$

10

20

30

40

50

、-Si(CH₃)₃および-Si(CH₃)₂C(CH₃)₃といった基が非置換アルキルシリル基の非限定的な例である。「置換アルキルシリル」という用語は、-SiH₂R、-SiHRR'または-SiRR'R''を意味し、ここでR、R'およびR''のうち少なくとも1つは置換アルキル基であるか、またはR、R'およびR''のうち2つは一緒にになって置換アルカンジイルを表すことができる。R、R'およびR''のうち2つ以上が置換アルキルである場合、同一でも異なっていてもよい。置換アルキルまたは置換アルカンジイルのいずれでもないR、R'およびR''のいずれかは、同一であるかまたは異なるアルキルであり得るか、または一緒にになって2個以上の飽和炭素原子を有するアルカンジイルを表すことができ、この飽和炭素原子のうち少なくとも2個はケイ素原子に結合している。

【0088】

10

さらに、本開示の化合物を構成する原子は、そのような原子のすべての同位体形態を含むよう意図されている。本明細書で使用する同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例でありかつ非限定的なものとして、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。同様に、本開示の化合物の1個または複数の炭素原子をケイ素原子で置き換えることができるということが企図される。さらに、本開示の化合物の1個または複数の酸素原子を硫黄またはセレン原子で置き換えることができるということが企図される。

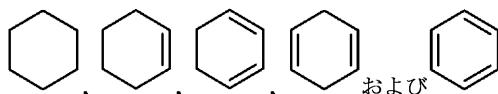
【0089】

破線の結合を伴って表される式を有する化合物は、0個、1個または複数の二重結合を任意的に有する式を含むよう意図される。したがって、例えば

20



という構造は



および

という構造を含む。当業者が理解するように、そのような環原子のどの1個も、2個以上の二重結合の一部を形成しない。

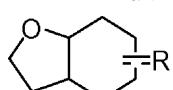
【0090】

30

本出願において示す構造の原子上の任意の未定義の原子価は、その原子に結合している水素原子を暗に表す。

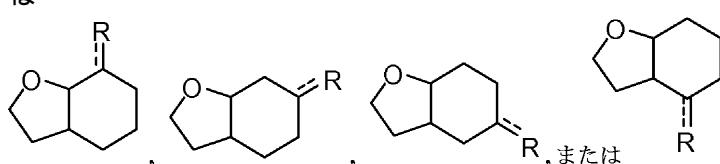
【0091】

未接続の「R」基を伴って示される環構造は、その環上の任意の暗黙の水素原子をR基で置き換えることができることを示す。二価のR基(例えばオキソ、イミノ、チオ、アルキリデンなど)の場合、その環の1個の原子に結合している暗黙の水素原子の任意の対をそのR基で置き換えることができる。この概念は以下に例示する通りである。



40

は



を表す。

【0092】

本明細書で使用する「キラル補助基」とは、反応の立体選択性に影響を与えることが可能である除去可能なキラル基を意味する。当業者はそのような化合物に精通しており、多くは市販されている。

50

【0093】

特許請求の範囲および/または明細書において「含む(comprising)」という用語と共に使用する場合の「a」または「an」という単語の使用は、「1つ」を意味し得るが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」および「1つまたは2つ以上」の意味とも一致している。

【0094】

本明細書を通じて、「約」という用語は、ある値が、その値を決定するために使用されるデバイス、方法に固有の誤差の変動、または試験対象の間で存在する変動を含むことを示すために使用される。

【0095】

「含む(comprise)」、「有する(have)」および「含む(include)」という用語はオープンエンドの連結動詞である。「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含む.includes)」および「含む(including)」などのこれらの動詞のうち1つまたは複数の任意の形態または時制もオープンエンドである。例えば、1つまたは複数の段階を「含む(comprises)」か、「有する(has)」かまたは「含む.includes)」任意の方法は、それらの1つまたは複数の段階のみを有することに限定されず、他の列挙されていない段階も網羅する。

【0096】

「有効な」という用語は、その用語が明細書および/または特許請求の範囲において使用される通り、所望の、予期されるまたは意図される結果を実現するために十分であることを意味する。

【0097】

化合物に対する修飾語として使用する場合の「水和物」という用語は、化合物が、化合物の固体形態などでの各化合物分子に会合する1個未満(例えば半水和物)、1個(例えば一水和物)または2個以上(例えば二水和物)の水分子を有することを意味する。

【0098】

本明細書で使用する「IC₅₀」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害用量を意味する。

【0099】

第1の化合物の「異性体」は、各分子が第1の化合物と同一の構成分子を含有しているが三次元でのそれらの原子の配置が異なる、別個の化合物である。

【0100】

本明細書で使用する「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種などの生きている哺乳類生物を意味する。いくつかの態様では、患者または対象は靈長類である。ヒト対象の非限定的な例としては成人、若年、乳幼児および胎児がある。

【0101】

「薬学的に許容される」とは、一般に安全で、無毒であり、かつ生物学的にもその他の点でも望ましくないということがない薬学的組成物を調製する上で有用であることを意味し、獣医学的使用およびヒトでの薬学的使用に許容されることを含む。

【0102】

「薬学的に許容される塩」とは、先に定義の通り薬学的に許容されかつ所望の薬理活性を有する、本開示の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸; または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクロペンタノプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフト工酸、乳酸、ラウ

10

20

30

40

50

リル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、tert-ブチル酢酸、トリメチル酢酸などの有機酸と共に形成される酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容される塩としては、存在する酸性プロトンが無機塩基または有機塩基と反応可能な場合に形成可能な塩基付加塩も挙げられる。許容される無機塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としてはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが挙げられる。本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理学的に許容される限り重要ではないということを認識すべきである。薬学的に許容される塩ならびにその調製方法および使用方法のさらなる例はHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Werth ed., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【0103】

本明細書で使用する「主として1種類の鏡像異性体」とは、化合物が少なくとも約85%の1種類の鏡像異性体、またはより好ましくは少なくとも約90%の1種類の鏡像異性体、またはさらに好ましくは少なくとも約95%の1種類の鏡像異性体、または最も好ましくは少なくとも約99%の1種類の鏡像異性体を含有していることを意味する。同様に、「他の光学異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が多くとも約15%の別の鏡像異性体またはジアステレオマー、より好ましくは多くとも約10%の別の鏡像異性体またはジアステレオマー、さらに好ましくは多くとも約5%の別の鏡像異性体またはジアステレオマー、最も好ましくは多くとも約1%の別の鏡像異性体またはジアステレオマーを含有することを意味する。

【0104】

「予防」または「予防する」は、(1) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいが、疾患の病理または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の発症を阻害すること、および/あるいは(2) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいが、疾患の病理または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の病理または総体症状の発症を遅くすることを含む。

【0105】

「プロドラッグ」とは、本発明に係る阻害剤にインビボで代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグそれ自体は、所与の標的タンパク質に対する活性を有することもある。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボでの加水分解によりヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与することができる。インビボでヒドロキシ化合物に変換可能である好適なエステルとしては酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシリルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸エステルなどが挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボでの加水分解によりアミン化合物に変換されるアミドとして投与することができる。

【0106】

ある原子に言及する場合の「飽和した」という用語は、その原子が单一の結合のみによって他の原子に接続していることを意味する。

【0107】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同一の原子が同一の他の原子に結合している

10

20

30

40

50

が三次元でのそれらの原子の配置が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左手および右手のように互いの鏡像である所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない所与の化合物の立体異性体である。

【0108】

本発明は、立体化学が定義されていない任意の立体中心またはキラリティーの軸について、立体中心またはキラリティーがそのR型、S型、または、ラセミ混合物および非ラセミ混合物を含むR型とS型との混合物として存在し得ることを企図する。

【0109】

「インビボで水素に変換可能な置換基」とは、加水分解および水素化分解を含むがそれに限定されない酵素学的または化学的手段により水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例としてはアシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、o-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、ジフェニルホスフィニル、イミノ基上のヒドロキシまたはアルコキシ置換基などが挙げられる。アシル基の例としてはホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどが挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としてはエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(-C(O)OC(CH₃)₃)、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、-(p-トルエンスルホニル)エトキシカルボニルなどが挙げられる。好適なアミノ酸残基としてはGly(グリシン)、Ala(アラニン)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システイン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン)、Lys(リジン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、Ser(セリン)、Thr(スレオニン)、Trp(トリプトファン)、Tyr(チロシン)、Val(バリン)、Nva(ノルバリン)、Hse(ホモセリン)、4-Hyp(4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl(5-ヒドロキシリジン)、Orn(オルニチン)および-Alaの残基が挙げられるがそれに限定されない。好適なアミノ酸残基の例としては、保護基で保護されるアミノ酸残基も挙げられる。好適な保護基の例としては、アシル基(ホルミルおよびアセチルなどの)、アリールメチルオキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよびp-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの)、tert-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH₃)₃)などを含む、ペプチド合成に典型的に使用されるものが挙げられる。好適なペプチド残基としては2~5個および任意的にアミノ酸残基を含むペプチド残基が挙げられる。これらのアミノ酸またはペプチドの残基はD型、L型またはその混合物の立体化学的配置で存在し得る。さらに、アミノ酸残基またはペプチド残基は不斉炭素原子を有し得る。不斉炭素原子を有する好適なアミノ酸残基の例としてはAla、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、ThrおよびTyrの残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基としては、不斉炭素原子を有する1個または複数の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が挙げられる。好適なアミノ酸保護基の例としては、アシル基(ホルミルおよびアセチルなどの)、アリールメチルオキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよびp-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの)、tert-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH₃)₃)などを含む、ペプチド合成に典型的に使用されるものが挙げられる。「インビボで水素に変換可能な」置換基の他の例としては、還元的に排除可能である水素化分解可能な基が挙げられる。好適な還元的に排除可能である水素化分解可能な基の例としては、アリールスルホニル基(o-トルエンスルホニルなどの)；フェニルまたはベンジルオキシで置換されているメチル基(ベンジル、トリチルおよびベンジルオキシメチルなどの)；アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよびo-メトキシベンジルオキシカルボニル)；ならびにハロエトキシカルボニル基(，，-トリクロロエトキシカルボニルおよび-ヨードエトキシカルボニルなどの)が挙げられるがそれに限定されない。

【0110】

「治療有効量」または「薬学的有効量」とは、疾患を処置するために対象または患者に投与する際に疾患についてそのような処置を実行するために十分な量を意味する。

【0111】

「処置」または「治療する」は、(1) 疾患の病理または総体症状を経験しているかまた

10

20

30

40

50

は示す対象または患者において疾患を阻害すること(例えば、病理および/または総体症状のさらなる発生を停止させること)、(2) 疾患の病理または総体症状を経験しているかまたは示す対象または患者において疾患を寛解させること(例えば、病理および/または総体症状を逆転させること)、ならびに/あるいは(3) 疾患の病理または総体症状を経験しているかまたは示す対象または患者において疾患の任意の測定可能な減少を実行することを含む。

【0112】

本明細書で使用する「水溶性」という用語は、化合物が少なくとも0.010モル/リットルの程度まで水に溶解するか、または先行文献に従って溶解性であると分類されることを意味する。

10

【0113】

本明細書で使用される他の略語は以下の通りである：DMSO、ジメチルスルホキシド；NO、一酸化窒素；iNOS、誘導型一酸化窒素合成酵素；COX-2、シクロオキシゲナーゼ2；NGF、神経成長因子；IBMX、イソブチルメチルキサンチン；FBS、ウシ胎仔血清；GPDH、グリセロール-3-リン酸脱水素酵素；RXR、レチノイドX受容体；TGF- β 、トランスフォーミング成長因子；IFN またはIFN- α 、インターフェロン；LPS、細菌内毒素リポ多糖；TNF またはTNF- α 、腫瘍壞死因子；IL-1、インターロイキン1；GAPDH、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素；MTT、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド；TCA、トリクロロ酢酸；HO-1、誘導型ヘムオキシゲナーゼ。

【0114】

20

上記定義は、参照により本明細書に組み入れられる参考文献のいずれかにおける任意の矛盾する定義に取って代わる。しかし、特定の用語が定義されているという事実を、未定義の任意の用語が不確定であることを示すものと考えるべきではない。むしろ、すべての使用される用語は、当業者が本開示の範囲を認識しつつ本開示を実践することができるよう、用語により本発明を説明するものと考えられる。

【0115】

II. 合成方法

本開示の化合物は、実施例のセクション(実施例2および3)で概略する方法を使用して作製することができる。これらの方法は、当業者が適用する有機化学の原理および技術を使用してさらに改変および最適化することができる。例えば、そのような原理および技術は、参照により本明細書に組み入れられるMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)で教示されている。

30

【0116】

III. オレアノール酸誘導体の生物活性

生物活性結果を本開示において提供する。これらには下記が含まれる：NO産生の阻害の阻害、iNOS誘導、Nrfl2標的遺伝子誘導、COX-2誘導の阻害、STAT3リン酸化の阻害、IL-6誘導性リン酸化の抑制、TNF 誘導性I β 分解の阻害、NF- κ B活性化の阻害、HO-1の誘導、TrxR1の誘導、-GCSの誘導、および/またはフェリチン重鎖の誘導。図面および図面の説明を参照されたい。NO産生の抑制およびNrfl2誘導の誘導結果はそれぞれ、以下の表1aおよび1bに示すとおりにまとめることができる。毒性試験を含むさらなる結果は、実施例の項に示す。

40

【0117】

(表1a) IFN 誘導性NO産生の抑制

化合物ID	MW	RAW264.7			
		NO IC ₅₀ (nM)	WST-1 IC ₅₀ (nM)	iNOS抑制qPCR	iNOS抑制WB
63167 (402-12)	520.70	2	180	~50%	~90%
63168 402-13	534.70	3.2	150		
63169 402-14	462.70	3.6	> 200	~50%	~90%
63170 402-15	504.70	10.8	> 200		
63171 402-16	558.70	12	90		
63172 402-17	519.70	30	> 200		
63173 402-18	533.70	31	> 200		
63175 402-19	540.80	2	200	~65%	~90%
63174 402-20	596.80	26	80		
63176 402-21	505.70	100	> 200		
63178 402-23	556.70	6.8	80		
63179 402-24	527.20	16	100		
63180 402-25	533.74	13.5	200		
63181 402-26	573.80	推定 4-8	75		
63182 402-27	566.80	推定 7-13	125		
63183 402-28	516.70	4	150	50%	~90%

10

20

30

40

化合物ID	MW	RAW264.7			
		NO IC ₅₀ (nM)	WST-1 IC ₅₀ (nM)	iNOS抑制qPCR	iNOS抑制WB
63186 402-29	546.70	推定 3-6	100		
63243 402-30	566.80	2.9	150	50%	~90%
63187 402-31	608.90	推定 2-5	100		>90%
63185 402-32	589.81	91	> 200	0%	0%
63188 402-33	575.78	27	> 200		
63184 402-34	548.80	14.5	75		
63193 402-36	554.80	1.5	> 200	~65%	>90%
63244 402-37	580.80	10	200		
63189 402-38	518.70	7.5	75		
63192 402-39	502.80	2.8	150	~60%	>90%
63245 402-41	490.72	33	> 200		
63246 402-42	514.70	~3	> 200		>90%
63247 402-43	608.80	~2	150		>90%
63148 402-44	597.80	~25	> 200		
63249 402-45	581.79		50		
63198 402-52	464.68	~30	> 200		

10

20

30

40

化合物ID	MW	RAW264.7			
		NO IC ₅₀ (nM)	WST-1 IC ₅₀ (nM)	iNOS抑制qPCR	iNOS抑制WB
63215 402-53	542.77	~15	> 200		
63208 402-67	465.67	~40	> 200		
63222	503.72	~45	> 200		
63236	532.80	~120	> 200		
63238	492.74	~120	> 200		
63254	492.74	~25	> 200		
63265	578.80	~100	> 200		
63321	506.70	~70	図面参照		
63322	560.70	~50	図面参照		
63327	521.70	~100	図面参照		
63328	522.70	~25	図面参照		

プランクの項目：調べていない。

【 0 1 1 8 】

(表1b) ヒト黒色腫細胞におけるHO-1、TrxR1および-GCSの誘導

10

20

化合物ID	MDA-MB-435細胞におけるNrf2標的遺伝子誘導						250 nM**		
	160 nM*			400 nM*					
	HO-1	TrxR1	γ -GCS	HO-1	TrxR1	γ -GCS	HO-1	NQO1	γ -GCS
402-12				61	62				
402-14	2	129	73						
402-17	4	43	27						
402-19	15	86	64	10	48				
402-28	28	71	55						
402-30	25	57	36						
402-31				32	90	90			
402-32	1	71	27						
402-36	6	86	55						
402-39	1	14	9						
402-42				25	66	77			
402-43				19	76	75			
402-52				2	71		1.4	1.8	2.8
402-53				1	36	21	1.7	1.7	3.8
402-67							1.1	1.7	3.2

10

20

30

40

化合物ID	MDA-MB-435細胞におけるNrf2標的遺伝子誘導								
	160 nM*		400 nM*		250 nM**				
	HO-1	TrxR1	γ -GCS	HO-1	TrxR1	γ -GCS	HO-1	NQO1	γ -GCS
63254							2	1.7	3

プランクの項目：調べていない。

10

20

30

40

50

* データをRTA 402で観察された誘導のパーセントで表している。

** データをDMSO対照の誘導を何倍上回るかで表している。

【0119】

IV. 炎症および/または酸化ストレスに関する疾患

炎症は、感染性生物または寄生性生物に対する抵抗性、および損傷組織の修復を与える、生物学的プロセスである。炎症は、限局性的血管拡張、発赤、腫脹および疼痛、感染部位または傷害部位に対する白血球の動員、TNF-α およびIL-1などの炎症性サイトカインの産生、ならびに過酸化水素、スーパーオキシドおよびペルオキシナイトライトなどの活性酸素種または活性窒素種の産生を一般的に特徴とする。炎症の後期では、組織リモデリング、血管新生および瘢痕形成(線維症)が、創傷治癒プロセスの一部として生じ得る。正常な状況下では、炎症反応は制御されかつ一時的であり、感染症または傷害が適切に扱われれば組織的に消散する。しかし、急性炎症は、制御機構が機能停止した場合は過度でかつ生命を脅かすものになることがある。あるいは、炎症は慢性になりかつ累積的組織損傷または全身合併症を引き起こすこともある。

10

【0120】

多くの重篤でかつ難治性のヒトの疾患は、炎症状態とは伝統的に見られていなかった、がん、アテローム性動脈硬化症および糖尿病などの疾患を含む炎症プロセスの調節不全を包含する。がんの場合、炎症プロセスは腫瘍の形成、進行、転移および治療抵抗性に関連している。脂質代謝障害と長きにわたり見られていたアテローム性動脈硬化症は、本質的に炎症状態であり、活性化マクロファージが動脈硬化巣の形成および最終的な破裂において重要な役割を果たすと現在は理解されている。炎症性シグナル伝達経路の活性化は、インスリン抵抗性の発生、および糖尿病性高血糖に関連する末梢組織損傷において役割を果たすこともわかった。スーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素およびペルオキシナイトライトなどの活性酸素種および活性窒素種の過剰産生は炎症状態の特徴である。ペルオキシナイトライト産生の調節不全のエビデンスが多種多様な疾患において報告された(Szabo et al., 2007; Schulz et al., 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007)。

20

【0121】

関節リウマチ、狼瘡、乾癐および多発性硬化症などの自己免疫疾患は、免疫系における自己対非自己の認識機構および応答機構の機能障害により生じる、患部組織における炎症プロセスの不適切かつ慢性的な活性化を包含する。アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患では、神経損傷は、ミクログリアの活性化、および高レベルの誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)などの炎症促進性タンパク質に相関している。腎不全、心不全および慢性閉塞性肺疾患などの慢性臓器不全は、線維症の発生および臓器機能の最終的な損失につながる慢性の酸化ストレスおよび炎症の存在に緊密に関連している。

30

【0122】

多くの他の障害は、炎症性腸疾患を含む、患部組織における酸化ストレスおよび炎症；炎症性皮膚疾患；放射線療法および化学療法に関する粘膜炎；ぶどう膜炎、緑内障、黄斑変性症、および各種形態の網膜症などの眼疾患；移植不全および移植拒絶反応；虚血再灌流障害；慢性疼痛；変形性関節症および骨粗鬆症を含む、骨および関節の変性状態；喘息および囊胞性線維症；発作性障害；ならびに統合失調症、うつ病、双極性障害、外傷後ストレス障害、注意欠陥障害、自閉スペクトル障害、および神経性食欲不振症などの摂食障害を含む神経精神医学的状態を包含する。炎症性シグナル伝達経路の調節不全は、筋ジストロフィーおよび各種形態の悪液質を含む筋消耗疾患の病理の主な要因であると考えられる。

40

【0123】

生命を脅かす種々の急性障害は、膵臓、腎臓、肝臓または肺を包含する急性臓器不全、心筋梗塞または急性冠血管症候群、脳卒中、敗血症性ショック、外傷、重度の火傷、およびアナフィラキシーを含む、炎症性シグナル伝達の調節不全も包含する。

【0124】

感染性疾患の多くの合併症は、炎症反応の調節不全も包含する。炎症反応は侵入する病

50

原体を死滅させることができるが、過度な炎症反応は相當に破壊的であることもあり、いくつかの場合では、患部組織における一次損傷源であることがある。さらに、過度の炎症反応は、TNF-α およびIL-1などの炎症性サイトカインの過剰産生による全身合併症につながることもある。これは、重度のインフルエンザ、重度の急性呼吸器症候群、および敗血症により生じる死亡の要因であると考えられる。

【0125】

iNOSまたはシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)のいずれかの異常なまたは過度の発現は、多くの疾患プロセスの発症に関係づけられた。例えば、NOが強力な変異原であること(Tamir and Tannebaum, 1996)、および一酸化窒素がCOX-2を活性化することもあること(Salvemini et al., 1994)は明らかである。さらに、発がん物質アゾキシメタンが誘導するラット結腸腫瘍においてiNOSが著しく増加している(Takahashi et al., 1997)。オレアノール酸の一連の合成トリテルペノイド類似体は、マウスマクロファージにおける誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)およびCOX-2のIFN-γによる誘導などの細胞炎症プロセスの強力な阻害剤であることがわかった。いずれも参考により本明細書に組み入れられるHonda et al. (2000a); Honda et al. (2000b)およびHonda et al. (2002)を参照されたい。10

【0126】

一局面では、本発明の化合物は、-インターフェロンに対する曝露により誘導されるマクロファージ由来RAW 264.7細胞において一酸化窒素の産生を阻害するそれらの能力を特徴とする。それらは、NQO1などの抗酸化タンパク質の発現を誘導しかつCOX-2および誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)などの炎症促進性タンパク質の発現を減少させるそれらの能力をさらに特徴とする。これらの特性は、がん、放射線療法または化学療法により生じる粘膜炎、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症を含む心血管疾患、虚血再灌流障害、腎不全および心不全を含む急性および慢性臓器不全、呼吸器疾患、糖尿病および糖尿病合併症、重度のアレルギー、移植拒絶反応、移植片対宿主病、神経変性疾患、眼および網膜の疾患、急性疼痛および慢性疼痛、変形性関節症および骨粗鬆症を含む変性骨疾患、炎症性腸疾患、皮膚炎および他の皮膚疾患、敗血症、火傷、発作性障害、ならびに精神神経障害を含む、酸化ストレスおよび炎症プロセスの調節不全を包含する多種多様な疾患の処置に関する特徴がある。20

【0127】

理論に拘束されるものではないが、抗酸化/抗炎症Keap1/Nrf2/ARE経路の活性化は、本オレアノール酸誘導体の抗炎症特性と抗腫瘍形成特性との両方に関係していると考えられる。30

【0128】

別の局面では、高レベルの酸化ストレスが引き起こす状態を1つまたは複数の組織において有する患者を処置するために、本発明の化合物を使用することができる。酸化ストレスは、異常に高いかまたは持続性のレベルのスーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素およびペルオキシナイトライト(一酸化窒素とスーパーオキシドとの反応により形成される)などの活性酸素種により生じる。酸化ストレスは急性炎症または慢性炎症のいずれかを伴うことがある。酸化ストレスは、ミトコンドリア機能障害、マクロファージおよび好中球などの免疫細胞の活性化、電離放射線などの外部作用物質、または細胞毒性化学療法薬(例えはドキソルビシン)に対する急性の曝露、外傷または他の急性組織傷害、虚血再灌流、循環不良または貧血、限局性または全身性の低酸素症または高酸素症、高レベルの炎症性サイトカインおよび他の炎症関連タンパク質、ならびに/あるいは高血糖または低血糖などの他の異常な生理状態により引き起こされることがある。40

【0129】

心筋梗塞、腎不全、移植不全および移植拒絶反応、脳卒中、心血管疾患および自己免疫疾患のモデルを含む、多くのそのような状態の動物モデルにおいて、Nrf2経路の標的遺伝子である誘導型ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)の発現の刺激が、著しい治療効果を有することがわかった(例えはSacerdoti et al., 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo et al., 2003; Liu et al., 2006; Ishikawa et al., 2001; Kruger et al., 2006;50

Satoh et al., 2006; Zhou et al., 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002)。この酵素は遊離ヘムを鉄、一酸化炭素(CO)およびビリベルジン(続いて強力な抗酸化分子であるビリルビンに変換される)に分解する。

【0130】

別の局面では、炎症により増悪した酸化ストレスにより生じる急性および慢性の組織損傷または臓器不全の予防または処置に本発明の化合物を使用することができる。この分類に属する疾患の例としては、心不全、肝不全、移植不全および移植拒絶反応、腎不全、膜炎、線維性肺疾患(特に囊胞性線維症およびCOPD)、糖尿病(合併症を含む)、アテローム性動脈硬化症、虚血再灌流障害、緑内障、脳卒中、自己免疫疾患、自閉症、黄斑変性症、ならびに筋ジストロフィーが挙げられる。例えば、自閉症の場合、中枢神経系における酸化ストレスの増加が疾患の発生に寄与し得ることを、研究は示唆している(Chauhan and Chauhan, 2006)。
10

