

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6670763号  
(P6670763)

(45) 発行日 令和2年3月25日 (2020.3.25)

(24) 登録日 令和2年3月4日 (2020.3.4)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 33/00 (2006.01)

A 6 1 K 33/00

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 K 31/7028 (2006.01)

A 6 1 K 31/7028

A 6 1 K 31/122 (2006.01)

A 6 1 K 31/122

請求項の数 22 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-571722 (P2016-571722)  
 (86) (22) 出願日 平成27年6月9日 (2015.6.9)  
 (65) 公表番号 特表2017-528416 (P2017-528416A)  
 (43) 公表日 平成29年9月28日 (2017.9.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/034948  
 (87) 国際公開番号 W02015/191616  
 (87) 国際公開日 平成27年12月17日 (2015.12.17)  
 審査請求日 平成30年6月8日 (2018.6.8)  
 (31) 優先権主張番号 62/009,451  
 (32) 優先日 平成26年6月9日 (2014.6.9)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 515006995  
 ジョージア ステイト ユニバーシティ  
 リサーチ ファンデーション, インコー  
 ポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ジョージア 30303  
 , アトランタ, コートランド ストリ  
 ート エヌイー 30, スイート 21  
 7  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療用途のための一酸化炭素放出分子ならびにその作製および使用の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

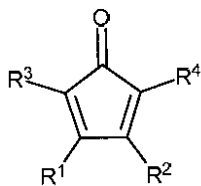
in vivo または ex vivo で一酸化炭素を生成させるための組成物であって、

第1の不飽和分子および第2の不飽和分子であって、ここで、前記不飽和分子は反応して、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する有機分子を形成する、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または

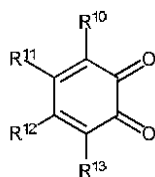
反応して、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する有機分子を形成する、第1の不飽和部位および第2の不飽和部位を有する前駆体分子を含み、

前記第1の不飽和分子が、式 I または式 IV :

【化 8 5】



(I)



(IV)

または薬学的に許容されるその塩による構造を有するジエンであり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか；

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

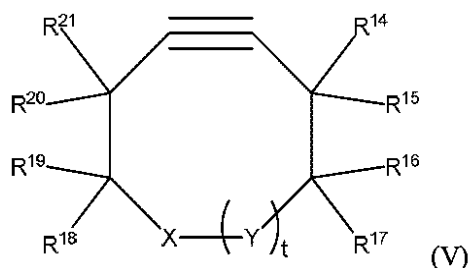
$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、そして

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

前記第2の不飽和分子が、式V：

【化86】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有するジエノフィルであり、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-$

$\text{ONO}$ 、 $-\text{ONO}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{6'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{7'}$ 、 $\text{R}^{8'}$ 、連結部分 $\text{R}^{\text{L}}$ -標的化部分 $\text{R}^{\text{T}}$ 、標的化部分 $\text{R}^{\text{T}}$ および溶解度増強部分 $\text{R}^{\text{S}}$ からなる群から独立して選択され、

$\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^{7'}$ および $\text{R}^{8'}$ はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$\text{R}^{1'4}$ または $\text{R}^{1'5}$ は、任意選択で $\text{R}^{1'6}$ または $\text{R}^{1'7}$ と一緒にあって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $\text{R}^{9'}$ により任意選択で置換されており、

$\text{R}^{1'8}$ または $\text{R}^{1'9}$ は、任意選択で $\text{R}^{2'0}$ または $\text{R}^{2'1}$ と一緒にあって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $\text{R}^{9'}$ により任意選択で置換されており、

$\text{R}^{9'}$ はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{HOR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{ONO}$ 、 $-\text{ONO}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{6'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{7'}$ 、 $\text{R}^{8'}$ 、連結部分 $\text{R}^{\text{L}}$ -標的化部分 $\text{R}^{\text{T}}$ 、標的化部分 $\text{R}^{\text{T}}$ および溶解度増強部分 $\text{R}^{\text{S}}$ からなる群から独立して選択され、

$\text{Y}$ は、 $\text{CR}^{2'2\text{a}}\text{R}^{2'2\text{b}}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{O}$ および $\text{NR}^{\text{a}}$ からなる群から選択され、

$\text{X}$ は、 $\text{CR}^{2'3\text{a}}\text{R}^{2'3\text{b}}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{O}$ および $\text{NR}^{\text{a}}$ からなる群から選択され、

$\text{R}^{2'2\text{a}}$ 、 $\text{R}^{2'2\text{b}}$ 、 $\text{R}^{2'3\text{a}}$ および $\text{R}^{2'3\text{b}}$ はそれぞれ、 $\text{R}^{5'}$ と同様に定義され、

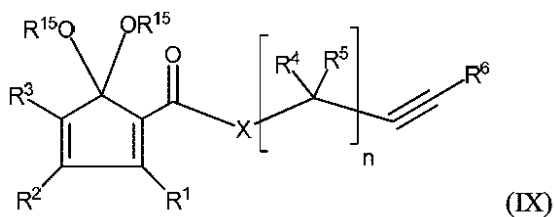
$\text{R}^{2'2\text{a}}$ または $\text{R}^{2'2\text{b}}$ は、任意選択で $\text{R}^{2'3\text{a}}$ または $\text{R}^{2'3\text{b}}$ と一緒にあって、 $\text{R}^{9'}$ により任意選択で置換されている環式部分を形成し、

$\text{R}^{\text{a}}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字 $t$ は、0または1であり、

前記前駆体分子は、式IX：

【化87】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{HOR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{ONO}$ 、 $-\text{ONO}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^9$ 、 $\text{R}^{1'0}$ 、連結部分 $\text{R}^{\text{L}}$ -標的化部分 $\text{R}^{\text{T}}$ 、標的化部分 $\text{R}^{\text{T}}$ および溶解度増強部分 $\text{R}^{\text{S}}$ からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒にあって、1つもしくは複数の $\text{R}^{1'1}$ 部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

10

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

$R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、

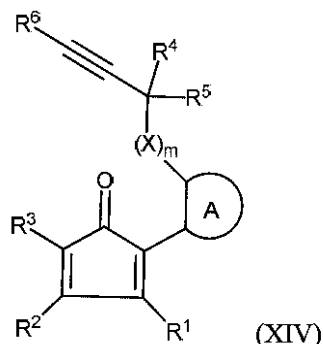
または、代替として、2つの  $OR^{15}$  は、一緒になって、オキソ部分を形成し、

下付文字  $n$  は、1、2 または 3 であるか、あるいは

20

前記前駆体分子が、式  $XIV$  :

【化 88】



30

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

40

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^{11}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-O$

50

$P(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、  
 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、  
 連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる  
 群から選択され、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる  
 群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケ  
 ニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシク  
 ロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ  
 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

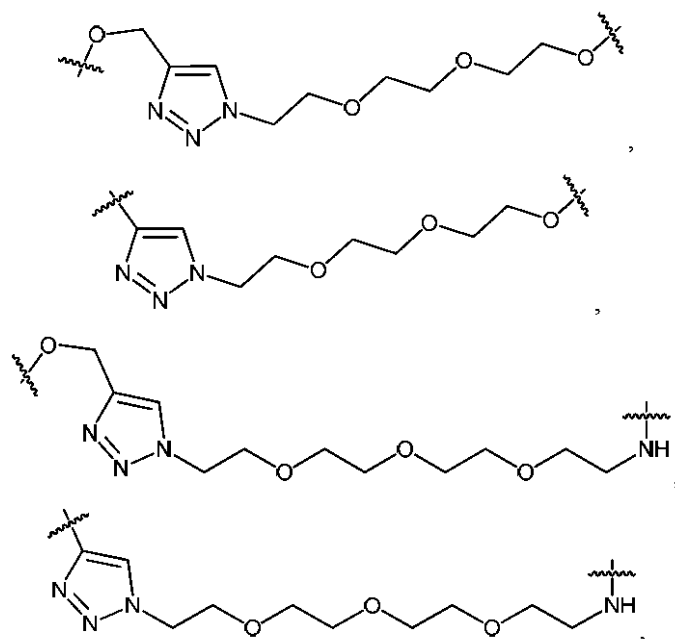
10

「 $A$ 」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールか  
 らなる群から選択され、

下付文字  $m$  は、1、2 または 3 であるが、但し、 $m$  が 2 または 3 である場合、 $X$  のうち  
 の 1 つだけが、 $S$  または  $O$  であり、

前記第 1 の不飽和分子、前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子の前記連結部分  
 $R^L$  は、以下：

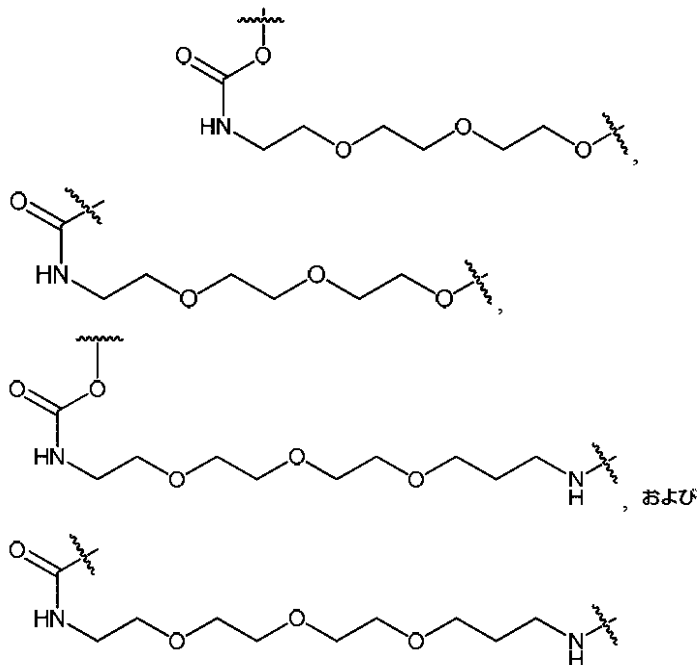
【化 89】



20

30

【化 9 0】



10

20

からなる群から選択され、

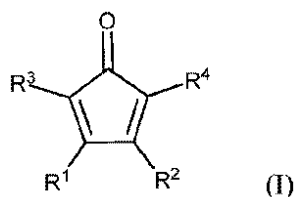
前記第 1 の不飽和分子、前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子の前記標的化部分  $R^T$  は、フォレート部分、RGD ペプチドおよびがん標的化部分からなる群から選択され、そして

前記第 1 の不飽和分子、前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子部分の前記溶解度増強部分  $R^S$  は、炭水化物部分である、組成物。

【請求項 2】

前記第 1 の不飽和分子が、式 I :

【化 5 6】



30

または薬学的に許容されるその塩による構造を有するジエンであり、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

40

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒に、1 つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$

50

はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

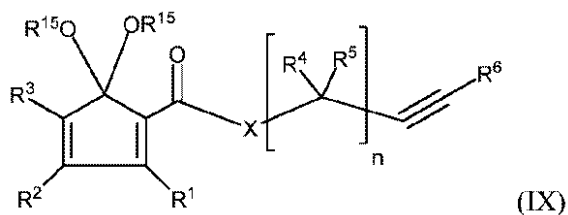
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

### 【請求項 3】

前記前駆体分子が、式 IX :

### 【化 69】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

Xは、 $CR^{12}R^{13}$ 、S、Oまたは $NR^{14}$ であり、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ、 $R^1$ と同様に定義され、 $R^{14}$ は $R^7$ と同様に定義され、

$R^{15}$ はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、

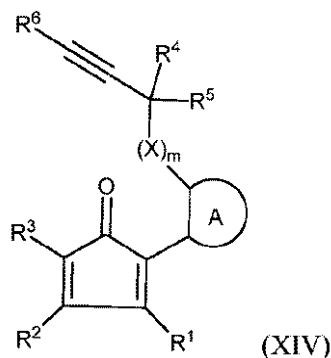
または、代替として、2つの $OR^{15}$ は、一緒になって、オキソ部分を形成し、

下付文字nは、1、2または3である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記前駆体分子が、式XIV：

【化75】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、連結部分 $R^L$ -標的化部分 $R^T$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$ および $R^2$ は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の $R^{11}$ 部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^{11}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分 $R^L$ -標的化部分 $R^T$ からなる群から選択され、

$R^a$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

Xは、 $CR^{12}R^{13}$ 、S、Oまたは $NR^{14}$ であり、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ、 $R^1$ と同様に定義され、 $R^{14}$ は $R^7$ と同様に定義され、

「A」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールか

10

20

30

40

50

らなる群から選択され、

下付文字  $m$  は、1、2 または 3 であるが、但し、 $m$  が 2 または 3 である場合、 $X$  のうちの 1 つだけが、 $S$  または  $O$  である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

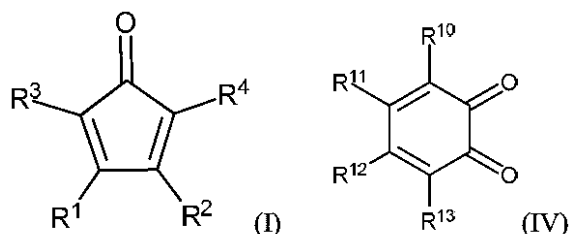
1 つまたは複数の薬学的に許容される添加剤、ならびに

反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第 1 の不飽和分子および第 2 の不飽和分子、または

反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第 1 の不飽和部位および第 2 の不飽和部位を有する前駆体分子を含み、

前記第 1 の不飽和分子が、式 I または式 IV :

【化 9 1】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有するジエンであり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか；

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1 つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ

10

20

30

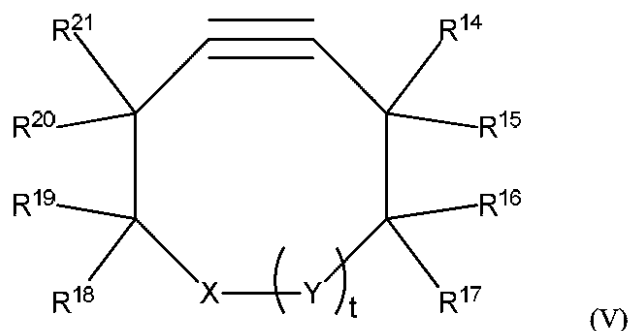
40

50

アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、そして  
 $R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロアリールからなる群  
 から選択され、

前記第2の不飽和分子が、式V：

【化92】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有するジエノフィルであり、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ、  
 水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、  
 アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオ  
 キシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、  
 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、  
 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、  
 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}$ 、  
 $R^{8'}$ 、連結部分 $R^L$  - 標的化部分 $R^T$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強  
 部分 $R^S$ からなる群から独立して選択され、

20

$R^{14}$ または $R^{15}$ は、任意選択で $R^{16}$ または $R^{17}$ と一緒に、縮合シクロア  
 ルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それら  
 はそれぞれ、 $R^{9'}$ により任意選択で置換されており、

$R^{18}$ または $R^{19}$ は、任意選択で $R^{20}$ または $R^{21}$ と一緒に、縮合シクロア  
 ルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それら  
 はそれぞれ、 $R^{9'}$ により任意選択で置換されており、

30

$R^{9'}$ はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア  
 ルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒド  
 ロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)$   
 $OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP$   
 $(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、  
 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}$ 、  
 $R^{8'}$ 、連結部分 $R^L$  - 標的化部分 $R^T$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ か  
 らなる群から独立して選択され、

40

Yは、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、S、Oおよび $NR^a$ からなる群から選択され、

Xは、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、S、Oおよび $NR^a$ からなる群から選択され、

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$ および $R^{23b}$ はそれぞれ、 $R^{5'}$ と同様に定義され、

$R^{22a}$ または $R^{22b}$ は、任意選択で $R^{23a}$ または $R^{23b}$ と一緒に、 $R^{9'}$   
 により任意選択で置換されている環式部分を形成し、

$R^a$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群  
 から選択され、

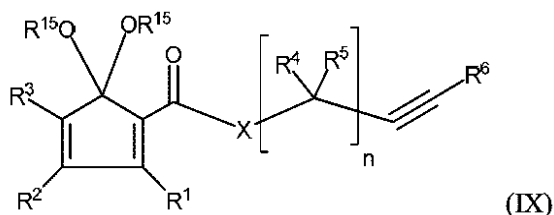
$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ および $R^{8'}$ はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、  
 アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテ  
 ロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

下付文字tは、0または1であり、

50

前記前駆体分子は、式 I X :

【化 9 3】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

20

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

30

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

$R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか

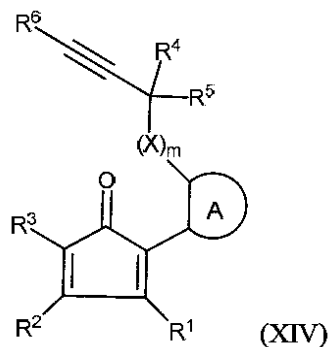
40

、または、代替として、2つの  $OR^{15}$  は、一緒になって、オキソ部分を形成し、

下付文字  $n$  は、1、2 または 3 であるか、あるいは

前記前駆体分子が、式 X I V :

## 【化 9 4】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

20

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^{11}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から選択され、

30

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

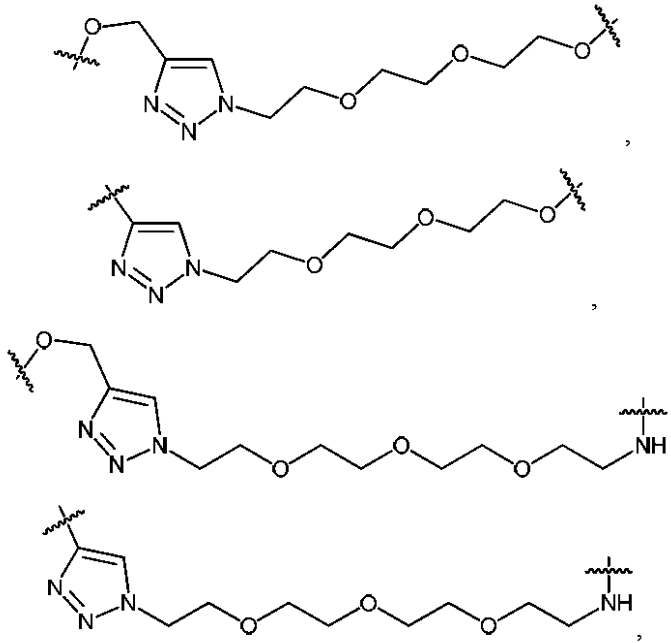
40

「 $A$ 」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字  $m$  は、1、2 または 3 であるが、但し、 $m$  が 2 または 3 である場合、 $X$  のうちの 1 つだけが、 $S$  または  $O$  であり、

前記第 1 の不飽和分子、前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子の前記連結部分  $R^L$  は、以下：

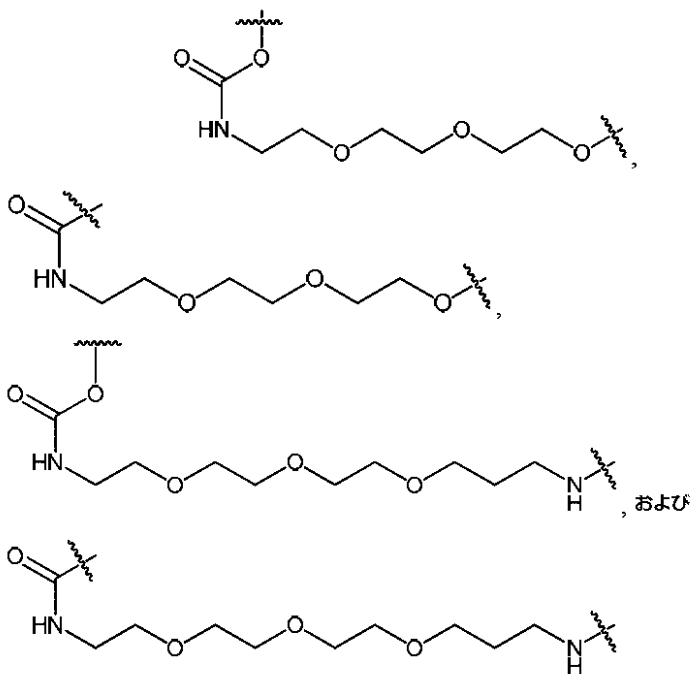
## 【化 9 5】



10

20

## 【化 9 6】



30

40

からなる群から選択され、

前記第 1 の不飽和分子、前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子の前記標的化部分  $R^T$  は、フォレート部分、RGD ペプチドおよびがん標的化部分からなる群から選択され、そして

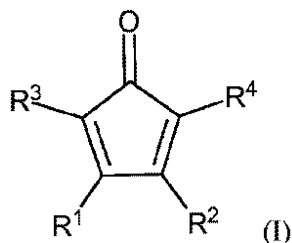
前記第 1 の不飽和分子、前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子部分の前記溶解度増強部分  $R^S$  は、炭水化物部分である、  
医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記第 1 の不飽和分子が、式 I :

50

## 【化 8 0】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒に、1つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

20

30

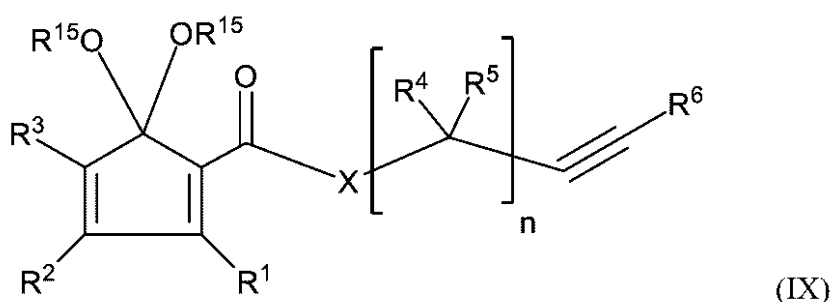
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

式 IX

## 【化 1 0 1】



40

または薬学的に許容されるその塩による化合物であって、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは

50

無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

10

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

20

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

$R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、

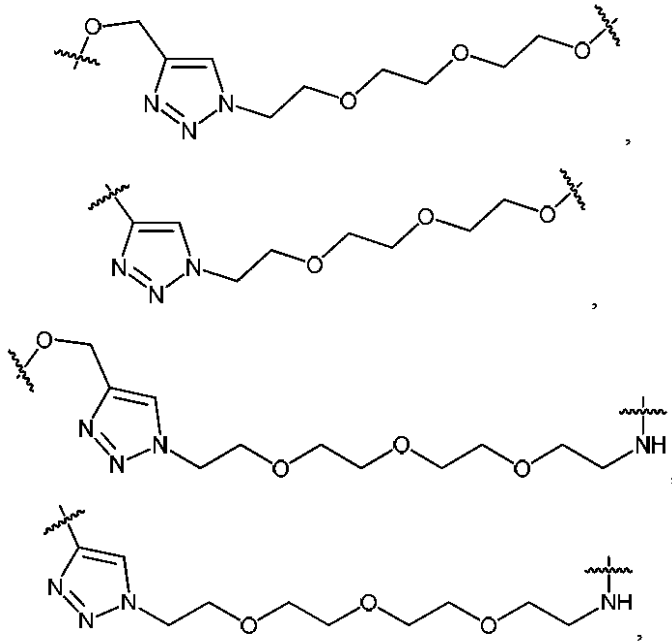
または、代替として、2つの  $OR^{15}$  は、一緒になって、オキソ部分を形成し、

30

下付文字  $n$  は、1、2 または 3 であり、

前記連結部分  $R^L$  は、以下：

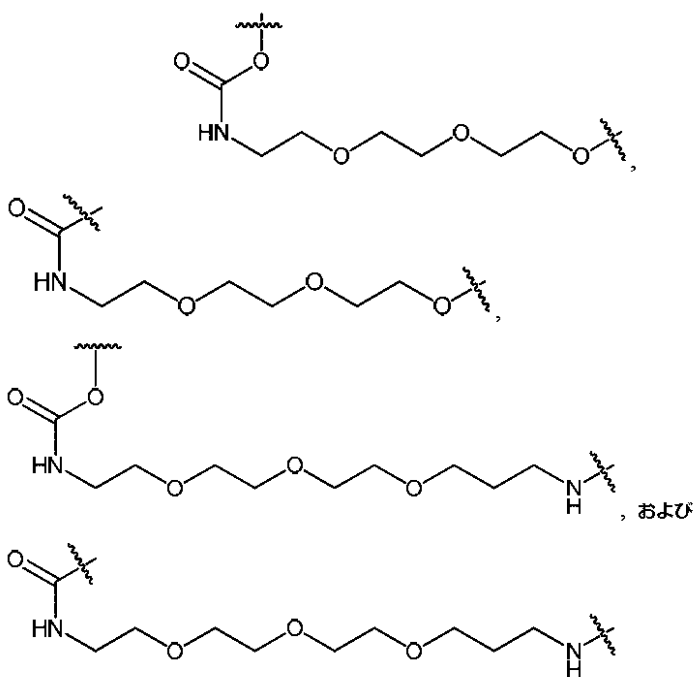
## 【化 9 7】



10

20

## 【化 9 8】



30

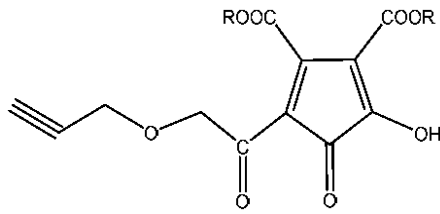
40

からなる群から選択され、

前記標的化部分  $R^T$  は、フォレート部分、RGDペプチドおよびがん標的化部分からなる群から選択され、そして

前記溶解度増強部分  $R^S$  は、炭水化物部分であり、  
ただし、前記化合物は、

## 【化 9 9】



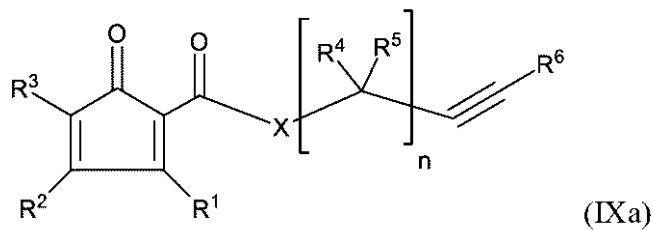
(式中、R は、プロパルギル、アリルまたは  $\text{CH}_2\text{CMe}=\text{CH}_2$  である) または薬学的に許容されるその塩ではない、化合物。