【0131】

エビデンスはまた、酸化ストレスおよび炎症を、精神病、大うつ病および双極性障害などの精神障害；てんかんなどの発作性障害；偏頭痛、神経因性疼痛または耳鳴などの疼痛および感覚症候群；ならびに注意欠陥障害などの拳動症候群を含む、中枢神経系の多くの他の障害の発生および病理に結びつける。例えば、いずれも参照により本明細書に組み入れられるDickerson et al., 2007; Hanson et al., 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lenz et al., 2007; Dudhgaonkar et al., 2006; Lee et al., 2007; Morris et al., 2002; Ruster et al., 2005; McIver et al., 2005; Sarchielli et al., 2006; Kawakami et al., 2006; Ross et al., 2003を参照されたい。例えば、高レベルのTNF、インターフェロン およびIL-6を含む炎症性サイトカインは主な精神疾患に関連している(Dickerson et al., 2007)。ミクログリア活性化も主な精神疾患に結びついている。したがって、炎症性サイトカインの下方制御およびミクログリアの過度の活性化の阻害が、統合失調症、大うつ病、双極性障害、自閉スペクトル障害および他の精神神経障害の患者において有益である可能性がある。
20

【0132】

したがって、単独の酸化ストレスまたは炎症により増悪する酸化ストレスを包含する病理では、処置は、上述のまたは本明細書全体にわたって記載の化合物などの本発明の化合物の治療有効量を対照に投与する段階を含み得る。処置は、予測可能な酸化ストレス状態(例えば臓器移植、もしくはがん患者に対する放射線療法の施行)の前に予防的に施行可能であるか、または確立した酸化ストレスおよび炎症を包含する設定において治療的に施行可能である。
30

【0133】

敗血症、皮膚炎、自己免疫疾患および変形性関節症などの炎症状態の処置に、本発明の化合物を一般に適用することができる。一局面では、本発明の化合物を使用することで、例えばNrf2の誘導および/またはNF- κ Bの阻害により炎症性疼痛および/または神経因性疼痛を処置することができる。

【0134】

一局面では、シクロペンテノンプロスタグランジン(cyPG)の生物活性を模倣する強力な抗炎症特性を有する抗酸化炎症モジュレーター(AIM)として機能するように、本発明の化合物を使用することができる。一態様では、本発明の化合物を使用することで、レドックス感受性転写因子の転写活性を制御するタンパク質上の制御シティン残基(RCR)を選択的に標的化することにより炎症促進性サイトカインの産生を調節することができる。cyPGまたはAIMによるRCRの活性化は、抗酸化および細胞保護転写因子Nrf2の活性を強力に誘導し、かつ酸化促進性および炎症促進性転写因子NF- κ BおよびSTATの活性を抑制するという、消散促進プログラムを開始させることができた。これは、抗酸化および還元分子(例えばNQO1、HO-1、SOD1および/または-GCS)の産生を増加させ、かつ/あるいは酸化ストレスならびに酸化促進性および炎症促進性分子(例えばiNOS、COX-2および/またはTNF-)の産生を減少させる。
40
50

【0135】

いくつかの態様では、がん、炎症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、自閉症、筋萎縮性側索硬化症、関節リウマチ、狼瘡およびMSなどの自己免疫疾患、炎症性腸疾患、その発症が一酸化窒素またはプロスタグランジンのいずれかの過剰産生を包含すると考えられるすべての他の疾患、ならびに単独の酸化ストレスまたは炎症により増悪する酸化ストレスを包含する病理などの疾患の処置および予防に、本発明の化合物を使用することができる。

【0136】

炎症の別の局面はプロスタグランジンEなどの炎症性プロスタグランジンの産生である。これらの分子は血管拡張、血漿の血管外漏出、限局性疼痛、高温、および炎症の他の症状を促進する。酵素COX-2の誘導型がそれらの産生に関連しており、高レベルのCOX-2が炎症組織に見られる。したがって、COX-2の阻害は炎症の多くの症状を緩和することができ、いくつかの重要な抗炎症薬(例えばイブプロフェンおよびセレコキシブ)はCOX-2活性を阻害することで作用する。しかし、最近の研究は、シクロペンテノンプロスタグランジン(cyPG)のあるクラス(例えば15-デオキシプロスタグランジンJ2、別名PGJ2)が、炎症の組織的消散を刺激する上で役割を果たすことを示した(例えばRajakariar et al., 2007)。COX-2はシクロペンテノンプロスタグランジンの産生にも関連している。したがって、COX-2の阻害は、炎症の完全消散に干渉することで、潜在的に組織中の活性化免疫細胞の残留を促進しつつ慢性的な「くすぶり型の」炎症を導くことがある。この効果は、選択的COX-2阻害剤を長期間使用する患者における心血管疾患の発生率の増加の原因であることがある。

10

【0137】

一局面では、本発明の化合物を使用することで、レドックス感受性転写因子の活性を制御するタンパク質上の制御システイン残基(RCR)を選択的に活性化することにより細胞内の炎症促進性サイトカインの産生を調節することができる。cyPGによるRCRの活性化は、抗酸化および細胞保護転写因子Nrf2の活性を強力に誘導し、かつ酸化促進性および炎症促進性転写因子NF- κ BおよびSTATの活性を抑制するという、消散促進プログラムを開始させることができた。いくつかの態様では、これは、抗酸化および還元分子(NQO1、HO-1、SOD1、-GCS)の産生を増加させ、酸化ストレスならびに酸化促進性および炎症促進性分子(iNOS、COX-2、TNF- α)の産生を減少させる。いくつかの態様では、本発明の化合物は、炎症の消散を促進しつつ宿主に対する過度の組織損傷を制限することで、炎症事象を宿す細胞を非炎症状態に復帰させることができる。

20

【0138】

A. がん

さらに、本開示の化合物を使用することで、腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘導し、細胞分化を誘導し、がん細胞増殖を阻害し、炎症反応を阻害し、かつ/または化学予防能力において機能することができる。例えば、本発明は以下の特性のうち1つまたは複数を有する新規化合物を提供する：(1) アポトーシスを誘導しつつ悪性細胞と非悪性細胞との両方を分化させる能力、(2) 多くの悪性細胞または前悪性細胞の増殖の阻害剤としてのサブマイクロモルまたはナノモルレベルでの活性、(3) 炎症性酵素である誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)の新規合成を抑制する能力、(4) NF- κ B活性化を阻害する能力、および(5) ヘムオキシゲナーゼ1(HO-1)の発現を誘導する能力。

30

【0139】

iNOSおよびCOX-2のレベルは特定のがんでは上昇し、発がんに関係づけられており、COX-2阻害剤はヒトにおける原発性結腸腺腫の発生率を減少させることができた(Rostom et al., 2007; Brown and DuBois, 2005; Crowel et al., 2003)。iNOSは骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)において発現し(Angulo et al., 2000)、がん細胞におけるCOX-2活性はプロスタグランジンE₂(PGE₂)を産生せることがわかっており、プロスタグランジンE₂はMDSCにおけるアルギナーゼの発現を誘導することがわかった(Sinha et al., 2007)。アルギナーゼおよびiNOSは、L-アルギニンを基質として利用しつつL-オルニチンおよび尿素、

40

50

ならびにL-シトルリンおよびNOをそれぞれ産生する、酵素である。MDSCによる腫瘍微小環境からのアルギニンの枯渇と、NOおよびペルオキシナイトライトの産生との組み合わせは、T細胞の増殖を阻害しつつそのアポトーシスを誘導することがわかった(Bronte et al., 2003)。COX-2およびiNOSの阻害は、MDSCの蓄積を減少させ、腫瘍関連のT細胞の細胞毒性活性を修復し、腫瘍成長を遅延させることができた(Sinha et al., 2007; Mazzoni et al., 2002; Zhou et al., 2007)。

【0140】

NF- κ BおよびJAK/STATシグナル伝達経路の阻害は、がん上皮細胞の増殖を阻害しつつそのアポトーシスを阻害する戦略として関係づけられた。STAT3およびNF- κ Bの活性化は、がん細胞におけるアポトーシスの抑制、ならびに増殖、浸潤および転移の促進を生じさせることができた。これらのプロセスに関与する標的細胞の多くは、NF- κ BとSTAT3との両方により転写制御されることがわかった(Yu et al., 2007)。

【0141】

NF- κ BおよびSTAT3は、がん上皮細胞におけるそれらの直接的役割に加えて、腫瘍微小環境内に見られる他の細胞においても重要な役割を有する。動物モデルにおける実験は、がんの開始および進行に対する炎症の効果を伝播するには、がん細胞と造血細胞との両方においてNF- κ Bが必要であることを示した(Greten et al., 2004)。がん細胞および骨髄細胞におけるNF- κ Bの阻害は、得られる腫瘍の数および大きさをそれぞれ減少させる。がん細胞におけるSTAT3の活性化は、腫瘍関連の樹状細胞(DC)の成熟を生じさせるいくつかのサイトカイン(IL-6、IL-10)の産生を生じさせる。さらに、STAT3は、樹状細胞それ自体におけるこれらのサイトカインにより活性化される。がんのマウスモデルにおけるSTAT3の阻害は、DCの成熟を修復し、抗腫瘍免疫を促進し、腫瘍成長を阻害する(Kortylewski et al., 2005)。

【0142】

B. 多発性硬化症および他の神経変性状態の処置

多発性硬化症(MS)について患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。MSは中枢神経系の炎症状態であることが知られている(Williams et al., 1994; Merrill and Benvenist, 1996; Genain and Nauseef, 1997)。いくつかの調査に基づいて、炎症機構、酸化機構および/または免疫機構がアルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)およびMSの発症に関与することを示唆するエビデンスが存在する(Bagasra et al., 1995; McGeer and McGeer, 1995; Simonian and Coyle, 1996; Kaltschmidt et al., 1997)。反応性アストロサイトと活性化ミクログリアとの両方が神経変性疾患(NDD)および神経炎症性疾患(NID)の原因に関係づけられており、酵素iNOSおよびCOX-2それぞれの産物としてのNOおよびプロスタグランдинの両方を合成する細胞として、ミクログリアが特に強調された。これらの酵素の新規形成は、インターフェロン またはインターロイキン1などの炎症性サイトカインが推進することがある。したがって、NOの過剰産生は、神経系のニューロンおよびオリゴデンドロサイトを含む、多くの機関の細胞および組織における炎症カスケードおよび/または酸化ダメージにつながり、結果的なADおよびMS、場合によればPDおよびALSの症状を伴うことがある(Coyle and Puttfarcken, 1993; Beal, 1996; Merrill and Benvenist, 1996; Simonian and Coyle, 1996; Vodovotz et al., 1996)。疫学的データは、アラキドン酸エステルからのプロスタグランдинの合成を遮断するNSAIDの慢性的使用がADの発生の危険性を著しく低下させることを示している(McGeer et al., 1996; Stewart et al., 1997)。したがって、NOおよびプロスタグランдинの形成を遮断する薬剤を、NDDの予防および処置に対するアプローチに使用することができる。典型的には、そのような疾患を処置するための治療用候補の成功は、血液脳関門を突破する能力を必要とする。例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2009/0060873号を参照されたい。

【0143】

C. 神経炎症

神経炎症の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる

10

20

30

40

50

。神経炎症は、中枢神経系におけるミクログリアおよびアストロサイトの応答および作用が基本的に炎症様の性質を有し、かつこれらの応答が多種多様な神経学的障害の発症および進行の中心をなすという概念を包含する。この概念はアルツハイマー病の分野で始まり(Griffin et al., 1989; Rogers et al., 1988)、それはこの疾患のわれわれの理解に革命を起こした(Akiyama et al., 2000)。これらの概念は他の神経変性疾患(Eikelenboom et al., 2002; Ishizawa and Dickson, 2001)、虚血性/毒性疾患(Gehrmann et al., 1995; Touzani et al., 1999)、腫瘍生物学(Graeber et al., 2002)、さらには正常な脳の発達に敷衍された。

【0144】

神経炎症は、ミクログリアおよびアストロサイトの活性化ならびにサイトカイン、ケモカイン、補体タンパク質、急性期タンパク質、酸化傷害、および関連する分子プロセスの誘導を含む、広範にわたる複雑な細胞応答を組み入れる。これらの事象がニューロンの機能に有害な効果を示すことで、ニューロン傷害、さらにはグリア活性化、最終的には神経変性につながることがある。

【0145】

D. 腎不全の処置

腎不全の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願第12/352,473号を参照されたい。本開示の別の局面は、腎不全の処置および予防用の新規の方法および化合物に関する。血液からの代謝老廃物の不十分なクリアランスおよび血中の電解質の異常な濃度を生じさせる、腎不全は、世界の至る所、特に先進国において重大な医学的問題である。糖尿病および高血圧は、慢性腎疾患(CKD)としても知られる慢性腎不全の最も重要な原因のひとつであるが、それは狼瘡などの他の状態にも関連している。急性腎不全は、特定の薬物(例えばアセトアミノフェン)もしくは有毒化学物質に対する曝露、またはショックもしくは移植などの外科的手順に関連する虚血再灌流障害により生じることがあり、慢性腎不全を生じさせることがある。多くの患者では、腎不全は、患者が生存を続けるために定期的な透析または腎移植を必要とする段階に進む。これらの手順のいずれも非常に侵襲的であり、著しい副作用および生活の質の問題に関連している。副甲状腺機能亢進症および高リシン血症などの腎不全のいくつかの合併症には有効な処置薬が存在するが、腎不全の根本的な進行を停止または逆転させる利用可能な処置薬はわかっていない。したがって、損なわれた腎機能を改善可能な薬剤は、腎不全の処置における著しい進歩を意味するであろう。

【0146】

炎症はCKDの病理に著しく寄与する。酸化ストレスと腎機能障害との間にも強力な機構的結びつきが存在する。最終的に腎臓に傷害を与える炎症反応を生じさせる単球/マクロファージの動員を担うケモカインであるMCP-1の転写をNF- κ Bが制御する際に、NF- κ Bシグナル伝達経路はCKDの進行において重要な役割を果たす(Wardle, 2001)。Keap1/Nrf2/ARE経路は、ヘムオキシゲナーゼ1(HO-1)を含む抗酸化酵素をコードするいくつかの遺伝子の転写を調節する。雌マウスにおけるNrf2遺伝子の切除は狼瘡様糸球体腎炎を発生させる(Yoh et al., 2001)。さらに、いくつかの研究は、HO-1の発現が腎損傷および炎症に応答して誘導され、この酵素ならびにその産物のビリルビンおよび一酸化炭素が腎臓において保護的役割を果たすことを示した(Nath et al., 2006)。

【0147】

糸球体および周囲のボーマン嚢は腎臓の基本的機能単位を構成する。糸球体濾過率(GFR)は腎機能の標準的尺度である。GFRの測定にはクレアチニクリアランスが一般的に使用される。しかし、クレアチニクリアランスの代替尺度としては血清クレアチニンレベルが一般的に使用される。例えば、不十分な腎機能を示すために血清クレアチニンレベルの過剰が一般に許容され、腎機能の改善の指標として経時的な血清クレアチニンの減少が許容される。正常な血中クレアチニンレベルは、成人男性では1デシリットル(dL)当たり約0.6~1.2ミリグラム(mg)、成人女性では1デシリットル当たり0.5~1.1ミリグラムである。

【0148】

10

20

30

40

50

急性腎傷害(AKI)は、虚血再灌流、シスプラチンおよびラパマイシンなどの特定の薬理学的薬剤での処置、ならびに医学イメージングで使用する造影剤の静脈内注射の後に生じることがある。CKDの場合と同様に、炎症および酸化ストレスはAKIの病理に寄与する。造影剤誘導性腎症(RCN)の根本的な分子機構は十分に理解されていないが、血管収縮の持続、腎臓自己調節の障害、および造影剤の直接の毒性を含む事象の組み合わせは、いずれも腎不全に寄与する可能性が高い(Tumlin et al., 2006)。血管収縮は、腎血流量を減少させ、虚血再灌流および活性酸素種の産生を引き起こす。HO-1は、これらの条件下で強力に誘導されるものであり、腎臓を含むいくつかの異なる臓器において虚血再灌流障害を予防することが示された(Nath et al., 2006)。具体的には、HO-1の誘導はRCNのラットモデルにおいて保護的であることがわかった(Goodman et al., 2007)。再灌流毛、部分的にはNF-
Bシグナル伝達を通じて炎症反応を誘導する(Nichols, 2004)。臓器損傷を予防する治療戦略としてNF-Bの標的化が提案された(Zingarelli et al., 2003)。

【0149】

E. 心血管疾患

心血管疾患の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願第12/352,473号を参照されたい。心血管(CV)疾患は、世界中で最も重要な死亡原因の1つであり、多くの先進国では最大の死因である。CV疾患の病因は複雑であるが、原因の大部分は、決定的な臓器または組織に対する不十分なまたは完全に中断した血液供給に関係している。多くの場合、そのような状態は1つまたは複数の動脈硬化巣の破裂により生じ、これは決定的な血管において血流を遮断する血栓の形成につながる。そのような血栓症は心発作の主な原因であり、心発作では冠動脈のうち1つまたは複数が遮断され、心臓それ自体に対する血流が中断される。生じる虚血は、虚血事象中の酸素の欠乏と、血流が修復された後のフリーラジカルの過度の形成(虚血再灌流障害として知られる現象)との両方により、心臓組織に対する損傷が大きい。脳血栓中、大脳動脈または他の主な血管が血栓症により遮断される際に、同様の損傷が脳内で生じる。対照的に、出血性脳卒中は、血管の破裂および周囲の脳組織に対する出血を包含する。これは、大量の遊離ヘムおよび他の活性種の存在による出血の直近区域における酸化ストレス、ならびに損なわれた血流による脳の他の部分における虚血を作り出す。脳血管攣縮を多くの場合伴う膜下出血も、脳内で虚血再灌流障害を引き起こす。

【0150】

あるいは、アテローム性動脈硬化症が決定的な血管において非常に広範であるため、狭窄(動脈の狭小化)が発生し、決定的な臓器(心臓を含む)に対する血流が慢性的に不十分であることがあることがある。そのような慢性虚血は、うっ血性心不全に関連する心肥大を含む多くの種類の終末器官損傷につながることがある。

【0151】

心血管疾患の多くの形態につながる根本的な欠陥であるアテローム性動脈硬化症は、血管平滑筋細胞の増殖および患部に対する白血球の浸潤を包含する炎症反応を動脈の裏層(内皮)の身体的欠陥または傷害が誘発する場合に生じる。最終的に、上記細胞とコレステロール保持リポタンパク質および他の材料の沈着物との組み合わせで構成される、動脈硬化巣として知られる合併病変が形成されることがある(例えばHansson et al., 2006)。

【0152】

心血管疾患の薬学的処置としては血圧、またはコレステロールおよびリポタンパク質の循環レベルを低下させるよう意図される薬物の使用などの予防的処置、ならびに血小板および他の血液細胞の付着細胞を減少させ(それによりplaques進行の速度および血栓形成の危険性を減少させる)ように設計される処置が挙げられる。最近になって、ストレプトキナーゼおよび組織プラスミノーゲンアクチベーターなどの薬物が、血栓を溶解させかつ血流を修復するために導入され、使用されている。外科的処置としては、代替的血液供給を作り出す冠動脈バイパス術、plaques組織を圧縮しつつ動脈内腔の直径を増加させるバルーン血管形成術、および頸動脈におけるplaques組織を除去する頸動脈内膜剥離術が挙

10

20

30

40

50

げられる。そのような処置、特にバルーン血管形成術は、患部において動脈壁を支持しがつ血管を開放状に維持するよう設計されている拡張可能なメッシュ管であるステントの使用を伴うことがある。最近、患部において術後再狭窄(動脈の再狭小化)を予防するために、薬物溶出性ステントの使用が一般的になってきている。これらのデバイスは、細胞増殖を阻害する薬物(例えばパクリタキセルまたはラパマイシン)を含有する生体適合性ポリマー・マトリックスでコーティングされたワイヤステントである。このポリマーは、患部における薬物の緩徐な限局性の放出と、非標的組織の最小限の曝露とを可能にする。そのような処置が与える著しい利点にもかかわらず、心血管疾患による死亡率は依然として高く、心血管疾患の処置における満たされていない著しい要求が残存している。

【0153】

10

先に記したように、HO-1の誘導は心血管疾患の種々のモデルにおいて有益であることがわかっており、低レベルのHO-1発現はCV疾患の高リスクに臨床的に相關している。したがって、アテローム性動脈硬化症、高血圧、心筋梗塞、慢性心不全、脳卒中、くも膜下出血および再狭窄を含むがそれに限定されない種々的心血管障害の処置または予防に、本発明の化合物を使用することができる。

【0154】

F. 糖尿病

20

糖尿病の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願第12/352,473号を参照されたい。糖尿病は、グルコースの循環レベルを身体が制御することの失敗を特徴とする複合疾患である。この失敗は、各種組織におけるグルコースの産生と吸収との両方を制御するペプチドホルモンであるインスリンの欠乏により生じることがある。インスリンの欠乏は、筋肉、脂肪および他の組織がグルコースを適切に吸収する能力を損ない、高血糖(異常に高レベルの血中グルコース)につながる。最も一般的には、そのようなインスリン欠乏は、膵臓の島細胞での不十分な産生により生じる。大部分の場合では、これは、1型糖尿病または若年発症糖尿病として知られる状態である、これらの細胞の自己免疫破壊により生じるが、身体外傷または何らかの他の原因によるものもある。

【0155】

30

筋肉細胞および脂肪細胞がインスリンに対して応答性が低くなり、グルコースを適切に吸収せず、高血糖を生じさせる場合に、糖尿病が生じることもある。この現象はインスリン抵抗性として知られて、生じる状態は2型糖尿病として知られている。最も一般的な種類である2型糖尿病は、肥満および高血圧に非常に関連している。肥満は、インスリン抵抗性の発生に大きな役割を果たすと考えられる脂肪組織の炎症状態に関連している(例えば、Hotamisligil, 2006; Guilherme et al., 2008)。

【0156】

糖尿病は多くの組織の損傷に関連しており、これは主として、高血糖(および過剰なまたは不適切な回数の用量のインスリンにより生じることがある低血糖)が著しい酸化ストレス源であるためである。慢性腎不全、網膜症、末梢神経障害、末梢血管炎、および緩徐に治癒するかまたは全く治癒しない皮膚潰瘍の発生が、糖尿病の一般的な合併症の1つである。本発明の化合物は、特にHO-1発現の誘導により酸化ストレスに対して保護するそれらの能力により、多くの糖尿病合併症の処置に使用することができる。先に記したように(Cai et al., 2005)、肝臓における慢性炎症および酸化ストレスが2型糖尿病の発生の主要な寄与要因であると疑われる。さらに、チアゾリジンジオンなどのPPAR アゴニストは、インスリン抵抗性を減少可能であり、また2型糖尿病の有効な処置薬であることが知られている。

40

【0157】

糖尿病の処置の効果を以下のように評価することができる。可能であれば、処置様式の生物学的有効性と臨床的有効性との両方を評価する。例えば、この疾患は血糖増加によりそれ自体顕在化するため、処置の生物学的有効性を、例えば高血糖から正常血糖への回帰の観察により評価することができる。A1cまたはHbA1cとも呼ばれるグリコシル化ヘモグロ

50

ビンの測定は、血糖コントロールの別の一般的に使用されるパラメータである。例えば6ヶ月の期間後にb細胞の再生の指標を与える臨床エンドポイントの測定は、処置レジメンの臨床的有効性の指標を与えることができる。

【0158】

G. 関節リウマチ

RAの患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。典型的には、関節リウマチ(RA)の第1の徴候は滑膜裏層において現れ、滑膜線維芽細胞の増殖および関節縁での関節表面に対する付着を伴う(Lipsky, 1998)。続いて、マクロファージ、T細胞および他の炎症細胞が関節に補充され、そこでそれらはいくつかのメディエーターを産生する。メディエーターとしては、骨および軟骨の破壊につながる慢性続発症に寄与するサイトカインであるインターロイキン1(IL-1)、および炎症において役割を果たす腫瘍壞死因子(TNF-)が挙げられる(Dinarello, 1998; Arend and Dayer, 1995; van den Berg, 2001)。血漿中のIL-1の濃度は、健康な個人よりもRAの患者の方が著しく高く、特に血漿中IL-1レベルはRA疾患活性に相関している(Eastgate et al., 1988)。さらに、IL-1の滑液中レベルはRAの各種X線検査的および組織学的特徴に相関している(Kahle et al., 1992; Rooney et al., 1990)。

【0159】

正常な関節では、これらのおよび他の炎症促進性サイトカインの効果は、種々の抗炎症性サイトカインおよび制御因子により平衡している(Burger and Dayer, 1995)。このサイトカイン平衡の重要性は、一日を通じて周期性の発熱の増加を示す若年RA患者において例示される(Prieur et al., 1987)。発熱の各ピーク後に、IL-1の効果を遮断する因子が血清および尿に見られる。この因子が単離され、クローニングされ、IL-1遺伝子ファミリーのメンバーであるIL-1受容体アンタゴニスト(IL-1ra)として同定された(Hannum et al., 1990)。IL-1raは、その名称が示すように、I型IL-1受容体に対する結合をめぐってIL-1と競合し、結果としてIL-1の効果を遮断する、天然受容体アンタゴニストである(Arend et al., 1998)。IL-1を有効に遮断するには10~100倍過剰のIL-1raが必要になることがあるが、RAの患者から単離される滑膜細胞は、IL-1の効果に対抗するために十分なIL-1raを產生しないようである(Firestein et al., 1994; Fujikawa et al., 1995)。

【0160】

H. 乾癬性関節炎

乾癬性関節炎の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。乾癬は、1.5~3%の有病率を有する炎症性および増殖性の皮膚状態である。約20%の乾癬の患者が、いくつかのパターンを有する関節炎の特徴的形態を発生させる(Gladman, 1992; Jones et al., 1994; Gladman et al., 1995)。一部の個人は関節の症状を最初に呈するが、大多数は皮膚乾癬を最初に呈する。約3分の1の患者は彼らの皮膚および関節疾患の同時の増悪を示し(Gladman et al., 1987)、爪と遠位指節間関節疾患との間には組織分布的関係が存在する(Jones et al., 1994; Wright, 1956)。皮膚、爪および関節疾患を結びつける炎症プロセスは依然として説明困難であるが、免疫媒介性の病理が関係づけられる。

【0161】

乾癬性関節炎(PsA)は、関節炎と乾癬との連関を特徴とする慢性炎症性関節症であり、1964年に関節リウマチ(RA)とは別個の臨床的実体として認識された(Blumberg et al., 1964)。後続の研究は、PsAが、いくつかの遺伝的、病原的および臨床的特徴を強直性脊椎炎、反応性関節炎および腸炎性関節炎を含む疾患の一群である他の脊椎関節症(SpA)と共有していることを明らかにした(Wright, 1979)。最近、PsAがSpA群に属するという概念は、RAではなくPsAにおいて広範な腱付着部炎を示すイメージング研究からさらなる裏付けを獲得した(McGonagle et al., 1999; McGonagle et al., 1998)。より具体的には、腱付着部炎は、炎症腱付着部が末梢関節に近い場合に、SpAにおいて生じる最も早期の事象の1つであって、脊椎における骨リモデリングおよび関節強直ならびに関節滑膜炎につながる事象であると仮定された。しかし、変動する重症度を伴う相當に不均一なパターンの関節合

併症をPsAが呈することがあるため、腱付着部炎とPsAの臨床症状との結びつきは大部分が依然として不明である(Marsal et al., 1999; Salvarani et al., 1998)。したがって、そのうちのわずか(例えば、軸疾患に強力に関連しているHLA-B27分子の発現)しか同定されていないPsAの種々の特徴を説明するには、他の要因を仮定しなければならない。結果として、疾患症状を具体的な発症機序に位置づけることは依然として困難であり、このことは、この状態の処置が依然として大部分が経験によるこ¹⁰とを意味している。

【0162】

家系調査はPsAの発生に対する遺伝的寄与を示唆した(Moll and Wright, 1973)。強直性脊椎炎および関節リウマチなどの、関節炎の他の慢性炎症形態は、複雑な遺伝的基礎を有すると考えられる。しかし、PsAの遺伝的成分はいくつかの理由で評価が困難であった。PsAの発生に重要な遺伝要因を隠蔽し得る、単独の乾癬の遺伝的素因の強力なエビデンスが存在する。大方はPsAを別個の疾患実体として受容するであろうが、時々関節リウマチおよび強直性脊椎炎との表現型の重複が存在する。また、PsAはそれ自体均一な状態ではなく、各種の亜群が提案されている。

【0163】

TNF- α の量の増加は乾癬性皮膚(Ettehadi et al., 1994)と滑液(Partsch et al., 1997)との両方において報告された。最近の治験は、PsA (Mease et al., 2000)と強直性脊椎炎(Brandt et al., 2000)との両方における抗TNF処置の肯定的利点を示した。

【0164】

I. 反応性関節炎

反応性関節炎の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。反応性関節炎(ReA)では、関節損傷の機序は不明であるが、サイトカインが重要な役割を果たす可能性が高い。より一般的なTh1プロファイルである高レベルのインターフェロン- β (IFN- β)および低レベルのインターロイキン4(IL-4)が報告された(Lahesmaa et al., 1992; Schlaak et al., 1992; Simon et al., 1993; Schlaak et al., 1996; Kotsake et al., 1999; Ribbens et al., 2000)が、いくつかの研究は、関節リウマチ(RA)患者と比較した反応性関節炎患者の滑膜(Simon et al., 1994; Yin et al., 1999)および滑液(SF) (Yin et al., 1999; Yin et al., 1997)におけるIL-4およびIL-10の相対的優勢ならびにIFN- β および腫瘍壊死因子- α (TNF- α)の相対的欠乏を示した。RA患者よりも反応性関節炎の方がTNF- α 分泌レベルが低いことも、末梢血単核細胞(PBMC)のエクスピボ刺激後に報告された(Braun et al., 1999)。

【0165】

反応性関節炎関連の細菌のクリアランスが適切なレベルのIFN- β およびTNF- α の産生を必要とする一方、IL-10はこれらの応答を抑制することで作用するということが主張された(Autenrieth et al., 1994; Sieper and Braun, 1995)。IL-10は、活性化マクロファージによるIL-12およびTNF- α の合成(de Waal et al., 1991; Hart et al., 1995; Chomarat et al., 1995)ならびにT細胞によるIFN- β の合成(Macatonia et al., 1993)を阻害する制御性サイトカインである。

【0166】

J. 腸炎性関節炎

腸炎性関節炎の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。典型的には、腸炎性関節炎(EA)はクローム病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患(IBD)との組み合わせで生じる。それは脊椎および仙腸関節を冒すこともある。腸炎性関節炎は、通常は膝または足首などの下肢の末梢関節を包含する。それはわずかなまたは限られた数の関節のみを一般的に包含するものであり、腸の状態に密接に従うことがある。これは潰瘍性大腸炎の患者の約11%およびクローム病の患者の21%で生じる。一般に、滑膜炎は自己限定性および非変形性である。

【0167】

腸疾患の関節症は、GI病理に対する結びつきを共有するリウマチ状態の集合を含む。これらの状態としては、細菌(例えば赤痢菌(Shigella)、サルモネラ菌(Salmonella)、カン

10

20

30

40

50

ピロバクター(*Campylobacter*)、エルシニア(*Yersinia*)種、クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)、寄生虫(例えば糞線虫(*Strongyloides stercoralis*)、無鉤条虫(*Taenia saginata*)、ランブル鞭毛虫(*Giardia lamblia*)、回虫(*Ascaris lumbricoides*)、クリプトスパリジウム(*Cryptosporidium*)種)、および炎症性腸疾患(IBD)に関連する脊椎関節症による反応性(すなわち感染症関連)関節炎が挙げられる。他の状態および障害としては腸バイパス術(空回腸の)、関節炎、セリック病、ウィップル病およびコラーゲン形成大腸炎が挙げられる。

【0168】

K. 若年性関節リウマチ

JRAの患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。子 10
どもの関節炎の最も一般的な形態に関する用語である若年性関節リウマチ(JRA)は、滑膜の慢性炎症および肥大を特徴とする疾病的ファミリーに適用される。この用語は、欧洲では若年性慢性関節炎および/または若年性特発性関節炎と呼ばれる疾病的ファミリーと重複しているが完全に同義というわけではない。

【0169】

先天免疫系および適応免疫系はいずれも、複数の細胞種類、様々な細胞表面および分泌性タンパク質、ならびに正のおよび負のフィードバックの相互接続ネットワークを使用する(Lo et al., 1999)。さらに、思考においては分離可能であるが、免疫系の先天側および適応側は機能的に交差しており(Fearon and Locksley, 1996)、これらの交差点で生じる病理事象は慢性関節炎の成人形態および幼児期形態の発症についてのわれわれの理解に 20
非常に関連性がある可能性が高い(Warrington, et al., 2001)。

【0170】

多関節JRAは、手の小関節を含む複数の関節(4ヶ所以上)における炎症および滑膜増殖を特徴とする別個の臨床的サブタイプである(Jarvis, 2002)。JRAのこのサブタイプは、その複数関節合併症と急速に経時に進行するその能力との両方が理由で、重度であり得る。臨床的には別個であるが、多関節JRAは均一ではなく、患者は疾患症状、発症年齢、予後、および治療応答が異なる。これらの差異は、この疾患において生じ得る免疫および炎症発作の性質の変動のスペクトルを反映している可能性が非常に高い(Jarvis, 1998)。

【0171】

L. 早期炎症性関節炎

早期炎症性関節炎の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。異なる炎症性関節症の臨床症状は、疾患過程の早期では同様である。結果として、びらん性関節損傷につながる重度でかつ持続性の滑膜炎を発生させる危険性がある患者を、関節炎がより自己限定向である患者と区別することは、多くの場合困難である。治療を適切に標的化して、びらん性の疾患の患者を攻撃的に処置しあつより自己限定向の疾患の患者において不必要的毒性を回避するには、そのような区別は重要である。関節リウマチ(RA)などのびらん性関節症を診断するための現行の臨床基準は、早期の疾患には比較的有効ではなく、関節数および急性期応答などの疾患活性の伝統的マーカーは、予後不良を有する可能性が高い患者を十分には同定しない(Harrison et al., 1998)。滑膜において生じる病理事象を反映するパラメータが、重要な予後値を有する可能性が最も高い。 40

【0172】

早期炎症性関節炎における予後不良の予測物質を同定する最近の努力は、早期炎症性関節炎コホートにおけるびらん性および持続性の疾患に関連するRA特異的自己抗体、特にシトルリン化ペプチドに対する抗体の存在を同定した。これに基づき、環状シトルリン化ペプチド(CCP)が、患者血清中の抗CCP抗体の同定を支援するために開発された。このアプローチを使用して、抗CCP抗体の存在は、RAに特異的かつ感受性であることがわかっており、RAを他の関節症と区別することができ、これらの予後が臨床的に顕在化する前に持続性でびらん性の滑膜炎を潜在的に予測することができる。重要なことに、抗CCP抗体は臨床的症状の数年前に血清中で多くの場合検出可能であり、これはそれらが無症状性の免疫事象を反映し得ることを示唆している(Nielen et al., 2004; Rantapaa-Dahlqvist et al., 50

2003)。

【0173】

M. 強直性脊椎炎

強直性脊椎炎の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。ASは、脊椎関節症のより広範な疾患分類内のサブセットとなる疾患である。各種サブセットの脊椎関節症に罹患する患者は、細菌感染症から遺伝にわたる、多くの場合非常に困難な疾患病因を有する。しかし、すべての亜群では、疾患プロセスの最終結果は軸関節炎である。各種患者集団に見られる早期の臨床的差異にもかかわらず、10～20年の疾患過程後にはそれらの多くは最終的にほぼ同一になる。最近の研究は、疾患の発症から強直性脊椎炎の臨床診断までの平均時間が7.5年であることを示唆している(Khan, 1998)。これら同一の研究は、脊椎関節症が関節リウマチのそれに近い有病率を有し得ることを示唆している(Feldtkeller et al., 2003; Doran et al., 2003)。

10

【0174】

ASは、骨外性の症状を有するかまたは有さない中軸骨格の慢性全身性炎症性リウマチ性障害である。仙腸関節および脊椎が主として罹患するが、尻および肩関節、ならびにそれほど一般的ではないが末梢関節、または眼、脈管構造、神経系および胃腸管系など、一部の関節外構造も関与することがある。その病因は未だ完全には理解されていない(Wordsworth, 1995; Calin and Taurog, 1998)。それは主要組織適合性クラスI (MHC I) HLA-B27 対立遺伝子に強力に関連している(Calin and Taurog, 1998)。ASは個人がその人生の全盛期に罹患するものであり、腱、靭帯、関節および骨の慢性痛および不可逆的損傷を引き起こすその潜在能力が理由で恐れられている(Brewerton et al., 1973a; Brewerton et al., 1973b; Schlosstein et al., 1973)。ASは単独で生じ得るか、または反応性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、腱付着部炎、潰瘍性大腸炎、過敏性腸疾患またはクローン病などの別の形態の脊椎関節症との関連で生じ得るものであって、この症例ではそれは続発性ASと分類される。

20

【0175】

典型的には、患部としては脊椎の椎体円板関節、椎間関節、肋椎関節および肋横突関節、ならびに脊椎傍靭帯構造が挙げられる。骨に対する筋腱および靭帯の付着の部位である腱付着部の炎症も、この疾患において顕著である(Calin and Taurog, 1998)。腱付着部炎部位は血漿細胞、リンパ球および多形核細胞により浸潤することが知られている。多くの場合、炎症プロセスにより漸進的な線維性および骨性強直が生じる(Ball, 1971; Khan, 1990)。

30

【0176】

症状は多くの場合、より一般的な腰痛に起因するため、診断の遅延は一般的である。腰椎の可動性の劇的損失はASの初期徴候である。他の一般的な症状としては、下部脊椎が骨盤に接合される場所から通常は出発する下背部、または尻の慢性痛およびこわばりが挙げられる。大部分の症状は腰椎および仙腸関節の区域で始まるが、首および上背部にも関与することがある。関節炎は肩、尻および足で生じることもある。一部の患者は眼の炎症を有し、最も重度の症例は心臓弁合併症について観察されるはずである。

40

【0177】

最も高頻度の症状は背部痛であるが、疾患は非典型的には特に子どもおよび女性の末梢関節において、稀には急性虹彩炎(前部ぶどう膜炎)と共に始まることがある。さらなる早期の症状および徴候は、広汎性肋椎合併症による胸部伸長の減少、微熱、疲労、食欲不振、体重減少、および貧血である。多くの場合夜に起こり、変動する強度を有する、再発性背部痛は、活動により典型的に軽減される朝のこわばりと同様に、最終的な愁訴である。屈曲したまたは曲がった姿勢は背部痛および傍脊柱筋痙攣を緩和するため、ある程度の円背は未処置患者では一般的である。

【0178】

患者の1/3で全身症状が生じる。稀に、再発性で通常は自己限定位の急性虹彩炎(前部ぶどう膜炎)は、遅延性であり、視界を損なうのに十分な重症度である。時々、神経学的徵

50

候が、圧迫神経根炎または坐骨神経痛、椎体骨折または亜脱臼、ならびに馬尾症候群(不能、夜間尿失禁、膀胱および直腸の感覚の減少、ならびにアキレス腱反射の不在からなる)により生じことがある。心血管症状としては大動脈弁閉鎖不全、アンギナ、心膜炎およびECG伝導異常を挙げることができる。稀に肺で発見されるのが、TBと取り違えられることがありかつアスペルギルス(*Aspergillus*)による感染症を併発することがある、場合によっては空洞化を伴う上葉線維症である。

【0179】

ASは、ほぼまたは完全に不活性の炎症の期間と交互に現れる、活性脊椎炎の軽度または中程度の紅斑を特徴とする。大部分の患者での適当な処置により、能力障害の最小化または不在、および背部硬直にもかかわらず完全な生産的人生が得られる。時々、過程は重度および進行性であり、普通に生活できなくする明白な奇形を生じさせる。予後は、難治性虹彩炎の患者および続発性アミロイドーシスの稀な患者では思わしくない。

10

【0180】

N. 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。潰瘍性大腸炎は、大腸の裏層において炎症、および潰瘍と呼ばれるただれを引き起こす疾患である。通常、炎症は直腸および結腸下部において生じるが、結腸全体を冒すことがある。稀に、潰瘍性大腸炎は、末端回腸と呼ばれる端部を除く小腸を冒す。潰瘍性大腸炎は大腸炎または直腸炎と呼ばれることもある。炎症は結腸を多くの場合空にして、下痢を引き起こす。結腸の裏層をなす細胞を炎症が死滅させた場所で潰瘍が形成され、潰瘍は出血して膿汁を產生する。

20

【0181】

潰瘍性大腸炎は、小腸および結腸で炎症を引き起こす疾患の総称である炎症性腸疾患(IBM)である。潰瘍性大腸炎は、その症状が他の腸障害および別の種類のIBDであるクローニング病と同様であるため、診断が困難なことがある。クローニング病は、腸壁内のさらに深部で炎症を引き起こすため、潰瘍性大腸炎と異なる。また、クローニング病は小腸で通常は生じるが、口、食道、胃、十二指腸、大腸、虫垂および肛門で生じることもある。

【0182】

潰瘍性大腸炎はあらゆる年齢の人々において生じ得るが、最も多くの場合15歳～30歳に、それよりは低頻度で50～70歳に始まる。時々、子どもおよび青年がこの疾患を発生させる。潰瘍性大腸炎は男性および女性が等しく罹患し、一部の家族ではうつるようである。何が潰瘍性大腸炎を引き起こすかについての理論は多く存在するが、いずれも証明されていない。最も一般的な理論は、身体の免疫系が、進行中の反応を腸壁内で引き起こすことでウイルスまたは細菌に反応するというものである。潰瘍性大腸炎の人々は免疫系の異常を有しているが、これらの異常がこの疾患の原因または結果であるか否かは医師にはわからない。潰瘍性大腸炎は、感情的苦悩または特定の食物もしくは食料品に対する感受性により引き起こされることはないが、これらの要因は一部の人々において症状を誘発することがある。

30

【0183】

潰瘍性大腸炎の最も一般的な症状は腹痛および血性下痢である。患者は疲労、体重減少、食欲不振、直腸出血、ならびに体液および栄養分の損失を経験することもある。患者の約半分が軽度の症状を有する。他の患者は頻繁な発熱、血性下痢、恶心および重度の腹部疝痛に罹患する。潰瘍性大腸炎は関節炎、眼の炎症、肝疾患(肝炎、肝硬変および原発性硬化性胆管炎)、骨粗鬆症、皮疹ならびに貧血などの問題を引き起こすこともある。なぜ結腸の外で問題が生じるかは誰も確実にはわからない。科学者は、免疫系が身体の他の部分において炎症を誘発する際に、これらの合併症が生じ得ると考える。これらの問題の一部は、この大腸炎を処置する際に消失する。

40

【0184】

潰瘍性大腸炎を診断するために、徹底的な身体検査および一連の検査が必要になることがある。結腸または直腸において出血を示す可能性がある貧血を点検するために、血液検

50

査を行うことができる。身体内のどこかでの炎症の徴候である高白血球数を、血液検査は明らかにすることもできる。糞便試料を検査することで、医師は結腸または直腸における出血または感染症を検出することができる。医師は大腸内視鏡検査またはS状結腸鏡検査を行うことができる。いずれの検査でも、医師は、コンピュータおよびTVモニタに接続される長い柔軟な点灯した管である内視鏡を肛門に挿入して結腸および直腸の内部を見る。医師は結腸壁上の任意の炎症、出血または潰瘍を見ることができる。検査中に、医師は、結腸の裏層から組織の資料を採取して顕微鏡で見ることを含む、組織診を行うことができる。結腸のバリウム浣腸X線が必要になることもある。この手順は、チョークのような白色の溶液であるバリウムで結腸を満たすことを含む。バリウムはX線フィルム上で白色を示し、結腸に存在する可能性がある任意の潰瘍または他の異常を含む結腸の明確な図を医師に与える。

10

【0185】

潰瘍性大腸炎の処置はこの疾患の重篤度に依存する。大部分の人々は薬物療法で処置する。重症の場合では、患者は患部結腸を除去する手術を必要とすることがある。手術が潰瘍性大腸炎の唯一の治療法である。特定の食物がその症状を誘発する一部の人々は、高度に調味された食物、生果物および生野菜、または乳糖(ラクトース)のような、腸を不調にさせる食物を回避することで、症状を調節することができる。各人は潰瘍性大腸炎を異なって経験し得るため、各個人について処置を調整する。感情的および心理的支援が重要である。一部の人々は、数ヶ月、さらには数年続く、症状が消失する期間である寛解を有する。しかし、大部分の患者の症状は最終的に元に戻る。この疾患のこの変化するパターンは、いつ処置が功を奏したかを言うことが常にできるわけではないことを意味する。一部の潰瘍性大腸炎の患者は、状態をモニタリングするための医師の定期訪問を伴う医療をしばらく必要とすることがある。

20

【0186】

0. クローン病

クローン病の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。免疫抑制が試みられた別の障害がクローン病である。クローン病の症状としては腸炎ならびに腸狭窄および瘻孔の発生が挙げられ、多くの場合、神経障害がこれらの症状に伴って起こる。5-アミノサリチレート(例えばメサラミン)または副腎皮質ステロイドなどの抗炎症薬が典型的に処方されるが、常に有効というわけではない(Botoman et al., 1998で考察)。シクロスボリンでの免疫抑制は、副腎皮質ステロイドに抵抗性があるかまたは不耐性である患者に時々有益である(Brynskov et al., 1989)。

30

【0187】

クローン病に対する診断および処置手段を開発する努力は、サイトカインの中心的役割に焦点を当てた(Schreiber, 1998; van Hogezand and Verspaget, 1998)。サイトカインは、細胞対細胞の相互作用、細胞間情報伝達、または他の細胞の拳動に特異的な効果を有する、小さい分泌性タンパク質または因子(5~20kD)である。サイトカインはリンパ球、特にT_H1およびT_H2リンパ球、单球、腸マクロファージ、顆粒球、上皮細胞および線維芽細胞が産生する(Rogler and Andus, 1998; Galley and Webster, 1996で考察)。一部のサイトカインは炎症促進性であり(例えばTNF- α 、IL-1(β および α)、IL-6、IL-8、IL-12または白血病阻害因子[LIF])、他のサイトカインは抗炎症性である(例えばIL-1受容体アンタゴニスト、IL-4、IL-10、IL-11およびTGF- β)。しかし、特定の炎症条件下でのそれらの効果には重複および機能的重複性が存在することがある。

40

【0188】

クローン病の活性症例では、高濃度のTNF- α およびIL-6が血液循環に分泌され、TNF- α 、IL-1、IL-6およびIL-8が粘膜細胞により局部的に過剰に産生される(id.; Funakoshi et al., 1998)。これらのサイトカインは、骨発生、造血発生、ならびに肝臓、甲状腺および精神神経の機能を含む生理学的系に対する広範な効果を有することがある。また、炎症促進性IL-1 β に有利なIL-1 β /IL-1ra比の不均衡が、クローン病の患者において観察された(Rogler and Andus, 1998; Saiki et al., 1998; Dionne et al., 1998; 但しKuboyama

50

, 1998を参照)。1つの研究は、糞便試料中のサイトカインプロファイルがクローン病の有用な診断手段となる可能性があることを示唆している(Saiki et al., 1998)。

【0189】

クローン病について提案された処置としては、各種サイトカインアンタゴニスト(例えばIL-1ra)、阻害剤(例えばIL-1変換酵素の阻害剤、および抗酸化剤)ならびに抗サイトカイン抗体(Rogler and Andus, 1998; van Hogezand and Verspaget, 1998; Reimund et al., 1998; Lugering et al., 1998; McAlindon et al., 1998)の使用が挙げられる。特に、TNF- α に対するモノクローナル抗体が試みられ、クローン病の処置にある程度成功した(Targan et al., 1997; Stack et al., 1997; van Dullemen et al., 1995)。これらの化合物は本開示の化合物との併用療法で使用可能である。

10

【0190】

クローン病の処置の別のアプローチは、炎症反応を誘発中の場合がある細菌群集を少なくとも部分的に根絶しあわせそれを非病原性の群集で置き換えることに焦点を当てた。例えば、米国特許第5,599,795号では、ヒト患者でのクローン病の予防および処置のための方法が開示されている。彼らの方法は、腸管を少なくとも1つの抗生物質および少なくとも1つの抗真菌薬で滅菌することで既存の細菌叢を死滅させること、ならびに正常なヒトから採取した、十分に特徴づけられた、異なる選択された細菌でそれらを置き換えることによって行われた。Borodyは、洗浄による既存の腸ミクロフローラの少なくとも部分的な除去、ならびに疾患スクリーニングしたヒト供与体からの糞便接種、またはバクテロイデス(Bacteroides)および大腸菌(Escherichia coli)を含む組成物により導入される新たな細菌群集での置き換えにより、クローン病を処置する方法を教示した(米国特許第5,443,826号)。

20

【0191】

P. 全身性エリテマトーデス

SLEの患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の原因もまた、分かっていない。全身性エリテマトーデス(SLE)は、組織傷害につながる自己抗体および免疫複合体の組織中での沈着を特徴とする自己免疫リウマチ性疾患である(Kotzin, 1996)。MSおよび1型真性糖尿病などの自己免疫疾患とは対照的に、SLEは潜在的には複数の臓器系に直接関与し、その臨床症状は多様でかつ変動し得る(Kotzin and O'Dell, 1995により考察)。例えば、一部の患者は、皮疹および関節痛を主として示し、自然寛解を示し、ほとんど薬物療法を必要としないことがある。スペクトルの別の末端には、高用量のステロイドおよびシクロホスファミドなどの細胞毒性薬での治療を必要とする重度でかつ進行性の腎臓合併症を示す患者が存在する(Kotzin, 1996)。

30

【0192】

SLE、および利用可能な一次診断検査の血清学的特徴は、二本鎖DNA(dsDNA)、一本鎖DNA(ss-DNA)およびクロマチンなどの細胞核の構成物に対するIgG抗体の高血清中レベルである。これらの自己抗体のうち、IgG抗dsDNA抗体がループス系球体腎炎(G N)の発生に大きな役割を果たす(Hahn and Tsao, 1993; Ohnishi et al., 1994)。糸球体腎炎は、腎臓の血液精製糸球体の毛細血管壁が糸球体基底膜の上皮側の癒着により肥厚する、重大な状態である。この疾患は多くの場合慢性および進行性であり、最終的な腎不全につながることがある。

40

【0193】

Q. 過敏性腸症候群

過敏性腸症候群(IBS)の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。IBSは、腹痛および腸習性の変化を特徴とする機能障害である。この症候群は青年期に始まることがある、著しい能力障害に関連することがある。この症候群は均一な障害ではない。むしろ、IBSのサブタイプが、主な症状である下痢、便秘または疼痛に基づいて記述されている。発熱、体重減少および胃腸出血などの「警告」症状の非存在下で、限定的な精密検査が必要になる。IBSの診断を行った時点で、統合処置アプローチが症状の重症度を有效地に減少させることができる。IBSは一般的な障害であるが、その有

50

病率は変動している。一般に、IBSは米国の成人の約15%が罹患しており、女性では男性に比べて約3倍多く生じている(Jailwala et al., 2000)。

【0194】

IBSは、毎年の医師に対する240万～350万件の訪問の原因となっている。それは胃腸科医が目にする最も一般的な状態であるだけではなく、家庭医が目にする最も一般的な胃腸状態の1つでもある(Everhart et al., 1991; Sandler, 1990)。

【0195】

IBSは費用のかかる障害もある。腸症候群を有さない個人に比べて、IBSを有する個人は、仕事日が3倍失われ、病気で働けないと報告される可能性が高い(Drossman et al., 1993; Drossman et al., 1997)。さらに、IBSを有する個人は、腸症候群を有さない個人よりも数百ドル多くの医療費を負担する(Talley et al., 1995)。

10

【0196】

どの具体的な異常も、IBSの患者が経験している腹痛および腸習性の変化の増悪および寛解の原因ではない。IBS理論の進展は、脳腸軸の複数のレベルでの調節不全を示唆している。運動不全、内臓過敏症、中枢神経系(CNS)の異常調節、および感染症がすべて関係づけられた。さらに、心理社会的要因が改変上の重要な役割を果たす。異常な腸運動がIBSの発症の要因であると長きにわたり考えられてきた。食事後的小腸の通過時間は、便秘優勢または疼痛優勢サブタイプを有する患者よりも下痢優勢IBSの患者の方が短いことがわかった(Cann et al., 1983)。

【0197】

20

絶食中の小腸の研究では、別々のクラスター化した収縮と持続性の伝播した収縮との両方の存在がIBSの患者において報告された(Kellow and Phillips, 1987)。彼らはまた、健康な個人よりも頻繁に、不規則な収縮を伴う疼痛を経験する(Kellow and Phillips, 1987; Horwitz and Fisher, 2001)。