10

## 【請求項 8】

式 IX a :

## 【化 1 0 2】



20

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{HOR}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{OPP}(\text{O})(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{ONO}$ 、 $-\text{ONO}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、連結部分  $\text{R}^L$  - 標的化部分  $\text{R}^T$ 、標的化部分  $\text{R}^T$  および溶解度増強部分  $\text{R}^S$  からなる群から独立して選択される、請求項 7 に記載の化合物。

30

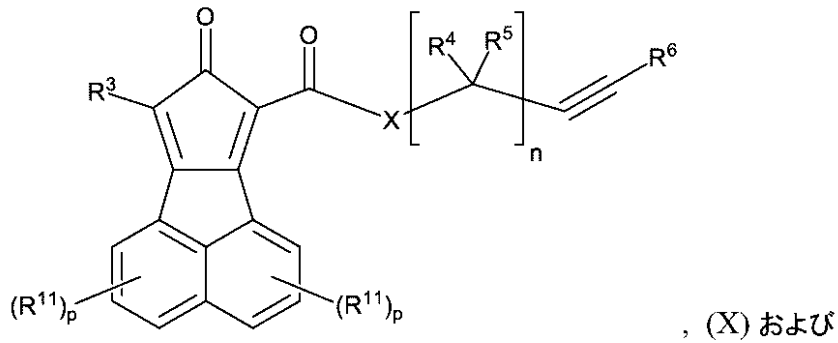
## 【請求項 9】

$R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリーロキシからなる群から独立して選択される、請求項 7 に記載の化合物。

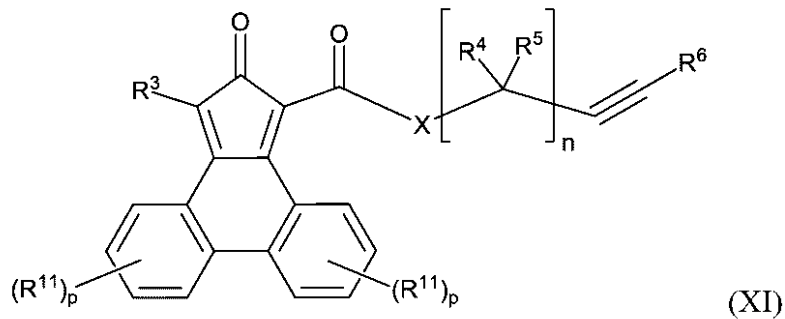
## 【請求項 10】

前記化合物は、式 X および式 XI :

## 【化 1 0 3】



10



20

または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、  
下付文字 p はそれぞれ独立して、0、1、2 または 3 である、  
請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリーロキシからなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

X は N R<sup>1 4</sup> であり、R<sup>1 4</sup> は、水素、アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から  
選択される、請求項 7 に記載の化合物。

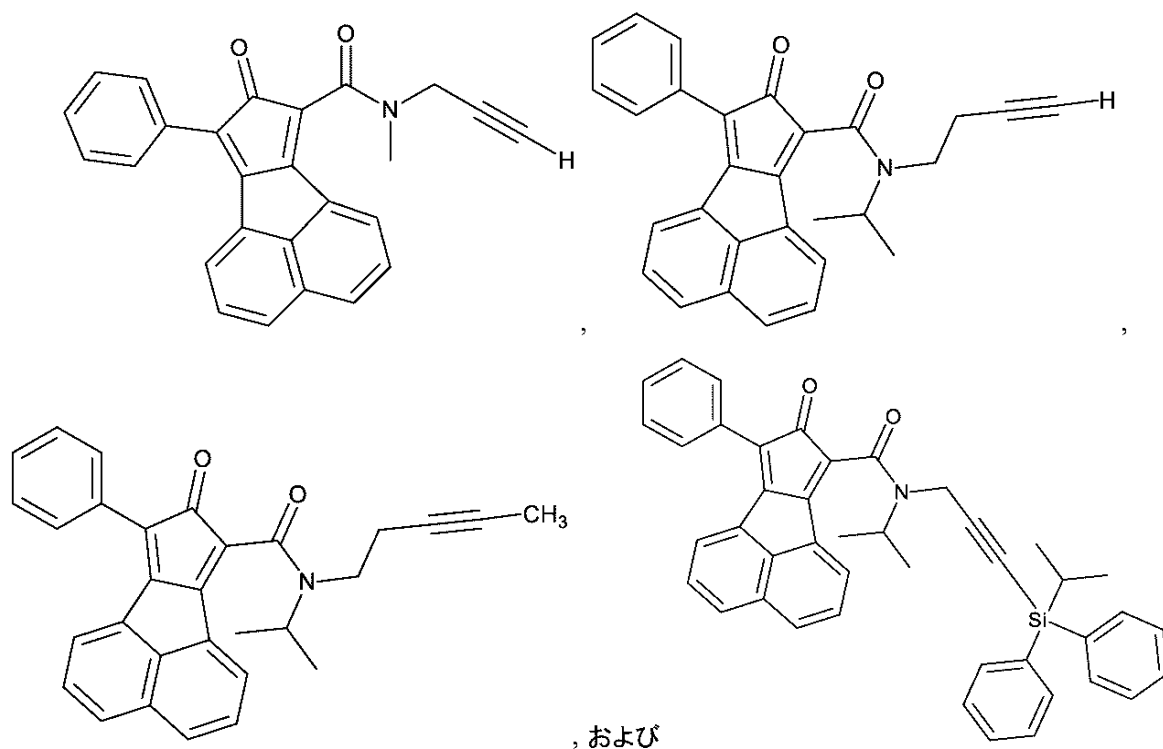
30

## 【請求項 1 3】

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は水素である、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

## 【化 1 0 4】



からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

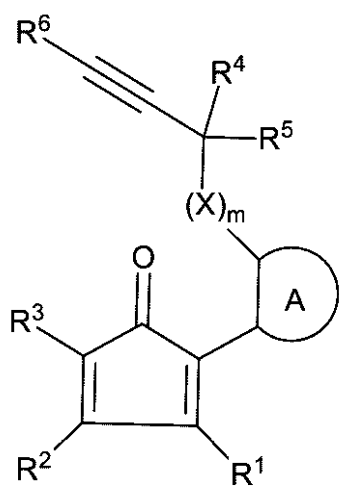
## 【請求項 1 5】

請求項 7 に記載の化合物、および 1 つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

式 X I V :

## 【化 1 0 5】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有する化合物であって、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、-

$OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^{11}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OPP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  - 標的化部分  $R^T$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から選択され、

10

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

20

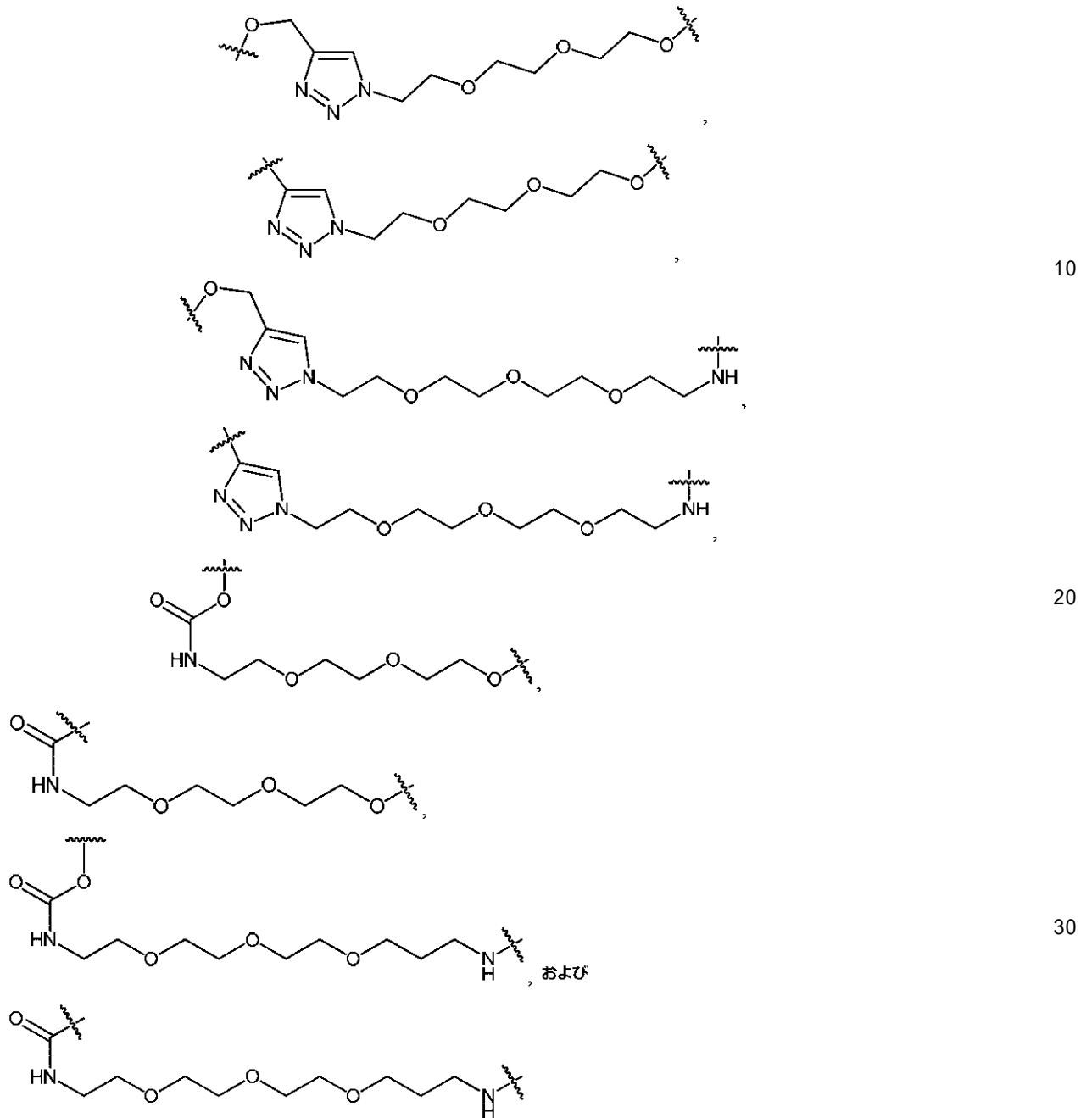
$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

「 $A$ 」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字  $m$  は、1、2 または 3 であるが、但し、 $m$  が 2 または 3 である場合、 $X$  のうちの 1 つだけが、 $S$  または  $O$  であり、

前記連結部分  $R^L$  は、以下：

【化 1 0 0】



からなる群から選択され、

前記標的化部分  $R^T$  は、フォレート部分、RGDペプチドおよびがん標的化部分からなる群から選択され、そして

前記溶解度増強部分  $R^S$  は、炭水化物部分である、  
化合物。

【請求項 17】

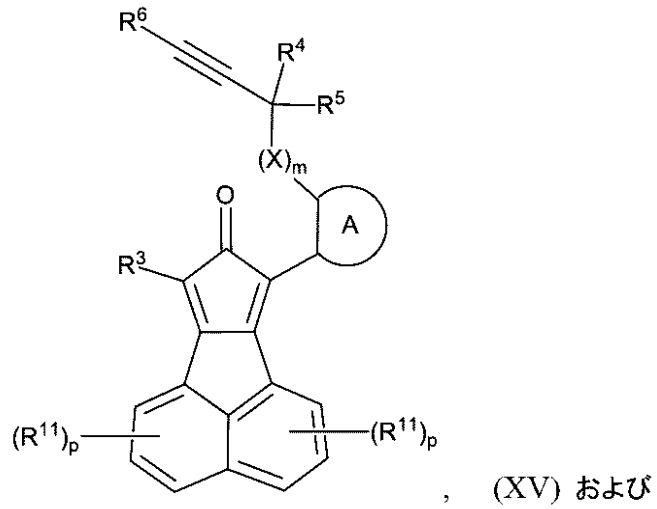
$R^1$  および  $R^2$  は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

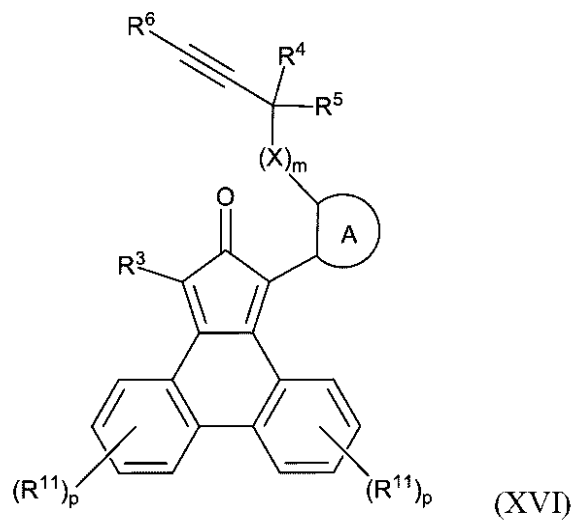
前記前駆体分子は、式 XV および XVI :

40

## 【化 1 0 6】



10



20

30

または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、下付文字 p はそれぞれ独立して、0、1、2 または 3 である、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

R<sup>3</sup> は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシおよびヒドロキシルからなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物。

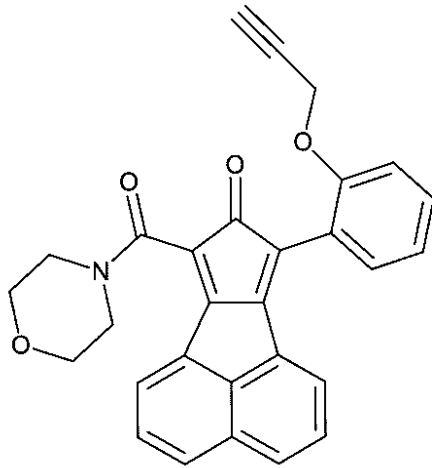
## 【請求項 2 0】

A はフェニルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

40

## 【化 1 0 7】



10

または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

請求項 1 6 に記載の化合物、および 1 つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## 関連出願の引用

本願は、米国仮特許出願第 6 2 / 0 0 9 , 4 5 1 号 ( 2 0 1 4 年 6 月 9 日出願 ) に対する優先権を主張する。この米国仮特許出願の全体は、全ての目的で本明細書中に参考として援用される。

連邦政府により支援を受けた研究開発のもとで行われた発明に対する権利に関する記述

## 【0 0 0 2】

本発明は、助成金番号 C A 1 8 0 5 1 9 のもと、国立衛生研究所から財政的支援を受けて行われた。米国政府は、本発明におけるある種の権利を有することができる。

30

## 【0 0 0 3】

## 発明の分野

本発明は、特に *in vivo* または *ex vivo* で、一酸化炭素を生成する分子の分野にある。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 4】

## 発明の背景

一酸化炭素 ( C O ) は、致死性の毒ガスとして周知である。しかし、C O は、哺乳動物系におけるシグナル伝達分子のガス状伝達物質ファミリーの重要なメンバーでもあり、その重要性は N O および H <sub>2</sub> S と同等である。N O は、哺乳動物において、最初に特定されたガス状低分子の生体メッセンジャーであった。ニトログリセリン ( 三硝酸グリセリル ) は、N O の外因源として働き、血管拡張および心臓状態の処置のために最も幅広く使用されている薬物である。

40

## 【0 0 0 5】

C O は有益な治療効果も有する。哺乳動物系における C O の内因性産生は、ヘムオキシゲナーゼ ( H O - 1 および H O - 2 ) の活性によって起こる。これらの酵素は、ヘムの異化作用を調節し、ストレス応答および日周リズムなどの様々な応答のモジュレーションにおいて重要な役割を果たしている。研究により、担体ガス ( 空気 ) 中の C O 濃度が 1 0 ~ 2 5 0 p p m の範囲にある場合、C O は、抗炎症性、抗増殖性および抗アポトーシス作用を有することが示されている。

50

## 【0006】

COは、様々な炎症性および心血管疾患において、鍵となる有益な役割を果たすことが分かっている。様々な炎症関連障害の中で、炎症性腸疾患（IBD）、乾癬、中耳感染症誘導性炎症、ブドウ膜炎、ならびに火傷および損傷関連炎症が、COによって効果的に処置され得る。一部の炎症関連状態の場合、詳細な機構は必ずしも、完全に明確になっていないことがある。例えば、IBDの病因は、遺伝的変異、細菌感染症、ならびに生理学および免疫学的ストレス応答などの炎症過程に関与する複数の因子のために、依然として不明確である。腫瘍壊死因子アルファ（TNF- $\alpha$ ）は、複数の臨床試験で抗TNF- $\alpha$ 抗体により患者が首尾よく処置されたことにより証明される通り、IBDの病因において中心的な役割を果たす。敗血症の細胞培養物および動物モデルを使用したCOの抗炎症作用が、報告されている。RAW264.7細胞におけるCO投与またはHO-1過剰発現により、リポ多糖（LPS）による処置後のTNF- $\alpha$ 発現が阻害される。いくつかの炎症モデルでは、COは、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）発現を阻害することが報告されており、この阻害により、炎症が軽減する。IBDの有効かつ目標となる処置は、深刻な全身性副作用により、かなり制限される。これまで、抗炎症薬および免疫抑制薬は、IBD処置において使用される2つの選択肢である。処置選択肢として、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）阻害剤がいくつか開発されている。他の炎症関連症状に關すると、状況は類似している。例えば、乾癬は、例えば、コルチコイドホルモンおよび抗TNF- $\alpha$ など、有効な処置選択肢が限定されている。

10

## 【0007】

関節リウマチおよび骨関節炎は、COにより処置することができる炎症性障害のさらに2つの例である。コラーゲン誘導性関節炎のモデルにおいて、一酸化炭素放出分子（CORM）からCOを投与すると、該疾患の臨床的および組織病理学的徴候が抑制された。このデータは、関節組織におけるインターロイキンおよびTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインのレベルが低下したと整合しており、細胞浸潤、関節炎症および軟骨破壊が低減されたことを示した。

20

## 【0008】

抗炎症作用に加えて、COが心血管疾患の処置に有益な役割を果たすことが証拠により示唆されている。肺高血圧症の1つのタイプである肺動脈性高血圧症（PAH）は、現時点では治癒不能な疾患であり、肺の動脈における高血圧として説明される。肺動脈性高血圧症は、肺細動脈における血管平滑筋の拡張の増大によって誘発され、右心肥大および梗塞に至る。肺動脈性高血圧症を改善するための処置として、低濃度のCOガス（例えば、150ppm）の吸引が検討され、現在、第II相臨床試験にある。予備結果により、16週間後、肺血管抵抗値が治療前の値と比べて20%低下することが示されている。PAHの処置におけるCOの作用機序は、過剰増殖性血管平滑筋細胞のアポトーシスを誘導する内皮由来NOを含むと報告されている。

30

## 【0009】

治療剤としてのCOの使用における重要な問題は、所望の作用部位に低用量を安全に送達することである。いくつかの一酸化炭素放出分子（CORM）が検討されている。現在、利用可能なCO送達系は、とりわけ光および/または水に曝露すると、COを放出することができる金属含有CORMである。マンガンをベースとする光CORMは、これらの分子の代表である。しかし、医療的用途の場合、とりわけ全身投与の場合、残留金属イオンの毒性を克服することが重要な問題である。

40

## 【0010】

*in vivo*でのCO送達のための非光化学的手法に関して、ホウ酸錯体が検討されている。UV照射を使用するCO送達の場合、CO放出の速度は、一般に遅く（金属CORMのそれよりも約20分の1遅い半減期）、毒性問題がこれらの化合物の開発を制限している。有機金属化合物に加えて、ジアルキルアルデヒド、オキサレート、ホウ素カルボキシレートおよびシラカルボキシレートは遷移金属を含まないCORMであり、穏やかな条件下でCOを放出することができる。ホウ素カルボキシレートは周知のCO放出体であ

50

り、良好な水溶性を有する。例えば、二ナトリウムボラノカーボネートが、疾患処置に関する動物モデルに使用されてきた。シラカルボン酸 ( $R_3SiCOOH$ ) は、求核剤の存在下で、化学量論量の  $CO$  を送達することができる。しかし、毒性問題および化学変換に対する限定的な能力のために、これらの分子は、治療用途に不適切な候補になっている。

【0011】

一部の有機反応は、副生成物として  $CO$  を放出する。しかし、これらの分子を活性化するために  $UV$  光を使用する必要があると、それらの医薬剤としての用途が制限される。

【0012】

したがって、毒性がほとんどまたはまったくなく、かつ外部刺激を必要とすることなく、*in vivo* および *in vitro* で  $CO$  を生成する分子が必要とされている。本発明は、この必要性および他の必要性に対処するものである。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

発明の要旨

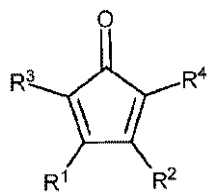
第1の態様では、本発明は、*in vivo* または *ex vivo* で一酸化炭素を生成させる方法を提供する。本方法は、生理学的条件下で第1の不飽和分子と第2の不飽和分子とを混合し、これらの不飽和分子を反応させて、有効量の一酸化炭素を放出する有機分子を形成させるステップ、または第1の不飽和部位および第2の不飽和部位を有する前駆体分子を生理学的条件下で反応させて、有効量の一酸化炭素を放出する有機分子を形成させるステップを含む。

20

【0014】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子はジエンであり、第2の不飽和分子はジエノフィルである。一部の実施形態では、ジエンは、式 I :

【化1】



30

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

40

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

50

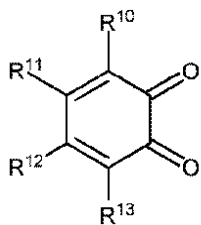
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

【0015】

一部の実施形態では、ジエンは、式IV：

【化2】



(IV)

10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

20

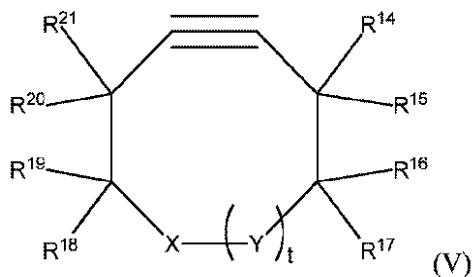
$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0016】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、式V：

【化3】



(V)

40

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

50

$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$  および  $R^{8'}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^{14}$  または  $R^{15}$  は、任意選択で  $R^{16}$  または  $R^{17}$  と一緒になって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されており、

$R^{18}$  または  $R^{19}$  は、任意選択で  $R^{20}$  または  $R^{21}$  と一緒になって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されており、

$R^{9'}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$Y$  は、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、 $S$ 、 $O$  および  $NR^a$  からなる群から選択され、

$X$  は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、 $S$ 、 $O$  および  $NR^a$  からなる群から選択され、

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$  および  $R^{23b}$  はそれぞれ、 $R^{5'}$  と同様に定義され、

$R^{22a}$  または  $R^{22b}$  は、任意選択で  $R^{23a}$  または  $R^{23b}$  と一緒になって、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されている環式部分を形成し、

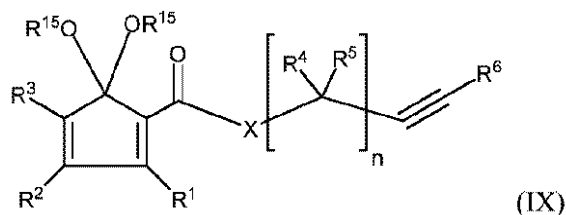
$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字  $t$  は、0 または 1 である。

【0017】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式 IX：

【化4】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^P$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)$

)OR<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OP(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)HOR<sup>a</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-ONO、-ONO<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(C=O)R<sup>5</sup>、-(C=O)OR<sup>6</sup>、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、連結部分R<sup>L</sup>、標的化部分R<sup>T</sup>および溶解度増強部分R<sup>S</sup>からなる群から独立して選択され、

R<sup>a</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

Xは、CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、S、OまたはNR<sup>14</sup>であり、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はそれぞれ、R<sup>1</sup>と同様に定義され、R<sup>14</sup>はR<sup>7</sup>と同様に定義され、

R<sup>15</sup>はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、

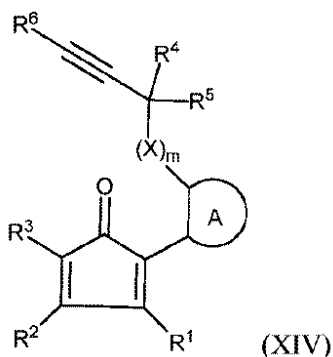
または、代替として、2つのOR<sup>15</sup>は、一緒になって、オキソ部分を形成し、

下付文字nは、1、2または3である。

#### 【0018】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式XII：

#### 【化5】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)OR<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OP(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)HOR<sup>a</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-ONO、-ONO<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(C=O)R<sup>7</sup>、-(C=O)OR<sup>8</sup>、-(C=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、保護部分R<sup>P</sup>、連結部分R<sup>L</sup>、標的化部分R<sup>T</sup>および溶解度増強部分R<sup>S</sup>からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数のR<sup>11</sup>部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、R<sup>11</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)OR<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OP(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)HOR<sup>a</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-ONO、-ONO<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(C=O)R<sup>5</sup>、-(C=O)OR<sup>6</sup>、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、連結部分R<sup>L</sup>からなる群から選択され、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

X は、 $CR^{12}R^{13}$ 、S、O または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

「A」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字 m は、1、2 または 3 であるが、但し、m が 2 または 3 である場合、X のうちの 1 つだけが、S または O である。

10

【0019】

関連態様では、本発明は、1 つまたは複数の薬学的に許容される添加剤、ならびに反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第 1 の不飽和分子および第 2 の不飽和分子；または反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第 1 の不飽和部位および第 2 の不飽和部位を有する前駆体分子を含む医薬組成物を提供する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

*in vivo* または *ex vivo* で一酸化炭素を生成させる方法であって、

20

第 1 の不飽和分子と第 2 の不飽和分子とを混合し、前記不飽和分子を反応させて、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する有機分子を形成させるステップ、または

第 1 の不飽和部位および第 2 の不飽和部位を有する前駆体分子を反応させて、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する有機分子を形成させるステップを含む方法。

(項目 2)

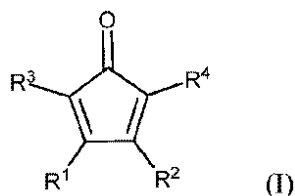
前記第 1 の不飽和分子と前記第 2 の不飽和分子とを混合し、前記不飽和分子を反応させて、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する前記有機分子を形成させるステップを含み、前記第 1 の不飽和分子がジエンであり、前記第 2 の不飽和分子がジエノフィルである、項目 1 に記載の方法。

30

(項目 3)

前記ジエンが、式 I :

【化 56】



40

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア

50

リールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

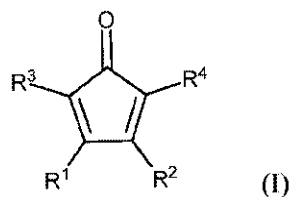
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記ジエンが、式 I :

【化 57】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される、項目 3 または項目 4 に記載の方法。

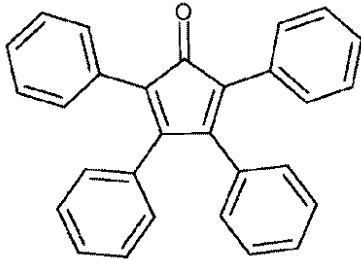
(項目 6)

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記ジエンが、

## 【化 5 8】



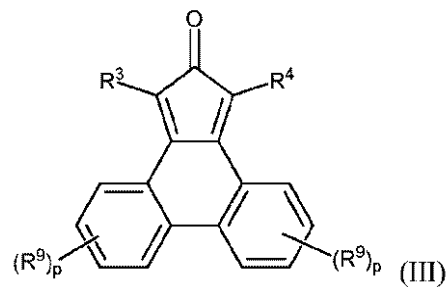
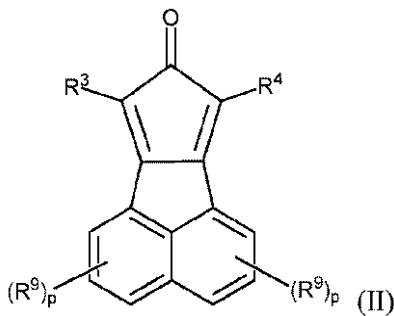
10

である、項目 4 に記載の方法。

( 項目 8 )

前記ジエンが式 I I および式 I I I :

## 【化 5 9】



20

からなる群から選択され、式中、下付文字 p はそれぞれ、0、1、2 または 3 から独立して選択される、項目 3 に記載の方法、または薬学的に許容されるその塩。

( 項目 9 )

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される、項目 8 に記載の方法。

30

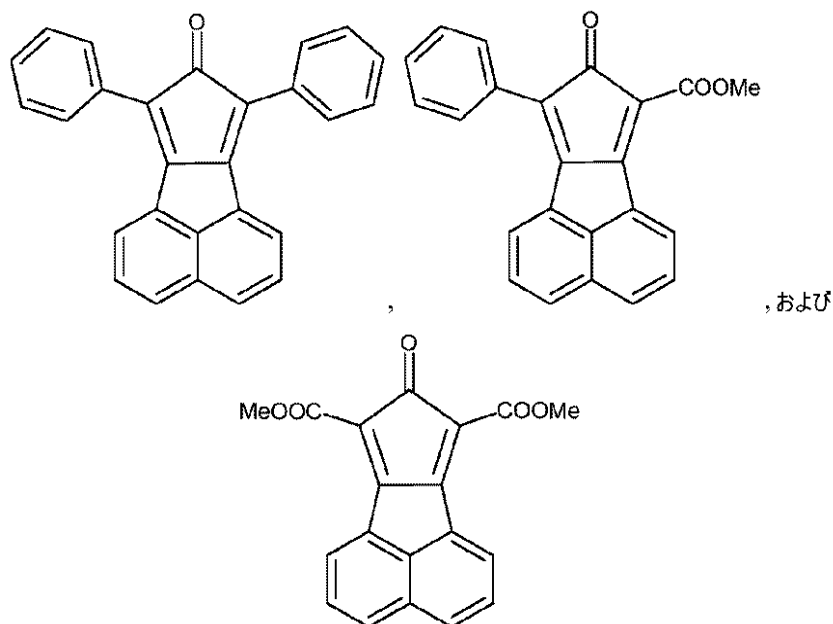
( 項目 1 0 )

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、項目 9 に記載の方法。

( 項目 1 1 )

前記ジエンが、

## 【化 6 0】



10

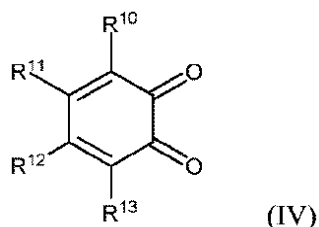
からなる群から選択される、項目 8 に記載の方法。

20

(項目 1 2)

前記ジエンが、式 I V：

## 【化 6 1】



30

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

40

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 3)

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリーロキシからなる群から独立して選択される、項目 1 2 に記載

50

の方法。

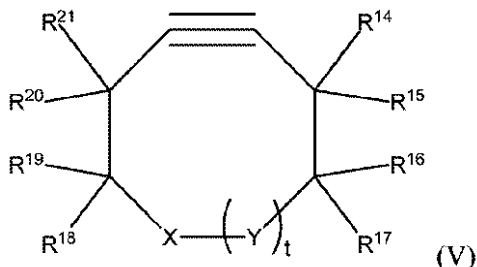
(項目 1 4 )

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  がそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5 )

前記ジエノフィルが、式 V :

【化 6 2】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

20

$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$  および  $R^{8'}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

30

$R^{14}$  または  $R^{15}$  は、任意選択で  $R^{16}$  または  $R^{17}$  と一緒になって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されており、

$R^{18}$  または  $R^{19}$  は、任意選択で  $R^{20}$  または  $R^{21}$  と一緒になって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されており、

$R^{9'}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

40

Y は、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、S、O および  $NR^a$  からなる群から選択され、

X は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、S、O および  $NR^a$  からなる群から選択され、

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$  および  $R^{23b}$  はそれぞれ、 $R^{5'}$  と同様に定義され、

$R^{22a}$  または  $R^{22b}$  は、任意選択で  $R^{23a}$  または  $R^{23b}$  と一緒になって、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されている環式部分を形成し、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群

50

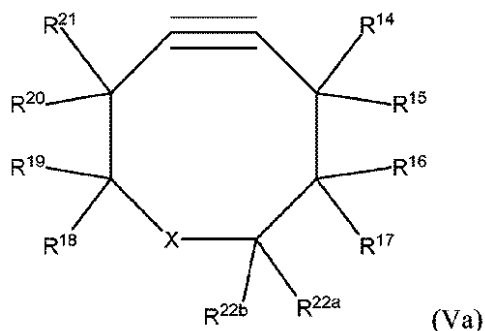
から選択され、

下付文字 t は、0 または 1 である、項目 2 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記ジエノフィルが、式 Va :

【化 63】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

20

X は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、S、O および  $NR^a$  からなる群から選択される、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$ 、 $R^{22a}$  および  $R^{22b}$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される、項目 16 に記載の方法。

30

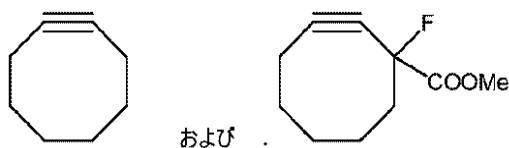
(項目 18)

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$  および  $R^{22b}$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記ジエノフィルが、

【化 64】



40

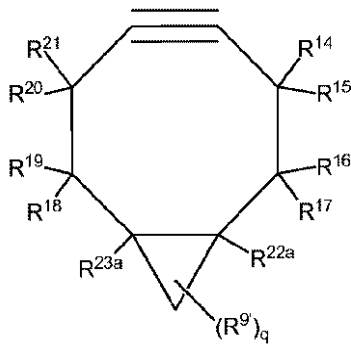
からなる群から選択される、項目 16 に記載の方法。

(項目 20)

前記ジエノフィルが、式 VI :

50

## 【化 6 5】



(VI)

10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

20

下付文字  $q$  は、0、1 または 2 である、項目 15 に記載の方法。

(項目 21)

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$  および  $R^{23a}$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

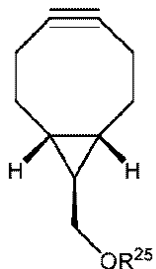
$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$  および  $R^{23a}$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される、項目 21 に記載の方法。

30

(項目 23)

前記ジエノフィルが、

## 【化 6 6】



40

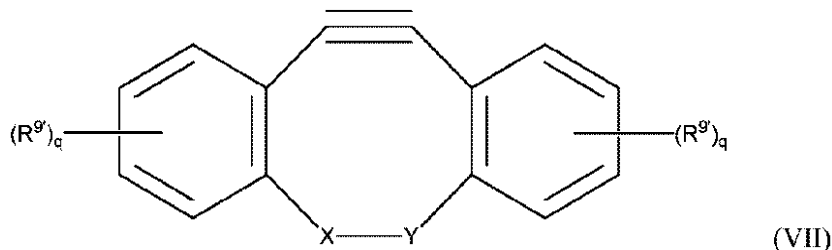
であり、式中、 $R^{25}$  は、水素、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から選択される、項目 20 に記載の方法。

50

## (項目 2 4)

前記ジエノフィルが、式 V I I :

【化 6 7】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

Y は、 $\text{C R}^{22a} \text{R}^{22b}$ 、S、O および  $\text{N R}^a$  からなる群から選択され、

X は、 $\text{C R}^{23a} \text{R}^{23b}$ 、S、O および  $\text{N R}^a$  からなる群から選択され、

下付文字 q はそれぞれ、独立して 0、1、2、3 または 4 である、項目 2 から 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 5)

$\text{R}^{22a}$ 、 $\text{R}^{22b}$ 、 $\text{R}^{23a}$  および  $\text{R}^{23b}$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O R}^{6'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{N R}^{7'} \text{R}^{8'}$ 、連結部分  $\text{R}^L$ 、標的化部分  $\text{R}^T$  および溶解度増強部分  $\text{R}^S$  からなる群から独立して選択される、項目 2 4 に記載の方法。

20

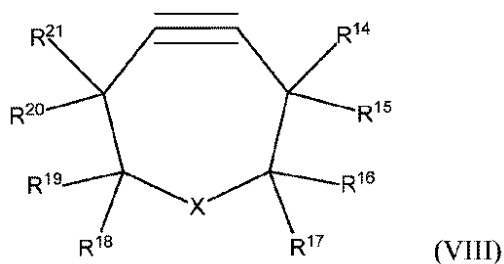
## (項目 2 6)

$\text{R}^{22a}$ 、 $\text{R}^{22b}$ 、 $\text{R}^{23a}$  および  $\text{R}^{23b}$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O R}^{6'}$ 、連結部分  $\text{R}^L$ 、標的化部分  $\text{R}^T$  および溶解度増強部分  $\text{R}^S$  からなる群から独立して選択される、項目 2 5 に記載の方法。

## (項目 2 7)

前記ジエノフィルが、式 V I I I :

【化 6 8】



30

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$  および  $\text{R}^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{O S}(\text{O})\text{O R}^a$ 、 $-\text{O S}(\text{O})_2\text{O R}^a$ 、 $-\text{O P}(\text{O R}^a)_2$ 、 $-\text{O P}(\text{O})\text{H O R}^a$ 、 $-\text{O P}(\text{O})(\text{O R}^a)_2$ 、 $-\text{O P}(\text{O})(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O R}^a)_2$ 、 $-\text{O N O}$ 、 $-\text{O N O}_2$ 、 $-\text{N O}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{5'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O R}^{6'}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{N R}^{7'} \text{R}^{8'}$ 、連結部分  $\text{R}^L$ 、標的化部分  $\text{R}^T$  および溶解度増強部分  $\text{R}^S$  からなる群から独立して選択され、

40

X は、 $\text{C R}^{23a} \text{R}^{23b}$ 、S、O および  $\text{N R}^a$  からなる群から選択される、項目 2 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 2 8)

50

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{23a}$ および $R^{23b}$ がそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択される、項目27に記載の方法。

(項目29)

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{23a}$ および $R^{23b}$ がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択される、項目28に記載の方法。

10

(項目30)

前記一酸化炭素が*in vivo*で生成される、項目1から27のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記第1の不飽和分子および前記第2の不飽和分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、項目30に記載の方法。

(項目32)

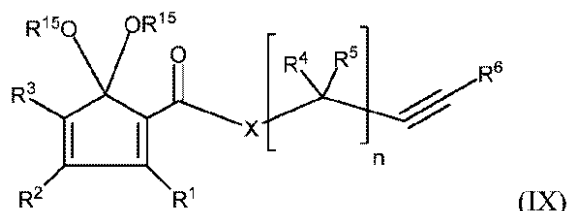
前記第1の不飽和部位および前記第2の不飽和部位を有する前記前駆体分子を反応させて、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する前記有機分子を形成させるステップを含む、項目1に記載の方法。

20

(項目33)

前記前駆体分子が、式IX：

【化69】



30

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分 $R^P$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択されるか、

40

または、代替として、 $R^1$ および $R^2$ は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の $R^{11}$ 部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$ はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択

50

され、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

X は、 $CR^{12}R^{13}$ 、S、O または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

$R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか

10

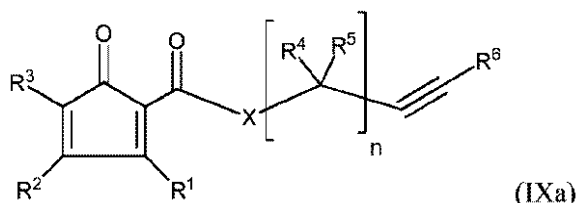
、  
または、代替として、2つの  $OR^{15}$  は、一緒になって、オキソ部分を形成し、

下付文字 n は、1、2 または 3 である、項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

前記前駆体分子が、式 IXa :

【化 70】



20

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^p$ 、連結部分  $R^l$ 、標的化部分  $R^t$  および溶解度増強部分  $R^s$  からなる群から独立して選択される、項目 33 に記載の方法。

30

(項目 35)

$R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される、項目 34 に記載の方法。

(項目 36)

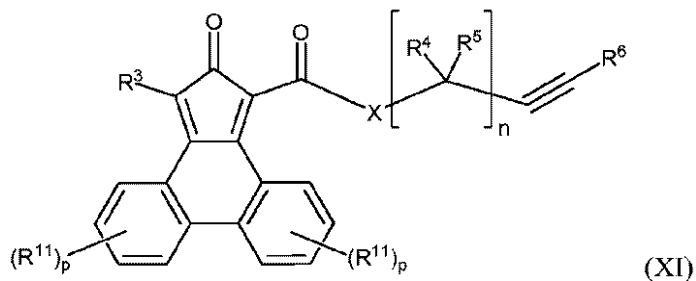
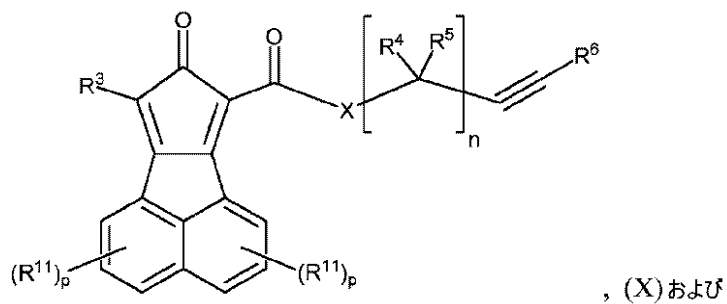
$R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、項目 35 に記載の方法。

40

(項目 37)

前記前駆体分子が、式 X および式 XI :

## 【化 7 1】

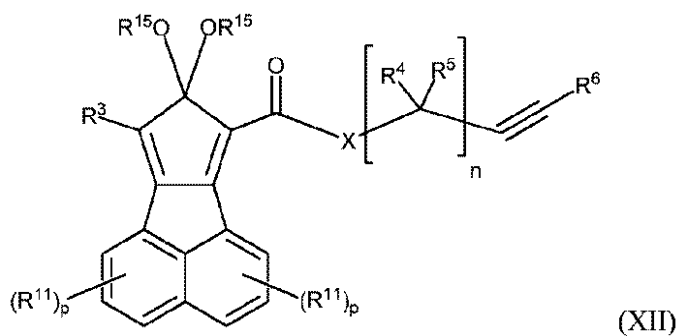


または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、下付文字 p はそれぞれ独立して、0、1、2 または 3 である、項目 3 3 に記載の方法。

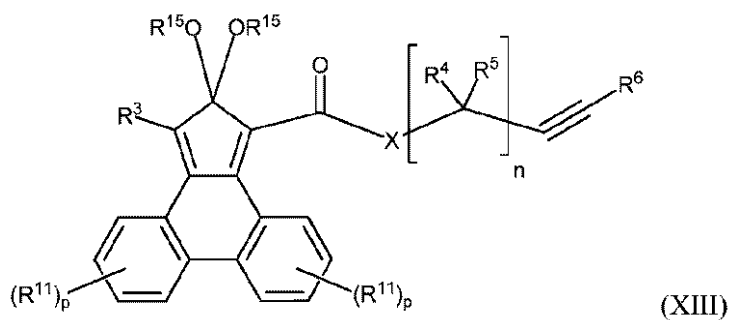
( 項目 3 8 )

前記前駆体分子が、式 X I I および X I I I :

## 【化 7 2】



## 【化 7 3】



または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、  
 $R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、  
 下付文字 p はそれぞれ、0、1、2 および 3 から独立して選択される、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 9 )

R<sup>3</sup> が、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から選択される、項目 3 3 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

R<sup>3</sup> が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

X が NR<sup>1 4</sup> であり、R<sup>1 4</sup> が、水素、アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択される、項目 3 3 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

R<sup>3</sup> が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が水素である、項目 4 2 に記載の方法。

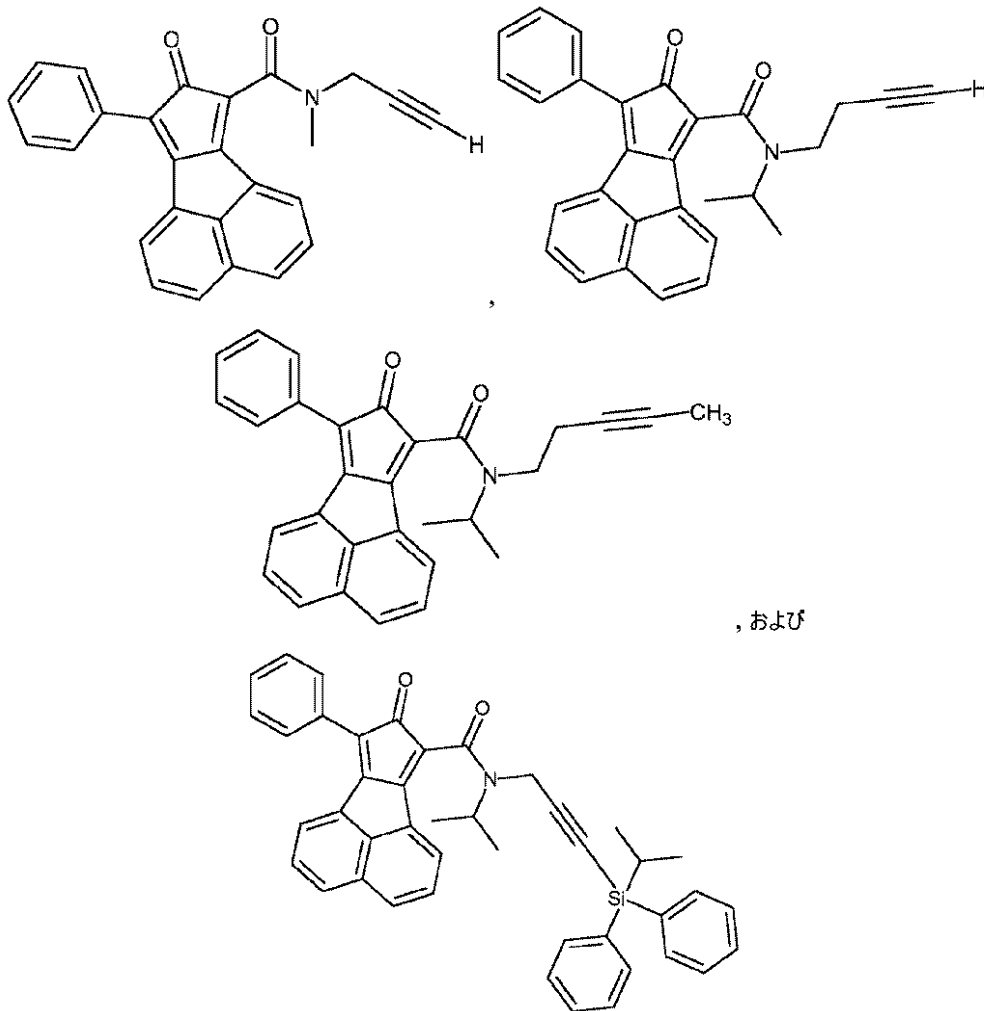
(項目 4 4)

下付文字 n が 1 または 2 である、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記前駆体分子が、

【化 7 4】



からなる群から選択される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記前駆体分子が、式 X I I :

10

20

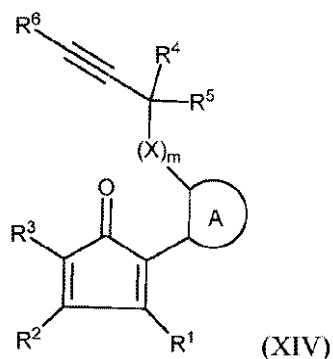
30

, および

40

50

## 【化 7 5】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^P$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

20

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^{11}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  からなる群から選択され、

30

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

X は、 $CR^{12}R^{13}$ 、S、O または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

「A」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

40

下付文字 m は、1、2 または 3 であるが、但し、m が 2 または 3 である場合、X のうちの 1 つだけが、S または O である、項目 32 に記載の方法。

(項目 47)

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  がそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^P$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

50

$C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分 $R^P$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択される、項目46に記載の方法。

(項目48)

$R^1$ および $R^2$ がそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される、項目47に記載の方法。