【0198】

これらの運動所見はIBSの患者の症状複合体全体を説明するものではなく、実際、これらの患者の大部分は実証可能な異常を有していない(Rothstein, 2000)。IBSの患者は内臓痛に対する感受性の増加を有する。直腸S状結腸のバルーン膨張を含む研究は、IBSの患者が、対照対象よりもはるかに小さい圧力および体積で疼痛および腹部膨満を経験することを示した(Whitehead et al., 1990)。これらの患者は身体刺激の正常な知覚を維持する。

30

【0199】

この現象を説明するために複数の理論が提案された。例えば、内臓中の受容体は、膨張または腔内内容物に応答する感受性の増加を有することがある。脊髄の後角内のニューロンは興奮性の増加を有することがある。さらに、感覚のCNS処理の改変が含まれることがある(Drossman et al., 1997)。最近、機能的磁気共鳴イメージング研究は、IBSの患者が、有痛性の直腸刺激に応答した、重要な疼痛中心である前帯状皮質の、対照対象に比べて増加した活性化を有することを示した(Mertz et al., 2000)。

【0200】

40

興味深いことに、エビデンスは感染性腸炎と引き続くIBSの発生との間の関係を示唆している。炎症性サイトカインが役割を果たすことがある。確認された細菌性胃腸炎の履歴を有する患者の調査(Neal et al., 1997)では、25%が持続性の腸習性の変化を報告した。症状の持続は急性感染時の心理的ストレスによることがある(Gwee et al., 1999)。

【0201】

最近のデータは、小腸の細菌過剰繁殖がIBSの症状に役割を有することがあることを示唆している。1つの研究(Pimentel et al., 2000)では、水素呼気検査に付託された202名のIBS患者のうち157名(78%)が、細菌過剰繁殖について正の検査所見を有した。経過観察検査を行った47名の患者のうち25名(53%)が、抗生物質処置による症状(すなわち腹痛および下痢)を報告した。

【0202】

50

IBSはさまざまな症状を呈し得る。しかし、腹痛および腸習性の変化は依然として主な特徴である。腹部不快感は、多くの場合痙攣性であると記述され、左下腹部に位置しているが、重症度および位置は大きく異なることがある。患者は下痢、便秘、または下痢および便秘の交互のエピソードを報告することがある。下痢症状は少量の緩い糞便として典型的に記述され、糞便は粘液放出を時々伴う。患者は腹部膨満、切迫した便意、残便感、および腹部膨張を報告することもある。胃食道逆流症、消化不良または恶心などの上部胃腸の症状が存在することもある(Lynn and Friedman, 1993)。

【0203】

症状の持続性はさらなる検査のための指標とはならず、それはIBSの特徴であり、それ自身がこの症候群の予想される症状である。その症状が悪化または変化中の患者において、より広範な診断評価が指示される。さらなる検査のための指標としては、警告症状の存在、50歳以後の症状の発症、および結腸がんの家族歴も挙げられる。検査としては大腸内視鏡検査、腹部および骨盤のコンピュータ断層撮影、ならびに小腸または大腸のバリウム試験を挙げることができる。10

【0204】

R. シェーグレン症候群

SSの患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。原発性シェーグレン症候群(SS)は、主として中年女性が罹患する(女性対男性比9:1)慢性で緩徐進行性の全身性自己免疫疾患であるが、幼児期を含む全年齢で見ることができる(Jonsson et al., 2002)。それは、CD4+、CD8+リンパ球およびB細胞を含む単核細胞により浸潤する外分泌腺の、リンパ球性の浸潤および破壊を特徴とする(Jonsson et al., 2002)。さらに、腺外(全身)症状が患者の3分の1に見られる(Jonsson et al., 2001)。20

【0205】

腺のリンパ球浸潤は進行性の特徴(Jonsson et al., 1993)であり、これは広範囲である場合、臓器の大部分を置き換えることがある。興味深いことに、一部の患者の腺浸潤物は、唾液腺の異所性リンパ系微細構造(異所性胚中心として表す)に非常に似ている(Salomonsson et al., 2002; Xanthou et al., 2001)。SSでは、異所性GCを、増殖細胞と濾胞性樹状細胞および活性化内皮細胞のネットワークとのT細胞およびB細胞凝集体として定義する。標的組織中に形成されるこれらのGC様構造は、自己抗体(抗Ro/SSAおよび抗La/SSB)の產生を伴う機能的特性も示す(Salomonsson and Jonsson, 2003)。30

【0206】

RAなどの他の全身性自己免疫疾患では、異所性GCに決定的な因子が同定された。GCを有するリウマチ性滑膜組織は、ケモカインCXCL13、CCL21およびリンホトキシン(LT)-₁(濾胞中心および外套帯B細胞上で検出)を産生することがわかった。これらの分析物の多変量回帰分析は、CXCL13およびLT-₁を、リウマチ性滑膜炎でのGCを予測する孤立性サイトカインとして同定した(Weyand and Goronzy, 2003)。最近、唾液腺中のCXCL13およびCXCR5が、B細胞およびT細胞を補充することで炎症プロセスにおいて必須の役割を果たし、したがってSSにおけるリンパ系新生および異所性GC形成に寄与することがわかった(Salomonsson et al., 2002)。

【0207】

S. 乾癬

乾癬の患者を処置するために、本発明の化合物および方法を使用することができる。乾癬は、米国の人口の2~2.6パーセント、すなわち580万~750万人が罹患する、薄片および炎症の慢性皮膚疾患である。この疾患は全年齢群で生じるが、主として成人が罹患する。それは男性と女性でほぼ等しく現れる。皮膚細胞が皮膚の表面の下のそれらの起源から急速に上昇し、それらが成熟する可能性ができる前に表面上に重層する場合に、乾癬が生じる。通常、この移動(代謝回転とも呼ぶ)は約1ヶ月を要するが、乾癬ではそれがわずか数日以内に生じることがある。乾癬は、その典型的な形態では、銀色の薄片で覆われた厚い赤色の(炎症の)皮膚の斑点を生じさせる。時々プラークと呼ばれるこれらの斑点は、通常かゆいかまたはひりひりする。最も多くの場合、それらは肘、膝、脚の他の部分、頭皮、4050

下背部、顔、手掌、および足底の上で生じるが、身体上のどの部分の皮膚上でも生じ得る。この疾患は手指の爪、足指の爪、ならびに生殖器および口内の軟部組織を冒すこともある。患部関節の周囲の皮膚がひび割れることは通常ないが、乾癬を有する約100万人の人々は、関節炎の症状を生成する関節炎症を経験する。この状態を乾癬性関節炎と呼ぶ。

【0208】

乾癬は、T細胞と呼ばれる白血球の種類を特に包含する免疫系により推進される皮膚障害である。通常は、T細胞は感染症および疾患に対して身体を保護するために役立つ。乾癬の場合、T細胞は誤って作用し、活性になることで他の免疫反応を誘発し、炎症および皮膚細胞の急速な代謝回転につながる。症例の約3分の1では、乾癬の家族歴が存在する。研究者は、乾癬に罹患した数多くの家族を研究し、この疾患に結びつく遺伝子を同定した。乾癬を有する人々は、その皮膚が悪化した後に改善する場合があることに気づくことがある。再発を引き起こし得る状態としては、感染症、ストレス、および皮膚を乾燥させる気候の変化が挙げられる。また、高血圧に処方されるリチウムおよび遮断薬を含む特定の薬物は、集団発生を誘発するかまたはこの疾患を悪化させることがある。10

【0209】

T. 感染性疾患

本開示の化合物は、ウイルス感染症および細菌感染症を含む感染性疾患の処置に有用であり得る。先に記したように、そのような感染症は重度の限局性または全身性の炎症反応に関連していることがある。例えば、インフルエンザは、肺の重度の炎症を引き起こすことがある。細菌感染症は、敗血症の特徴である、複数の炎症性サイトサインの過剰産生を含む全身性超炎症反応を引き起こすことがある。さらに、本発明の化合物は、ウイルス病原体の複製の直接阻害に有用であり得る。以前の研究は、CDDOなどの関連化合物がマクロファージ中のHIVの複製を阻害し得ることを示した(Vazquez et al., 2005)。他の研究は、NF- κ Bシグナル伝達の阻害がインフルエンザウイルス複製を阻害し得ること、およびシクロペンテノンプロスタグランジングがウイルス複製を阻害し得ることを示した(例えば、Mazur et al., 2007; Pica et al., 2000)。20

【0210】

V. 薬学的製剤および投与経路

本開示の化合物を種々の方法で、例えば経口的にまたは注射(例えば皮下、静脈内、腹腔内など)で投与することができる。投与経路に応じて、活性化合物を材料中にコーティングすることで、化合物を不活性化し得る酸の作用および他の自然条件から化合物を保護することができる。疾患または創傷部位の持続灌流/点滴によりそれらを投与することもできる。30

【0211】

非経口投与以外で治療用化合物を投与するには、化合物をその不活性化を防ぐ材料でコーティングするかまたは化合物をそれと同時投与することが必要なことがある。例えば、治療用化合物を適切な担体、例えばリポソーム、または希釗剤中で患者に投与することができる。薬学的に許容される希釗剤としては食塩水および緩衝水溶液が挙げられる。リポソームとしては水中油中水型CGF乳濁液および慣行的リポソームが挙げられる(Strejan et al., 1984)。40

【0212】

治療用化合物を非経口投与、腹腔内投与、脊髄内投与または脳内投与することもできる。分散液をグリセリン、液体ポリエチレンゴリコールおよびその混合物中、ならびに油中で調製することができる。普通の保管および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を防ぐための防腐剤を含有し得る。

【0213】

注射での使用に好適な薬学的組成物としては、滅菌水溶液(水溶性の場合)または懸濁液、および滅菌注射用溶液または懸濁液の即時調製用の滅菌粉末が挙げられる。いずれの場合でも、組成物は滅菌されていなければならず、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的でなければならない。それは製造条件および保管条件下で安定でなければなら50

ず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、水、エタノール、ポリオール(グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレンギリコールなどの)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含有する溶媒または分散媒体であり得る。例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により、適當な流動性を維持することができる。微生物の作用の阻止を各種抗菌剤および抗真菌剤、例えは、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどで実現することができる。多くの場合、等張化剤、例えは糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えはモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含むことでもたらすことができる。

【0214】

所要量の治療用化合物を適切な溶媒中に、先に列挙した成分のうち1つまたは組み合わせを必要に応じて組み入れた後、濾過滅菌を行うことで、滅菌注射用溶液を調製することができる。一般に、塩基性分散媒体および先に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌担体に治療用化合物を組み入れることで、分散液は調製される。滅菌注射用溶液の調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、有効成分(すなわち治療用化合物)と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥である。

【0215】

治療用化合物を、例えは不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与することができる。治療用化合物および他の成分を硬もしくは軟シェルゼラチンカプセルに封入するか、錠剤に圧縮するか、または対象の食事に直接組み入れることもできる。治療用経口投与では、治療用化合物を賦形剤と共に組み入れて、経口摂取用錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、オブラート剤などの形態で使用することができる。組成物および製剤中の治療用化合物の割合は当然異なり得る。そのような治療上有用な組成物中の治療用化合物の量は、好適な投与量が得られる量である。

【0216】

投与の容易さおよび投与量の均一性が理由で、単位剤形で非経口組成物を調剤することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形とは、処置される対象用の単位投与量として適した物理的に別々の単位を意味し、各単位は、所要の薬学担体と共同して所望の治療効果を生成するように計算される所定量の治療用化合物を含む。本発明の単位剤形の規格は(a) 治療用化合物の独自の特徴、および実現すべき特定の治療効果、ならびに(b) 患者における選択される状態の処置用にそのような治療用化合物を調合する当技術分野に内在的な限界により決定づけられかつそれに直接依存する。

【0217】

治療用化合物を皮膚、眼または粘膜に局所投与することもできる。あるいは、肺に対する局部送達が望ましい場合、乾燥粉末またはエアロゾル製剤での吸入により治療用化合物を投与することができる。

【0218】

患者において状態に関連する状態を処置するために十分な治療有効投与量で、活性化合物を投与する。「治療有効量」は、感染した患者における状態の症状の量を、未処置の対象に対して少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらに好ましくは少なくとも約60%、さらに好ましくは少なくとも約80%減少させることが好ましい。例えは、実施例および図面に示すモデル系などの、ヒトにおいて疾患を処置する上で有効性を予測可能な動物モデル系において、化合物の有効性を評価することができる。

【0219】

対象に投与される本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投与量は、年齢、性別、体重、状態の重症度、処置される疾患の種類、以前のまたは同時の治療介

10

20

30

40

50

入、対象の特発性、および投与経路などの身体的および生理的要因により決定することができる。これらの要因は当業者が決定可能である。典型的には、投与を担う開業医は、組成物中の有効成分の濃度、および個々の対象に適切な用量を決定する。任意の合併症に際しては、個々の医師が投与量を調整することができる。

【0220】

典型的には、有効量は、毎日、1日間または数日間の1回または複数回の用量投与において、約0.001mg/kg～約1,000mg/kg、約0.01mg/kg～約750mg/kg、約100mg/kg～約500mg/kg、約1.0mg/kg～約250mg/kg、約10.0mg/kg～約150mg/kgで変動する(当然、投与様式および先に論じた要因に依存する)。他の好適な用量範囲としては1日当たり1mg～10,000mg、1日当たり100mg～10,000mg、1日当たり500mg～10,000mg、および1日当たり500mg～1,000mgが挙げられる。いくつかの特定の態様では、量は1日当たり10,000mg未満、例えば1日当たり750mg～9,000mgの範囲である。10

【0221】

有効量は1mg/kg/日未満、500mg/kg/日未満、250mg/kg/日未満、100mg/kg/日未満、50mg/kg/日未満、25mg/kg/日未満または10mg/kg/日未満であり得る。あるいは、それは1mg/kg/日～200mg/kg/日の範囲であり得る。例えば、糖尿病患者の処置に関して、単位投与量は、未処置対象に比べて血糖を少なくとも40%減少させる量であり得る。別の態様では、単位投与量は、非糖尿病対象の血糖値の±10%であるレベルまで血糖を減少させる量である。20

【0222】

他の非限定的な例では、用量は、投与1回当たり約1マイクログラム/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重、約10マイクログラム/kg/体重、約50マイクログラム/kg/体重、約100マイクログラム/kg/体重、約200マイクログラム/kg/体重、約350マイクログラム/kg/体重、約500マイクログラム/kg/体重、約1ミリグラム/kg/体重、約5ミリグラム/kg/体重、約10ミリグラム/kg/体重、約50ミリグラム/kg/体重、約100ミリグラム/kg/体重、約200ミリグラム/kg/体重、約350ミリグラム/kg/体重、約500ミリグラム/kg/体重～約1,000mg/kg/体重以上、およびその中の導出可能な任意の範囲も含み得る。ここで列挙した数字から導出可能な範囲の非限定的な例では、約5mg/kg/体重～約100mg/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重～約500ミリグラム/kg/体重などの範囲を、先に記載の数字に基づいて投与することができる。30

【0223】

いくつかの態様では、本開示の薬学的組成物は、例えば少なくとも約0.1%の本開示の化合物を含み得る。他の態様では、本開示の化合物は、例えば単位の重量の約2%～約75%、または約25%～約60%、およびその中の導出可能な任意の範囲を占めることができる。

【0224】

单一用量または複数回用量の薬剤が企図される。複数回用量の送達用の所望の時間間隔は、日常的でしかない実験法を使用する当業者が決定することができる。一例として、約12時間の間隔で2用量を毎日対象に投与することができる。いくつかの態様では、薬剤を1日1回投与する。

【0225】

薬剤を日常的スケジュールで投与することができる。本明細書で使用する日常的スケジュールとは、所定の指定された期間を意味する。日常的スケジュールは、そのスケジュールが所定のものである限り、長さが同一であるかまたは異なる期間を包含し得る。例えば、日常的スケジュールは、1日2回、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、毎週、毎月、またはその中で設定される任意の数の日もしくは週毎の投与を包含し得る。あるいは、所定の日常的スケジュールは、最初の1週間は毎日2回、続いて数ヶ月は毎日1回の投与などを包含し得る。他の態様では、本発明は、薬剤を経口摂取可能な日常的スケジュール、およびそのタイミングが食物摂取に依存するかまたは依存しない日常的スケジュールを提供する。したがって、例えば、対象が摂食したかまたはこれから摂食するかにかかわらず、薬剤を毎朝および/または毎晩摂取することができる。4050

【0226】

VI. 併用療法

単独療法としての使用に加えて、本開示の化合物は併用療法においても用途を見出す。有効な併用療法は、両薬剤を含む单一の組成物または薬理学的製剤により、または2つの別個の組成物または製剤の同時使用により実現することができ、ここで、一方の組成物が本発明の方法によるオレアノール酸誘導体を含み他方が第2の薬剤を含む。あるいは、この療法は、数分～数ヶ月の範囲の間隔で、他方の薬剤処置に先行または後続する。

【0227】

本開示の化合物を「A」とし、「B」が第2の薬剤を表し、その非限定的な例が以下のように記述される場合などの、各種の組み合わせを使用することができる。

10

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

【0228】

患者に対する本開示の化合物の投与は、もしあれば薬物の毒性を考慮する、医薬品の投与用の一般的プロトコールに従う。処置サイクルは必要に応じて繰り返されると予想される。

【0229】

インターフェロンは好適な第2の薬剤であり得る。これらは、免疫系の制御に役立つヒトサイトカインに由来する薬物である。これにはインターフェロン -1bおよびインターフェロン -1aが含まれる。ベタセロン(Betaseron)が二次進行型MSの再発性形態についてFDAに承認された。さらに、多発性硬化症を示唆する単一の発作を経験しておりかつさらなる発作および限局的MSの発生の危険性があり得る人々の処置薬としてのいくつかのインターフェロンの使用をFDAは承認した。例えば、限局性MSに対する変換の高い危険性を予測する病変を脳のMRIスキャンが示す場合、MSの危険性が示唆されることがある。

20

【0230】

酢酸グラチラマーは、併用処置で使用可能な第2の薬剤のさらなる例である。グラチラマーは再発寛解型MSの処置に現在使用されている。それは、ミエリンに見られる4つのアミノ酸でできている。この薬物は、身体の免疫系におけるT細胞を刺激することで、有害な炎症促進性作用物質を、病変部位で炎症を減少させるために働く有益な抗炎症性作用物質に変化させることができることが報告されている。

30

【0231】

別の潜在的な第2の薬剤は、多くのがんに使用される化学療法薬であるミトキサントロンである。この薬物も、再発寛解型MSの活動的形態および進行性MSのいくつかの形態の処置についてFDAに承認された。それは典型的には3ヶ月毎に静脈内に与えられる。この薬物は有効であるが、心臓毒性により制約を受ける。ノバントロン(Novantrene)が二次進行型、進行再発型および悪化する再発寛解型MSについてFDAに承認された。

【0232】

別の潜在的な第2の薬剤はナタリズマブである。一般に、ナタリズマブは、免疫細胞が脳を横断するために必要な段階である、脳血管に対する免疫細胞の付着を遮断し、それにより脳ニューロンに対する免疫細胞の炎症性作用を減少させることで働く。ナタリズマブは、再発型MSを有する人々において発作の頻度を著しく減少させることができた。

40

【0233】

再発寛解型MSの場合、発作をより早く終わらせかつ持続する欠陥をより少なくするために、第2の薬剤としてのメチルプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイドを患者の静脈内に与えることができる。

【0234】

オレアノール酸誘導体との組み合わせで使用可能なMS用の他の一般的な薬剤としては、アザチオプリン、クラドリビンおよびシクロホスファミドなどの免疫抑制薬が挙げられる

50

。

【0235】

他の抗炎症薬が本発明の処置薬との組み合わせで使用可能であることが企図される。アリールカルボン酸(サリチル酸、アセチルサリチル酸、ジフルニサル、コリンマグネシウムトリサリチレート、サリチレート、ベノリレート、フルフェナム酸、メフェナム酸、メクロフェナム酸およびトリフルミック酸(triflumic acid))、アリールアルカン酸(ジクロフェナク、フェンクロフェナク、アルクロフェナク、フェンチアザク、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、フェンブフェン、スプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、ベノキサプロフェン、ピルプロフェン、トルメチン、ゾメピラック、クロピナク(clopinac)、インドメタシンおよびスリンダク)ならびにエノール酸(フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アザプロバゾン、フェプラゾン、ピロキシカムおよびイソキシカム)を含む他のCOX阻害剤が使用可能である。参考により本明細書に組み入れられる米国特許第6,025,395号も参照されたい。10

【0236】

シメチジン、ラニチジン、ファモチジンおよびニザチジンを含むヒスタミンH₂受容体遮断薬を、本発明の化合物との組み合わせで使用することもできる。

【0237】

アルツハイマー病および他の疾患の処置用のタクリン、ドネペジル(donepezil)、メトトリホナートおよびリバスチグミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と本開示の化合物との組み合わせでの処置が企図される。リバスチグミンおよびメトトリホナートを含む、承認されれば使用可能な他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を開発することができる。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、神経終末での神経伝達物質アセチルコリンの量を、酵素コリンエステラーゼによるその分解を減少させることで増加させる。20

【0238】

セレギレン(selegiline)などのMAO-B阻害剤を本発明の化合物との組み合わせで使用することができる。セレギレンはパーキンソン病に使用され、モノアミン酸化酵素B型(MAO-B)を不可逆的に阻害する。モノアミン酸化酵素は、モノアミン神経伝達物質ノルエピネフリン、セロトニンおよびドーパミンを不活性化する酵素である。

【0239】

アセチル-L-カルニチン、オクタコサノール、月見草油、ビタミンB6、チロシン、フェニルアラニン、ビタミンC、L-ドーバ、またはいくつかの抗酸化剤の組み合わせなどの、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、およびその発症が一酸化窒素(NO)またはプロスタグランジンのいずれかの過剰産生を包含すると考えられるすべての他の疾患の処置または予防における利点が報告された食事および栄養サプリメントを、本発明の化合物との組み合わせで使用することができる。30

【0240】

がんの処置または予防では、本発明の化合物を以下のうち1つまたは複数と組み合わせることができる：放射線、化学療法薬(例えば、アントラサイクリン、ピンクリスチン、ビンプラスチンなどの細胞毒性薬、パクリタキセルおよびドセタキセルなどの微小管標的化薬、5-FUおよび関連薬剤、シスプラチニンおよび他の白金含有化合物、イリノテカンおよびトポテカン、ゲムシタビン、テモゾロミドなど)、標的化治療薬(例えばイマチニブ、ボルテゾミブ、ベバシズマブ、リツキシマブ)、またはがん細胞を標的化する免疫応答の強化を促進するよう設計されているワクチン治療薬。40

【0241】

自己免疫疾患の処置または予防では、本発明の化合物を以下のうち1つまたは複数と組み合わせることができる：副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、抗TNF抗体、他のTNF標的化タンパク質治療薬、およびNSAID。心血管疾患の処置または予防では、本発明の化合物を抗血栓治療薬、スタチン(例えばアトルバスタチン)などの抗コレステロール治療薬、およびステント術または冠動脈バイパス術などの外科的介入と組み合わせることができ50

る。骨粗鬆症の処置では、本発明の化合物をビスホスホネートなどの再吸収抑制剤、またはテリパラチドもしくは副甲状腺ホルモンなどのタンパク質同化治療薬と組み合わせることができる。神経精神医学的状態の処置では、本発明の化合物を抗うつ薬(例えばイミプラミン、もしくはフルオキセチンなどのSSRI)、統合失調症治療薬(例えばオランザピン、セルチンドール、リスペリドン)、気分安定薬(例えばリチウム、バルプロ酸セミナトリウム)、または抗不安薬などの他の標準的薬剤と組み合わせができる。神経学的障害の処置では、本発明の化合物を抗痙攣薬(例えばバルプロ酸セミナトリウム、ガバペンチン、フェニトイン、カルバマゼピンおよびトピラマート)、抗血栓薬(例えば組織プラスミノーゲンアクチベーター)、または鎮痛薬(例えばオピオイド、ナトリウムチャネル遮断薬および他の抗侵害受容薬)と組み合わせができる。

10

【0242】

酸化ストレスを包含する障害の処置では、本開示の化合物をテトラヒドロビオブテリン(BH4)または関連化合物と組み合わせることができる。BH4は、一酸化窒素合成酵素の構成型の補助因子であり、ペルオキシナイトライトとの反応により枯渇することができる。ペルオキシナイトライトは一酸化窒素とスーパーオキシドとの反応により形成される。したがって、酸化ストレス条件下では、過剰レベルのスーパーオキシドは、NOをペルオキシナイトライトに変換することで、正常で有益なレベルの一酸化窒素を枯渇させることができる。ペルオキシナイトライトとの反応により生じるBH4の枯渇により、一酸化窒素合成酵素の「脱共役」が生じ、したがってそれらはNOよりむしろスーパーオキシドを形成する。これはスーパーオキシドの過多を増大させ、NOの枯渇を長引かせる。外来性BH4の付加はこの脱共役現象を逆転させて、NOの産生を回復しつつ組織中の酸化ストレスのレベルを減少させることができる。先に論じかつ本発明の全体にわたって論じるように他の手段で酸化ストレスを減少させる、本発明の化合物の作用を、この機序は補完すると予想される。

20

【実施例】

【0243】

VII. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を示すために含まれる。以下の実施例で開示される技術が、本発明の実践において十分に機能することを本発明者が発見した技術を代表するものであり、したがってその実践の好ましい様式を構成すると考えることができることを、当業者は認識すべきである。しかし、当業者は、本開示に照らして、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示されている具体的な態様に多くの変更を行い、なお類似または同様の結果を得ることができることを認識するはずである。

30

【0244】

実施例1

方法および材料

一酸化窒素産生および細胞生存率。RAW264.7マクロファージをDMSOまたは薬物で2時間前処理した後、組換えマウスIFN (Sigma)で24時間処理した。培地中のNO濃度をGriess試薬系(Promega)を使用して決定した。細胞生存率をWST-1試薬(Roche)を使用して決定した。

。

【0245】

STAT3リン酸化。HeLa細胞を指示された化合物および濃度で6時間処理し、続いて20ng/mlの組換えヒトIL-6 (R&D Systems)で15分間刺激した。溶解液をリン酸化STAT3または全STAT3(Cell Signaling)に対する抗体でイムノブロッティングした。