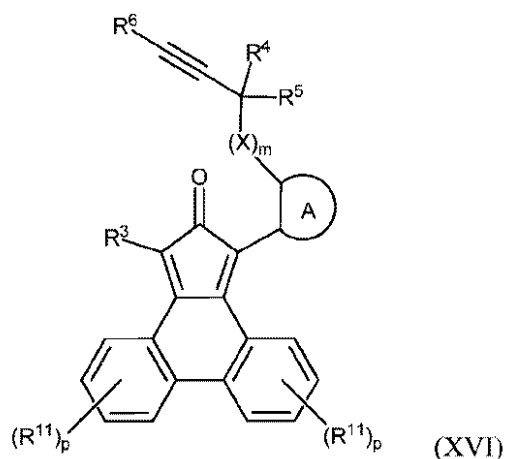
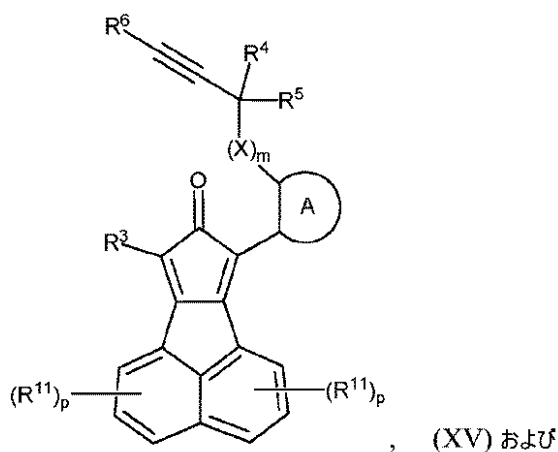
(項目49)

$R^1$ および $R^2$ がそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記前駆体分子が、式XVおよびXVI：

【化76】



または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、下付文字pはそれぞれ独立して、0、1、2または3である、項目46に記載の方法。

(項目51)

$R^3$ が、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシおよびヒドロキシルからなる群から選択される、項目46から50のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目52)

Aがフェニルである、項目51に記載の方法。

(項目53)

XがOまたはSである、項目46から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

$R^3$ が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから

なる群から選択される、項目 5 3 に記載の方法。

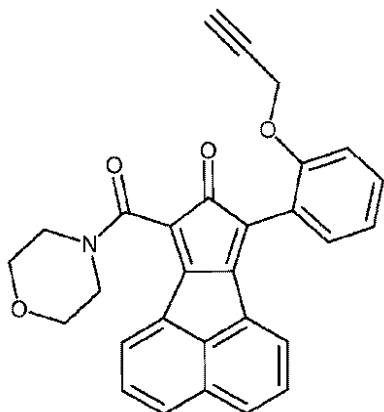
(項目 5 5)

A がフェニルである、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記前駆体分子が、

【化 7 7】



10

または薬学的に許容されるその塩である、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記一酸化炭素が *in vivo* で生成される、項目 3 2 から 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

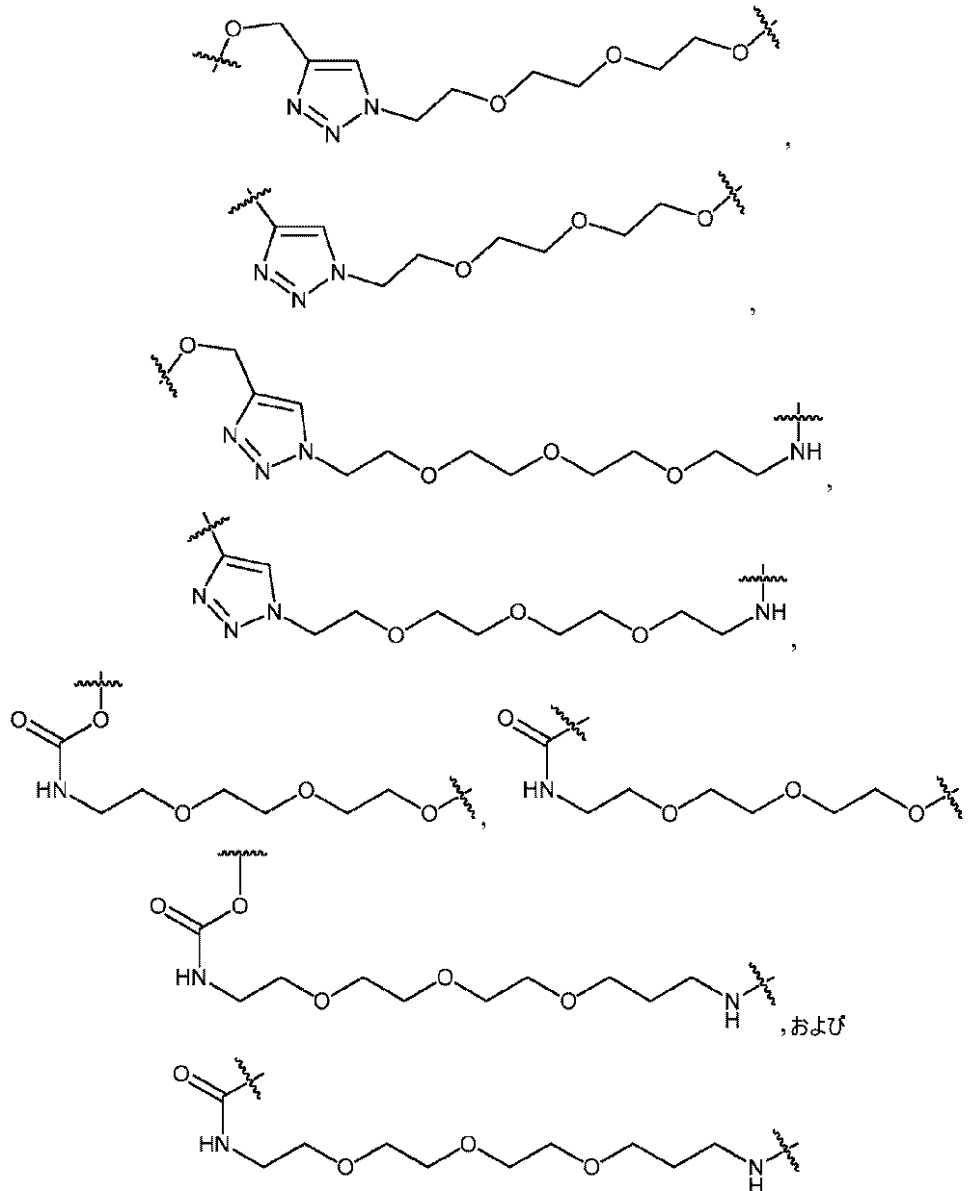
前記前駆体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記連結部分が、

20

## 【化 7 8】



10

20

30

または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、項目 3 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 6 0)

前記標的化部分が、フォレート部分および R G D ペプチドおよびがん標的化部分からなる群から選択される、項目 3 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 6 1)

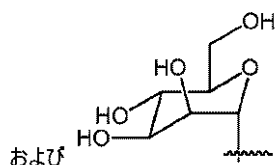
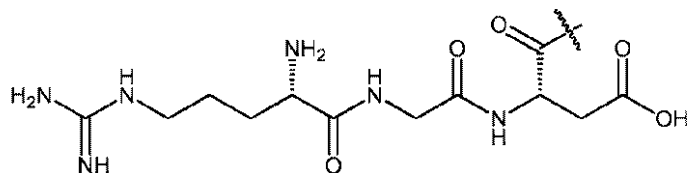
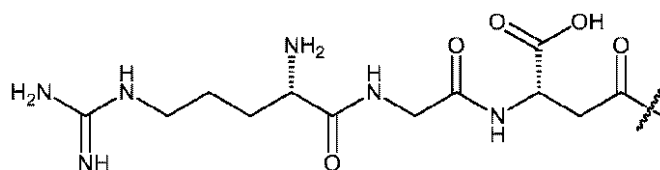
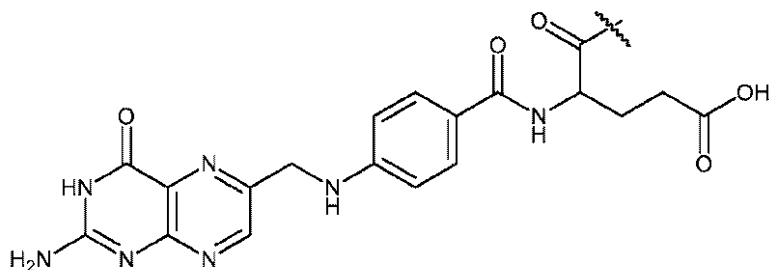
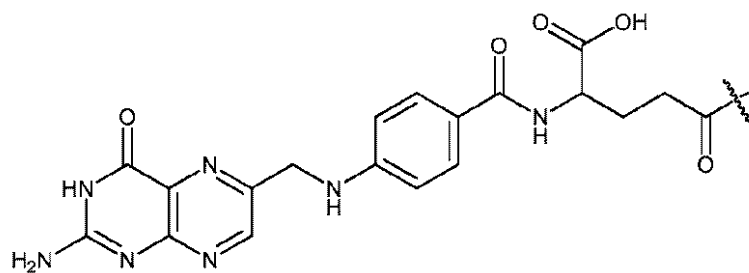
前記がん標的化部分が、がん標的化炭水化物および前立腺特異的膜抗原 ( P S M A ) からなる群から選択される、項目 6 0 に記載の方法。

## (項目 6 2)

前記標的化部分が、

40

## 【化 7 9】



または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、項目 3 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 6 3)

前記溶解度増強部分が、炭水化物である、項目 3 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法

## (項目 6 4)

前記炭水化物が、単糖、二糖、オリゴ糖および多糖からなる群から選択される、項目 6 3 に記載の方法。

## (項目 6 5)

前記単糖が、マンノースおよびグルコースからなる群から選択される、項目 6 4 に記載の方法。

## (項目 6 6)

前記多糖がデキストランである、項目 6 4 に記載の方法。

## (項目 6 7)

前記第 1 の不飽和分子および前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子が、固体ビーズ、可溶性ポリマー、不溶性ポリマー、タンパク質、核酸および炭水化物からなる群から選択される支持体に結合している、項目 1 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 6 8)

10

20

30

40

50

生理学的条件下で、環化付加反応が起こり、一酸化炭素が放出される、項目 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 9)

CO 放出量が約 10 ~ 約 250 ppm である、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記第 1 の不飽和分子および前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子が、非経口投与される、項目 1 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 1)

前記第 1 の不飽和分子および前記第 2 の不飽和分子、または前記前駆体分子が埋め込まれる、項目 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2)

in vivo で一酸化炭素を生成させる方法であって、生理学的条件下、in vivo で有効量の一酸化炭素を放出する 1 つまたは複数の生体適合性環化付加生成物を投与するステップを含む方法。

(項目 7 3)

1 つまたは複数の薬学的に許容される添加剤、ならびに  
反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第 1 の不飽和分子および第 2 の不飽和分子、または  
反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第 1 の不飽和部位および第 2 の不飽和部位を有する前駆体分子  
を含む医薬組成物。

(項目 7 4)

前記第 1 の不飽和分子および前記第 2 の不飽和分子を含む、項目 7 3 に記載の組成物。

(項目 7 5)

前記第 1 の不飽和分子および前記第 2 の不飽和分子と一緒に製剤化される、項目 7 4 に記載の組成物。

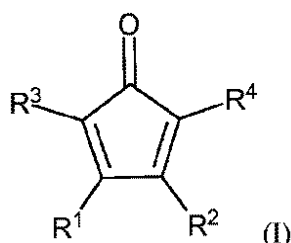
(項目 7 6)

前記第 1 の不飽和分子および前記第 2 の不飽和分子が個別に製剤化される、項目 7 4 に記載の組成物。

(項目 7 7)

前記第 1 の不飽和分子が、式：

【化 8 0】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリーロキシ、ヒドロキシル、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)OR<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OP(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)HOR<sup>a</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-ONO、-ONO<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(C=O)R<sup>5</sup>、-(C=O)OR<sup>6</sup>、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、連結部分 R<sup>L</sup>、標的化部分 R<sup>T</sup> および溶解度増強部分 R<sup>S</sup> からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア

リールおよびヘテロアリールから選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から選択され、

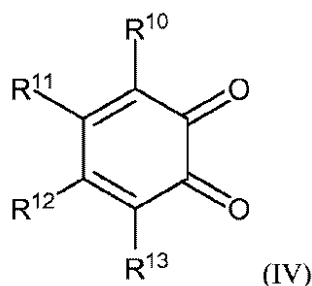
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される、項目 74 に記載の組成物。

(項目 78)

前記第 1 の不飽和分子が、式：

【化 81】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

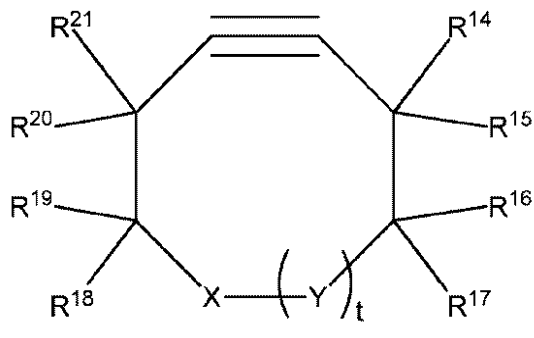
$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、項目 74 に記載の組成物。

(項目 79)

前記第 2 の不飽和分子が、式 V：

## 【化 8 2】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

20

$R^{14}$  または  $R^{15}$  は、任意選択で  $R^{16}$  または  $R^{17}$  と一緒になって、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されている、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、

$R^{18}$  または  $R^{19}$  は、任意選択で  $R^{20}$  または  $R^{21}$  と一緒になって、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されている、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、

$Y$  は、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、 $S$ 、 $O$  および  $NR^a$  からなる群から選択され、

$X$  は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、 $S$ 、 $O$  および  $NR^a$  からなる群から選択され、

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$  および  $R^{23b}$  はそれぞれ、 $R^{14}$  と同じように定義され、

30

$R^{22a}$  または  $R^{22b}$  は、任意選択で  $R^{23a}$  または  $R^{23b}$  と一緒になって、 $R^{24}$  により任意選択で置換されている環式部分を形成し、

$R^{24}$  は  $R^{14}$  と同じであり、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$  および  $R^{8'}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

下付文字  $t$  は、0 または 1 である、項目 7 4 から 7 8 のいずれか一項に記載の組成物。

40

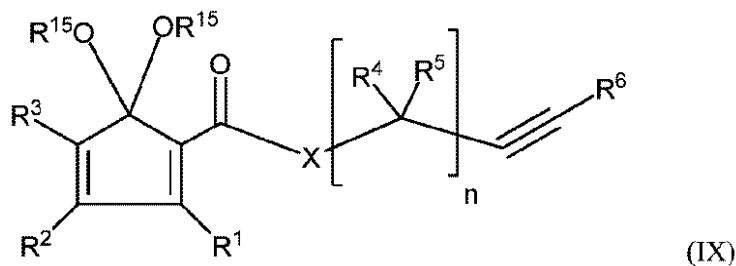
## (項目 8 0)

前記前駆体分子を含む、項目 7 3 に記載の組成物。

## (項目 8 1)

前記前駆体分子が、式 I X :

## 【化 8 3】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^P$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

20

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

30

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

$R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか

40

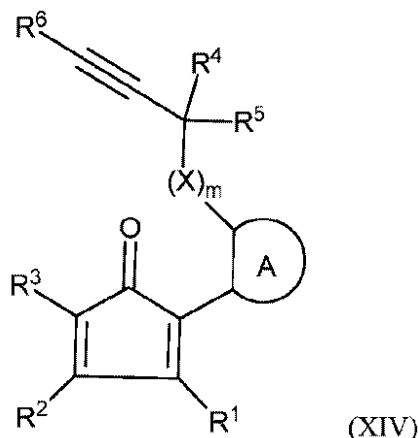
または、代替として、2つの  $OR^{15}$  は、一緒になって、オキソ部分を形成し、

下付文字  $n$  は、1、2 または 3 である、項目 80 に記載の組成物。

(項目 82)

前記前駆体分子が、式 X I I :

【化 8 4】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^P$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

20

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^{11}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$  からなる群から選択され、

30

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

40

「 $A$ 」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字  $m$  は、1、2 または 3 であるが、但し、 $m$  が 2 または 3 である場合、 $X$  のうちの 1 つだけが、 $S$  または  $O$  である、項目 80 に記載の組成物。

(項目 83)

生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を含む医薬組成物。

(項目 84)

反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第 1 の不飽和分子および第 2 の不飽和分子、または

50

反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第1の不飽和部位および第2の不飽和部位を有する前駆体分子を含むキット。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1a】図1は、時間の関数としての、TPCPDとBCNとの間の反応のUV-Vis吸収スペクトルを示している。図1bは、時間の関数としての、TPCPDとBCNとの反応の動力学を示しているグラフである。

10

【図1b】図1は、時間の関数としての、TPCPDとBCNとの間の反応のUV-Vis吸収スペクトルを示している。図1bは、時間の関数としての、TPCPDとBCNとの反応の動力学を示しているグラフである。

【0021】

【図2】図2は、TPCPDとBCNの反応に由来するCOの放出に起因する、デオキシ-ミオグロビン(Mb)の一酸化炭素ミオグロビン(MbCO)への変換を示す、UV-Vis吸収スペクトルを示す。

【0022】

【図3a】図3aは、TPCPDの濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。図3bは、BCNの濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。図3cは、TPCPDとBCNの反応の生成物の濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。

20

【図3b】図3aは、TPCPDの濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。図3bは、BCNの濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。図3cは、TPCPDとBCNの反応の生成物の濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。

【図3c】図3aは、TPCPDの濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。図3bは、BCNの濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。図3cは、TPCPDとBCNの反応の生成物の濃度の関数としての細胞毒性パーセントを示すグラフを示している。

30

【0023】

【図4】図4は、様々なジエン、ジエノフィルおよび環化付加生成物に応じた、細胞生存率(対照のパーセント)を示すグラフを示す。

【0024】

【図5】図5は、24時間後の反応剤および生成物の濃度の関数としてのTNFの分泌量を示すグラフを示す。

【0025】

【図6】図6は、化合物2bおよび100μMのエキソ-BCN+化合物2bにより処置した生存HeLa細胞を蛍光画像化したもの：(a)化合物2bにより処置した生存HeLa細胞の蛍光画像；(b)(a)に対応する位相差画像、(c)100μMのエキソ-BCN+化合物2bにより処置した生存HeLa細胞の蛍光画像、および(d)(c)に対応する位相差画像を示している。

40

【0026】

【図7】図7は、化合物2bおよび100μMのエキソ-BCN+化合物2bにより処置した固定化HeLa細胞の蛍光画像化したもの：(a)化合物2bにより処置した固定化HeLa細胞の蛍光画像；(b)(a)に対応する位相差画像、(c)100μMのエキソ-BCN+化合物2bにより処置した固定化HeLa細胞の蛍光画像、および(d)(c)に対応する位相差画像を示している。

【0027】

【図8】図8は、化合物10bにより処置したHeLa細胞の蛍光画像化したもの：(a

50

）化合物 10b により処置した生存 H e L a 細胞の蛍光画像；（b）（a）に対応する位相差画像、（c）化合物 10b により処置した固定化 H e L a 細胞の蛍光画像、および（d）（c）に対応する位相差画像を示している。

【0028】

【図9】図9は、様々な濃度の化合物 10b により処置した生存 R A W 2 6 4 . 7 細胞の蛍光画像化したものを示している（第2および第4（forth）列は、第1および第3列に対応する位相差画像である）。

【0029】

【図10】図10は、様々な濃度の化合物 10b により処置した固定化 R A W 2 6 4 . 7 細胞の蛍光画像化したものを示している（第2および第4列は、第1および第3列に対応する位相差画像である）。

10

【0030】

【図11】図11は、24時間の、R A W 2 6 4 . 7 細胞に対する化合物 10b の細胞毒性研究を示している。

【0031】

【図12】図12は、24時間の、R A W 2 6 4 . 7 細胞に対する化合物 44b の細胞毒性研究を示している。

【0032】

【図13】図13は、R A W 2 6 4 . 7 細胞における、T N F - 発現に及ぼす化合物 10b の効果を示している（\*  $p < 0.05$ ）。

20

【0033】

【図14】図14は、R A W 2 6 4 . 7 細胞における、I L - 6 発現に及ぼす化合物 10b の効果を示している。

【発明を実施するための形態】

【0034】

発明の詳細な説明

## I．序論

一酸化炭素放出有機分子が、本明細書に記載されている。該分子は、投与前に（例えば、*ex vivo*）で合成することができ、または *in vivo* で形成させることができる。この分子が *in vivo* で形成される実施形態では、反応剤が *in vivo* で投与されて、分子間逆電子要求性ディールスアルダー反応（D A R i n v）および分子内 D A R i n v などの環化付加反応を受けて、生理学的条件下で一酸化炭素を放出する生成物を形成する。一部の実施形態では、一酸化炭素と共にフルオロフォアも放出され、これにより、CO放出、さらにCO放出の動力学もリアルタイムモニタリングが容易になる。*in vivo*での治療用途にこのような反応を適用する際には、CO放出は、通常、ほぼ生理学的または生理学的条件下でしか起こらない。例えば、一部の実施形態では、環化付加反応および/または一酸化炭素の放出は、約37の温度および約7.4のpHで起こる。

30

## II．定義

【0035】

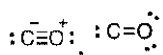
40

本明細書で使用する場合、用語「生成する」とは、周囲の環境における、一酸化炭素の形成または放出または産生を指す。

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「一酸化炭素」は、

【化6】



および生理学的条件下で形成される一酸化炭素の他の形態を指す。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「*in vivo*」とは、ヒトまたは他の動物などの生

50

存生物の内部の環境を指す。in vivoとは、生物における生存細胞の内部、または生物における細菌、真菌もしくはウイルスの内部の環境を指すことができる。

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「ex vivo」とは、生存生物の外部の環境を指す。例えば、vivoとは、試験管中の細胞培養物または(ora)反応混合物を指すことができる。

【0039】

本明細書で使用する場合、用語「投与する」とは、対象への、経口、局所、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻内、皮下またはくも膜下投与、および座剤による、または遅延放出用装具、例えばミニ浸透圧ポンプの埋め込みによる投与を指す。

10

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「不飽和分子」とは、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素三重結合、または両方を有する分子を指す。

【0041】

本明細書で使用する場合、用語「不飽和部位」とは、炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 炭素三重結合を指す。

【0042】

本明細書で使用する場合、用語「ジエン」とは、一般に、ディールス - アルダー反応に関与する共役ジエンを指す。ジエンは、1つの炭素 - 炭素単結合によって分離されている2つの炭素 - 炭素二重結合(すなわち、本明細書に記載されている通り、無置換であるかまたは置換されている部分C = C - C = C)によって特徴付けられる。

20

【0043】

本明細書で使用する場合、用語「ジエノフィル」とは、一般に、ジエンとの環化付加によりディールス - アルダー反応に関与するアルケンまたはアルキンを指す。

【0044】

本明細書で使用する場合、用語「前駆体分子」とは、上記のジエン部分およびジエノフィル部分を含む分子であって、分子内環化を受けてCOを放出する分子を指す。目的の前駆体分子には、限定されないが、スキーム2(前駆体9)、スキーム3(前駆体15)およびスキーム11(前駆体12)が含まれる。

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「分子内環化」とは、前駆体分子のジエン部分と同じ前駆体分子のジエノフィル部分との反応であって、一酸化炭素の放出を伴って環式構造を形成する反応を指す。

30

【0046】

本明細書で使用する場合、用語「環化付加反応」とは、2つもしくはそれ超の不飽和分子、または1つの分子内の2つの不飽和部分が化合して環化付加物を形成する、ペリ環式化学反応であって、結合の多重度に正味の減少がある化学反応を指す。

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「逆電子要求性ディールス - アルダー反応」および「DARinv」は、互換的に使用され、2つの新しい化学結合および6員環が形成される、有機化学反応を指す。それは、ディールス - アルダー(DA)反応と関係しているが、DA反応とは異なり、DARinvは、電子が豊富なジエノフィルと電子に乏しいジエンとの間の環化付加である。DARinv反応の間、3つのパイ結合が切断され、2つのシグマ結合および1つの新しいパイ結合が形成される。

40

【0048】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」とは、所望の結果をもたらすのに必要な、一酸化炭素の量を指す。「有効量」がin vivoでの方法を記載するために使用される場合、所望の結果とは、治療効果を指すことができる。「有効量」がex vivoでの方法を記載するために使用される場合、所望の結果とは、検出可能なレベルの一酸化炭素を指すことができる。

50

## 【0049】

本明細書で使用する場合、用語「生理学的条件」とは、体温および身体のpHのうちの1つまたは複数を指す。体温は、通常、約33～約40、好ましくは約35～約38、例えば約37などである。生理学的pHは、通常、約6.8～8、好ましくは6.8～約7.5、例えば約7.0などである。しかし、pHは、指定の部位において、および/または特定の疾患状態に起因して、より低いかもしれず、またはより高いかもしれない。例えば、より低いpHは、腫瘍組織などの罹患組織に関係していることが多い。

## 【0050】

本明細書で使用する場合、用語「組成物」とは、指定量の指定した成分、および指定量の指定した成分の組合せから直接または間接的に得られる任意の生成物を含む製品を指す。10  
「薬学的に許容される」とは、担体、賦形剤または添加剤が製剤の他の成分と相溶性でなければならないこと、およびそのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

## 【0051】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される」とは、妥当な医療的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なく、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な利益/リスク比に見合う、化合物、物質、組成物および/または剤形を指す。

## 【0052】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。20

## 【0053】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」とは、示されている数の炭素原子を有する、直鎖または分岐の飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキルは、C<sub>1</sub>～2、C<sub>1</sub>～3、C<sub>1</sub>～4、C<sub>1</sub>～5、C<sub>1</sub>～6、C<sub>1</sub>～7、C<sub>1</sub>～8、C<sub>1</sub>～9、C<sub>1</sub>～10、C<sub>2</sub>～3、C<sub>2</sub>～4、C<sub>2</sub>～5、C<sub>2</sub>～6、C<sub>3</sub>～4、C<sub>3</sub>～5、C<sub>3</sub>～6、C<sub>4</sub>～5、C<sub>4</sub>～6およびC<sub>5</sub>～6などの、任意の数の炭素を含み得る。例えば、C<sub>1</sub>～6アルキルには、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどが含まれる。アルキルはまた、限定されないが、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどの、最大20個の炭素原子を有するアルキル基を指すことができる。アルキル基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている1～6つのR<sup>A</sup>基により置換され得る。上で提示されている範囲は、最小値と最大値の間のすべての値を含む。30

## 【0054】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」とは、アルキル基を結合点に結合させる酸素原子を有するアルキル基、すなわちアルキル-O-を指す。アルキル基に関してと同様に、アルコキシ基は、C<sub>1</sub>～6などの、任意の適切な数の炭素原子を有することができる。アルコキシ基には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、ブトキシ、2-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが含まれる。アルコキシ基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている1～6つのR<sup>A</sup>基により置換され得る。40

## 【0055】

「アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を有する、直鎖状または分岐状の炭化水素を指す。アルケニルは、C<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>～3、C<sub>2</sub>～4、C<sub>2</sub>～5、C<sub>2</sub>～6、C<sub>2</sub>～7、C<sub>2</sub>～8、C<sub>2</sub>～9、C<sub>2</sub>～10、C<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>～4、C<sub>3</sub>～5、C<sub>3</sub>～6、C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>～5、C<sub>4</sub>～6、C<sub>5</sub>、C<sub>5</sub>～6およびC<sub>6</sub>などの、任意の数の炭素を含み得る。アルケニル基は、限定されないが、1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ超を含めた、任意の適切な数の二重結合を有することができる。アルケニル基の例には、限定されないが、ビニル(エテニル)、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、イソペンテニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニ50

ル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、1, 3 - ヘキサジエニル、1, 4 - ヘキサジエニル、1, 5 - ヘキサジエニル、2, 4 - ヘキサジエニルまたは1, 3, 5 - ヘキサトリエニルが含まれる。アルケニル基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている1 ~ 6つのR<sup>A</sup>基により置換され得る。

#### 【0056】

「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの三重結合を有する、直鎖状または分岐状のどちらかの炭化水素を指す。アルキニルは、C<sub>2</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-7</sub>、C<sub>2-8</sub>、C<sub>2-9</sub>、C<sub>2-10</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>4-5</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>5-6</sub>およびC<sub>6</sub>などの、任意の数の炭素を含み得る。アルキニル基の例には、限定されないが、アセチレニル、プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、イソブチニル、sec - ブチニル、ブタジイニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、イソペンチニル、1, 3 - ペンタジイニル、1, 4 - ペンタジイニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、1, 3 - ヘキサジイニル、1, 4 - ヘキサジイニル、1, 5 - ヘキサジイニル、2, 4 - ヘキサジイニルまたは1, 3, 5 - ヘキサトリイニルが含まれる。アルキニル基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている1 ~ 6つのR<sup>A</sup>基により置換され得る。

#### 【0057】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」とは、3 ~ 12個の環原子、または示されている原子数を含有する、飽和または部分的に不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式環構成 (assembly) を指す。シクロアルキルは、C<sub>3-6</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>5-6</sub>、C<sub>3-8</sub>、C<sub>4-8</sub>、C<sub>5-8</sub>、C<sub>6-8</sub>、C<sub>3-9</sub>、C<sub>3-10</sub>、C<sub>3-11</sub>およびC<sub>3-12</sub>などの、任意の数の炭素を含み得る。飽和の単環式シクロアルキル環には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが含まれる。飽和の二環式および多環式シクロアルキル環には、例えば、ノルボルナン、[2.2.2]ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレンおよびアダマンタンが含まれる。シクロアルキル基はまた、部分的に不飽和で、環中に1つまたは複数の二重または三重結合を有することもできる。部分的に不飽和である代表的なシクロアルキル基には、限定されないが、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン (1, 3 - および1, 4 - 異性体)、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン (1, 3 - 、1, 4 - および1, 5 - 異性体)、ノルボルネンおよびノルボルナジエンが含まれる。シクロアルキルが飽和の単環式C<sub>3-8</sub>シクロアルキルである場合、例示的な基には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。シクロアルキルが飽和の単環式C<sub>3-6</sub>シクロアルキルである場合、例示的な基には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキル基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている1 ~ 6つのR<sup>A</sup>基により置換され得る。

#### 【0058】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」とは、任意の適切な数の環原子および任意の適切な数の環を有する、芳香族環系を指す。アリール基は、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16個の環原子、および6 ~ 10、6 ~ 12または6 ~ 14個の環員などの任意の適切な数の環原子を含み得る。アリール基は、単環式とすることができるか、縮合して二環式もしくは三環式基を形成することができるか、または結合により連結されてビアリール基を形成することができる。代表的なアリール基には、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが含まれる。他のアリール基には、メチレン連結基を有するベンジルが含まれる。一部のアリール基は、フェニル、ナフチルまたはビフェニルなどの、6 ~ 12個の環員を有する。他のアリール基は、フェニルまたはナフチルなどの、6 ~ 10個の環員を有する。一部の他のアリール基は、フェニルなどの、6個の環員を有する。アリール基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている1 ~ 6つのR<sup>A</sup>基により置換され得る。

## 【0059】

本明細書で使用する場合、用語「アリールオキシ」とは、置換されている (substituted) または無置換のアリール - O - 基を指し、このアリールは、上で定義されている通りである。例えば、用語「フェノキシ」とは、アリール部分がフェニル環であるアリールオキシ基を指す。

## 【0060】

本明細書で使用する場合、用語「複素環」とは、単独でかまたは別の置換基の一部として、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル基を指す。一般に、本発明のカルボラン化合物は、少なくとも1個の窒素原子を有する少なくとも1個の複素環を含有する。「ヘテロアリール」とは、5～16個の環原子を含有する、単環式または縮合二環式もしくは三環式芳香族環構成を指し、ここで1～5個の環原子が、N、OまたはSなどのヘテロ原子である。限定されないが、B、Al、SiおよびPを含めた、さらなるヘテロ原子も有用であり得る。ヘテロ原子はまた、限定されないが、-S(O)-および-S(O)<sub>2</sub>-など、酸化され得る。ヘテロアリール基は、3～6、4～6、5～6、3～8、4～8、5～8、6～8、3～9、3～10、3～11または3～12個の環員などの任意の数の環原子を含み得る。ヘテロアリール基中には、1、2、3、4もしくは5個または1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、2～5、3～4もしくは3～5個などの、任意の適切な数のヘテロ原子が含まれ得る。ヘテロアリール基は、5～8個の環員および1～4個のヘテロ原子、または5～8個の環員および1～3個のヘテロ原子、または5～6個の環員および1～4個のヘテロ原子、または5～6個の環員および1～3個のヘテロ原子を有することができる。ヘテロアリール基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1,2,3-, 1,2,4-および1,3,5-異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの基を含むことができる。ヘテロアリール基は、フェニル環などの芳香族環系に縮合して、限定されないが、インドールおよびイソインドールなどのベンゾピロール、キノリンおよびイソキノリンなどのベンゾピリジン、ベンゾピラジン(キノキサリン)、ベンゾピリミジン(キナゾリン)、フタラジンおよびシンノリンなどのベンゾピリダジン、ベンゾチオフェンならびにベンゾフランを含めた、メンバーを形成することもできる。他のヘテロアリール基は、ビピリジンなどの、結合によって連結されているヘテロアリール環を含む。ヘテロアリール基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている1～6つのR<sup>A</sup>基により置換され得る。

## 【0061】

ヘテロアリール基は、環上の任意の位置を介して連結され得る。例えば、ピロールには、1-, 2-および3-ピロールが含まれ、ピリジンには2-, 3-および4-ピリジンが含まれ、イミダゾールには1-, 2-, 4-および5-イミダゾールが含まれ、ピラゾールには1-, 3-, 4-および5-ピラゾールが含まれ、トリアゾールには1-, 4-および5-トリアゾールが含まれ、テトラゾールには1-および5-テトラゾールが含まれ、ピリミジンには2-, 4-, 5-および6-ピリミジンが含まれ、ピリダジンには3-および4-ピリダジンが含まれ、1,2,3-トリアジンには4-および5-トリアジンが含まれ、1,2,4-トリアジンには3-, 5-および6-トリアジンが含まれ、1,3,5-トリアジンには2-トリアジンが含まれ、チオフェンには2-および3-チオフェンが含まれ、フランには2-および3-フランが含まれ、チアゾールには2-, 4-および5-チアゾールが含まれ、イソチアゾールには3-, 4-および5-イソチアゾールが含まれ、オキサゾールには2-, 4-および5-オキサゾールが含まれ、イソオキサゾールには3-, 4-および5-イソオキサゾールが含まれ、インドールには1-, 2-および3-インドールが含まれ、イソインドールには1-および2-イソインドールが含まれ、キノリンには2-, 3-および4-キノリンが含まれ、イソキノリンには1-, 3-および4-イソキノリンが含まれ、キナゾリンには2-および4-キナゾリンが含まれ、シンノリンには3-および4-シンノリンが含まれ、ベンゾチオフェンには2-および

3 - ベンゾチオフェンが含まれ、ベンゾフランには2 - および3 - ベンゾフランが含まれる。

【0062】

一部のヘテロアリール基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および1, 3, 5 - 異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェンおよびベンゾフランなどの、N、OまたはSを含めた、5 ~ 10個の環員および1 ~ 3個の環原子を有するものが含まれる。他のヘテロアリール基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および1, 3, 5 - 異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの、5 ~ 8個の環員および1 ~ 3個のヘテロ原子を有するものが含まれる。一部の他のヘテロアリール基には、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランおよびビピリジンなどの、9 ~ 12個の環員および1 ~ 3個のヘテロ原子を有するものが含まれる。さらに他のヘテロアリール基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの、N、OまたはSを含めた、5 ~ 6個の環員および1 ~ 2個の環原子を有するものが含まれる。

【0063】

一部のヘテロアリール基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および1, 3, 5 - 異性体)、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンなど、5 ~ 10個の環員、および窒素ヘテロ原子しか含まない。他のヘテロアリール基は、フランおよびベンゾフランなどの、5 ~ 10個の環員、および酸素ヘテロ原子のみを含む。一部の他のヘテロアリール基は、チオフェンおよびベンゾチオフェンなど、5 ~ 10個の環員、および硫黄ヘテロ原子しか含まない。さらに他のヘテロアリール基は、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および1, 3, 5 - 異性体)、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンなど、5 ~ 10個の環員、および少なくとも2個のヘテロ原子を含む。

【0064】

「ヘテロシクロアルキル」とは、3 ~ 12個の環員ならびにN、OおよびSの1 ~ 4個のヘテロ原子を有する飽和の環系を指す。限定されないが、B、Al、SiおよびPを含めた、さらなるヘテロ原子も有用であり得る。ヘテロ原子はまた、限定されないが、-S(O)- および -S(O)<sub>2</sub>- など、酸化され得る。ヘテロシクロアルキル基は、3 ~ 6、4 ~ 6、5 ~ 6、3 ~ 8、4 ~ 8、5 ~ 8、6 ~ 8、3 ~ 9、3 ~ 10、3 ~ 11または3 ~ 12個の環員などの任意の数の環原子を含み得る。ヘテロシクロアルキル基中に、1、2、3もしくは4個、または1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、2 ~ 3、2 ~ 4もしくは3 ~ 4個などの、任意の適切な数のヘテロ原子が含まれ得る。ヘテロシクロアルキル基は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、クヌクリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン(1, 2 -、1, 3 - および1, 4 - 異性体)、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン(テトラヒドロピラン)、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン(テトラヒドロチオフェン)、チアン(テトラヒドロチオピラン)、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキサラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンまたはジチアンなどの基を含むことができる。ヘテロシクロアルキル基は、芳香族または非芳香

族環系に縮合して、限定されないが、インドリンを含めたメンバーを形成することもある。ヘテロシクロアルキル基は、無置換であり得るか、または以下に記載されている 1 ~ 6 つの R<sup>A</sup> 基により置換され得る。

#### 【0065】

ヘテロシクロアルキル基は、環上の任意の位置を介して連結され得る。例えば、アジリジンは 1 - または 2 - アジリジンとすることができ、アゼチジンは 1 - または 2 - アゼチジンとすることができ、ピロリジンは 1 - 、 2 - または 3 - ピロリジンとすることができ、ピペリジンは 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ピペリジンとすることができ、ピラゾリジンは 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ピラゾリジンとすることができ、イミダゾリジンは 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - イミダゾリジンとすることができ、ピペラジンは 1 - 、 2 - 、 3 - または 4 - ピペラジンとすることができ、テトラヒドロフランは 1 - または 2 - テトラヒドロフランとすることができ、オキサゾリジンは 2 - 、 3 - 、 4 - または 5 - オキサゾリジンとすることができ、イソオキサゾリジンは 2 - 、 3 - 、 4 - または 5 - イソオキサゾリジンとすることができ、チアゾリジンは 2 - 、 3 - 、 4 - または 5 - チアゾリジンとすることができ、イソチアゾリジンは 2 - 、 3 - 、 4 - または 5 - イソチアゾリジンとすることができ、モルホリンは 2 - 、 3 - または 4 - モルホリンとすることができる。

#### 【0066】

ヘテロシクロアルキルが、3 ~ 8 個の環員および 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む場合、代表的なメンバーには、限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサン、テトラヒドロチオフェン、チアン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン (isoxzoalidine)、チアゾリジン、イソチアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンおよびジチアンが含まれる。ヘテロシクロアルキルは、5 ~ 6 個の環員および 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する環を形成することでもでき、代表的なメンバーには、限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジンおよびモルホリンが含まれる。

#### 【0067】

上で定義されている基は、任意の適切な数およびタイプの置換基により任意選択で置換され得る。一部の実施形態では、上記の基は、1 ~ 6 つの R<sup>A</sup> 基により置換されており、ここで R<sup>A</sup> は、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-OR'、=O、-OC(O)R'、-(O)R'、-O<sub>2</sub>R'、-ONR'R''、-OC(O)NR'R''、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-NR'R''C(O)R'、-NR'-(O)NR'R''、-NR'R''C(O)OR'、-NH-(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-(NH<sub>2</sub>)=NR'、-SR'、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-NR'S(O)<sub>2</sub>R''、-N<sub>3</sub> および -NO<sub>2</sub> からなる群から選択される。R'、R'' および R''' はそれぞれ独立して、水素、および無置換 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルなどの無置換アルキルを指す。あるいは、R' および R''、または R' および R''' は、同じ窒素に結合している場合、それらが結合している窒素と一緒にあって、上で定義されているヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環を形成する。

#### 【0068】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルアリール」とは、アリール基（例えば、芳香族またはヘテロ芳香族基）により置換されているアルキル基を指す。

#### 【0069】

窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の価数を満足する、水素置換基、および/または本明細書に記載されている有機化合物の任意の許容される置換基を有することができる。「置換」または「置換されている」は、このような置換が、置換されている原子および置換基の許容される価数について一致していること、ならびにこの置換が安定な化合物、すなわち転位、環化、脱離などによって自発的に変換を受けない化合物をもたらすという暗

10

20

30

40

50

黙の条件を含むことが理解される。

【0070】

本明細書で使用する場合、用語「生体適合性」とは、治療用途などの、具体的な用途において、意図される（または、他の点では適切な）宿主の応答をもたらす反応または反応生成物を指す。例えば、生体適合性環化付加反応は、生物系に対して有毒作用も損傷作用もない。

【0071】

本明細書で使用する場合、用語「官能基化分子」とは、本明細書に記載されている1つまたは複数の標的化部分、可溶化部分または連結部分を有する分子を指す。

【0072】

本明細書で使用する場合、用語「標的化部分」とは、特定の細胞タイプを標的とする任意の部分の指す。標的化部分は、限定されないが、リガンド、炭水化物、抗体、タンパク質、酵素、核酸、薬物またはそれらの組合せからなる群を含む。一部の実施形態では、標的化分子はフォレートである。一部の実施形態では、標的化分子は、RGDペプチドなどのペプチドまたはペプチド模倣化合物である。

【0073】

細胞標的化部分は、細胞表面の受容体または細胞表面上の他の分子と相互作用することによって、またはそれらに結合することによって、細胞を標的とすることができる。細胞標的化部分は、疾患特異的バイオマーカーと相互作用することによって、またはそれらに結合することによって、細胞を標的とすることができる。このようなバイオマーカーは、任意の状態または疾患に属しており、限定されないが、タンパク質、ペプチド、脂質、RNA、DNA、ならびにそれらの変異体および修飾体などの生体分子を含む。バイオマーカーは、循環していてもよく、または局在していてもよい。一部の実施形態では、標的化分子は、疾患関連バイオマーカーを標的とする。一部の実施形態では、バイオマーカーは、がん関連バイオマーカーである。一部の実施形態では、バイオマーカーは、前立腺特異的膜抗原（PSMA）である。

【0074】

本明細書で使用する場合、用語「連結部分」とは、ジエン部分、ジエノフィル部分、または他の部分を、本発明の方法および組成物において使用される化合物（すなわち、本明細書に記載されている不飽和分子または前駆体分子）に連結する、任意の部分の指す。一部の実施形態では、「連結部分」は、エチレングリコールリンカーなどのグリコールリンカーを含む。一部の実施形態では、「連結部分」は、ポリ（エチレングリコール）リンカーなどのポリグリコールリンカーを含む。

【0075】

本明細書で使用する場合、用語「溶解度増強部分」および「可溶化部分」とは、溶媒へのジエン、ジエノフィルまたは前駆体分子の溶解度を向上させるために使用される部分を指す。一部の実施形態では、溶解度増強部分は、単糖、二糖、オリゴ糖または多糖などの糖を含む。

【0076】

本明細書で使用する場合、用語「ペプチド模倣性」とは、天然の親ペプチドの生物作用を模倣または拮抗することが可能な、非ペプチド構造要素を含有する化合物を指す。

【0077】

本明細書で使用する場合、用語「抗体」とは、特定の抗原と免疫学的に反応性を示す免疫グロブリン分子を指し、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の両方を含む。この用語は、キメラ抗体（例えば、ヒト化マウス抗体）およびヘテロコンジュゲート抗体（例えば、二特異的抗体）などの遺伝子操作された形態も含む。用語「抗体」は、抗原結合能力を有する断片（例えば、Fab'、(Fab')<sub>2</sub>、Fab、FvおよびrIgG）を含めた、抗体の抗原結合形態も含む。Pierce Catalog and Handbook、1994～1995年（Pierce Chemical Co.、Rockford、IL）も参照されたい。例えば、Kuby、J.、Immunology、第3版、W.H. Freeman & Co.、New York（1998年）も参照され

10

20

30

40

50

たい。この用語は、組換えの単一鎖 F<sub>v</sub> 断片 (s c F<sub>v</sub>) も指す。この抗体という用語は、二価または二特異的分子、ダイアボディ、トリアボディおよびテトラボディも含む。二価および二特異的分子は、例えば、Kostelnyら (1992 年) J Immunol 148 巻: 1547 頁、Pack および Pluckthun (1992 年) Biochemistry 31 巻: 1579 頁、Hollingerら、1993 年、上記、Gruberら (1994 年) J Immunol: 5368 巻、Zhuら (1997 年) Protein Sci 6 巻: 781 頁、Huら (1996 年) Cancer Res. 56 巻: 3055 頁、Adamsら (1993 年) Cancer Res. 53 巻: 4026 頁および McCartneyら、(1995 年) Protein Eng. 8 巻: 301 頁に記載されている。

【0078】

本明細書で使用する場合、用語「酵素」とは、化学反応を触媒するタンパク質を指す。酵素は、内因性または外因性タンパク質であり得る。酵素には、限定されないが、ヒドロラーゼ、エステラーゼ、ホスファターゼ、グリコシダーゼ、オキシダーゼ、レダクターゼ、リパーゼ、トランスフェラーゼ、ポリメラーゼおよびリガーゼが含まれる。一部の実施形態では、酵素はヒドロラーゼである。一部の実施形態では、酵素はエステラーゼである。一部の実施形態では、酵素はグリコシダーゼである。一部の実施形態では、酵素はホスファターゼである。

【0079】

本発明の化合物は、その互変異性体および立体異性体のすべてを、混合物で、または純粋なもしくは実質的に純粋な形態で含む。本発明の化合物は、炭素原子において不斉中心を有することができ、したがって、本発明の化合物は、ジアステレオマーもしくは鏡像異性体形態、またはそれらの混合物で存在することができる。すべての立体構造異性体 (例えば、cis および trans 異性体) およびすべての光学異性体 (例えば、鏡像異性体およびジアステレオマー)、ラセミ体、ジアステレオマー、およびこのような異性体の他の混合物、ならびに溶媒和物、水和物、同形体、多形および互変異性体は本発明の範囲内にある。本発明による化合物は、出発物質としてジアステレオマー、鏡像異性体またはラセミ混合物を使用して調製することができる。さらに、ジアステレオマーおよび鏡像異性体生成物は、クロマトグラフィー、分別結晶化または当業者に公知の他の方法によって分離することができる。

【0080】

ある種の本発明の化合物は、非溶媒和形態、および水和形態を含めた溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。ある種の本発明の化合物は、複数の結晶形態またはアモルファス形態で存在することがある。一般に、物理的な形態のすべてが、本発明によって企図される使用にとって等価であり、本発明の範囲内にあることが意図される。

【0081】

本発明の化合物は、1 個または複数の原子が、特定の原子質量または質量数を有する 1 個または複数の原子によって置きかえられている、同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に取り込ませることができる同位体の例には、限定されないが、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、硫黄および塩素 (<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S および <sup>36</sup>Cl など) の同位体が含まれる。

【0082】

本明細書で使用する場合、用語「塩」とは、本発明の化合物の酸塩または塩基塩を指す。薬学的に許容される塩の例示的な例には、無機酸塩 (塩酸、臭化水素酸、リン酸などの塩)、有機酸塩 (酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸などの塩)、および四級アンモニウム塩 (ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなどの塩) が含まれる。薬学的に許容される塩は非毒性であることが理解される。適切な薬学的に許容される塩に関する追加情報は、参照により本明細書に組み込まれている、Remington: The Science & Practice of Pharmacy、第 20 版、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、Pa.、2000 年に見いだすことができる。

【0083】

本発明の酸性化合物の薬学的に許容される塩は塩基と形成される塩、すなわちナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩などの陽イオン性塩、ならびにアンモニウム、トリメチル - アンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびトリス - (ヒドロキシメチル) - メチル - アンモニウム塩などのアンモニウム塩である。

【0084】

同様に、ピリジルなどの塩基性基が構造の一部を構成するという条件で、例えば、塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸などの無機酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸などの酸付加塩も可能である。

【0085】

本化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させて、従来の方法で親化合物を単離することによって再生成することができる。該化合物の親形態は、極性溶媒中への溶解度などのある種の物理特性において、様々な塩形態とは異なるが、他の面では、これらの塩は、本発明の目的では、該化合物の親形態と等価である。

【0086】

本明細書で使用する場合、用語「組成物」とは、指定量の指定した成分、および指定量の指定した成分の組合せから直接または間接的に得られる任意の生成物を含む製品を包含する。「薬学的に許容される」とは、担体、賦形剤または添加剤が製剤の他の成分と相溶性でなければならないこと、およびそのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

【0087】

本明細書で使用する場合、用語「処置する」、「処置すること」および「処置」とは、軽減；寛解；症状の減少、または症状、損傷、病理もしくは状態を患者に一層耐容可能にすること；症状または状態の頻度または期間を減少させること；あるいは一部の状況では、症状の発症を予防することなどの任意の客観的または主観的パラメータを含めた、損傷、病理、状態または症状（例えば、疼痛）の処置または改善に成功した任意の徴候を指す。症状の処置または改善は、例えば、身体的診察の結果を含めた、任意の客観的または主観的パラメータに基づくことができる。