40

【0246】

iNOS誘導qPCR。RAW264.7マウスマクロファージを示した濃度の化合物で2時間前処理し、続いて10ng/mlのIFN でさらに2時間刺激した。iNOSのmRNAレベルをqPCRで定量し、媒体処理したIFN 刺激試料の値を1に標準化し、これと相対的に示している。値は、それぞれ三つ組のウェルで行った重複PCR反応の平均である。

【0247】

iNOSおよびCOX-2誘導ウェスタンプロット。RAW264.7細胞を示した化合物で2時間前処理

50

し、続いて10ng/mlのIFN- γ でさらに24時間刺激した。iNOSおよびCOX-2タンパク質レベルを免疫プロッティングで検定した。アクチンをローディング対照とした。

【0248】

Nrf2標的遺伝子誘導。MDA-MB-435ヒト黒色腫細胞を媒体(DMSO)または示した化合物および濃度で16時間処理した。HO-1、チオレドキシンレダクターゼ-1(TrxR1)、-グルタミルシステインシンテターゼ(-GCS)、およびフェリチン重鎖mRNAレベルをqPCRを用いて定量し、並行して実行したDMSO処理試料に対して標準化した。値は二つ組のウェルの平均である。プライマー配列は以下のとおりである。

HO-1 FW: TCCGATGGGTCTTACACTC (SEQ ID NO:1),

HO-1 REV: TAGGCTCCTTCCTCCTTCC (SEQ ID NO:2),

10

TrxR1 FW: GCAGCACTGAGTGGTCAAAA (SEQ ID NO:3),

TrxR1 REV: GGTCAACTGCCTCAATTGCT (SEQ ID NO:4),

γ -GCS FW: GCTGTGGCTACTGCGGTATT (SEQ ID NO:5),

γ -GCS REV ATCTGCCTCAATGACACCAT (SEQ ID NO:6),

フェリチンHC FW: ATGAGCAGGTGAAAGCCATC (SEQ ID NO:7),

フェリチンHC REV: TAAAGGAAACCCAACATGC (SEQ ID NO:8),

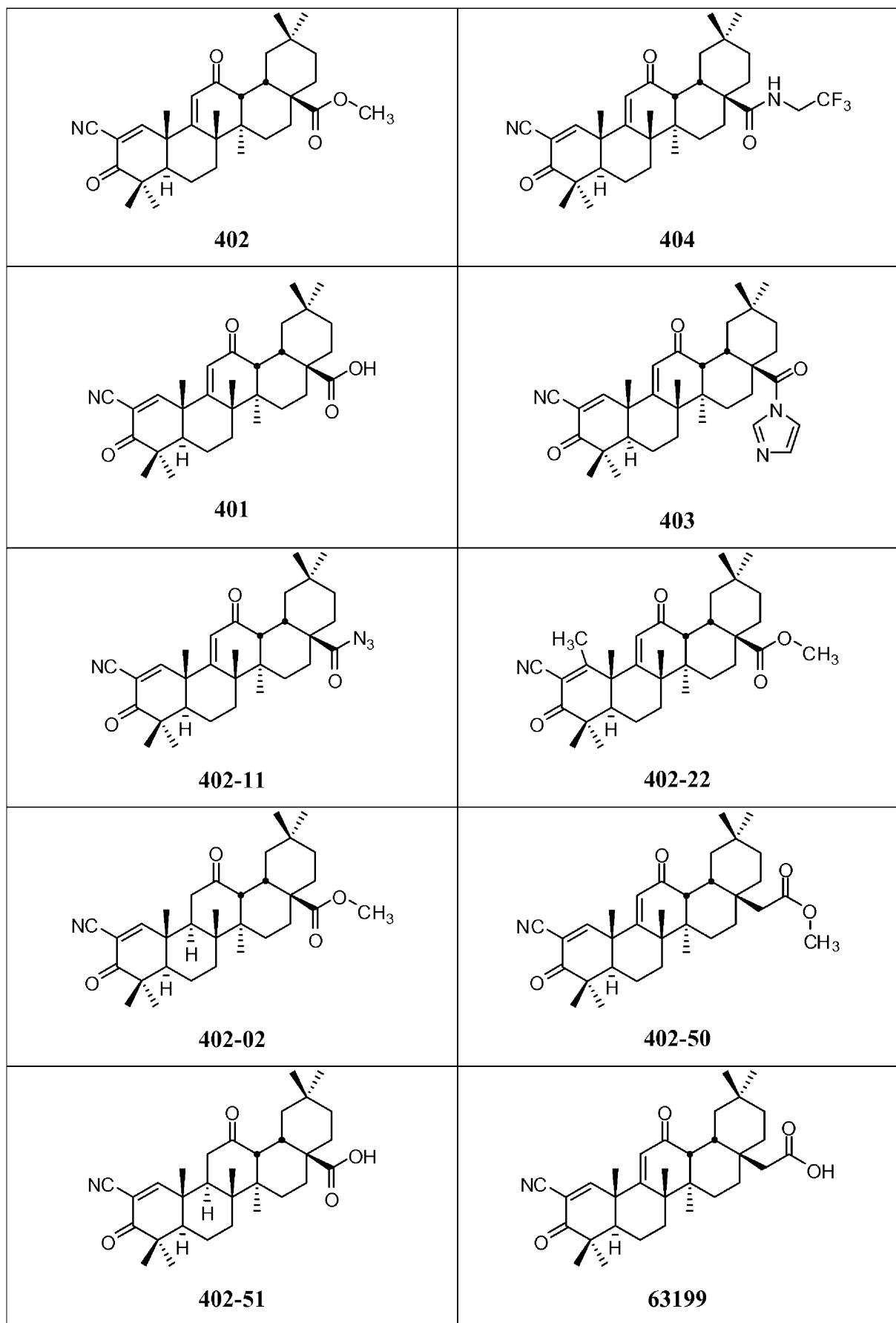
S9 FW: GATTACATCCTGGGCCTGAA (SEQ ID NO:9),

20

S9 REV: GAGCGCAGAGAGAAGTCGAT (SEQ ID NO:10)

【0249】

比較化合物。実験のいくつか(例えば、図35~47)において、本発明の特定の化合物を402、403、404、402-11およびその他などの他の化合物と比較した。比較化合物のリストを以下に示す:



【0250】

化合物401、402、402-02、403、および404は米国特許第6,326,507号、Honda et al. (1998)、Honda et al. (2000b)、Honda et al. (2002)およびYates et al. (2007)によって教示される方法に従って調製することができ、これらの教示はすべて参考により本明細書

に組み入れられる。他の化合物の合成は以下の出願において開示され、これらの出願はそれぞれ参照により本明細書に組み入れられる：米国特許出願第61/046,332号、第61/046,352号、第61/046,366号、第61/111,333号、および第61/111,294号。他の化合物の合成は、本明細書と同時に提出した以下の別の出願においても開示され、これらの出願はそれぞれその全体が参照により本明細書に組み入れられる：2009年4月17日提出の「Antioxidant Inflammation Modulators : Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring」なる表題のEric Anderson、Xin Jiang、Xiaofeng Liu；Melean Visnickによる米国特許出願；2009年4月20日提出の「Antioxidant Inflammation Modulators : Novel Derivatives of Oleanolic Acid」なる表題のXin Jiang、Jack Greiner、Lester L. Maravetz、Stephen S. Szucs、Melean Visnickによる米国特許出願；2009年4月20日提出の「Antioxidant Inflammation Modulators : C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives」なる表題のXin Jiang、Xiaofeng Liu、Jack Greiner、Stephen S. Szucs、Melean Visnickによる米国特許出願。

【 0 2 5 1 】

水溶性の決定。以下の手順を使用して、実施例4で要約する水溶性の結果を得た。段階1
最適紫外/可視波長の決定および対象となる化合物の標準曲線の生成：

- (1) 8本の標準検量線(1枚のプレート)について、50mL管中で50:50(v:v)汎用緩衝液：アセトニトリル34mLを調製する。
- (2) マルチチャンネルピペットを使用して、以下の通り緩衝液：アセトニトリルをディープウェルプレートに分注する(μL単位で)。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

- (3) マルチチャンネルピペットを使用して、以下の通りDMSOを同一のプレートに分注する。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

- (4) 以下の通りDMSO中10mM化合物をプレートに加える。

10

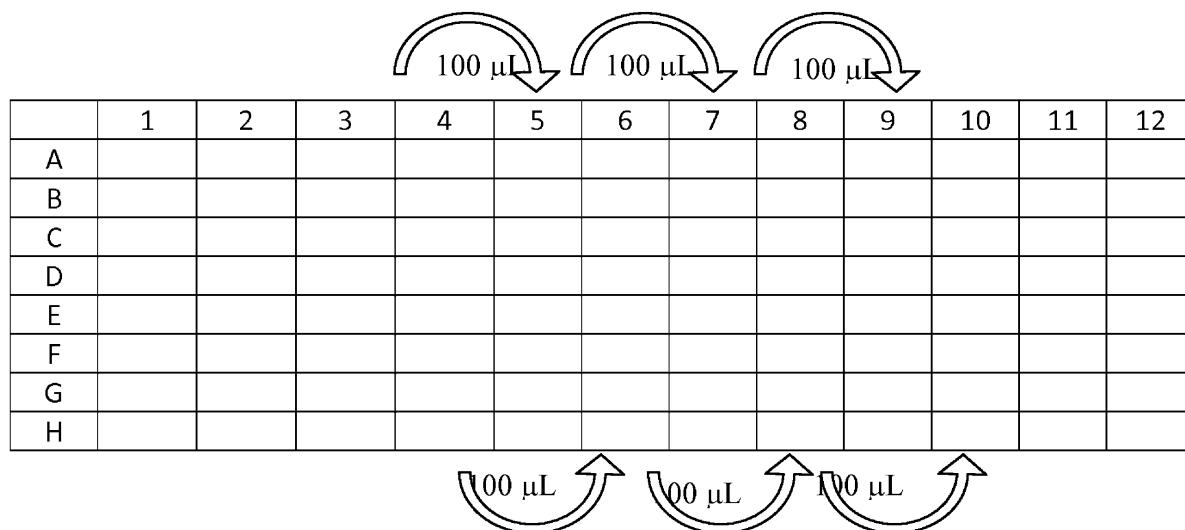
20

30

40

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15 μL 化合物1	15 μL 化合物1	8 μL 化合物1	8 μL 化合物1								
B	15 μL 化合物2	15 μL 化合物2	8 μL 化合物2	8 μL 化合物2								
C	15 μL 化合物3	15 μL 化合物3	8 μL 化合物3	8 μL 化合物3								
D	15 μL 化合物4	15 μL 化合物4	8 μL 化合物4	8 μL 化合物4								
E	15 μL 化合物5	15 μL 化合物5	8 μL 化合物5	8 μL 化合物5								
F	15 μL 化合物6	15 μL 化合物6	8 μL 化合物6	8 μL 化合物6								
G	15 μL 化合物7	15 μL 化合物7	8 μL 化合物7	8 μL 化合物7								
H	15 μL 化合物8	15 μL 化合物8	8 μL 化合物8	8 μL 化合物8								

(5) カラム1および2をそれぞれ上下に10回ピペッティングすることで混合する。カラム3および4を上下に10回ピペッティングすることで混合する。以下のように段階希釈する(各移動後に上下に10回ピペッティングする)。



注 カラム11および12はDMSOのみを含有するため、化合物をこれらのウェルに移すべきではない。

(6) プレートを蓋で覆い、室温で20分間振盪する(200 ~ 300rpm)。

(7) 全ウェルを上下に10回ピペッティングすることで混合する。

(8) 各ウェルから120 μLを紫外線透過性プレートに移す。覆い、3 ~ 5分間振盪する。ピペットを使用してウェル内のある気泡を除去する。

(9) 分光光度計(例えばSpectraMax(登録商標))上で220nmから500nmまで10nm増分で読み取る。

【0252】

段階2 Millipore(商標)Multiscreen(登録商標)溶解度フィルタープレートを使用する化合物溶解度検査手順

消耗品: Millipore(商標)Multiscreen(登録商標)溶解度フィルタープレート#MSSLBPC10

Greiner(登録商標)96ウェル使い捨てUV-Star分析プレート、VWR#655801

Greiner(登録商標)96ウェルポリプロピレンV字底回収プレート、VWR#651201

汎用水性緩衝液:

(a) 汎用緩衝液500mLを調製するために、以下を加え：Nanopure水250mL；エタノールアミン1.36mL (45mM)；リン酸二水素カリウム3.08g (45mM)；酢酸カリウム2.21g (45mM)；徹底的に混合する。

(b) pHをHClで7.4に調整し、適量を0.15M KClで500mLに調整する。

(c) 濾過して微粒子を除去し、細菌成長を減少させる。

(d) 暗所で4℃で保管する。

溶解度プロトコール：

(a) Millipore(商標)MultiScreen(登録商標)溶解度フィルタープレートの所望のウェルに汎用水性緩衝液285μLを加える。

(b) 適切なウェルにDMSO中10mM化合物15μLを加える。プランク用に、フィルタープレートの6つのウェルに100% DMSO 15μLのみを加える。 10

(c) マルチチャンネルピペットを使用して、ウェルを上下に10回ピペッティングすることで混合する。プレート内のフィルターを先端で触れないように注意する。

(d) フィルタープレートを覆い、室温で90分間穏やかに振盪する(200~300rpm)。

(e) MultiScreen(登録商標)溶解度フィルタープレートからの水溶液を減圧濾過してポリプロピレンV字底プレートに入れる。

(f) 濾液60μLを紫外線透過性プレート(Greiner(登録商標)UV-Star分析プレート)に移す。

(g) アセトニトリル60μLを各ウェルに加え、上下に10回ピペッティングすることで混合する。 20

(h) 覆い、3~5分間穏やかに振盪する。ピペットであらゆる気泡を除去する。

(i) プレート中の各ウェルの吸光度を分光光度計(紫外/可視)上で所望の波長で測定する。異なる吸光度ピークを有するプレート中の化合物では、あるスペクトル(例えば220nm~460nm)を読み取るように分光光度計を設定する。

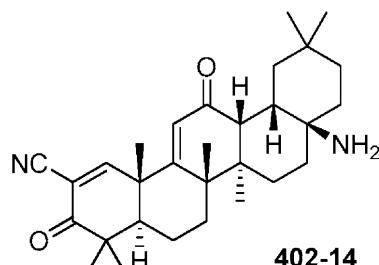
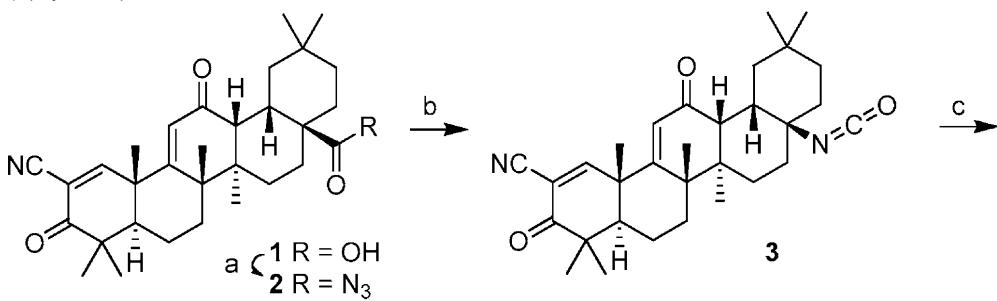
(j) 各化合物について測定した吸光度および所定の標準曲線(段階1参照)を使用して濃度を同定する。

【0253】

実施例2

オレアノール酸誘導体の合成

スキーム1：



スキーム1に関する試薬および条件：(a) DPPA、Et₃N、0℃から室温、6時間、90%；(b) 80℃、2時間；(c) 12N HCl(水溶液)、99%。

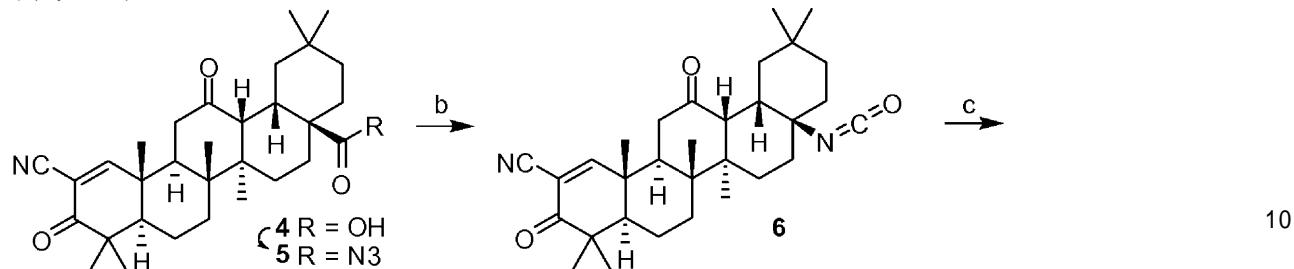
【0254】

アミン402-14を酸1(Honda et al., 2000b)から3段階で合成した(スキーム1)。酸1(Honda et al., 2000b)をDPPA/Et₃Nで処理して対応するアジド402-11を収率90%で得た 50

。化合物2のクルチウス転位によりイソシアネート3を得、これを濃HClで処理してアミン4 02-14を定量的収率で得た。

【0255】

スキーム2：



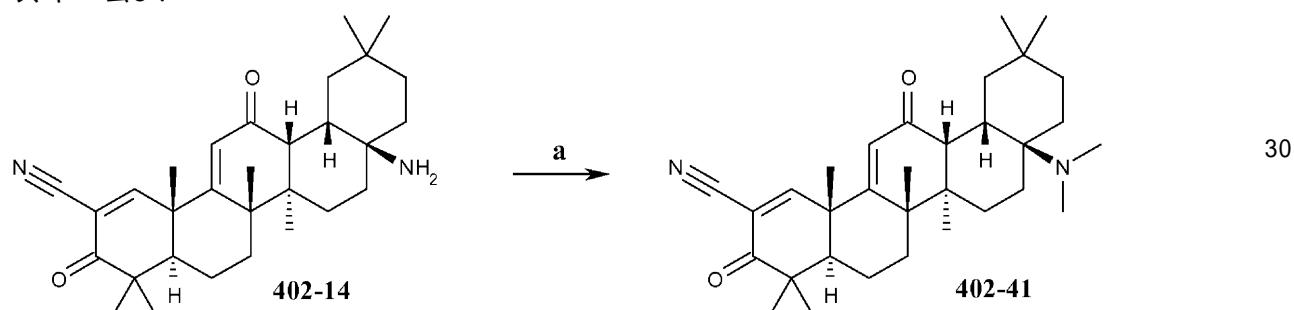
スキーム2に関する試薬および条件：(a) DPPA、Et₃N、0℃から室温、6時間、99%；(b) 80℃、2時間；(c) 12N HCl(水溶液)、81%。

【0256】

402-14について示したものと同じプロトコルを用いて、酸4をアミン402-52に全収率80%で変換した(スキーム2)。

【0257】

スキーム3：



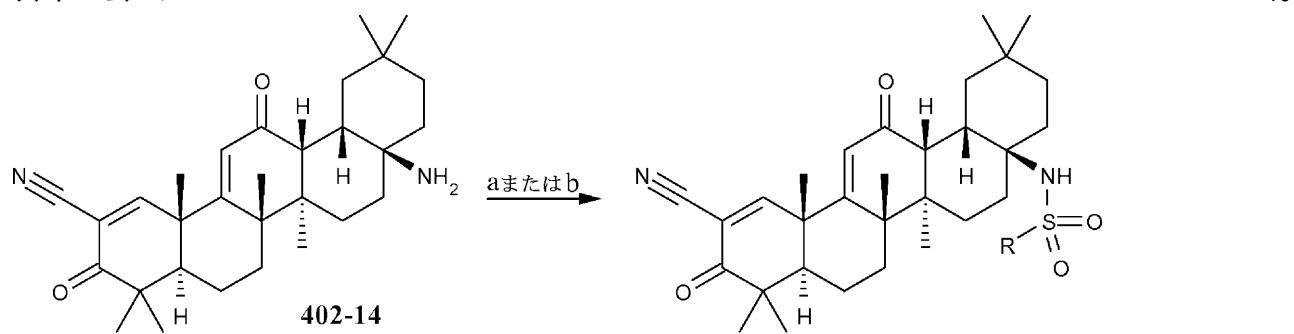
スキーム3に関する試薬および条件：(a) MeI、K₂CO₃、DMF、14%。

【0258】

アミン402-14を、ヨードメタンおよびK₂CO₃での処理により、ジメチルアミン402-41に収率14%で変換した(スキーム3)。

【0259】

スキーム4：



スキーム4に関する試薬および条件：(a) Et₃N、RSO₂Cl、0℃；(b) RSO₂Cl、120℃。

【0260】

アミン402-14を、一般法AまたはBを用いて、対応するスルホンアミド誘導体に変換した（スキーム4）。反応条件の詳細については表2を参照されたい。

【0261】

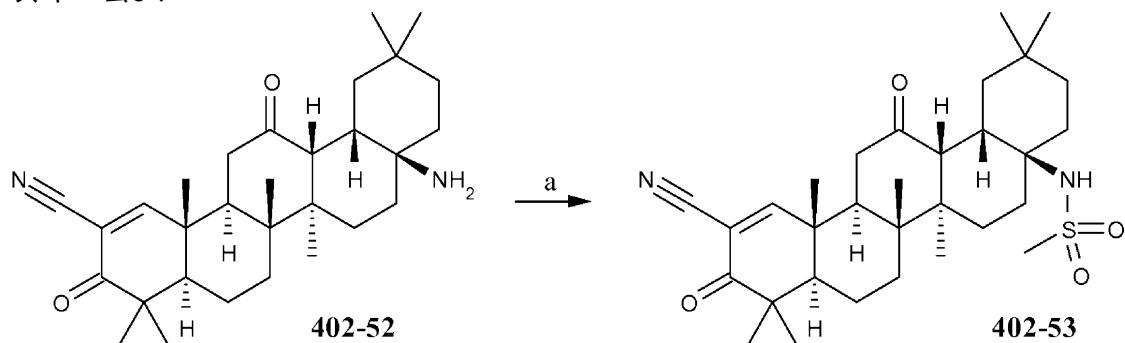
（表2）

化合物名	R	方法	反応時間	収率
402-19	Me	A	1.5 時間	68%
402-36	Et	A	2 時間	9.4%
402-30	シクロプロピル	B	4 時間	59%
402-43	CH ₂ CF ₃	A	0.5 時間	77%
402-39	Ph	B	1 時間	77%
402-31	2-チオフェニル	B	2 時間	76%

10

【0262】

スキーム5：



スキーム5に関する試薬および条件：(a) Et₃N、MeSO₂Cl、0°C、1.5時間、78%。

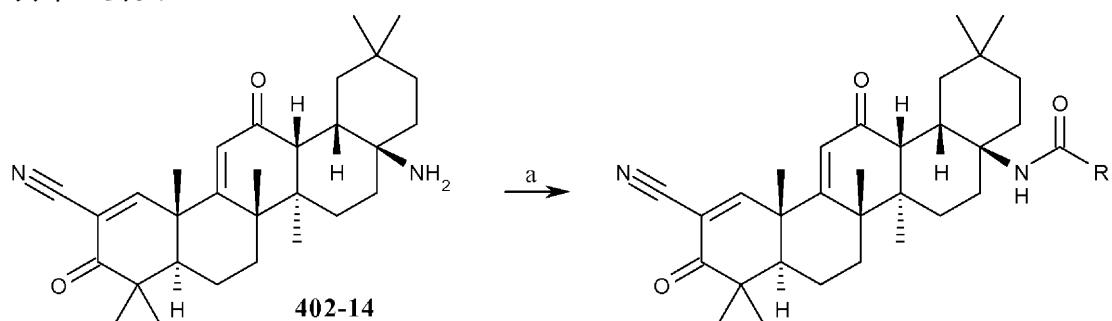
【0263】

化合物402-53をアミン402-52から、一般法Aを用いて調製した（スキーム5）。

【0264】

スキーム6：

30



スキーム6に関する試薬および条件：(a) Et₃N、アシル化剤、0°Cから室温。

【0265】

40

アミン402-14を、一般法Cを用いて、対応するアミド誘導体に変換した（スキーム6）。反応条件の詳細については表3を参照されたい。

【0266】

（表3）

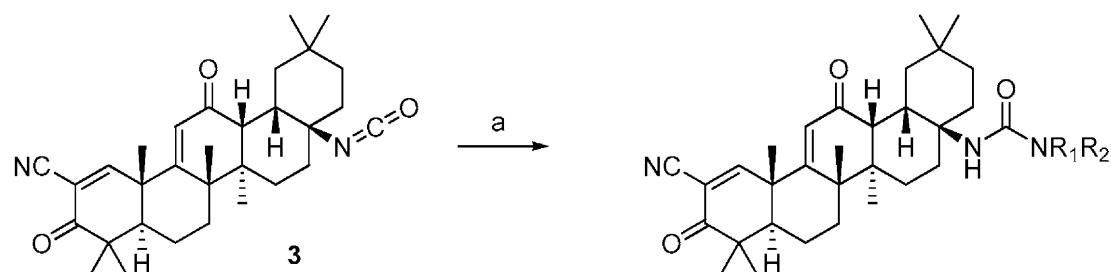
化合物名	R	アシル化剤	溶媒	反応時間	収率 (%)
402-15	Me	MeCOCl (2等量)	ベンゼン	10分	67
402-38	Et	EtCOCl (1.5等量)	CH ₂ Cl ₂	30分	76
402-28	ビニル	CH ₂ =CHCOCl (1.5等量)	CH ₂ Cl ₂	1時間	60
402-42	アセチレニル	CHCCOCl* (1.5等量)	CH ₂ Cl ₂	20分	9
402-27	Ph	PhCOCl (1.5等量)	CH ₂ Cl ₂	1時間	70
402-37	PhCH ₂	PhCH ₂ COCl (4.5等量)	CH ₂ Cl ₂	2時間	72
402-16	CF ₃	(CF ₃ CO) ₂ O (2等量)	ベンゼン	5分	56
402-24	CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂ COCl** (3等量)	CH ₂ Cl ₂	1.5時間	48

* 塩化2-プロピノイルを、2-プロピン酸と塩化オキサリル（1当量）との、触媒量のDMF存在下での反応により調製した。0℃で2時間攪拌した後、反応混合物を用いてアミン402-14と直接反応させた。

** 塩化3,3,3-トリフルオロプロピオニルを、3,3,3-トリフルオロプロピオン酸と塩化オキサリル（1当量）との、触媒量のDMF存在下での反応により調製した。室温で1.5時間攪拌した後、反応混合物を用いてアミン402-14と直接反応させた。