III. 一酸化炭素(CO)放出分子

【0088】

一酸化炭素放出有機分子が、本明細書に記載されている。該分子は、投与前に(ex vivoで)合成することができるか、または対象への投与後に(in vivoで)形成させることができる。この分子がin vivoで形成される実施形態では、反応剤は、生理学的条件下で投与されて、DARin vまたは分子内DARin vを受けて、一酸化炭素を放出し、そして一部の場合にはフルオロフォアを放出する、生成物を形成する。in vivoでの治療用途にこのような反応を適用する際には、環化付加およびCO放出は、ほぼ生理学的または生理学的条件下で起こるべきである。例えば、一部の実施形態では、環化付加（例えば、ディールス - アルダー）反応および/または一酸化炭素の放出は、約37 °Cの温度および約7.4のpHで起こる。

【0089】

本発明は、上に記載されている一酸化炭素を生成させる方法を提供し、この方法は、第1の不飽和分子と第2の不飽和分子とを混合し、これらの不飽和分子を反応させて、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する有機分子を形成させるステップを含む。一部のこのような実施形態では、第1の不飽和分子はジエンであり、第2の不飽和分子はジエノフィルである。

A. ジエン

【0090】

一部の実施形態では、ジエンは、式I：

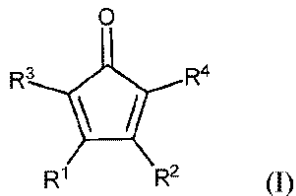
10

20

30

40

## 【化 7】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

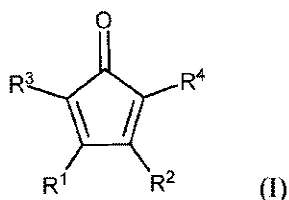
## 【0091】

一部の実施形態では、環化付加反応はジエンを含む。特定の実施形態では、ジエンはジエノンまたはジエン-ジオンである。

## 【0092】

一部の実施形態では、ジエンは、式 I :

## 【化 8】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

<sup>6</sup>、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択される。

【0093】

一部の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される。

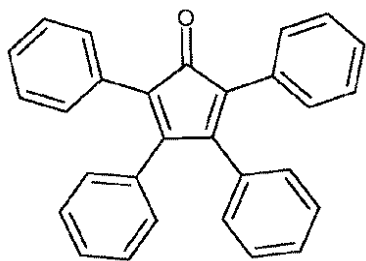
【0094】

一部の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0095】

一部の実施形態では、ジエンは、

【化9】



である。

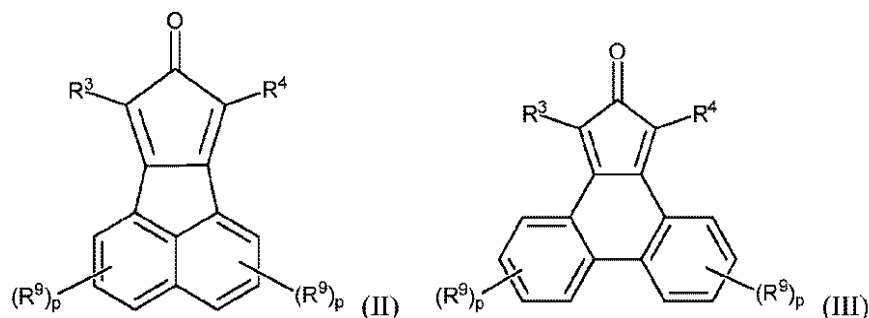
【0096】

一部の実施形態では、環化付加反応後、フルオロフォアも一酸化炭素と共に得られ、これにより、CO放出のリアルタイムモニタリングを可能にすることができる。一部のこのような実施形態では、ジエンは縮合多環式 (polycyclic) 構造を有する。

【0097】

一部のこのような実施形態では、ジエンは、式IIおよび式III：

【化10】



からなる群から選択され、式中、下付文字 $p$ はそれぞれ、0、1、2または3から独立して選択される。

【0098】

一部の実施形態では、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される。

【0099】

一部の実施形態では、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0100】

一部の実施形態では、ジエンは、

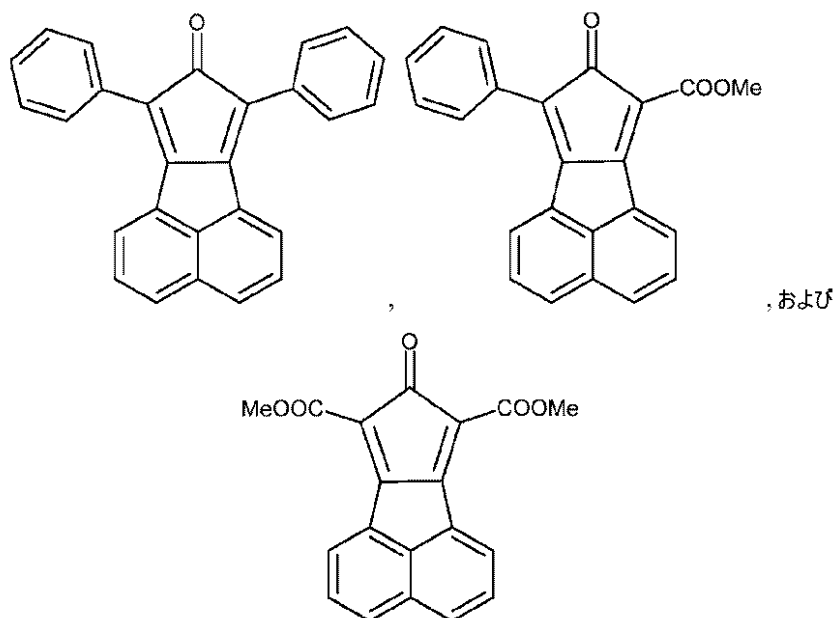
10

20

30

40

## 【化 1 1】



10

からなる群から選択される。

## 【 0 1 0 1】

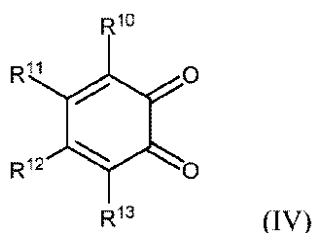
20

ジエン - ジオンは、別のクラスのジエンを構成する。これらの類似体は、2つのカルボニル基を有し、これらは、ジエノンに比べて、同じ濃度および時間で、より効率よくCOを放出することができる。

## 【 0 1 0 2】

一部の実施形態では、ジエンは、式 I V：

## 【化 1 2】



30

または薬学的に許容されるその塩によるジエン - ジオン構造を有し、式中、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

40

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

## 【 0 1 0 3】

一部の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリ

50

ール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される。

【0104】

一部の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0105】

任意の官能基を置換基として導入することができる。しかし、ジエノフィルに対して反応性を示す官能基（アジド基など）は、それらが *DARinv* を妨害する恐れがあるので、存在するべきではない。

【0106】

一部の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ （または  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$ ）はそれぞれ、ジエンの親水性、したがって水溶性を向上するよう、独立して選択される。一部の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、ジエン分子につながれて、ジエンの水溶性を改善することができる、ヒドロキシル基、アミン基およびカルボン酸基から独立して選択される。

【0107】

一部の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ （または  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$ ）はそれぞれ、固体ビーズ、ポリエチレングリコール、ならびにタンパク質、核酸および炭水化物を含めた、他の可溶性および不溶性のポリマーおよび巨大分子にジエンをカップリングさせるか、または固定化して、分子の溶解度を改善するよう、独立して選択される。このタイプのカップリングは、ジエンが細胞を通過するのを予防するかまたは低減させることにより、毒性を低下させることもできる。

【0108】

一部の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ （または  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$ ）はそれぞれ、フォレート、RGDペプチド、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、およびがんを標的とすることができるある種の炭水化物などの、がん関連バイオマーカーに対する他のリガンドなどの標的化分子にカップリングするよう独立して選択される。同様の戦略を使用して、他の疾患および病理変化を標的とすることができる。

B. ジエノフィル

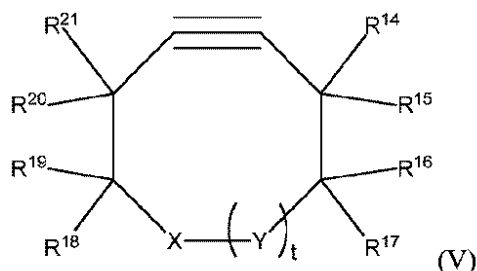
【0109】

ある特定の実施形態では、環化付加反応はジエノフィルを含む。文献に報告されている、ほとんどのディールス-アルダー/CO放出反応は、高温（例えば、150）を必要とする。反応温度を低下させるために、歪みジエノフィルを使用することができる。歪みジエノフィルとは、環歪みにより曲がっている1つもしくは複数の二重または三重結合を有するものを指す。一部の実施形態では、歪みアルキンは、反応が周囲温度または体温で進行することを可能にする、ジエノフィルとして使用される。分子の高い歪みは、ジエノフィルのHOMOエネルギーを高め、これにより、LUMOジエン-HOMOフィル（HOMOphile）のギャップが低下し、その結果、反応速度が向上する。

【0110】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、式V：

【化13】



10

20

30

40

50

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

10

$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$  および  $R^{8'}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^{14}$  または  $R^{15}$  は、任意選択で  $R^{16}$  または  $R^{17}$  と一緒になって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されており、

$R^{18}$  または  $R^{19}$  は、任意選択で  $R^{20}$  または  $R^{21}$  と一緒になって、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、それらはそれぞれ、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されており、

$R^{9'}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

20

Y は、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、S、O および  $NR^a$  からなる群から選択され、

X は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、S、O および  $NR^a$  からなる群から選択され、

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$  および  $R^{23b}$  はそれぞれ、 $R^{5'}$  と同様に定義され、

30

$R^{22a}$  または  $R^{22b}$  は、任意選択で  $R^{23a}$  または  $R^{23b}$  と一緒になって、 $R^{9'}$  により任意選択で置換されている環式部分を形成し、

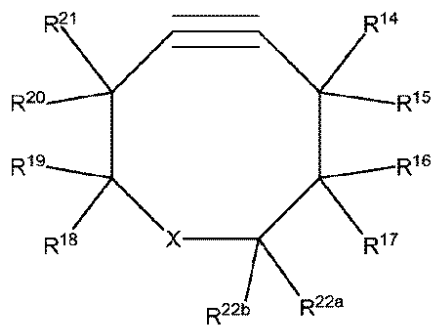
$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字 t は、0 または 1 である。

【0111】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、式 Va :

【化14】



40

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル

50

、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択され、

Xは、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、S、Oおよび $NR^a$ からなる群から選択される。

#### 【0112】

一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{22b}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択される。

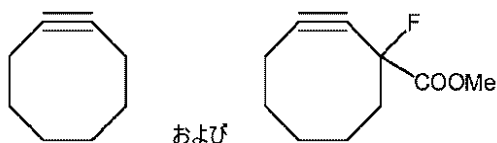
#### 【0113】

一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{22b}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択される。

#### 【0114】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、

#### 【化15】

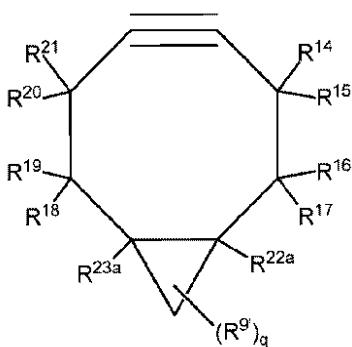


からなる群から選択される。

#### 【0115】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、式VI：

#### 【化16】



(VI)

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}R^{8'}$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択され、

下付文字  $q$  は、0、1または2である。

【0116】

一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$  および  $R^{23a}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される。

【0117】

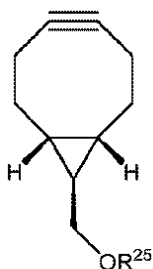
一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$  および  $R^{23a}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される。

10

【0118】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、

【化17】



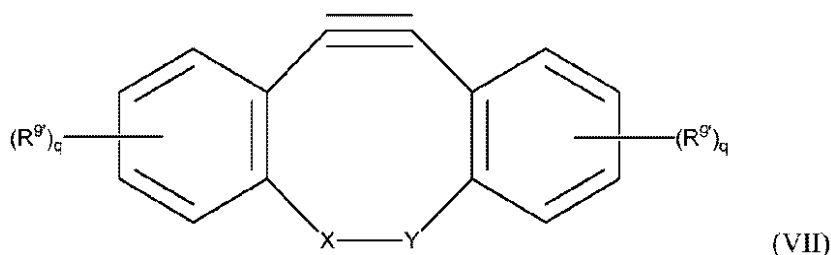
20

(式中、 $R^{25}$  は、水素、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から選択される)である。

【0119】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、式VII:

【化18】



(VII)

30

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$Y$  は、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、 $S$ 、 $O$  および  $NR^a$  からなる群から選択され、

$X$  は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、 $S$ 、 $O$  および  $NR^a$  からなる群から選択され、

下付文字  $q$  はそれぞれ、独立して0、1、2、3または4である。

40

【0120】

一部の実施形態では、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$  および  $R^{23b}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される。

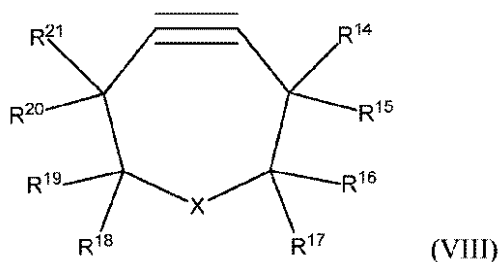
【0121】

一部の実施形態では、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$  および  $R^{23b}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択される。

【0122】

50

一部の実施形態では、ジエノフィルは、式VIIII：  
【化19】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、 $S$ 、 $O$  および  $N^R$  からなる群から選択される。

#### 【0123】

任意の官能基を置換基として導入することができる。しかし、ジエンに対して反応性を示す官能基は存在するべきでない。

#### 【0124】

一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{25}$  および  $R^{9'}$  はそれぞれ、ジエノフィルの親水性、したがって水溶性を向上するよう独立して選択される。一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{25}$  および  $R^9$  はそれぞれ、ジエン分子につなげられて、該ジエンの水溶性を改善することができるヒドロキシル基、アミン基およびカルボン酸基を含有するよう、独立して選択される。

#### 【0125】

一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{25}$  および  $R^{9'}$  はそれぞれ、固体ビーズ、ポリエチレングリコール、ならびにタンパク質、核酸および炭水化物を含めた、他の可溶性および不溶性のポリマーおよび巨大分子にジエンをカップリングさせるかもしくは固定化して、分子の溶解度を改善するように、および/またはジエンが細胞を通過するのを予防するかもしくは低減することにより毒性を低下させるように、独立して選択される。

#### 【0126】

一部の実施形態では、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$ 、 $R^{25}$  および  $R^{9'}$  はそれぞれ、フォレート、RGDペプチド、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、およびがんを標的とすることができるある種の炭水化物などの、がん関連バイオマーカーに対する他のリガンドなどの標的化分子にカップリングするよう独立して選択される。同様の戦略を使用して、他の疾患および病理変化を標的とすることができる。

#### 【0127】

一部の実施形態では、一酸化炭素は *in vivo* で生成される。

#### 【0128】

一部の実施形態では、一酸化炭素の *in vivo* での生成は、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。

C. 分子内 D A R i n v

【0129】

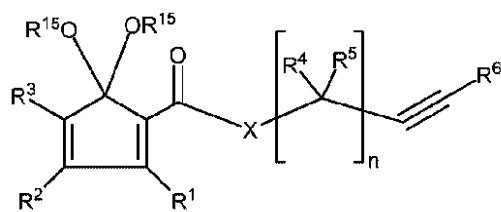
一部の実施形態では、ジエンおよびジエノフィルは、保管中および有機溶媒中で安定である、単分子CO放出分子中に存在している。しかし、水溶液（例えば生理学的条件）中では、ジエノフィル部分の疎水性により、折り重なった立体構造中で、ジエノフィル部分はジエン部分に近づき（*in promiximity with*）、環化付加に有利な大きなエントロピーをもたらし得る。エントロピー因子は、最大  $10^{13}$  の桁数まで反応をかなり加速することができ、こうして、有機溶液と水溶液との間の反応速度の差異を説明することができる

10

【0130】

一部の実施形態では、本前駆体分子（すなわち、単分子CO放出分子）は、式IX：

【化20】



(IX)

20

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^P$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

30

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

40

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

X は、 $CR^{12}R^{13}$ 、S、O または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

$R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか

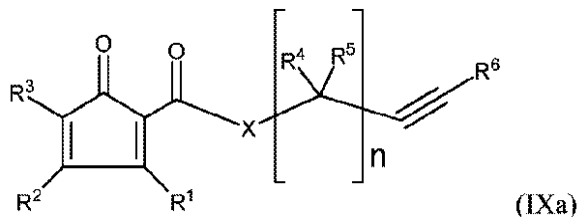
50

、  
 または、代替として、2つのOR<sup>15</sup>は、一緒になって、オキソ部分を形成し、  
 下付文字nは、1、2または3である。

【0131】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式IXa：

【化21】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)OR<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OP(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)HOR<sup>a</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-ONO、-ONO<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(C=O)R<sup>7</sup>、-(C=O)OR<sup>8</sup>、-(C=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、保護部分R<sup>p</sup>、連結部分R<sup>l</sup>、標的化部分R<sup>t</sup>および溶解度増強部分R<sup>s</sup>からなる群から独立して選択される。

20

【0132】

一部の実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される。

【0133】

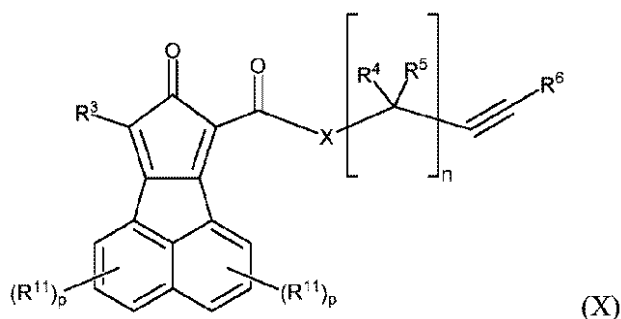
一部の実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0134】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式Xおよび式XI：

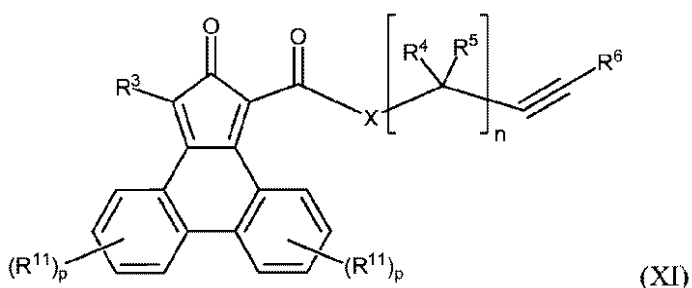
30

【化22】



40

【化23】



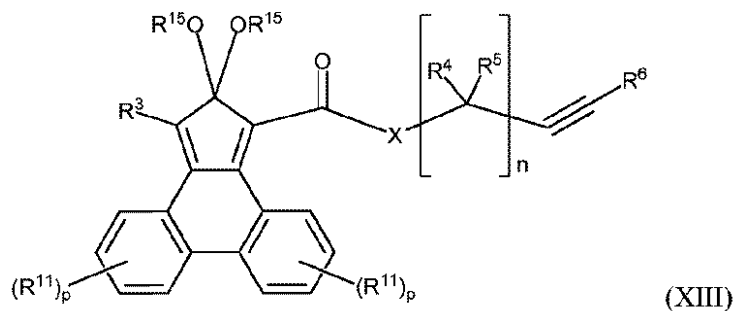
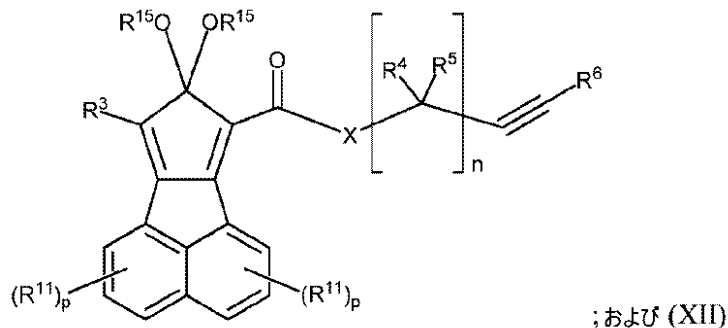
または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、下付

50

文字  $p$  はそれぞれ独立して、0、1、2 または 3 である。

【0135】

ジエノン中のカルボニル基は、アルキンまたは他のジエノフィルに対してジエンを非反応性にする、ケタールによってマスクされ得る。酸性条件 ( $\text{pH } 1 \sim 2$ ) またはエステラーゼ活性のような刺激の存在下で、マスクされたカルボニル基はマスクが解かれ、分子内  $\text{DARinv}$  が続き、一酸化炭素を放出する。一部の実施形態では、本前駆体分子は、式  $\text{XII}$  および  $\text{XIII}$  :



または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、

$\text{R}^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

下付文字  $p$  はそれぞれ、0、1、2 および 3 から独立して選択される。

【0136】

一部の実施形態では、 $\text{R}^3$  は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から選択される。

【0137】

一部の実施形態では、 $\text{R}^3$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

【0138】

一部の実施形態では、 $\text{X}$  は  $\text{NR}^{14}$  であり、 $\text{R}^{14}$  は、水素、アルキルおよびヘテロアルキルからなる群から選択される。

【0139】

一部の実施形態では、 $\text{R}^3$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

【0140】

一部の実施形態では、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は水素である。

【0141】

一部の実施形態では、下付文字  $n$  は、1 または 2 である。

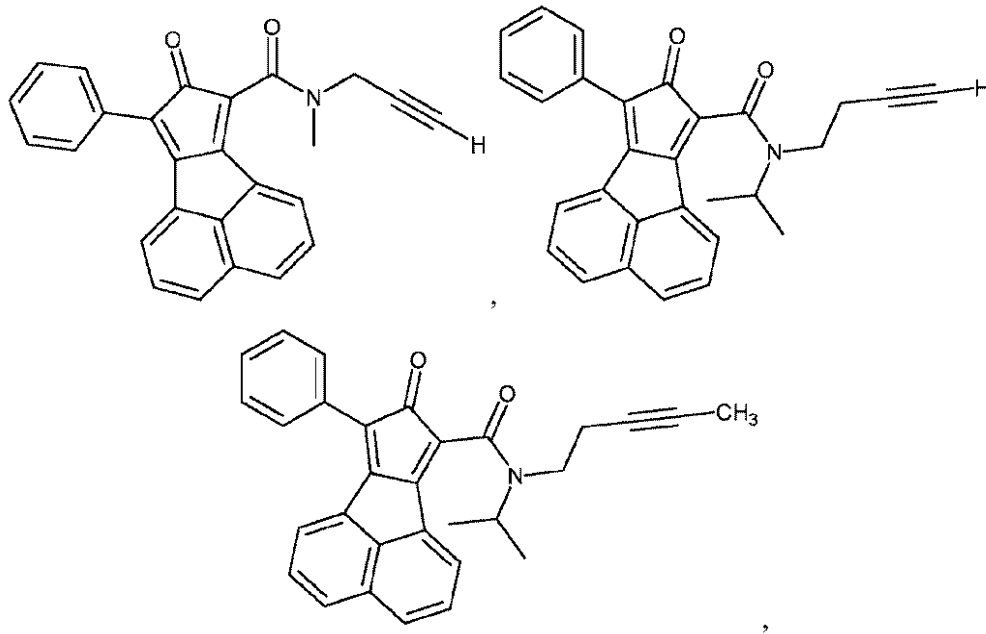
【0142】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、

30

40

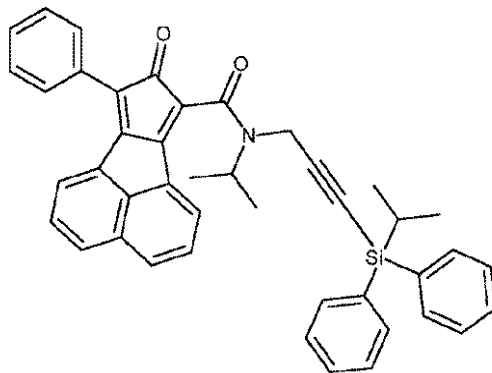
## 【化 2 5】



10

および

## 【化 2 6】



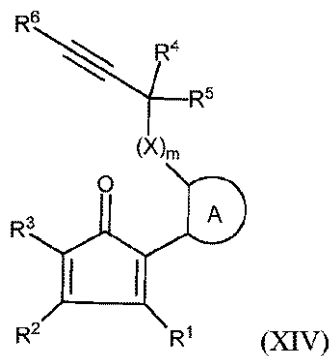
20

からなる群から選択される。

## 【 0 1 4 3】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式 X I I :

## 【化 2 7】



30

40

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、-

50

$OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分 $R^P$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$ および $R^2$ は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の $R^{11}$ 部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^{11}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OPP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、保護部分 $R^P$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から選択され、

$R^a$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$ は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$ または $NR^{14}$ であり、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ、 $R^1$ と同様に定義され、 $R^{14}$ は $R^7$ と同様に定義され、

「 $A$ 」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字 $m$ は、1、2または3であるが、但し、 $m$ が2または3である場合、 $X$ のうちの1つだけが、 $S$ または $O$ である。

#### 【0144】

一部の実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分 $R^P$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択される。

#### 【0145】

一部の実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシおよびアリールオキシからなる群から独立して選択される。

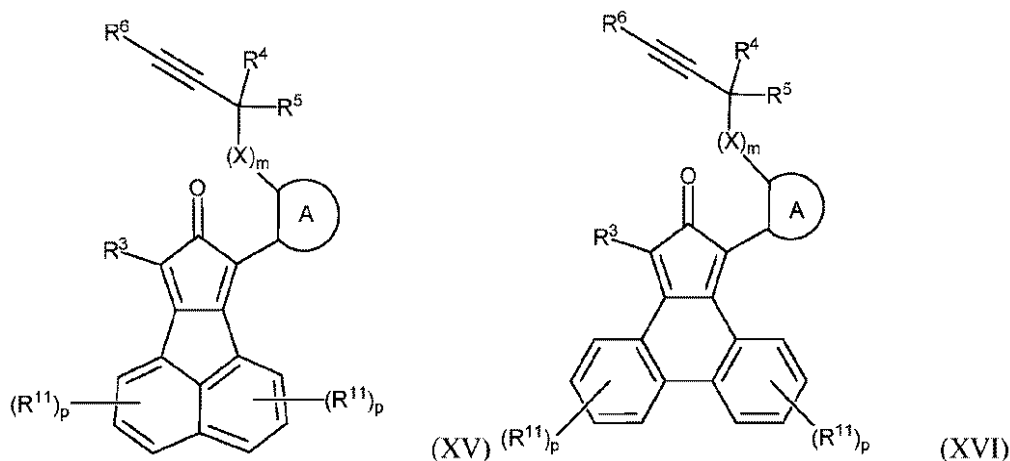
#### 【0146】

一部の実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

#### 【0147】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式XVおよびXVI：

## 【化 2 8】



10

または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される構造を有し、式中、下付文字  $p$  はそれぞれ独立して、0、1、2または3である。

## 【0148】

一部の実施形態では、 $R^3$  は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシおよびヒドロキシルからなる群から選択される。一部のこのような実施形態では、 $A$  はフェニルである。一部の実施形態では、 $X$  は、 $O$  または  $S$  である。

20

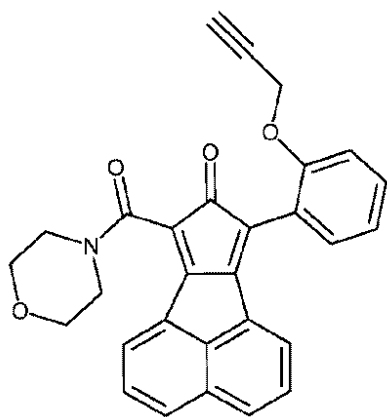
## 【0149】

一部の実施形態では、 $R^3$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部のこのような実施形態では、 $A$  はフェニルである。

## 【0150】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、

## 【化 2 9】



30

または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0151】

任意の官能基を置換基として導入することができる。しかし、ジエノフィルに対して反応性を示す官能基は、それらが *DARIN*v を妨害する恐れがあるので、存在するべきではない。例には、限定されないが、アジド基が含まれる。

40

## 【0152】

$R^1 \sim R^6$  および  $R^{11} \sim R^{14}$  は、ジエンの親水性、したがって水溶性を向上するよう選択することができる。一部の実施形態では、 $R^1 \sim R^4$  は、ジエン分子につなげられて、ジエンの水溶性を改善することができるヒドロキシル基、アミン基およびカルボン酸基を含有するよう、独立して選択される。

## 【0153】

$R^1 \sim R^6$  および  $R^{11} \sim R^{14}$  は、固体ビーズ、ポリエチレングリコール、ならびに

50

タンパク質、核酸および炭水化物を含めた、他の可溶性および不溶性のポリマーおよび巨大分子にジエンをカップリングさせるか、または固定化して、分子の溶解度を改善する、および/またはジエンが細胞を通過するのを予防するかもしくは低減することにより毒性を低下させるよう、選択することもできる。

【0154】

$R^1 \sim R^6$  および  $R^{11} \sim R^{14}$  は、フォレート、RGDペプチド、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、およびがんを標的とすることができるある種の炭水化物などの、がん関連バイオマーカーに対する他のリガンドなどの標的化分子にカップリングするよう選択することもできる。同様の戦略を使用して、他の疾患および病理変化を標的とすることができる。

10

【0155】

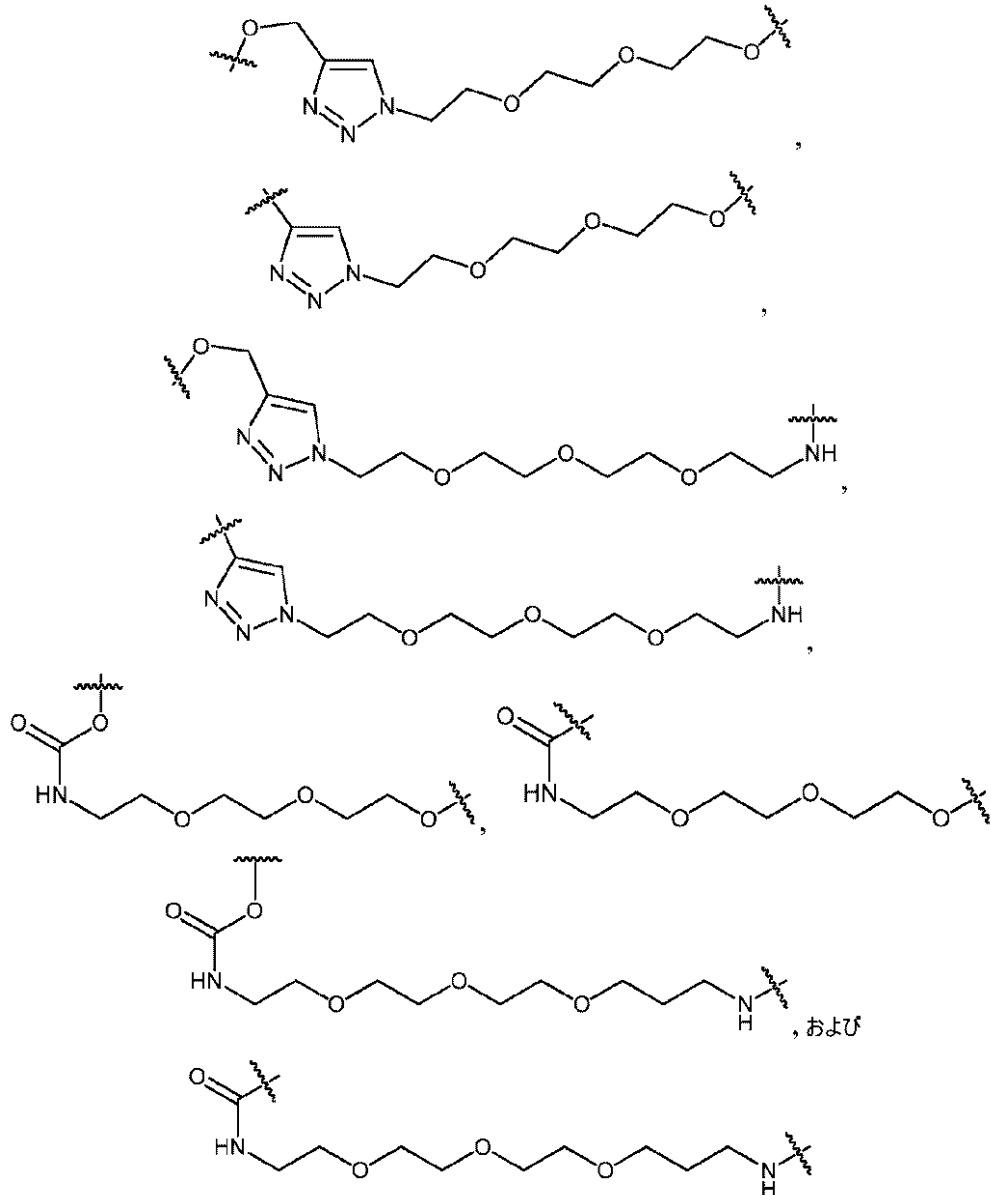
例示的な標的化部分には、臓器、組織、細胞もしくは細胞外マトリックス、または特定のタイプの腫瘍もしくは感染細胞に関連する1つまたは複数の標的に結合するタンパク質、ペプチド、核酸、脂質、糖類または多糖が含まれる。反応剤が標的とされる特異性の程度は、適切な親和性および特異性を有する標的化分子の選択によってモジュレートすることができる。例えば、標的化部分は、悪性細胞にもっぱら、またはより多くの量で存在している腫瘍マーカー（例えば、腫瘍抗原）を特異的に認識する抗体などの、ポリペプチドであり得る。目的の細胞および組織に反応剤を方向付けるのに使用することができる適切な標的化分子、ならびに反応剤に標的分子をコンジュゲートする方法は、当分野で公知である。例えば、RuoslahtiらNat. Rev. Cancer、2巻：83～90頁（2002年）を参照されたい。標的化分子は、ニューロピリン、および内皮標的化分子であるインテグリン、セレクチンおよび接着分子も含むことができる。標的化分子は、当分野で公知の様々な方法を使用して、反応剤に共有結合することができる。標的化部分は、本明細書に記載されている連結部分を介して、本発明の化合物に結合され得る。このような場合、標的化部分は、基 -  $R^L$  -  $R^T$  の一部として存在しており、式中、 $R^L$  は連結部分であり、 $R^T$  は標的化部分である。

20

【0156】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子、第2の不飽和分子、または前駆体分子中の連結部分は、

## 【化 3 0】



10

20

30

または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される。

## 【 0 1 5 7 】

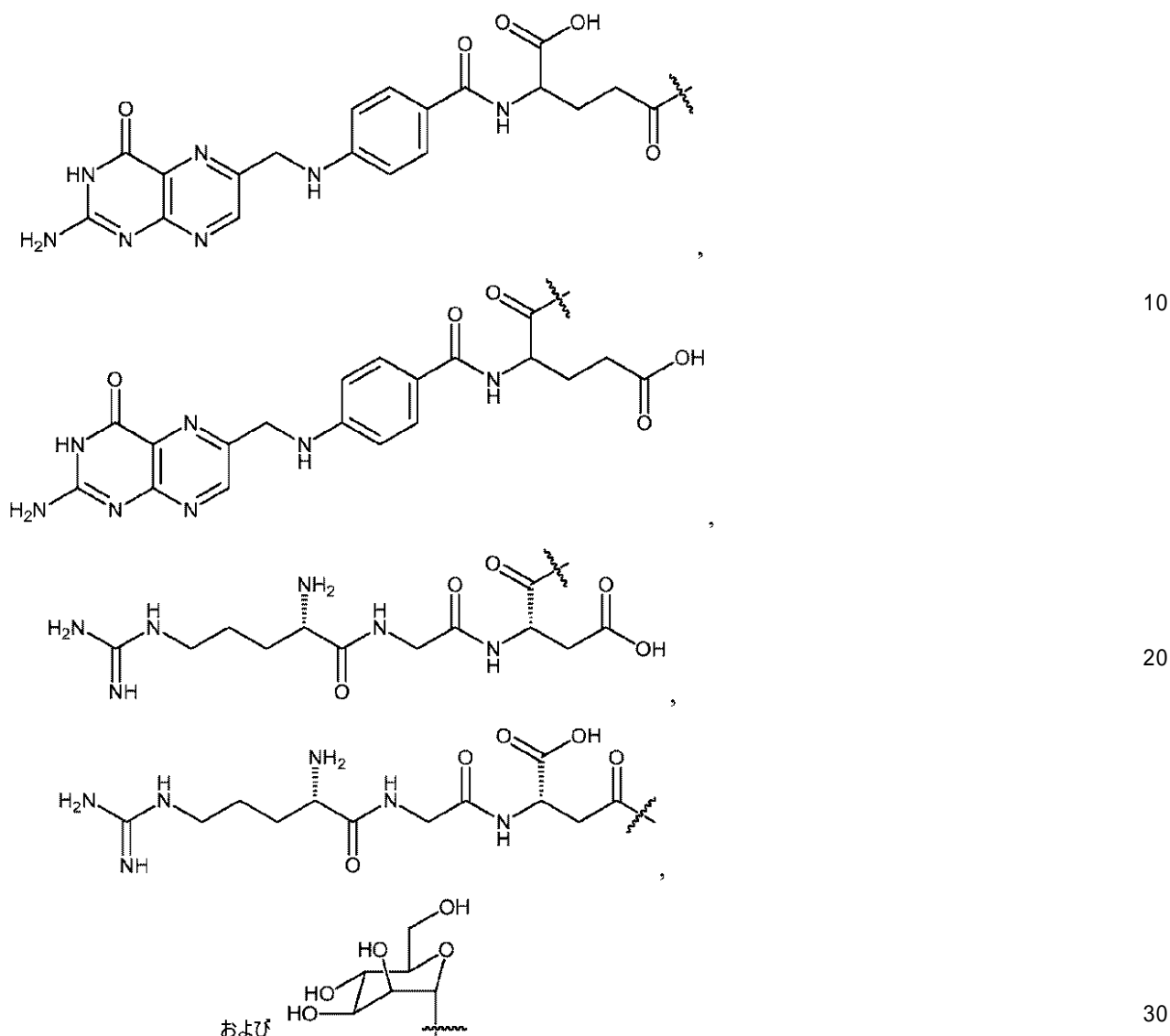
一部の実施形態では、第 1 の不飽和分子、第 2 の不飽和分子、または前駆体分子中の標的化部分は、フォレート部分および R G D ペプチドおよびがん標的化部分からなる群から選択される。一部の実施形態では、がん標的化部分は、がん標的化炭水化物および前立腺特異的膜抗原 ( P S M A ) からなる群から選択される。

## 【 0 1 5 8 】

一部の実施形態では、第 1 の不飽和分子、第 2 の不飽和分子、または前駆体分子中の標的化部分は、

40

## 【化 3 1】



または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される。

## 【0159】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子、第2の不飽和分子、または前駆体分子部分中の溶解度増強部分は炭水化物である。一部の実施形態では、炭水化物は、単糖、二糖、オリゴ糖および多糖からなる群から選択される。一部の実施形態では、単糖は、マンノースおよびグルコースからなる群から選択される。一部の実施形態では、多糖はデキストランである。溶解度増強部分は、本明細書に記載されている連結部分を介して、本発明の化合物に結合され得る。このような場合、溶解度増強部分は、基 -  $R^L$  -  $R^S$  の一部として存在しており、式中、 $R^L$  は連結部分であり、 $R^S$  は溶解度増強部分である。

## 【0160】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または前駆体分子は、固体ビーズ、可溶性ポリマー、不溶性ポリマー、タンパク質、核酸および炭水化物からなる群から選択される支持体に結合している。一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または前駆体分子は、支持体に共有結合している。一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または前駆体分子は、支持体に非共有結合している。一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または前駆体分子は、支持体に吸着されているか、または支持体内に物理的に捕捉されている。

## 【0161】

一部の実施形態では、生理学的条件下で、環化付加反応が起こり、一酸化炭素が放出される。一部の実施形態では、COの放出量は、約10～約250ppmである。

【0162】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または前駆体分子は、非経口投与される。

【0163】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または前駆体分子は、埋め込まれる。

【0164】

一部の実施形態では、一酸化炭素は *in vivo* で生成される。

10

【0165】

一部の実施形態では、*in vivo* での一酸化炭素の生成は、前駆体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。

【0166】

関連する態様では、本発明は、*in vivo* で一酸化炭素を生成させる方法を提供し、この方法は、生理学的条件下、*in vivo* で有効量の一酸化炭素を放出する1つまたは複数の生体適合性環化付加生成物を投与するステップを含む。

【0167】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載されている、COを放出するための化合物を提供する。一部の実施形態では、本化合物は、実施例1中の化合物30、実施例7中の化合物54、55、56、57、60および61、ならびに実施例8中の化合物63、64および66から選択される。一部の実施形態では、本化合物は、実施例2中の化合物2a、2bおよび2cから選択される。一部の実施形態では、本化合物は、実施例3中の化合物10a、10b、10cおよび10dから選択される。一部の実施形態では、本化合物は、実施例4中の化合物51である。一部の実施形態では、本化合物は、本明細書に記載されている、式IIまたは式IIIによる構造を有する。一部の実施形態では、本化合物は、本明細書に記載されている、式IX、式IXa、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XVまたは式XVIによる構造を有する。

20

II. 医薬組成物

【0168】

30

別の態様では、本発明は、1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤、ならびに反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または

反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第1の不飽和部位および第2の不飽和部位を有する前駆体分子を含む医薬組成物を提供する。

【0169】

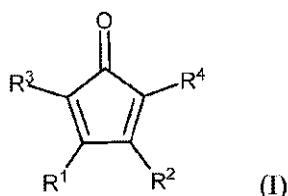
一部の実施形態では、本組成物は第1の不飽和分子および第2の不飽和分子を含有する。一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子は一緒に製剤化される。一部の実施形態では、第1の不飽和分子および第2の不飽和分子は個別に製剤化される。

40

【0170】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子は、式：

【化32】



50

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数の  $R^9$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、 $R^9$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から選択され、

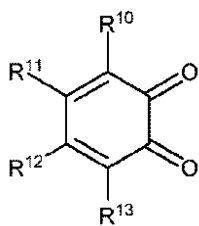
$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、H、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

#### 【0171】

一部の実施形態では、第1の不飽和分子は、式：

#### 【化33】



(IV)

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

#### 【0172】

任意の官能基を置換基として導入することができる。しかし、ジエノフィルに対して反

応性を示す官能基は、それらがDARinvを妨害する恐れがあるので、存在するべきではない。例には、限定されないが、アジド基が含まれる。

【0173】

一部の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ、ジエンの親水性、したがって水溶性を向上するよう独立して選択される。一部の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、ジエン分子につなげられ、ジエンの水溶性を改善することができるヒドロキシル基、アミン基およびカルボン酸基を含有するよう、独立して選択される。

【0174】

一部の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ、固体ビーズ、ポリエチレングリコール、ならびにタンパク質、核酸および炭水化物を含めた、他の可溶性および不溶性のポリマーおよび巨大分子にジエンをカップリングさせるか、もしくは固定化して、分子の溶解度を改善する、および/またはジエンが細胞を通過するのを予防するかもしれない低減することにより毒性を低下させるよう、独立して選択される。

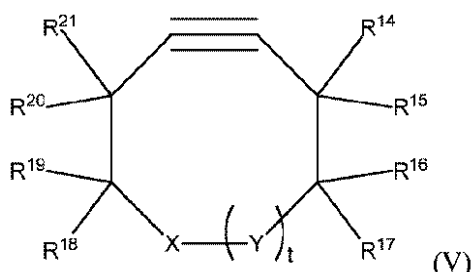
【0175】

一部の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ、フォレート、RGDペプチド、前立腺特異的膜抗原(PDMA)、およびがんを標的とすることができるある種の炭水化物などの、がん関連バイオマーカーに対する他のリガンドなどの標的化分子にカップリングするよう独立して選択される。同様の戦略を使用して、他の疾患および病理変化を標的とすることができる。

【0176】

一部の実施形態では、第2の不飽和分子は、式V：

【化34】



または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換または無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはアリーロキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^{5'}$ 、 $-(C=O)OR^{6'}$ 、 $-(C=O)NR^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、連結部分 $R^L$ 、標的化部分 $R^T$ および溶解度増強部分 $R^S$ からなる群から独立して選択され、

$R^{14}$ または $R^{15}$ は、任意選択で $R^{16}$ または $R^{17}$ と一緒に、 $R^{9'}$ により任意選択で置換されている、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、

$R^{18}$ または $R^{19}$ は、任意選択で $R^{20}$ または $R^{21}$ と一緒に、 $R^{9'}$ により任意選択で置換されている、縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリールを形成し、

Yは、 $CR^{22a}R^{22b}$ 、S、Oおよび $NR^a$ からなる群から選択され、

Xは、 $CR^{23a}R^{23b}$ 、S、Oおよび $NR^a$ からなる群から選択され、

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{23a}$ および $R^{23b}$ はそれぞれ、 $R^{14}$ と同じように定義さ

10

20

30

40

50

れ、

$R^{22a}$  または  $R^{22b}$  は、任意選択で  $R^{23a}$  または  $R^{23b}$  と一緒になって、 $R^{24}$  により任意選択で置換されている環式部分を形成し、

$R^{24}$  は  $R^{14}$  と同じであり、

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$  および  $R^{8'}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

下付文字  $t$  は、0 または 1 である。

10

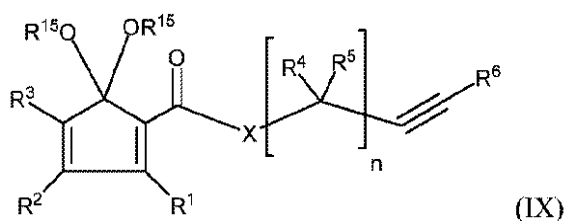
【0177】

一部の実施形態では、本組成物は本前駆体分子を含む。

【0178】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式 IX :

【化35】



20

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^8$ 、 $-(C=O)NR^9R^{10}$ 、保護部分  $R^P$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択されるか、

30

または、代替として、 $R^1$  および  $R^2$  は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1 つもしくは複数の  $R^{11}$  部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、

$R^{11}$  はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)OR^a$ 、 $-OS(O)_2OR^a$ 、 $-OP(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)HOR^a$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OP(O)(R^a)_2$ 、 $-P(O)(OR^a)_2$ 、 $-ONO$ 、 $-ONO_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C=O)R^5$ 、 $-(C=O)OR^6$ 、 $-(C=O)NR^7R^8$ 、連結部分  $R^L$ 、標的化部分  $R^T$  および溶解度増強部分  $R^S$  からなる群から独立して選択され、

40

$R^a$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

$X$  は、 $CR^{12}R^{13}$ 、 $S$ 、 $O$  または  $NR^{14}$  であり、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ、 $R^1$  と同様に定義され、 $R^{14}$  は  $R^7$  と同様に定義され、

$R^{15}$  はそれぞれ、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケ

50

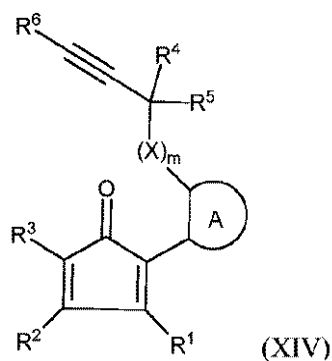
ニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、

または、代替として、2つのOR<sup>15</sup>は、一緒になって、オキソ部分を形成し、  
下付文字nは、1、2または3である。

【0179】

一部の実施形態では、本前駆体分子は、式XII：

【化36】



10

または薬学的に許容されるその塩による構造を有し、式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換もしくは無置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)OR<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OP(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)HOR<sup>a</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-ONO、-ONO<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(C=O)R<sup>7</sup>、-(C=O)OR<sup>8</sup>、-(C=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、保護部分R<sup>p</sup>、連結部分R<sup>l</sup>、標的化部分R<sup>t</sup>および溶解度増強部分R<sup>s</sup>からなる群から独立して選択されるか、

20

または、代替として、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、かつ一緒になって、1つもしくは複数のR<sup>11</sup>部分により任意選択で置換されている縮合三環式部分を形成し、R<sup>11</sup>はそれぞれ、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)OR<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>、-OP(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)HOR<sup>a</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-ONO、-ONO<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(C=O)R<sup>5</sup>、-(C=O)OR<sup>6</sup>、-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、連結部分R<sup>l</sup>からなる群から選択され、

30

R<sup>a</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールからなる群から選択され、

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

40

Xは、CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、S、OまたはNR<sup>14</sup>であり、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はそれぞれ、R<sup>1</sup>と同様に定義され、R<sup>14</sup>はR<sup>7</sup>と同様に定義され、

「A」は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

下付文字mは、1、2または3であるが、但し、mが2または3である場合、Xのうちの1つだけが、SまたはOである。

【0180】

一態様では、本発明は、生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成

50

物を含む医薬組成物を提供する。

A．反応剤

【0181】

一部の実施形態では、環化付加反応が *in vivo* で起こり、生成物が形成し、続いて、これが一酸化炭素を放出する。これらの実施形態では、ジエンおよびジエノフィルは、患者に投与するために製剤化される。ジエンおよびジエノフィルは、任意の公知の投与経路によって投与することができる。ジエンおよびジエノフィルは、一緒に、同時にまたは逐次に投与することができる。体温は、通常、この反応を開始するのに十分であるので、ジエンおよびジエノフィルは、個別に（例えば、異なる製剤で）または同一製剤中で投与することができるが、製剤中で分離して、身体外で反応が起こらないまたは最小限に起こることを確実にすることができる。反応が体温で起こるが、室温（またはより低温）で起こらない場合、これらの反応剤と一緒に製剤化することができる。