【0267】

スキーム7：



スキーム7に関する試薬および条件：(a) NHR₁R₂、室温。

【0268】

化合物3を、一般法Dを用いて、対応する尿素誘導体に変換した（スキーム7）。反応条件の詳細については表4を参照されたい。

【0269】

（表4）

10

20

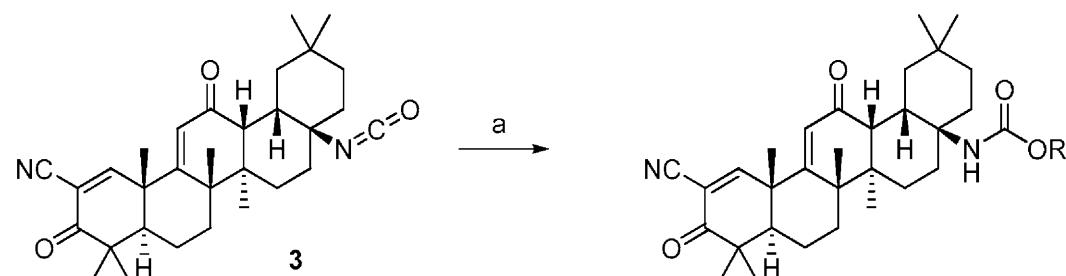
30

化合物名	NHR ₁ R ₂	溶媒	反応時間	収率 (%)
402-21	NH ₃ (MeOH中2M) (10当量)	CH ₂ Cl ₂	4 時間	91
402-17	NH ₂ Me (THF中2M) (1.2当量)	THF	10 分	86
402-18	NH ₂ Et (THF中2M) (1.2当量)	THF	10 分	85
402-26	ビペリジン (1.5当量)	THF	1 時間	75
402-23	ピラゾール (5当量)	THF	20 時間	79
402-25	NHMe ₂	THF	118 時間	59
402-32	4-ビペリジノール	THF	6 時間	41
402-45	PhNH ₂ [*]	THF	49 時間	29
402-44	4-アミノフェノール	THF	48 時間	74
402-33	モルホリン	THF	118 時間	55

* Et₃Nを塩基として用いた。

【0270】

スキーム8：



スキーム8に関する試薬および条件：(a) ROH、100°。

【0271】

化合物3を、一般法Eを用いて、対応するカルバメート誘導体に変換した（スキーム8）。反応条件の詳細については表5を参照されたい。

【0272】

（表5）

化合物名	ROH	反応時間	収率 (%)
402-12	MeOH	20 時間	80
402-13	EtOH	16 時間	61
402-34	Me ₂ CHOH	20 時間	45
402-29	CH ₂ =CHCH ₂ OH	16 時間	48
402-20	PhCH ₂ OH	16 時間	26

【0273】

10

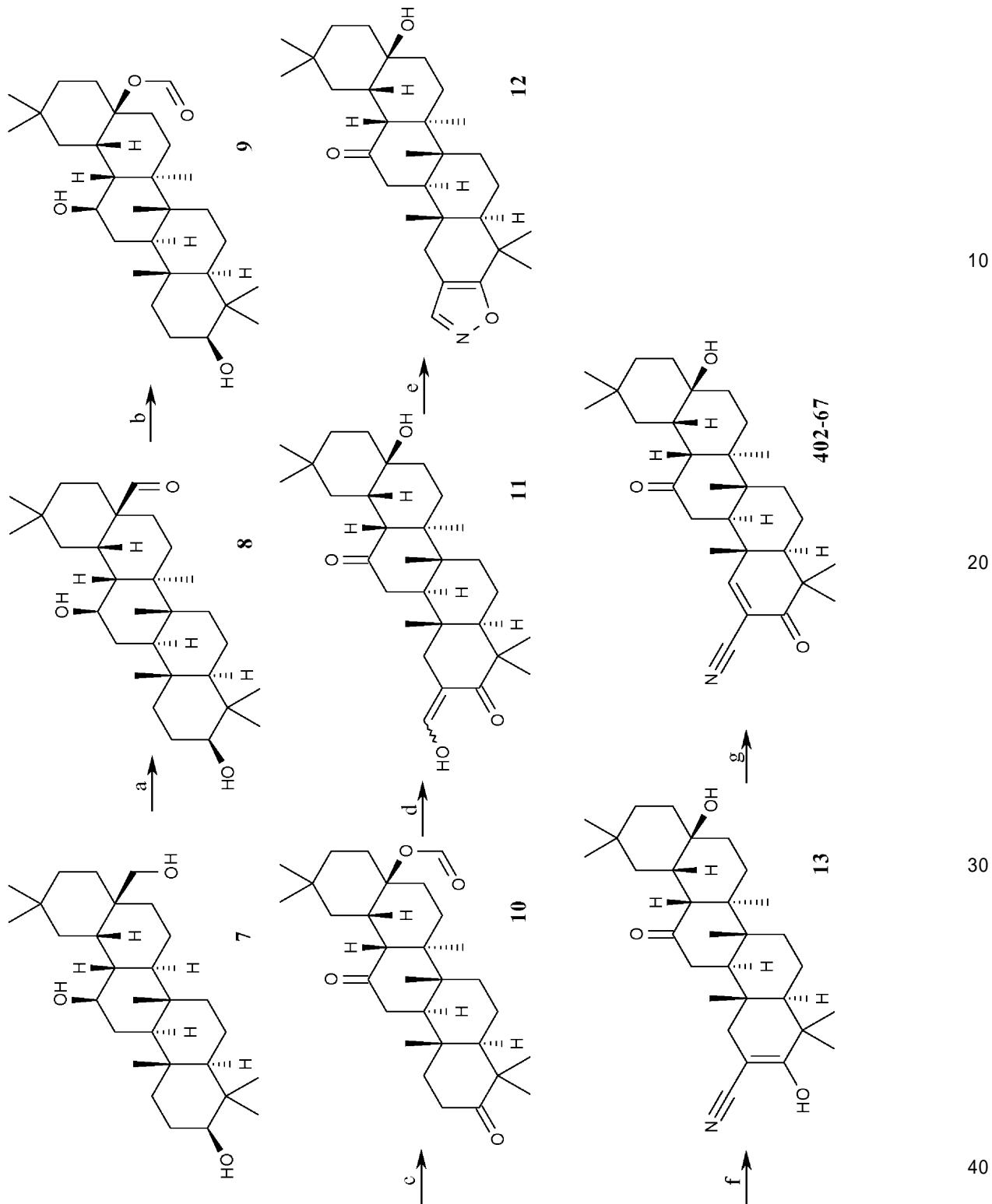
20

30

40

50

スキーム9：



スキーム9に関する試薬および条件：(a) $\text{IPh}(\text{OAc})_2$ 、TEMPO、室温、72時間、77%；
(b) m-CPBA 、 Na_2HPO_4 、45°、3.5時間、88%；(c) PCC 、 NaOAc 、室温、3.5時間、84%；
(d) HCO_2Et 、 NaOMe 、0°から室温、1時間；(e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、60°、4時間、86%（10から）；
(f) NaOMe 、55°、2時間、85%；(g) (i) 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、室温、1時間；(ii) ピリジン、55°、3時間、93%。

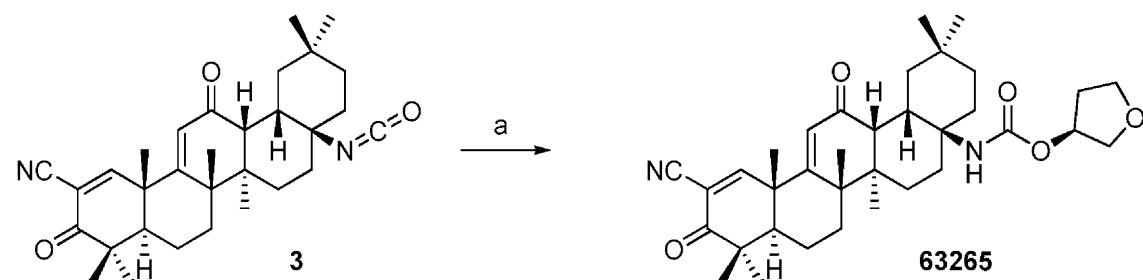
【0274】

化合物7を標的化合物402-67に7段階で変換した（スキーム9）。トリオール7を $\text{IPh}(\text{OAc})_2$ および触媒量のTEMPOで処理し（De Mico et al., 1997）、一級アルコールを選択的に酸

化して、アルデヒド8を得た（収率77%）。次いで、化合物8を還流CH₂Cl₂中でm-CPBAと反応させて、バイヤー-ヴィリガー酸化生成物9を収率88%で得（Barrero et al., 1999）、これをPCCを用いて酸化し、ジケトン10を収率84%で得た。10を、塩基としてナトリウムメトキシドを用い、ギ酸エチルでホルミル化して、化合物11を得、これを水性EtOH中、60度塩酸ヒドロキシルアミンと反応させて、イソキサゾール12を収率86%で得た。イソキサゾールの塩基性条件下での切断により、-シアノケトン13を収率85%で得、次いでこれを1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインで処理し、続いて塩基としてピリジンを用いてHBrを除去して、化合物402-67を収率93%で得た。

【0275】

スキーム10：



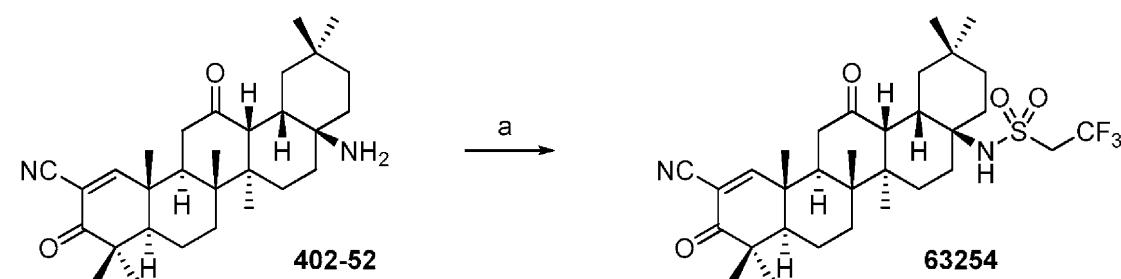
スキーム10に関する試薬および条件：(a) 3-(S)-ヒドロキシフラン、NaH、THF、室温、10分、73%。

【0276】

化合物6をTHF中、3-(S)-ヒドロキシフランおよび水素化ナトリウムで処理して、63265を収率73%で得た。

【0277】

スキーム11：



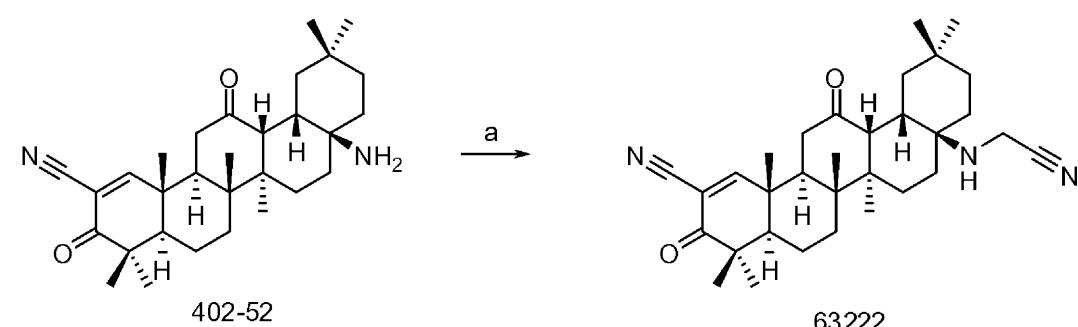
スキーム11に関する試薬および条件：(a) Et₃N、CF₃CH₂SO₂Cl、CH₂Cl₂、0°C、1.5時間、91%。

【0278】

化合物63254をアミン402-52から、一般法Aを用いて調製した（スキーム5）。

【0279】

スキーム12：



スキーム12に関する試薬および条件：(a) BrCH₂CN、i-Pr₂NEt、NaI、THF、50°C、14時間、6%。

10

20

30

40

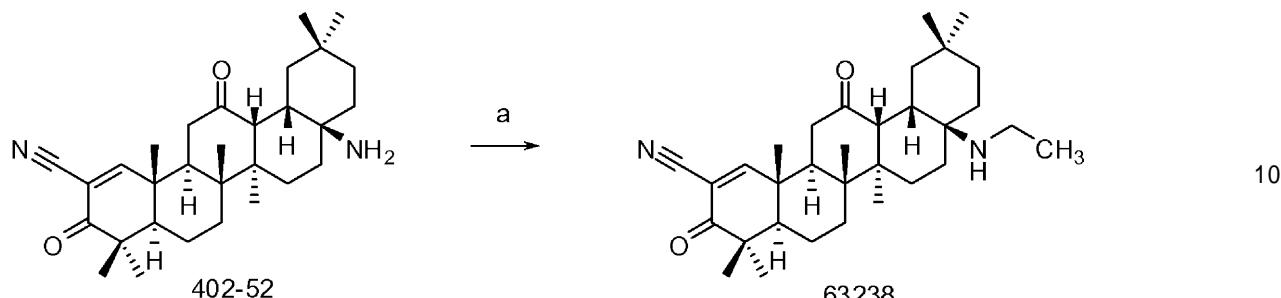
50

【0280】

アミン402-52を*i*-Pr₂Net、プロモアセトニトリル、およびNaIにより50 ℃で処理して、化合物63222を収率6%で得た(スキーム12)。

【0281】

スキーム13:



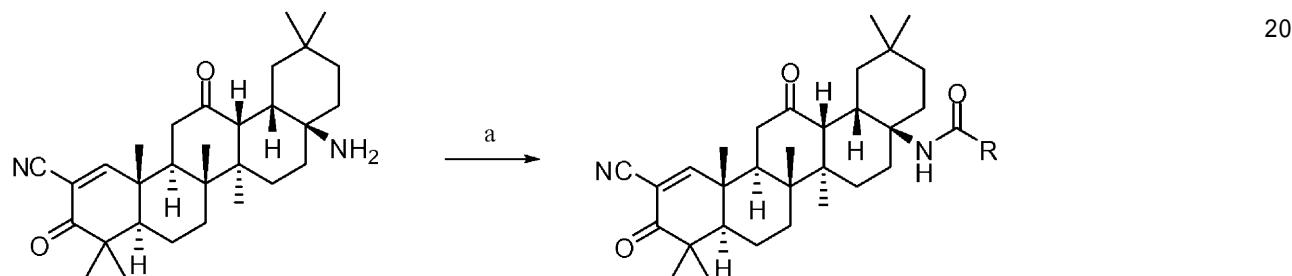
スキーム13に関する試薬および条件: (a) EtI, K₂CO₃, DMF, 室温, 20時間, 41%。

【0282】

アミン402-52をDMF中、ヨウ化エチルおよび炭酸カリウムで処理して、化合物63238を収率41%で得た(スキーム13)。

【0283】

スキーム14:



スキーム14に適用可能な試薬および条件: (a) Et₃N, アシル化剤, 0 ℃から室温。

【0284】

アミン402-52を、一般法Cを用いて、対応するアミド誘導体に変換した(スキーム14)。反応条件の詳細については表6を参照されたい。

【0285】

(表6)

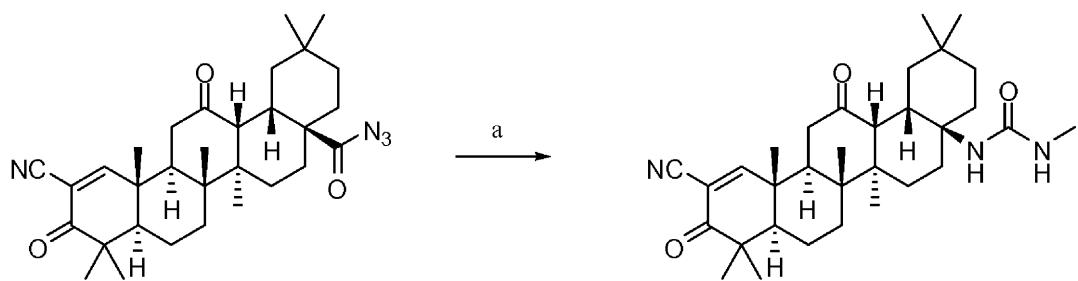
化合物名	R	アシル化剤	溶媒	反応時間	収率 (%)
63236	シクロプロピル	C ₃ H ₅ COCl * (3.3当量)	CH ₂ Cl ₂	30分	48
63321	Me	MeCOCl (2当量)	ベンゼン	20分	83
63322	CF ₃	(CF ₃ CO) ₂ O (2当量)	ベンゼン	10分	90

* 塩化シクロプロパンカルボニルを、シクロプロパンカルボン酸と塩化オキサリル(1当量)との、触媒量のDMF存在下での反応により調製した。0 ℃で2時間攪拌した後、反応混合物を用いてアミン402-52と直接反応させた。

【0286】

スキーム15:

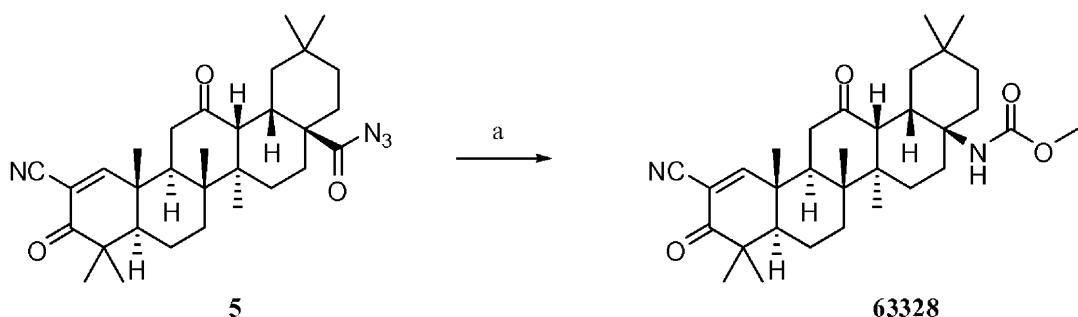
40



スキーム15に適用可能な試薬および条件：(a) (i) ベンゼン、還流；(ii) MeNH₂、T
HF、0°。 10

【0287】

スキーム16：



スキーム16に適用可能な試薬および条件：(a) (i) ベンゼン、還流；(ii) MeOH、
ベンゼン、還流。 20

【0288】

実施例3-オレアノール酸誘導体の合成と特徴決定

化合物2：Et₃N (8.44mL, 60.7mmol) およびDPPA (2.50g, 9.08mmol) をトルエン (30mL)
中の化合物1 (1.49g, 3.03mmol) の溶液に0°で逐次加えた。室温で6時間攪拌した後、
溶媒を蒸発により除去して油状物を得、これをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、CH₂Cl₂中0から10%EtOAc) で精製して、アジド2 (1.41g, 90%) を白色泡状固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 30

δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 1.66-1.96 (m, 8H), 1.49
(s, 3H), 1.46-1.62 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18-1.34 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s,
3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 517.3 (M+1), 489.3 (M-N₂+1)

【0289】

化合物3：アジド2 (1.41g, 2.73mmol) をベンゼン (100mL) に溶解し、混合物を2時間
還流した。ベンゼンを蒸発により除去した後、化合物3 (1.33g, 100%) を白色泡状固体
で得、それ以上精製せずに次の段階で用いた：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.26 (d, 1H, J = 4.8 40

Hz), 2.52 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 3H), 1.52-1.86 (m, 7H), 1.51 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s,
3H), 1.13-1.37 (m, 5H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 489.3 (M+1)

【0290】

化合物402-14：12N HCl (水溶液) (3.0mL, 36.0mmol) をMeCN (3.0mL) 中の化合物3 (300mg, 0.61mmol) に室温で滴加した。20分間攪拌した後、EtOAcを加え、反応混合物を0°まで冷却した。10%NaOH水溶液 (14.4mL, 36.0mmol) および飽和NaHCO₃水溶液 (10mL) を逐次加えた。5分間攪拌した後、有機相を分離し、食塩水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥して濃縮した。得られた残渣をカラム (シリカゲル、CH₂Cl₂中0から15%MeOH) で精製し 50

て、化合物402-14 (280mg、99%) を淡黄色泡状固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.62 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.42-1.86 (m, 13H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 463.3 (M+1)

【0291】

化合物5 : Et₃N (16.93mL、122mmol) およびDPPA (5.26mL、24.3mmol) をトルエン (75mL) 中の化合物4 (6.00g、12.2mmol) に0℃で逐次加えた。室温で6時間攪拌した後、溶媒を蒸発により除去して油状物を得、これをカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中0から40%EtOAc) で精製して、アジド5 (6.25g、99%) を白色泡状固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.46 (dd, 1H, *J* = 4.8, 16.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J* = 13.2, 16.0 Hz), 1.62-2.02 (m, 9H), 1.42-1.54 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 491.2 (M-N₂+1)

【0292】

化合物402-52 : アジド5 (6.25g、12.0mmol) をベンゼン (300mL) に溶解し、混合物を2時間還流した。溶媒を蒸発により除去して化合物6 (5.95g) を白色泡状固体で得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0293】

12N HCl (水溶液) (30mL、360mmol) をMeCN (60mL) 中の化合物6 (5.95g、12.1mmol) に室温で滴加した。25分間攪拌した後、EtOAcを加え、反応混合物を0℃まで冷却した。10%NaOH水溶液 (144mL、360mmol) および飽和NaHCO₃水溶液 (100mL) を逐次加えた。5分間攪拌した後、有機相を分離し、食塩水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥した。濃縮後、白色固体を得、これをエーテル (60mL) と混合し、10分間還流した。室温まで冷却した後、白色沈澱をろ取して、化合物402-52 (4.54g、81%) を白色固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 3.42 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.45 (dd, 1H, *J* = 5.6, 16.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J* = 12.8, 16.0 Hz), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.51-1.72 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15-1.30 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 465.3 (M+1)

【0294】

化合物402-41 : DMF (0.86mL) 中の402-14 (40mg、0.086mmol) の溶液にK₂CO₃ (23mg、0.166mmol) およびヨードメタン (0.01mL、0.160mmol) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した後、EtOAc (2mL × 2) で抽出した。EtOAc抽出物を水 (2mL × 2) および食塩水 (2mL) で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗製残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中4%から32%EtOAc) で精製して、402-41 (17mg) を無色フィルムで得た。この生成物を調製用TLC (シリカゲル、ヘキサン中33%EtOAc) でさらに精製して、402-41 (5mg、収率14%) を無色フィルムで得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.38 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2.67 (br d, 1H, *J* = 13 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.82-2.02 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 491.3 (M+1)

10

20

30

40

50

【0295】

一般法A：RSO₂Cl（0.13mmol）をCH₂Cl₂（2mL）中の化合物402-14（0.10mmol）およびEt₃N（0.15mmol）の溶液に0で加えた。0で表2に示す反応時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加えた。室温で10分間攪拌した後、混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物をMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、対応するスルホンアミドを得た。

【0296】

一般法B：化合物402-14（46mg、0.10mmol）およびRSO₂Cl（0.12mmol）の混合物を120で表2に示す反応時間加熱し、次いで室温まで冷却した。EtOAcを加え、混合物をNaHCO₃水溶液で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、対応するスルホンアミド誘導体を得た。
10

【0297】

化合物402-19：白色泡状固体；
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H),
 6.12 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.16 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 1.68-2.20 (m, 8H), 1.58 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 541.3 (M+1)

【0298】

化合物402-30：白色泡状固体；
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H),
 6.10 (s, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.23 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 2.55 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 5H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 446.3 (M-C₃H₅SO₂NH)

【0299】

化合物402-31：白色泡状固体；
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
 7.62 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 7.05 (dd, 1H, *J* = 3.6, 4.4 Hz), 5.99 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.17 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 2.61 (m, 1H), 1.90-2.11 (m, 3H), 1.60-1.82 (m, 6H), 1.53 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 446.3 (M-C₄H₃S-SO₂NH)

【0300】

化合物402-36：白色泡状固体；
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H),
 6.10 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.17 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.52-2.20 (m, 11H), 1.49 (s, 6H), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 555.3 (M+1), 446.3 (M-C₂H₅SO₂NH)

【0301】

化合物402-39：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H),
 7.89 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.60 (m, 1H),
 1.46-1.98 (m, 12H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.06
 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); m/z 446.3 (M-C₆H₅SO₂NH)

【0302】

化合物402-43：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H),
 6.09 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.08 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.61 (m, 1H), 1.68-1.96 (m,
 9H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (m,
 1H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 609.3 (M+1), 446.3 (M-
 CF₃CH₂SO₂NH)

10

【0303】

化合物402-53：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H),
 3.80 (bs, 1H), 3.12 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 3.06 (s, 3H), 2.34-2.50 (m, 3H), 1.92-2.16 (m, 4H),
 1.86 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27-1.34 (m, 3H), 1.22 (s, 3H),
 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 448.3
 (M-MeSO₂NH)

20

【0304】

一般法C：アシリル化剤を溶媒（1mL、ベンゼンまたはCH₂Cl₂、詳細については表3参照）
 中の402-14（30mg、65 μmol）およびEt₃N（アシリル化剤の2当量）の混合物に0°で滴加した。
 周囲温度で表3に示す反応時間攪拌した後、NaHCO₃水溶液を加え、混合物を室温で5分間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物を水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、対応するアミド誘導体を得た。

30

【0305】

化合物402-15：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
 6.00 (s, 1H), 4.98 (bs, 1H), 3.07 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m,
 1H), 1.97 (s, 3H), 1.70-1.84 (m, 7H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s,
 3H), 1.24-1.36 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 505.3
 (M+1)

40

【0306】

化合物402-16：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
 6.01 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 2.97 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.93-2.07
 (m, 3H), 1.56-1.84 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.18
 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 559.3 (M+1)

【0307】

50

化合物402-24：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
6.00 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 3.05 (q, 2H, *J* = 10.8 Hz), 3.00 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 2.65 (m, 1H),
2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.50 (s,
3H), 1.41 (s, 3H), 1.27-1.35 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.04 (s, 6H),
0.90 (s, 3H); m/z 573.3 (M+1)

【0308】

化合物402-27：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H),
7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.66 (bs, 1H), 3.21 (d, 1H, *J* = 4.4
Hz), 2.76 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.72-1.93 (m, 5H), 1.59 (m,
1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.05-1.38 (m, 6H),
0.93 (s, 3H); m/z 567.3 (M+1)

【0309】

化合物402-28：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
6.25 (dd, 1H, *J* = 1.2, 16.8 Hz), 6.05 (dd, 1H, *J* = 10.4, 16.8 Hz), 6.00 (s, 1H), 5.61 (dd, 1H, *J*
= 1.2, 10.4 Hz), 5.11 (bs, 1H), 3.08 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.67 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.10 (m,
1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 5H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H),
1.28-1.37 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s,
3H); m/z 517.3 (M+1)

【0310】

化合物402-37：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H),
7.23-7.35 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.72 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.58
(m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.47 (s, 3H),
1.42-1.54 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.02
(s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 581.3 (M+1)

【0311】

化合物402-38：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
6.00 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.61 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (q, 2H,
J = 7.6 Hz), 2.05 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 7H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H),
1.27 (s, 3H), 1.24-1.35 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s,
3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 519.3 (M+1)

【0312】

化合物402-42：白色泡状固体；

10

20

30

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
 6.00 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 3.06 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.71 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.22 (m, 1H),
 2.06 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 5H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s,
 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.91 (s, 3H);
 m/z 515.3 (M+1)

【0313】

一般法D : NHR₁R₂ (量については表4参照) を溶媒 (0.5mL、CH₂Cl₂またはTHF、表4参照)
) 中の化合物3 (30mg、61 μmol) に加えた。室温で表3に示す反応時間攪拌した後、EtOAc
 を加え、混合物を1N HCl (水溶液)、水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得
 られた残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、対応する尿素誘導体を得た。
 10

【0314】

化合物402-17 : 白色泡状固体 ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
 5.97 (s, 1H), 4.31 (q, 1H, *J* = 4.8 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.14 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.76 (d, 3H, *J* =
 4.4 Hz), 2.47 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 7H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (m,
 1H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H),
 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1)
 20

【0315】

化合物402-18 : 白色泡状固体 ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H),
 5.96 (s, 1H), 4.34 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 4.00 (s, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.14 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz),
 2.44 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 7H), 1.58 (m, 1H), 1.49 (m, 1H),
 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2
 Hz), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 534.3 (M+1)
 30

【0316】

化合物402-21 : 白色泡状固体 ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H),
 5.96 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.07 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.24 (m,
 1H), 1.72-1.84 (m, 7H), 1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.41 (m,
 4H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 506.3 (M+1)

【0317】

化合物402-23 : 白色泡状固体 ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, 1H, *J* =
 2.4 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz), 7.12 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H, *J* = 1.6, 2.4 Hz),
 5.99 (s, 1H), 3.16 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.97 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.52-2.16 (m, 11H), 1.46
 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31-1.40 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s,
 3H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 557.3 (M+1), 489.2 (M-C₃H₃N₂)
 40

【0318】

化合物402-25 : 白色固体 ;

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.21 (br d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.89 (s, 6H), 2.55 (br dt, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (br dt, 1H), 1.72-1.92 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08-1.60 (m, 7H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 534.3 (M+1)

【 0 3 1 9 】

化合物402-26：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H),
5.99 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.20 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H),
2.14 (m, 1H), 1.70-1.92 (m, 7H), 1.50-1.59 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H),
1.24-1.38 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z
574.4 (M+1)

10

【 0 3 2 0 】

化合物402-32：白色固体；

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 6.18
(s, 1H), 5.55 (t, 1H, *J* = 4 Hz), 4.58 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.13 (br d,
1H, *J* = 2.4 Hz), 2.92 (br m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 5H), 1.59-1.74
(m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H),
0.92 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); m/z 590.4 (M+1)

20

【 0 3 2 1 】

化合物402-33：白色固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.00 (s,
1H), 3.90 (br s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.14 (br d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.57 (br dt, 1H,),
2.25 (br d, 1H), 2.11 (br dt, 1H), 1.72-1.96 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H),
1.18 (s, 3H), 1.10-1.60 (m, 7H), 1.04 (br s, 6H), 0.91 (s, 3H); m/z 576.4 (M+1)

30

【 0 3 2 2 】

化合物402-44：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ 8.12
(s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.14 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.57
(m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.68-2.02 (m, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.61
(m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H); m/z 598.3 (M+1)

40

【 0 3 2 3 】

化合物402-45：白色固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.32 (d, 4H, *J* = 4.4 Hz), 7.08 (q, 1H, *J* = 4.2 Hz), 6.71 (br s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.04 (br d, 1H, *J* = 4 Hz), 2.47 (br m, 1H), 2.36 (br m, 1H), 2.25 (br m, 1H), 1.70-1.95 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10-1.50 (m, 5H); m/z 582.3 (M+1)

【 0 3 2 4 】

一般法E：化合物3（30mg、61 μmol）をROH（1～2mL、表5参照）に溶解し、混合物を100の油浴中、表5に示す反応時間加熱した。ROHを蒸発により除去した後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、対応するカルバメート誘導体を得た。
10

【 0 3 2 5 】

化合物402-12：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.69 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 521.3 (M+1); 446.2 (M-NHCO₂CH₃)
20

【 0 3 2 6 】

化合物402-13：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.12 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.70 (m, 1H), 1.69-2.05 (m, 9H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 535.3 (M+1); 446.2 (M-NHCO₂C₂H₅)
30

【 0 3 2 7 】

化合物402-20：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.70 (m, 1H), 1.68-2.06 (m, 9H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 597.3 (M+1); 446.3 (M-NHCO₂CH₃)
40

【 0 3 2 8 】

化合物402-29：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
 5.98 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.11 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz),
 2.68 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.34 (m,
 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z
 446.3 (M-NHCO₂C₃H₅)

【 0 3 2 9 】

化合物401-34：白色泡状固体；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H),
 5.98 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.12 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.69 (m, 1H), 1.68-2.04 (m,
 9H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (d,
 6H, *J* = 6.4 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 446.2
 (M-NHCO₂C₃H₇)

【 0 3 3 0 】

化合物8：TEMPO (27mg × 4、0.17mmol × 4) およびIPh(OAc)₂ (563mg × 4、1.74mmol × 4) をCH₂Cl₂ (200mL) および水 (0.1mL) 中の化合物7 (725mg、1.59mmol) の混合物に0時間、2時間、24時間および48時間の時点で加えた。室温で72時間搅拌した後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0から75%EtOAc）で精製して、化合物8 (560mg、77%) を白色固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 3.77 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, *J* = 4.8, 11.2 Hz), 2.51 (m, 1H), 0.98-1.87 (m, 23H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (m, 1H); m/z 441.3 (M-H₂O+1), 423.3 (M-2×H₂O+1)

【 0 3 3 1 】

化合物9：CH₂Cl₂ (30mL) 中の化合物8 (480mg、1.05mmol)、m-CPBA (586mg、2.60mmol) およびNa₂HPO₄ (409mg、2.88mmol) の混合物を3.5時間還流した。室温まで冷却した後、Na₂S₂O₃水溶液を加え、5分間搅拌した。有機相を分離し、NaHCO₃水溶液で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥した。濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0から70%EtOAc）で精製して、化合物9 (435mg、88%) を白色泡状固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, *J* = 4.8, 11.2 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.86-2.12 (m, 5H), 1.52-1.74 (m, 5H), 1.24-1.48 (m, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88-1.02 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (m, 1H); m/z 411.3 (M-H₂O-HCO₂H+1), 393.3 (M-2×H₂O-HCO₂H+1)

【 0 3 3 2 】

化合物10：NaOAc (294mg、3.59mmol) およびPCC (579mg、2.68mmol) をCH₂Cl₂ (18mL) 中の化合物9 (425mg、0.89mmol) に室温で加えた。3.5時間搅拌した後、ヘキサン/EtOAc (1:1、50mL) の混合物を加え、5分間搅拌した。褐色スラリーをシリカゲルのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中20%EtOAc）で精製して、化合物10 (355mg、84%) を白色固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.09 (s, 1H), 3.03 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.91-2.05 (m, 3H), 1.71-1.84 (m, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.19-1.50 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 425.3 (M+1)

【 0 3 3 3 】

化合物11 : NaOMe溶液 (MeOH中25重量%、0.29mL、1.27mmol) を化合物10 (40mg、0.085mmol) およびHCO₂Et (0.20mL、0.025mmol) の混合物にN₂雰囲気下、0で滴加した。室温で1時間攪拌した後、t-BuOMe (5mL) を加えた。混合物を0まで冷却し、12N HCl (水溶液) (0.11mL、1.32mmol) を滴加した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。濃縮後、粗製化合物11 (41mg) を白色泡状固体で得、それ以上精製せずに次の段階で用いた : m/z 471.3 (M+1), 453.3 (M-H₂O+1)。

【 0 3 3 4 】

化合物12 : 化合物11 (41mg、0.082mmol)、NH₂OH・HCl (9.1mg、0.13mmol)、EtOH (2mL)、および水 (0.2mL) を混合し、60で4時間加熱した。EtOHを蒸発により除去し、得られた白色スラリーをEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中0%から50%EtOAc) で精製して、化合物12 (34mg、10から86%) を白色固体で得た :

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 3.23 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.36 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 2.29 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 2.16 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 3H), 1.84 (dd, 1H, *J* = 9.2, 9.2 Hz), 1.50-1.74 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.26-1.37 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12-1.20 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98-1.08 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); m/z 468.3 (M+1)

【 0 3 3 5 】

化合物13 : NaOMe溶液 (MeOH中25重量%、19 μL、0.083mmol) をMeOH (0.3mL) 中のイソキサゾール12 (32.5mg、0.070mmol) の懸濁液に加えた。混合物を55で2時間攪拌し、0まで冷却した。t-BuOMe (5mL) および1N HCl (水溶液) (1mL) を逐次加えた。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中0%から60%EtOAc) で精製して、化合物13 (27mg、85%) を白色固体で得た : m/z 450.2 (M-H₂O+1)。

【 0 3 3 6 】

化合物402-67 : 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (9.9mg、0.035mmol) をDMF (0.3mL) 中の化合物13 (27mg、0.058mmol) の溶液に室温で加えた。1時間攪拌した後、ピリジン (14 μL、0.17mmol) を加え、反応混合物を55で3時間加熱した。室温まで冷却した後、EtOAc (30mL) を加え、混合物を1N HCl (水溶液)、水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中0%から60%EtOAc) で精製して、化合物402-67 (25mg、93%) を白色固体で得た :

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 3.24 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 2.44 (dd, 1H, *J* = 5.2, 16.4 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J* = 12.8, 16.4 Hz), 2.16 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 4H), 1.61-1.73 (m, 5H), 1.50-1.56 (m, 3H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 448.2 (M-H₂O+1)

【 0 3 3 7 】

化合物63265 : THF (2.0mL) 中のNaH (33mg、0.825mmol) の懸濁液に3-(S)-ヒドロキシフラン (75 μL) を加えた。混合物を室温で10分間攪拌した後、3-(S)-ヒドロキシフラン (500 μL) 中の3 (100mg、0.205mmol) の溶液。添加シリソジをTHF (0.25mL × 2) で洗浄した。10分間攪拌した後、反応混合物をt-BuOMeで希釈し、0まで冷却した。反応混合物に1N HCl (水溶液) (5mL) を加えて反応停止し、2分間攪拌した。次いで、EtOAc (30mL) を加え、混合物を水で4×洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中0%から60%EtOAc) で精製して所望の生成物を得、これを次いでカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中0%から30%EtOAc) で再度精製して、化合物63265 (89mg、73%) を白色固体で得た：

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 2.90 (br d, 1H), 2.65 (br d, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 5H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (br dt, 2H), 1.25-1.31 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 579,4 (M+H), 448.3 (M-NHCOOR, 100%)

【 0 3 3 8 】

化合物63254 : CH₂Cl₂ (5.4mL) 中の402-52 (252mg、0.542mmol) の溶液に0でEt₃N (0.11mL、0.789mmol) および塩化2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル (0.08mL、0.724mmol) を加えた。反応混合物を0で1.5時間攪拌した後、飽和NaHCO₃ (水溶液) (5mL) を加えた。1分間攪拌した後、反応混合物をEtOAc (50mL) で抽出し、飽和NaHCO₃ (水溶液) (30mL) および水 (30mL) で洗浄した。EtOAc抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン中5%から50%EtOAc) で精製して、化合物63254 (302mg、91%) を白色固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63

(s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.87 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.03 (br d, *J* = 4.0 Hz), 2.37-2.51 (m, 3H), 1.90-2.19 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 448.2 (M-NHSO₂CH₂CF₃)

【 0 3 3 9 】

化合物63222 : THF (1.6mL) 中の402-52 (76mg、0.164mmol) の溶液に*i*-Pr₂NEt (0.04mL、0.230mmol) を加えた。THF (0.1mL) 中のプロモアセトニトリル (0.012mL、0.180mmol) の溶液を反応混合物に加え、室温で5時間攪拌し、TLCにより生成物は生じなかった。ヨウ化ナトリウム (95mg、0.634mmol) を加え、反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物のTLCはやはり生成物を示さなかった。反応混合物を50で14時間加熱し、TLCは約50%の生成物への変換を示した。冷却後、反応混合物をEtOAc (30mL) で抽出し、5%Na₂S₂O₃ (水溶液) (20mL) と、次いで食塩水 (20mL) で洗浄した。EtOAc抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、

10

20

30

40

50

ろ過し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中5%から40%EtOAc）で精製して、化合物63222（4.7mg、6%）を無色油状物で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.39 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.33-2.48 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 5H), 1.49-1.70 (m, 12H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 448.2 (M-NHCH₂CN)

【 0 3 4 0 】

化合物63238：DMF（1.7mL）中の402-52（122mg、0.263mmol）の溶液にK₂CO₃（72mg、0.521mmol）を加えた。次いで、DMF（0.1mL）中のEtI（0.024mL、0.298mmol）の溶液を加え、反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（25mL）で抽出し、水（10mL × 3）で洗浄した。EtOAc抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、CH₂Cl₂中0%から15%MeOH）で精製して、化合物63238（53mg、41%）を白色固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 3.52 (br d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 3H), 1.81-2.04 (m, 5H), 1.48-1.70 (m, 12H), 1.25 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (br t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 493.3 (M+H)

【 0 3 4 1 】

化合物63236：シクロプロピル酸塩化物を以下の手順に従って調製した：CH₂Cl₂（3mL）中のシクロプロピルカルボン酸（258mg、3.00mmol）およびDMF（1滴、触媒量）の溶液に0で塩化オキサリル（0.254mL 3.0mmol）を加えた。混合物を0で2時間攪拌してシクロプロピル酸塩化物の溶液を得た。CH₂Cl₂（2mL）中の402-52（70mg、0.15mmol）の溶液に0でEt₃N（0.125mL、0.45mmol）と、続いてシクロプロピル酸塩化物溶液（1M溶液、0.5mL、0.5mmol）を加えた。反応混合物を0で0.5時間攪拌した後、反応混合物をEtOAcで抽出し、NaHCO₃（水溶液）、水、および食塩水で洗浄した。EtOAc抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン中0%から50%EtOAc）で精製して、化合物63236（39mg、48%）を白色固体で得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 16.0, 13.2 Hz, 1H), 1.87-2.09 (m, 5H), 1.60-1.86 (m, 5H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.20-1.43 (m, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (dt, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.64-0.70 (m, 2H); m/z 533.3 (M+H)

【 0 3 4 2 】

化合物63321：一般法Cを用いて、402-52（70mg 0.151mmol）を生成物63321（64.0mg、8.36%）に白色固体として変換した：

10

20

30

40

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.65 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.86 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.65 (dt, 1H, J = 13.2, 3.6 Hz), 2.48 (dd, 1H, J = 16.4, 3.6 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 16.4, 13.2 Hz), 1.46-2.06 (m, 13H), 1.05-1.35 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 507.4 (M+1)

【 0 3 4 3 】

化合物63322：一般法Cを用いて、402-52 (111mg、0.239mmol) を生成物63322 (121.5mg 10%、90.7%) に白色固体として変換した：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.64 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, J = 16.4, 4.4 Hz), 2.39 (dd, 1H, J = 16.4, 13.2 Hz), 1.82-2.14 (m, 6H), 1.46-1.76 (m, 7H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.183 (s, 3H), 1.178 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); m/z 561.4 (M+1)

【 0 3 4 4 】

化合物63327：化合物5から化合物6の合成について記載した手順を用い、次いで一般法Dを用いて、化合物5 (53mg、0.102mmol) を生成物63327 (47.6mg、89.5%) に白色固体として変換した：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.72 (s, 1H), 4.49 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 4.14 (s, br, 1H), 3.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 2.42-2.60 (m, 2H), 2.36 (dd, 1H, J = 16.4, 13.2 Hz), 1.80-2.06 (m, 7H), 1.44-1.78 (m, 7H), 1.12-1.40 (m, 3H), 0.88-1.10 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 522.3 (M+1) 30

【 0 3 4 5 】

化合物63328：化合物5から化合物6の合成について記載した手順を用い、次いで一般法Eを用いて、化合物6 (66mg、0.127mmol) を生成物63328 (49.1mg、74%) に白色固体として変換した：

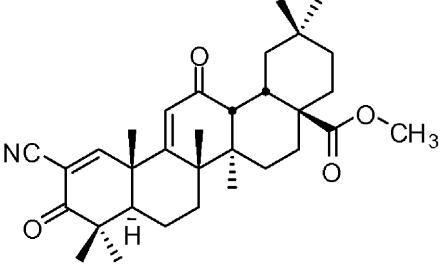
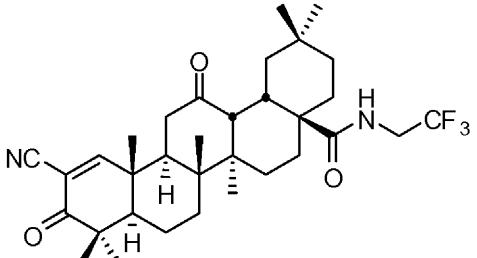
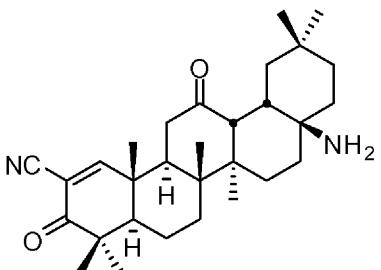
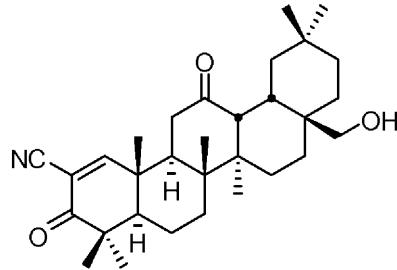
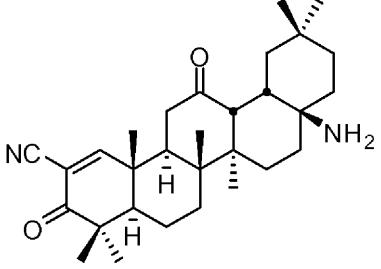
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

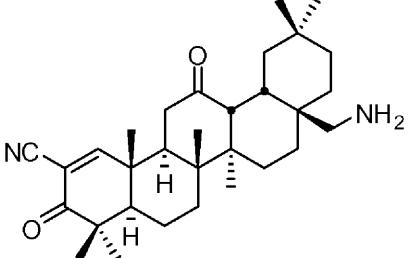
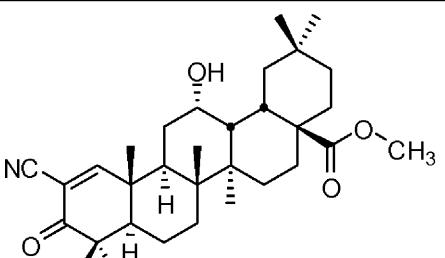
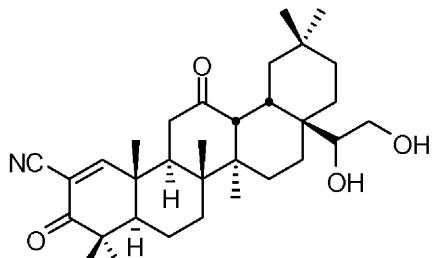
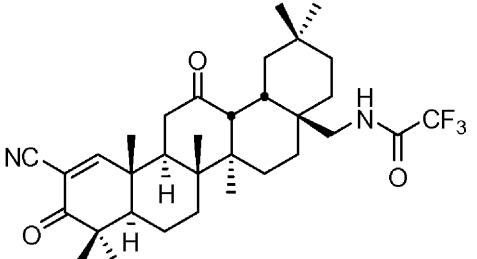
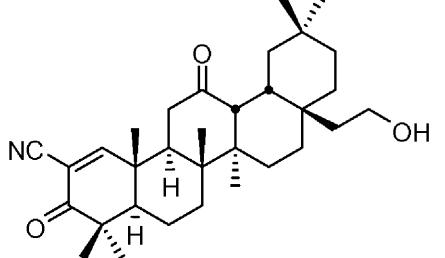
7.65 (s, 1H), 4.32 (s, br, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.66 (dt, 1H, J = 13.2, 3.6 Hz), 2.47 (dd, 1H, J = 16.4, 4.8 Hz), 2.37 (dd, 1H, J = 16.4, 13.2 Hz), 1.85-2.16 (m, 5H), 1.44-1.84 (m, 8H), 1.00-1.40 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 448.3 (M+1) 40

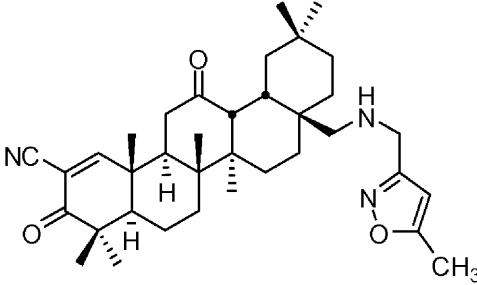
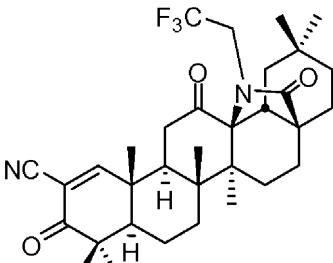
【 0 3 4 6 】

実施例4-オレアノール酸誘導体の水溶性

ここに示す化合物の水溶性を実施例1に概説した手順を用いて調べた。

化合物ID	構造	水溶性 (μM)
63097 (402)		1.46
63102 (dh404)		0.06
63198		163.6
63202		1.89
63208		9.49

化合物ID	構造	水溶性 (μM)
63214		112.2
63219		13.58
63221		8.78
63226		0.71
63231		1.23

化合物ID	構造	水溶性 (μM)
63232		0.75 10
63237		5.16 20

【0347】

本明細書において開示および特許請求したすべての方法を、本開示に照らして、過度の実験なしに実施および実行することができる。本発明の組成物および方法を好みしい態様に関して説明してきたが、本発明の概念、精神および範囲より逸脱することなく、この方法、および本明細書に記載の方法の段階または段階の順序に変動を適用することができることは、当業者には明らかであろう。より具体的には、化学的にかつ生理学的に関連する特定の薬剤で、同一のまたは同様の結果を実現しながら、本明細書に記載の薬剤を代用することはできることは明らかであろう。当業者には明らかなすべてのそのような同様の代用物および改変は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の精神、範囲および概念内にあると見なされる。

【0348】

参考文献

以下の参考文献は、それらが本明細書に開示の参考文献を補足する例示的な手順上のまたは他の詳細を与える限りにおいて、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。

U.S. Patent 5,443,826
U.S. Patent 5,599,795
U.S. Patent 6,025,395
U.S. Patent 6,974,801
U.S. Provisional Application No. 61/046,332
U.S. Provisional Application No. 61/046,352
U.S. Provisional Application No. 61/046,363
U.S. Provisional Application No. 61/046,366
U.S. Provisional Application No. 61/111,333
U.S. Provisional Application No. 61/111,294
U.S. Serial No. 12/151,425
U.S. Serial No. 12/352,473
U.S. Patent Publication 2009/0060873

20
U.S. Patent Application by Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian and Melean Visnick, entitled "Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use," filed April 20, 2009.

U.S. Patent Application by Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, entitled "Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring," filed April 20, 2009.

30
U.S. Patent Application by Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick, entitled "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid," filed April 20, 2009.

U.S. Patent Application by Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick entitled, "Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives," filed April 20, 2009.

- Abraham and Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):1-25, 2005.
- Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68(8):2920-2926, 2008.
- Ahmad *et al.*, *J Biol Chem.*, 281(47):35764-35769, 2006.
- Akiyama *et al.*, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):S47-53, 2000.
- Angulo *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.
- Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- Arend and Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995. 10
- Arend *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.
- Autenrieth *et al.*, *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Bagasra *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.
- Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.
- Barrero *et al.*, *Synlett*, 713, 1999.
- Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996. 20
- Bendzen *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988.
- Blumberg *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.
- Botoman *et al.*, *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.
- Brandt *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.
- Braun *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.
- Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:904-907, 1973a.
- Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:956-957, 1973b. 30
- Bronte *et al.*, *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.
- Brown and DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.
- Brynskov *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.
- Burger and Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995.
- Cai *et al.*, *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.
- Calin and Taurog, In: *The Spondylarthritides*, Calin *et al.* (Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.
- Cann *et al.*, *Gut*, 24(12):1135-1140, 1983. 40
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
- Chomarat *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995.
- Coyle and Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.
- Crowell *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.
- Culver *et al.*, *Science*, 256:1550-1552, 1992.

- De Mico *et al.*, *J. Org. Chem.*, 62:6974, 1997.
- de Waal *et al.*, *J. Exp. Med.*, 174:1209–1220, 1991.
- Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, March 6, 2007.
- Dinarello, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457–499, 1998.
- Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dionne *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 112(3):435-442, 1998.
- Doran *et al.*, *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003. 10
- Drossman *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.
- Drossman *et al.*, *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.
- Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Eikelenboom *et al.*, *Glia*, 40(2):232-239, 2002.
- Ettehadi *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 96(1):146-151, 1994.
- Everhart *et al.*, *Gastroenterol.*, 100(4):998-1005, 1991.
- Fearon and Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996. 20
- Feldtkeller *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.
- Firestein *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 37:644–652, 1994.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Fujikawa *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318–320, 1995.
- Funakoshi *et al.*, *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.
- Galley and Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.
- Gehrman *et al.*, *Glia*, 15(2):141-151, 1995.
- Genain and Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187–197, 1997. 30
- Gladman *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.
- Gladman *et al.*, *J. Med.*, 62:127-141, 1987.
- Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.
- Goodman *et al.*, *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.
- Graeber *et al.*, *Glia*, 40(2):252-259, 2002.
- Greten *et al.*, *Cell*, 118:285-296, 2004.
- Griffin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989. 40
- Guilherme *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(5):367-77, 2008.
- Gwee *et al.*, *Gut*, 44(3):400-406., 1999.
- Hahn and Tsao, In: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th Ed, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Stahl & Wermuth, Eds.),
Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hannum *et al.*, *Nature*, 343:336–340, 1990.

Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

Hansson *et al.*, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297–329, 2006.

Harrison and Symmons *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.

Harrison *et al.*, *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.

Hart *et al.*, *Immunology*, 84:536–542, 1995.

Hohler *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:1489–1492, 1998.

Hohler *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 109:562–565, 1997.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027–1030, 2002.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711–2714, 1998.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429–3434, 1999.

Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866–1877, 2000a.

Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233–4246, 2000b.

Horwitz and Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.

Hotamisligil, *Nature*, 444(7121):860-7, 2006.

Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

Ishizawa and Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6):647-657, 2001.

Jacob *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233–1237, 1990.

Jailwala *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 133(2):136-147, 2000.

Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998.

Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.

Jones *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.

Jonsson *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.

Jonsson *et al.*, *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.

Jonsson *et al.*, *Trends Immunol.*, 22(12):653-654 , 2001.

Kahle *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731–734, 1992.

Kaltschmidt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642–2647, 1997.

Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

Kellow and Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6):1885-1893, 1987.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.

Khan *et al.*, *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.

Khan *et al.*, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.

10

20

30

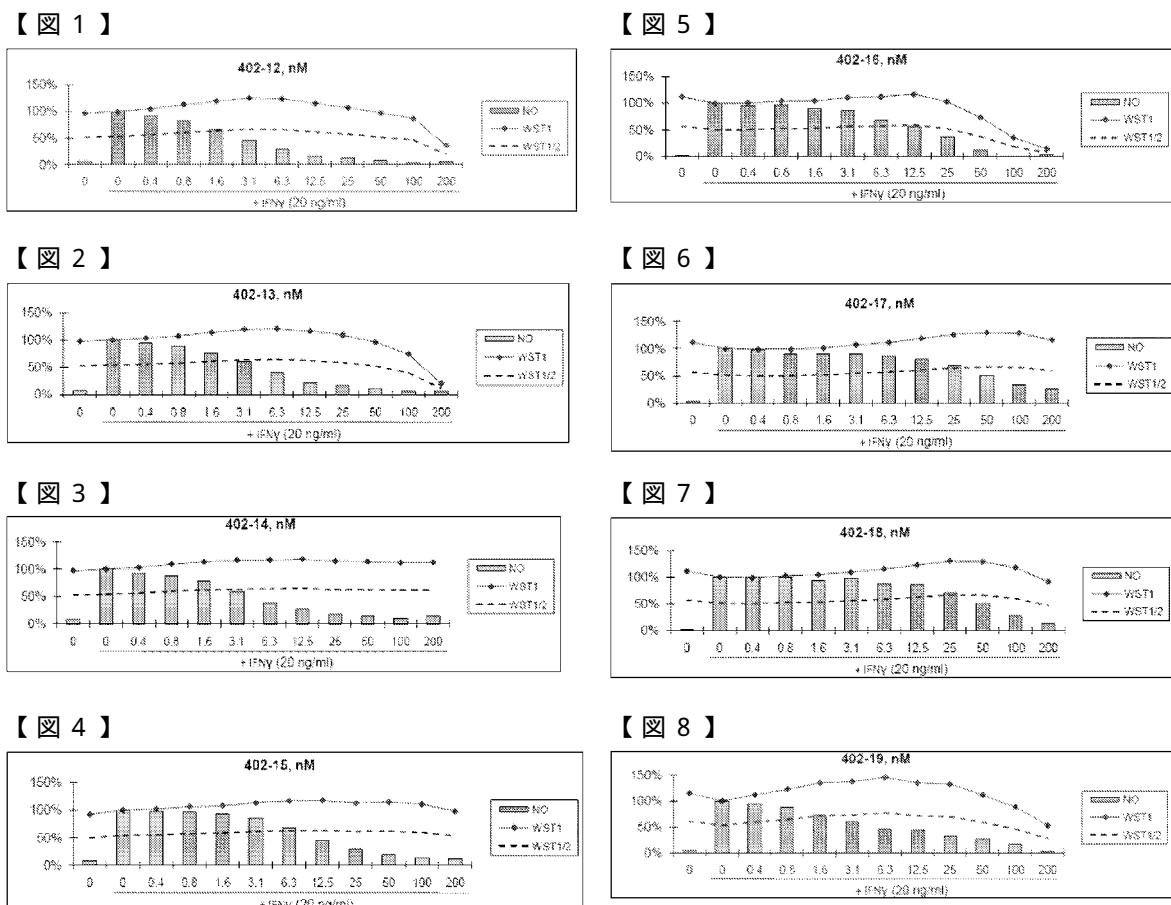
40

- Kortylewski *et al.*, *Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.
- Kotake *et al.*, *Infect. Immun.*, 67:2682–2686, 1999.
- Kotzin and O'Dell, In: *Samler's Immunologic Diseases*, 5th Ed., Frank *et al.* (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.
- Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996.
- Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.
- Lahesmaa *et al.*, *J. Immunol.*, 148:3079–3085, 1992.
- Lee *et al.*, *Glia*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby *et al.*, *Nat Rev. Cancer*, 7(5):357-369, 2007.
- Lipsky, In: *Harrison's principles of internal medicine*, Fauci *et al.*(Eds.), 14th Ed., NY, McGraw-Hill, 1880–1888, 1998.
- Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lo *et al.*, *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999.
- Lugering *et al.*, *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.
- Lynn and Friedman, *N. Engl. J. Med.*, 329(26):1940-1945, 1993.
- Macatonia *et al.*, *J. Immunol.*, 150:3755–3765, 1993.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (March's Advanced Organic Chemistry), Smith and March (Eds.), 2007.
- Marsal *et al.*, *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.
- Mazur *et al.*, *Cell Microbiol.*, 9(7):1683-94, 2007.
- Mazzoni *et al.*, *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.
- McAlindon *et al.*, *Gut*, 42(2):214-219, 1998.
- McGeer and McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195–218, 1995.
- McGeer *et al.*, *Neurology*, 19:331–338, 1996.
- McGonagle *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.
- McGonagle *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999.
- McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Mease *et al.*, *Lancet*, 356:385–390, 2000.
- Merrill and Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331–338, 1996.
- Mertz *et al.*, *Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000.
- Moll and Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181–201, 1973.
- Moll and Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.

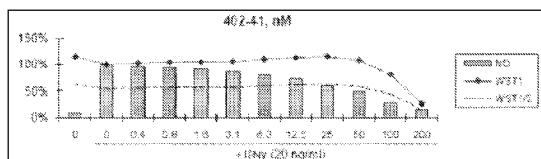
- Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Nath *et al.*, *Neurology*, 66(1):149-150, 2006.
- Neal *et al.*, *BMJ*, 314(7083):779-782, 1997.
- Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.
- Nielen *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004. 10
- Ohnishi *et al.*, *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Partsch *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997.
- Pica *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother.*, 44(1):200-4, 2000.
- Pimentel *et al.*, *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.
- Pociot *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995.
- Prieur *et al.*, *Lancet*, 2:1240-1242, 1987. 20
- Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.
- Reimund *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.
- Ribbens *et al.*, *Eur. Cytokine Netw.*, 11:669-676, 2000.
- Rogers *et al.*, *Neurobiol Aging*, 9(4):339-349, 1988.
- Rogler and Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.
- Rooney *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 10:217-219, 1990. 30
- Ross *et al.*, *Nutr. Neurosci.*, 6(5):277-81, 2003.
- Rostom *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.
- Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.
- Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Saiki *et al.*, *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.
- Salomonsson and Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003. 40
- Salomonsson *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.
- Salvarani *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.
- Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.
- Sarchielli *et al.*, *Cephalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.

- Schellekens *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43(1):155-163, 2000.
- Schlaak *et al.*, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996.
- Schlaak *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992.
- Schlosstein *et al.*, *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.
- Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.
- Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Sieper and Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995. 10
- Simon *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993.
- Simon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-85666, 1994.
- Simonian and Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996.
- Sinha *et al.*, *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.
- Stack *et al.*, *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.
- Stewart *et al.*, *Neurology*, 48:626-632, 1997.
- Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984. 20
- Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Talley *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.
- Tamir and Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996.
- Targan *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670. 30
- Touzani *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.
- Tumlin *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 98(6A):14K-20K, 2006.
- van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.
- van Dullemen *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.
- van Hogezand and Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.
- Vazquez *et al.*, *J. Virol.*, 79(7):4479-91, 2005. 40
- Vodovotz *et al.*, In; *Handbook of Experimental Immunology*, Volumes I-IV, 1996.
- Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.
- Warrington *et al.*, *Arthritis and Rheumatism*, 44:13-20, 2001.
- Weyand and Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.*, 987:140-149, 2003.
- Whitehead *et al.*, *Gastroenterol.*, 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.

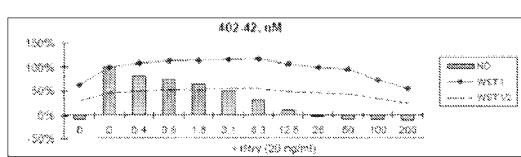
- Williams *et al.*, *Clin. Neurosci.*, 2(3-4):229–245, 1994.
 Wordsworth, In: *Genes and Arthritis*, Brit. Medical Bulletin, 51:249-266, 1995.
 Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 15:348-356, 1956.
 Wright, *Clin. Orthop. Related Res.*, 143:8-14, 1979.
 Xanthou *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 44(2):408-418, 2001.
 Yates *et al.*, *Cancer Res.*, 66(4): 2488-2494, 2006.
 Yin *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 40:1788–1797, 1997. 10
 Yin *et al.*, *Rheumatology*, 38:1058–1067, 1999.
 Yoh *et al.*, *Kidney Int.*, 60(4):1343-1353, 2001.
 Yu *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, 7:41-51, 2007.
 Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.
 Zhou *et al.*, *Cancer Sci.*, 98:882-889, 2007.
 Zingarelli *et al.*, *J. Immunol.*, 171(12):6827-6837, 2003.



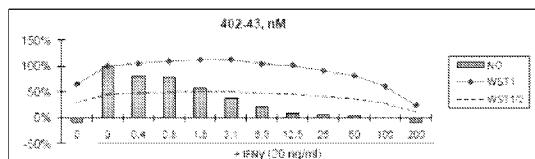
【図27】



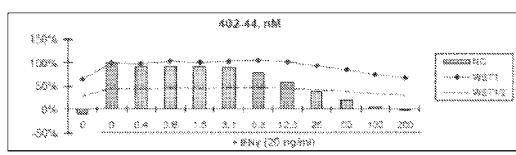
【図28】



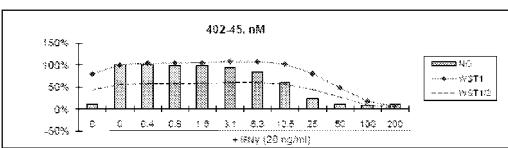
【図29】



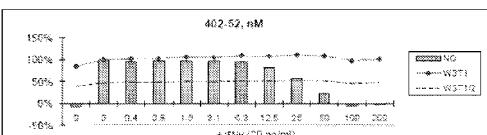
【図30】



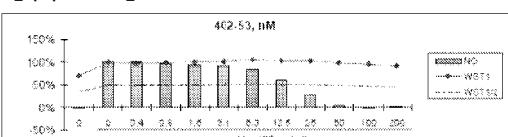
【図31】



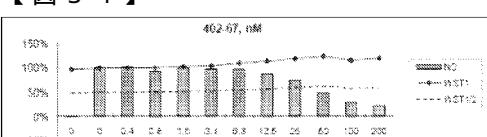
【図32】



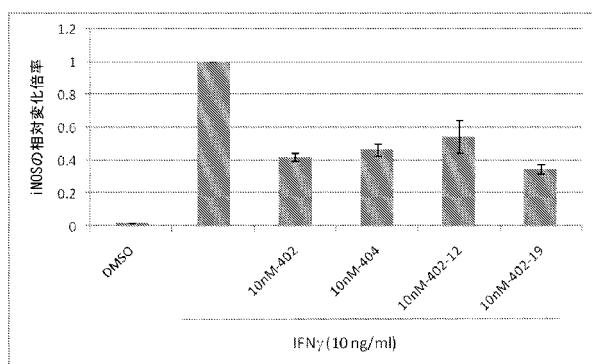
【図33】



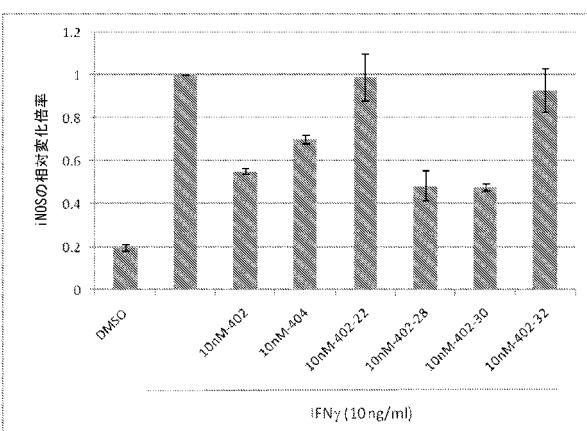
【図34】



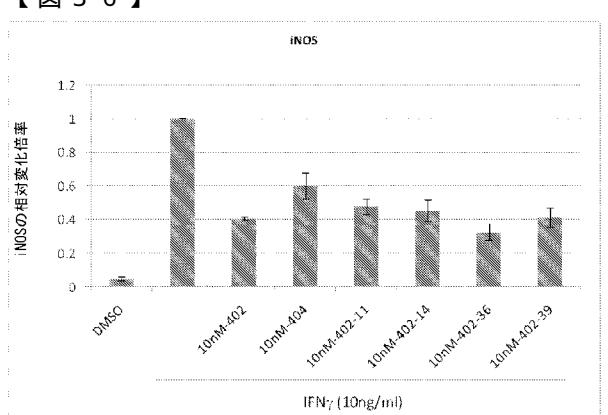
【図35】



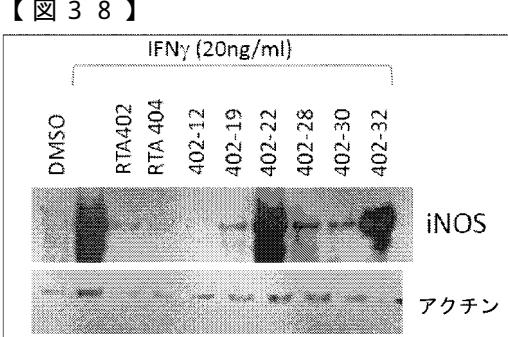
【図37】



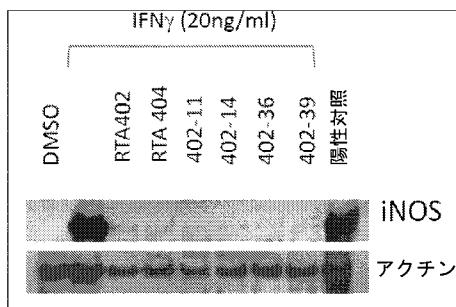
【図36】



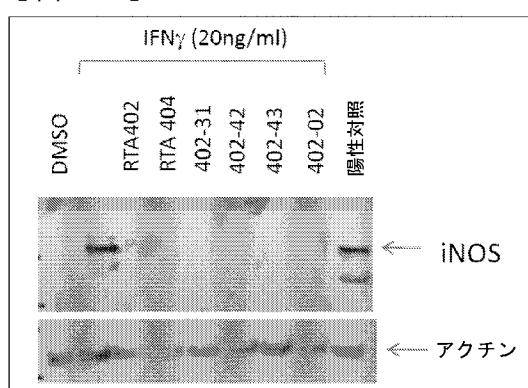
【図38】



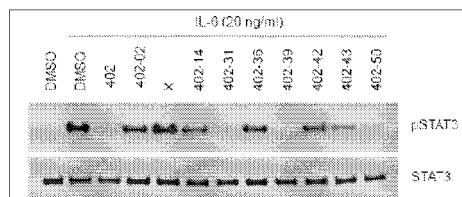
【図 3 9】



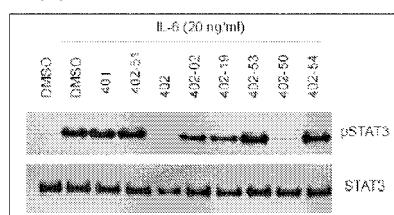
【図 4 0】



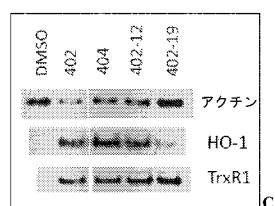
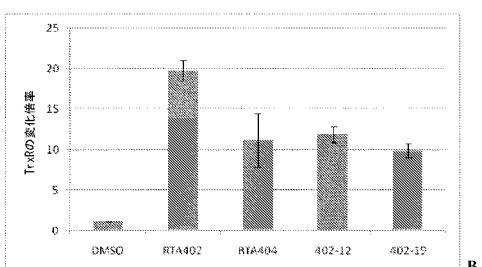
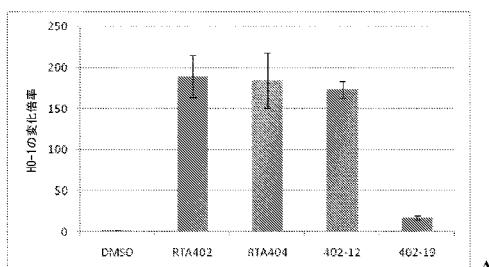
【図 4 1】



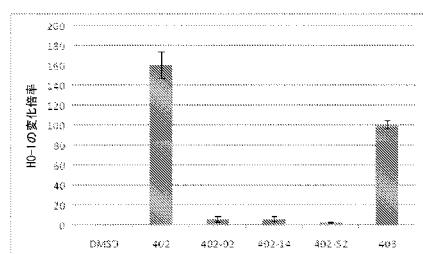
【図 4 2】



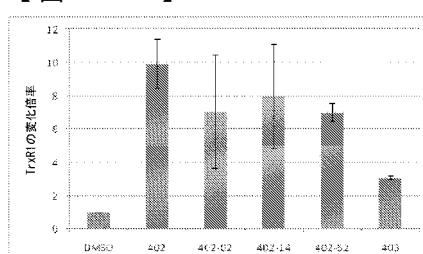
【図 4 3】



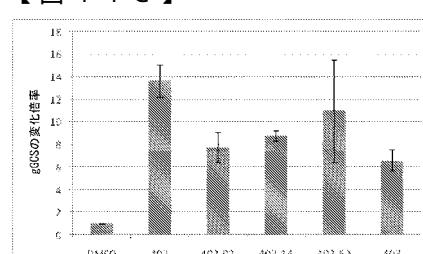
【図 4 4 A】



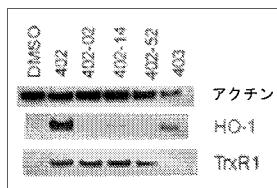
【図 4 4 B】



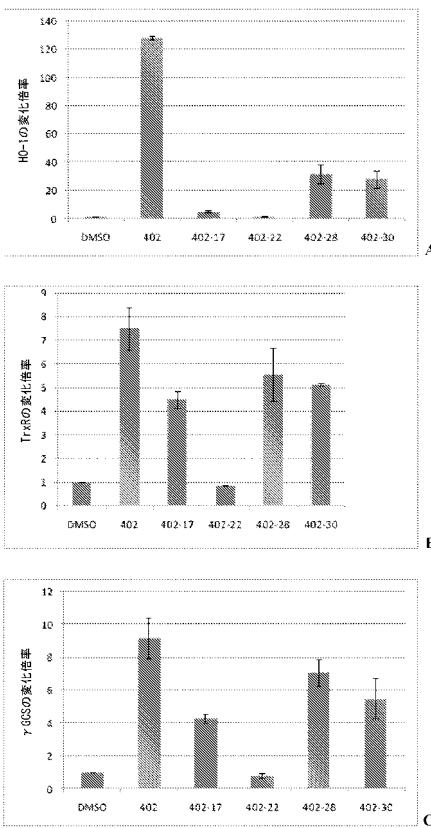
【図 4 4 C】



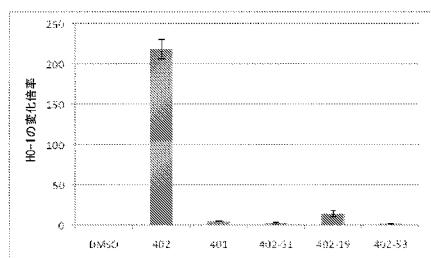
【図44D】



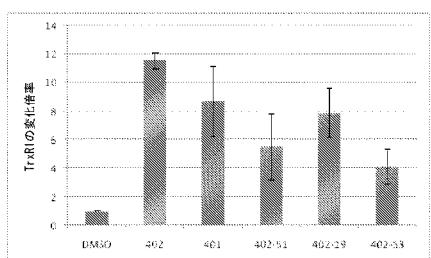
【図45】



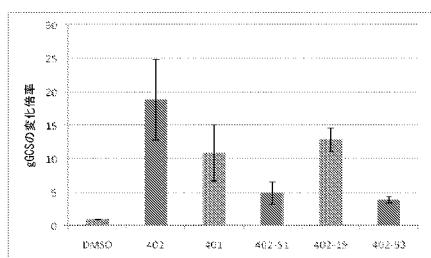
【図46A】



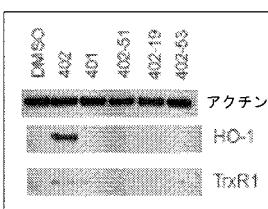
【図46B】



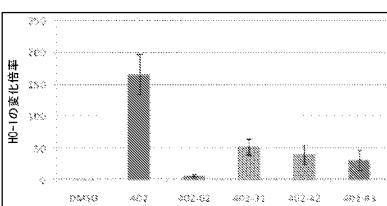
【図46C】



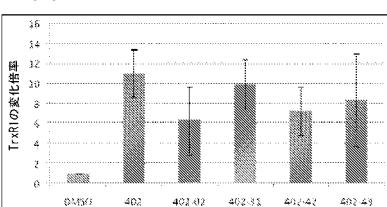
【図46D】



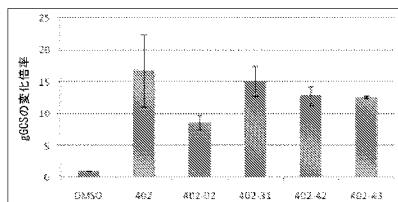
【図47A】



【図47B】



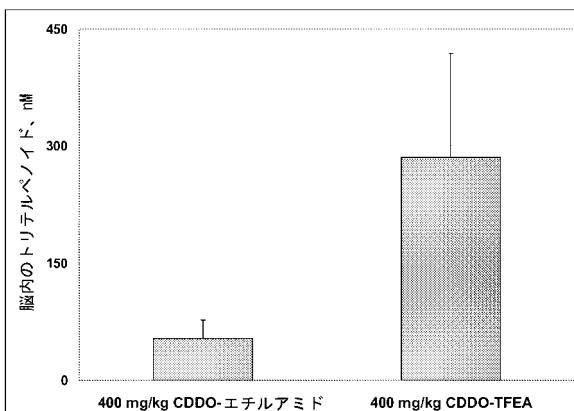
【図47C】



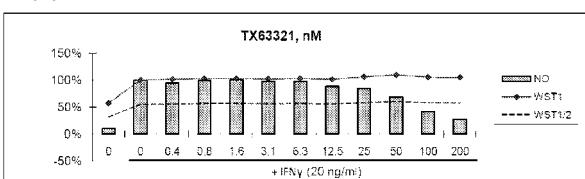
【図47D】



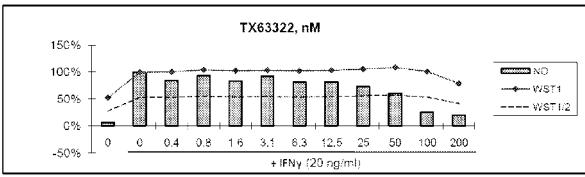
【図48】



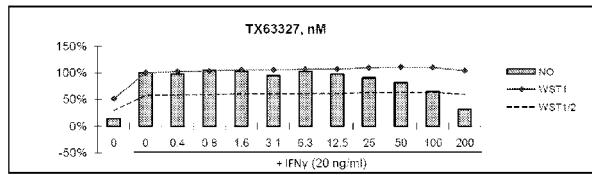
【図49】



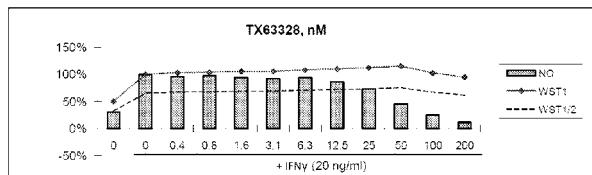
【図50】



【図51】



【図52】



【配列表】

0005529851000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 K 9/113 (2006.01)	A 6 1 K 9/113
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/14 A 6 1 P 43/00 1 1 1 A 6 1 P 39/02

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 アンダーソン エリック
アメリカ合衆国 テキサス州 ヒューストン サウス ジャドソン ストリート 4251
(72)発明者 ジャン シン
アメリカ合衆国 テキサス州 ダラス メイプル アベニュー 6401 アパートメント 53
08
(72)発明者 ビスニック メレーン
アメリカ合衆国 テキサス州 アービング イースト ラス コリーナス ブールバード 330
アパートメント 818

審査官 小川 由美

(56)参考文献 特開2006-347952 (JP, A)
特開2001-240573 (JP, A)
特表2006-515859 (JP, A)
特表2002-530272 (JP, A)
中国特許出願公開第101117348 (CN, A)
HONDA,T. et al , Design and synthesis of 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid,
a novel and highly active inhi , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 1998年 ,
Vol.8, No.19 , p.2711-2714
Botanical Studies , 2006年 , 47 , 339-368
Tetrahedron , 1962年 , 18 , 827-838
Bulletin of the Chemical Society of Japan , 1978年 , 51(3) , 884-888
HONDA,T. et al , Synthetic Oleanane and Ursane Triterpenoids with Modified Rings A and
C: A Series of Highly Active I , Journal of Medicinal Chemistry , 2000年 , Vol.43, No
.22 , p.4233-4246

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 J , A 61 K
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)