10

【0182】

ジエンおよび/またはジエノフィルは、精製水、緩衝液または他の薬学的に許容される溶媒などの、薬学的に許容される溶媒中で製剤化することができる。ジエンおよび/またはジエノフィルは、リポソームまたはミセル中で製剤化することもできる。投与されるジエンおよびジエノフィルの量は、生成するべき一酸化炭素の量に基づいて、容易に決定することができる。

B．環化付加物

【0183】

一部の実施形態では、環化付加生成物は、*ex vivo* で調製され、患者に投与するために製剤化される。一旦、投与されると、身体中のより高い温度により、一酸化炭素の放出が触媒される。このような実施形態では、ディールス-アルダー生成物は、任意の投与経路、好ましくは経腸または非経口用製剤向けに製剤化され得る。

20

【0184】

非経口投与には、患者への、静脈内、皮内、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、硝子体内、腫瘍内、筋肉内、皮下、結膜下、小胞内、心膜内、臍帯内投与、注射による投与および注入による投与が含まれ得る。

【0185】

当分野で公知の技法を使用して、水性組成物として非経口用製剤を調製することができる。通常、このような組成物は、注射可能な製剤、例えば、溶液剤または懸濁液剤；注射前に、再構成用媒体を添加して溶液剤または懸濁液剤を調製するために使用するのに適した固体形態；油中水型（*w/o*）エマルション剤、水中油型（*o/w*）エマルション剤、およびそれらのマイクロエマルション剤、リポソームまたはエマルソームなどのエマルション剤として調製することができる。

30

【0186】

担体は、例えば、水、エタノール、1つまたは複数のポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物性油などの油（例えば、ピーナッツ油、トウモロコシ油、ゴマ油など）およびそれらの組合せを含有する、溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動度は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合、必要な粒子サイズの維持により、および/または界面活性剤の使用により、維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含ませることが好ましいであろう。

40

【0187】

遊離酸もしくは塩基としての活性化合物、または薬理的に許容されるその塩の溶液および分散液は、限定されないが、界面活性剤、分散剤、乳化剤、*pH* 改变剤、粘度改变剤、およびそれらの組合せを含めた、1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤と好適に混ぜ合わされた水または別の溶媒または分散性媒体中で調製することができる。

【0188】

適切な界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性、両性または非イオン性表面活性剤であ

50

り得る。適切な陰イオン性界面活性剤には、限定されないが、カルボン酸イオン、スルホン酸イオンおよび硫酸イオンを含有するものが含まれる。陰イオン性界面活性剤の例には、長鎖アルキルスルホン酸およびアルキルアールスルホン酸のナトリウム、カリウム、アンモニウム塩（ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなど）；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなどのジアルキルスルホコハク酸ナトリウム；ビス - （ 2 - エチルチオキシル） - スルホコハク酸ナトリウムなどのジアルキルスルホコハク酸ナトリウム；およびラウリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩が含まれる。陽イオン性界面活性剤には、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セトリモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、ポリオキシエチレンおよびココナッツアミンなどの四級アンモニウム化合物が含まれる。非イオン性界面活性剤の例には、モノステアリン酸エチレングリコール、ミリスチン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、ポリグリセリル - 4 - オレート、アクリル酸ソルビタン、アクリル酸スクロース、PEG - 150 ラウレート、PEG - 400 モノラウレート、ポリオキシエチレンモノラウレート、ポリソルベート、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、PEG - 1000 セチルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリプロピレングリコールブチルエーテル、Poloxamer（登録商標）401、ステアロイルモノイソプロパノールアミドおよびポリオキシエチレン水素化獣脂アミドが含まれる。両性界面活性剤の例には、N - ドデシル - - アラニンナトリウム、N - ラウリル - - イミノジプロピオン酸ナトリウム、ミリストアンホアセテート（myristoamphoacetate）、ラウリルベタインおよびラウリルスルホベタインが含まれる。

#### 【0189】

本製剤は、微生物が殖えるのを予防する保存剤を含有することができる。適切な保存剤には、限定されないが、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸およびチメロサルが含まれる。本製剤は、活性剤の分解を予防するための抗酸化剤を含有することもできる。

#### 【0190】

本製剤は、再構成時に、非経口投与向けに3～8のpHに通常、緩衝化される。適切な緩衝液には、限定されないが、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液およびクエン酸緩衝液が含まれる。

#### 【0191】

水溶性ポリマーは、非経口投与向けの製剤中で使用されることが多い。適切な水溶性ポリマーには、限定されないが、ポリビニルピロリドン、デキストラン、カルボキシメチルセルロースおよびポリエチレングリコールが含まれる。

#### 【0192】

滅菌注射溶液剤は、必要に応じて、上で列挙されている添加剤のうちの1つまたは複数を含む、適切な溶媒または分散媒体中に、必要量の活性化化合物を配合し、続いて滅菌ろ過することにより調製することができる。一般に、分散物は、様々な滅菌済み活性成分を、基剤となる分散媒体および上に列挙されているものからの他の必要な成分を含有する滅菌ビヒクルに配合することによって調製される。滅菌注射溶液剤を調製するための滅菌散剤の場合には、調製の好ましい方法は真空乾燥および凍結乾燥技法であり、これらにより、既に滅菌ろ過済みのその溶液に由来する、活性成分および任意の所望の追加成分の散剤が生じる。これらの散剤は、粒子の性質が多孔性となるような方法で調製することができ、これにより、粒子の溶出を向上させることができる。多孔性粒子を作製する方法は、当分野において周知である。

C. ナノ粒子およびマイクロ粒子

#### 【0193】

非経口投与の場合、1つまたは複数の生成物、および任意選択の1つまたは複数の追加の活性剤を、生成物および/または1つもしくは複数の追加の活性剤の制御放出をもたらす、マイクロ粒子、ナノ粒子またはそれらの組合せに配合することができる。製剤が2つまたはそれ超の薬物を含有する実施形態では、これらの薬物は、同じタイプの制御放出（

例えば、遅延、除放、即時またはパルス）向けに製剤化することができるか、またはこれらの薬剤は、異なるタイプの放出（例えば、即時と遅延、即時と徐放、遅延と徐放、遅延とパルスなど）向けに独立して製剤化することができる。

【0194】

例えば、本生成物および／または1つもしくは複数の追加の活性剤は、ポリマーマイクロ粒子に配合することができ、この粒子は薬物の制御放出をもたらす。薬物の放出は、マイクロ粒子からの薬物の拡散、ならびに／または加水分解および／もしくは酵素分解によるポリマー粒子の分解によって制御される。適切なポリマーには、エチルセルロースおよび他の天然または合成セルロース誘導体が含まれる。

【0195】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリエチレンオキシドなどの、水性環境においてゆっくりと可溶であり、かつゲルを形成するポリマーも、薬物含有マイクロ粒子用の物質として適切であり得る。他のポリマーには、限定されないが、ポリ酸無水物、ポリ（エステル無水物）、ポリラクチド（PLA）などのポリヒドロキシ酸、ポリグリコリド（PGA）、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）、ポリ-3-ヒドロキシブチレート（PHB）およびそのコポリマー、ポリ-4-ヒドロキシブチレート（P4HB）およびそのコポリマー、ポリカプロラクトンおよびそのコポリマー、ならびにそれらの組合せが含まれる。

【0196】

あるいは、薬物は、水溶液に不溶性であるか、または水溶液にゆっくりと可溶であるが、酵素による分解、胆汁酸の界面活性作用および／または機械的浸食を含めた手段により、GI管内で分解することができる物質から調製されるマイクロ粒子に配合することができる。本明細書で使用する場合、用語「水にゆっくり可溶である」とは、30分以内に水に溶解しない物質を指す。好ましい例には、脂肪、脂肪物質、ワックス、ワックス様物質およびそれらの混合物が含まれる。適切な脂肪および脂肪物質には、脂肪アルコール（ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコールまたはセトステアリルアルコールなど）、脂肪酸および誘導体（限定されないが、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド（モノ、ジおよびトリグリセリド）および水素化脂肪を含む）が含まれる。具体例には、限定されないが、水素化植物油、水素化綿実油、水素化ヒマシ油、商標名Sterotex（登録商標）で入手可能な水素化油、ステアリン酸、カカオ脂およびステアリルアルコールが含まれる。適切なワックスおよびワックス様物質には、天然または合成ワックス、炭化水素、および通常のワックスが含まれる。ワックスの具体例には、ビーワックス、グリコワックス、キャスターワックス、カルナウバワックス、パラフィンおよびカンデリラワックスが含まれる。本明細書で使用する場合、ワックス様物質は、通常、室温で固体であり、約30～300の融点を有する、任意の物質として定義される。

【0197】

一部の場合、マイクロ粒子への水浸透速度を変更することが望ましいことがある。この目的のために、速度制御（ウィッキング（wicking））剤を、上で列挙されている脂肪またはワックスと一緒に製剤化することができる。速度制御物質の例には、ある種のデンプン誘導体（例えば、ワックス状マルトデキストリンおよびドラム乾燥済みトウモロコシデンプン）、セルロース誘導体（例えば、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキシメチル-セルロース）、アルギン酸、ラクトースおよびタルクが含まれる。さらに、薬学的に許容される界面活性剤（例えば、レシチン）が、このようなマイクロ粒子の分解を促進するために加えられてもよい。

【0198】

ゼインなどの水不溶性であるタンパク質も、薬物含有マイクロ粒子の形成のための物質として使用することができる。さらに、水溶性であるタンパク質、多糖およびそれらの組合せは、薬物と共にマイクロ粒子中に製剤化し得、続いて、架橋させて不溶性ネットワー

10

20

30

40

50

クを形成させることができる。例えば、シクロデキストリンは、個々の薬物分子と錯体形成し得、続いて架橋され得る。

【0199】

薬物含有マイクロ粒子を作製するための、薬物の担体物質へのカプセル封入または配合は、公知の医薬製剤技法によって達成することができる。脂肪、ワックスまたはワックス様物質への製剤化の場合、担体物質は、通常、その融解温度を超えて加熱され、薬物を加えて、該担体物質中に懸濁している薬物粒子、該担体物質に溶解している薬物、またはそれらの混合物を含む混合物を形成させる。マイクロ粒子は、続いて、限定されないが、凝固、押出成形、スプレー冷却または水性分散の工程を含めた、いくつかの方法により製剤化することができる。好ましい工程では、ワックスはその融解温度を超えて加熱され、薬物を加えて、溶融ワックス - 薬物の混合物を、一定の撹拌下で、混合物が冷却されるにつれて凝固する。あるいは、溶融ワックス - 薬物の混合物を押出成形してスフェロナイズ (spheronized) し、ペレットまたはビーズを形成する。これらの工程は、当分野において公知である。

【0200】

一部の担体物質の場合、溶媒蒸発技法を使用して、薬物含有マイクロ粒子を作製することが望ましいことがある。この場合、相互溶媒中で薬物および担体物質を共溶解し、続いて、限定されないが、水または他の適切な媒体中でエマルジョンを形成させる、スプレー乾燥する、またはバルク溶液から溶媒を蒸発留去して得られた物質をミル粉碎することによるものを含めた、いくつかの技法によりマイクロ粒子を作製することができる。

【0201】

一部の実施形態では、微粒子形態の薬物は、水不溶性物質またはゆっくりとした水溶性物質中に均一に分散する。組成物内の薬物粒子のサイズを最小化するため、薬物粉末自体を製剤化前にミル粉碎して、微細粒子を生成してもよい。医薬品分野で公知のジェットミル粉碎法を、この目的に使用することができる。一部の実施形態では、微粒子形態の薬物は、ワックスまたはワックス様物質をその融点を超えて加熱し、混合物を撹拌しながら薬物粒子を加えることにより、該ワックスまたはワックス様物質中で均一に分散する。この場合、この混合物に薬学的に許容される界面活性剤を加え、この薬物粒子の分散を促進することができる。

【0202】

粒子は、1つまたは複数の改質された放出用コーティング剤によりコーティングすることもできる。リパーゼにより加水分解される、脂肪酸の固体エステルが、マイクロ粒子または薬物粒子上にスプレーコーティングされ得る。ゼインは、天然の水不溶性タンパク質の一例である。それは、スプレーコーティングによって、または湿式造粒技法によって、薬物含有マイクロ粒子または薬物粒子上にコーティングすることができる。天然の水不溶性物質に加えて、消化酵素の一部の基質を架橋手順により処理することができ、これにより、不溶性ネットワークが形成され得る。化学的手段と物理的手段の両方によって開始される、タンパク質を架橋する多くの方法が報告されている。架橋を得るための最も一般的な方法の1つは、化学架橋剤の使用である。化学架橋剤の例には、アルデヒド (グルタルアルデヒド (gluteraldehyde) およびホルムアルデヒド)、エポキシ化合物、カルボジイミドおよびゲニピンが含まれる。これらの架橋剤に加えて、酸化糖および天然糖を使用してゼラチンが架橋されている。架橋は、酵素的手段を使用して実施することもできる。例えば、海産食物製品の架橋用に、トランスグルタミナーゼがGRAS物質として承認されている。最後に、架橋は、熱処理、UV照射およびガンマ照射などの物理手段によって開始することができる。

【0203】

薬物含有マイクロ粒子または薬物粒子を取り囲む架橋タンパク質のコーティング層を作製するため、水溶性タンパク質を該マイクロ粒子上にスプレーコーティングし、続いて、上記の方法の1つによって架橋することができる。あるいは、薬物含有マイクロ粒子を、コアセルベーション - 相分離によって (例えば、塩の添加によって) タンパク質内にマイ

10

20

30

40

50

クロカプセル封入し得、続いて架橋することができる。この目的に適した一部のタンパク質には、ゼラチン、アルブミン、カゼインおよびグルテンが含まれる。

【0204】

多糖も架橋されて、水不溶性ネットワークを形成することができる。多くの多糖に関すると、これは、主要ポリマー鎖を架橋するカルシウム塩または多価陽イオンとの反応により実施することができる。ペクチン、アルギネート、デキストラン、アミロースおよびグアーガムが、多価陽イオンの存在下で架橋を受ける。反対に荷電している多糖間の複合体も形成され得る。例えば、ペクチンおよびキトサンは、静電的相互作用によって複合体を形成することができる。

【0205】

ある特定の実施形態では、1つまたは複数の生成物の、それを必要としている患者への連続的な送達を提供するのが望ましいことがある。静脈内または動脈内経路の場合、これは静脈内投与などによって点滴システムを使用して実施することができる。

D．注射可能／埋め込み可能な固体インプラント

【0206】

本明細書に記載されている生成物は、ポリマーインプラントなどの注射可能な／埋め込み可能な固体または半固体インプラントに配合することができる。一実施形態では、本生成物は室温で液体またはペーストであるが、生理学的流体などの水性媒体と接触すると、粘度の向上を示し、半固体または固体物質を形成する、ポリマーに配合される。例示的なポリマーには、限定されないが、ヒドロキシアルカン酸と共重合した少なくとも1つの不飽和ヒドロキシ脂肪酸の共重合に由来する、ヒドロキシアルカン酸ポリエステルが含まれる。このポリマーは溶融されて、活性物質と混ぜ合わされて、装具にキャスト成形または射出成形され得る。このような溶融製作には、送達される物質およびポリマーが分解するかまたは反応性になる温度未満である融点を有するポリマーを必要とする。装具は、ポリマーを溶媒に溶解し、薬物を該ポリマー溶液に溶解または分散させて、次に、溶媒を蒸発させる、溶媒キャストイングによって調製することもできる。溶媒法は、ポリマーが有機溶媒に可溶であることを必要とする。別の方法は、ポリマーと薬物が混ぜ合わされた粉末、または活性剤を搭載したポリマー粒子の圧縮成形である。

【0207】

あるいは、生成物をポリマーマトリックスに配合し、室温で固体である装具に、成形、圧縮または押出成形することができる。例えば、生成物は、ポリ酸無水物、ポリヒドロアルカン酸(PHA)、PLA、PGA、PLGA、ポリカプロラクトン、ポリエステル、ポリアミド、ポリオルトエステル、ポリホスファゼンなどの生分解性ポリマー、コラーゲン、ヒアルロン酸、アルブミンおよびゼラチンなどのタンパク質ならびに多糖、ならびにそれらの組合せに配合して、ディスクなどの固体装具に圧縮するか、またはロッドなどの装具に押出成形することができる。

【0208】

インプラントからの1つまたは複数の生成物の放出は、ポリマーの選択、ポリマー分子量、ならびに／または(ir)細孔の形成および／もしくは加水分解性連結基の組み込みなどの分解を高めるためのポリマーの修飾によって変えることができる。インプラントから生成物の放出プロファイルを変えるために、生分解性ポリマーの特性を改変する方法は、当分野において周知である。

E．経腸用製剤

【0209】

適切な経口剤形には、錠剤、カプセル剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびロセンジ剤が含まれる。錠剤は、当分野で周知の圧縮または成形技法を使用して作製することができる。ゼラチンまたは非ゼラチンカプセルは、硬質または軟質カプセルシェルとして調製することができ、このシェルは、当分野で周知の技法を使用して、液体、固体および半固体の充填物質をカプセル封入することができる。

【0210】

10

20

30

40

50

製剤は、薬学的に許容される担体を使用して調製することができる。本明細書において一般に使用される場合、「担体」には、限定されないが、賦形剤、保存剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、膨潤剤、充填剤、安定剤、およびそれらの組合せが含まれる。

【0211】

担体はまた、可塑剤、顔料、着色剤、安定化剤および流動促進剤を含むことができる、コーティング用組成物の構成成分をすべて含む。遅延放出用投与製剤は、標準的な参考文献に記載されている通り調製することができる。これらの参考文献は、錠剤およびカプセル剤、ならびに錠剤、カプセル剤および顆粒剤の遅延放出剤形を調製するための担体、物質、装置、および方法に関する情報を提供する。

【0212】

適切なコーティング材料の例には、限定されないが、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースポリマー；ポリビニルアセテートフタレート、アクリル酸ポリマーおよびコポリマー、ならびに商標名 Eudragit (登録商標) (Roth Pharma、Westerstadt、ドイツ) で市販されているメタクリル樹脂、ゼイン、シェラックおよび多糖が含まれる。

【0213】

さらに、コーティング材料は、可塑剤、顔料、着色剤、流動促進剤、安定化剤、細孔形成剤および界面活性剤などの慣用的な担体を含有していてもよい。

【0214】

任意選択の薬学的に許容される添加剤には、限定されないが、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、安定剤および界面活性剤が含まれる。「充填剤」とも呼ばれる賦形剤は、通常、固形剤形の嵩を高めるために必要であり、その結果、錠剤の圧縮またはビーズおよび顆粒剤の形成に実用的なサイズがもたらされる。適切な賦形剤には、限定されないが、リン酸二カルシウム二水和物、硫酸カルシウム、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、加水分解デンプン、アルファ化デンプン、二酸化ケイ素 (silicon dioxide)、酸化チタン、ケイ酸アルミニウムマグネシウムおよび粉末糖が含まれる。

【0215】

結合剤を使用して、固形投与製剤に粘着性を付与し、こうして錠剤またはビーズまたは顆粒剤が、剤形の形成後、無傷のままであることを確実にする。適切な結合剤物質には、限定されないが、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、糖 (スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトースおよびソルビトールを含む)、ポリエチレングリコール、ワックス、アカシア、トラガカントなどの天然および合成ガム、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースを含むセルロース、およびビーガム、ならびにアクリル酸およびメタクリル酸のコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリアクリル酸 / ポリメタクリル酸およびポリビニルピロリドンなどの合成のポリマーが含まれる。

【0216】

滑沢剤は、錠剤の製造を容易にするために使用される。適切な滑沢剤の例には、限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセロール、ポリエチレングリコール、タルクおよび鉱物油が含まれる。

【0217】

崩壊剤は、投与後に剤形の崩壊または「解錠」を容易にするために使用され、一般に、限定されないが、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、アルファ化デンプン、クレイ、セルロース、アルギニン、ガム、または架橋 PVP (Polypladone (登録商標) XL、GAF Chemical Corp 製) な

10

20

30

40

50

どの架橋ポリマーを含む。

【0218】

安定剤は、例として酸化反応を含む、薬物の分解反応を阻止するかまたは遅らせるために使用される。適切な安定剤には、限定されないが、抗酸化剤、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸、その塩およびエステル、ビタミンE、トコフェロールおよびその塩、メタ重亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩、システインおよびその誘導体、クエン酸；没食子酸プロピルおよびブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）が含まれる。

F．制御放出製剤

【0219】

カプセル剤、錠剤、溶液剤および懸濁液剤などの経口剤形は、制御放出するよう製剤化することができる。例えば、1つまたは複数の生成物および任意選択の1つまたは複数の追加の活性剤は、ナノ粒子、マイクロ粒子およびそれらの組合せに製剤化することができるか、あるいは分散性媒体中に分散させて、経口懸濁液剤またはシロップ剤を形成することができる。粒子は薬物、および制御放出ポリマーまたはマトリックスから形成され得る。あるいは、薬物粒子は、完成剤形に配合する前に、1つまたは複数の制御放出用コーティング剤によりコーティングされ得る。

【0220】

別の実施形態では、1つまたは複数の生成物および任意選択の1つまたは複数の追加の活性剤は、マトリックス物質中に分散され、このマトリックス物質は、生理学的流体などの水性媒体に接触すると、ゲルを形成するかまたは乳化する。ゲルの場合、マトリックスが膨潤して活性剤を捕捉し、マトリックス物質の拡散および/または分解によって、経時的にゆっくりと活性剤が放出される。このようなマトリックスは、錠剤として、または硬質および軟質カプセル用の充填物質として、製剤化することができる。

【0221】

さらに別の実施形態では、1つまたは複数の生成物および任意選択の1つまたは複数の追加の活性剤は、錠剤またはカプセル剤などの固形（solid）経口剤形に製剤化され、この固形剤形は、遅延放出コーティング剤または徐放コーティング剤などの1つまたは複数の制御放出コーティング剤によりコーティングされる。コーティング剤（単数または複数）はまた、生成物および/または追加の活性剤を含有していてもよい。

1．徐放剤形

【0222】

徐放性製剤は、当分野で公知である、拡散または浸透系として、一般に調製される。拡散系は、通常、2つのタイプの装具、レザバーおよびマトリックスからなり、当分野で周知であり、かつ記載されている。マトリックス装具は、一般に、ゆっくり溶解するポリマー担体と一緒に薬物を圧縮して、錠剤形態にすることにより調製される。マトリックス装具の調製において使用される3つの主なタイプの物質は、不溶性プラスチック、親水性ポリマーおよび脂肪化合物である。プラスチックマトリックスには、限定されないが、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチル、ポリ塩化ビニルおよびポリエチレンが含まれる。親水性ポリマーには、限定されないが、メチルおよびエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース（ヒドロキシプロピル-セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロースポリマーおよびCarbopol（登録商標）934、ポリエチレンオキシド、ならびにそれらの混合物が含まれる。脂肪化合物には、限定されないが、カルナウバワックスおよび三ステアリン酸グリセリル、ならびに水素化ヒマシ油もしくは水素化植物油を含めたワックス型物質、またはそれらの混合物などの様々なワックスが含まれる。

【0223】

ある特定の好ましい実施形態では、プラスチック材料は、限定されないが、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチル、メタクリル酸メチルコポリマー、

10

20

30

40

50

メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミンコポリマーポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸)(酸無水物)、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ(メタクリル酸無水物)、およびグリシジルメタクリレートコポリマーを含めた、薬学的に許容されるアクリルポリマーである。

【0224】

ある特定の好ましい実施形態では、アクリルポリマーは1つまたは複数のアンモニオメタクリレートコポリマーを含む。アンモニオメタクリレートコポリマーは当分野において周知であり、四級アンモニウム基の含有量が少ないアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルの完全重合化コポリマーとして、NF XVIIに記載されている。

10

【0225】

好ましい一実施形態では、アクリルポリマーは、商標名Eudragit(登録商標)でRoehm Pharmaから市販されているものなどの、アクリル樹脂ラッカーである。さらに好ましい実施形態では、アクリルポリマーは、それぞれ、商標名Eudragit(登録商標)RL30DおよびEudragit(登録商標)RS30Dで、Roehm Pharmaから市販されている、2種のアクリル樹脂ラッカーの混合物を含む。Eudragit(登録商標)RL30DおよびEudragit(登録商標)RS30Dは、四級アンモニウム基の含有量が少ないアクリルエステルとメタクリルエステルのコポリマーであり、アンモニウム基と残留中性(メタ)アクリルエステルとのモル比は、Eudragit(登録商標)RL30Dでは1:20であり、Eudragit(登録商標)RS30Dでは1:40である。その平均分子量は約150,000である。Eudragit(登録商標)S-100およびEudragit(登録商標)L-100も好ましい。コード表示RL(高透過性)およびRS(低透過性)は、これらの作用剤の透過特性を指す。Eudragit(登録商標)RL/RS混合物は、水および消化流体に不溶性である。しかし、同じものを含むように形成された多粒子系は膨潤性であり、水溶液および消化流体中で透過性である。

20

【0226】

Eudragit(登録商標)RL/RSなどの上記のポリマーは、望ましい溶出プロファイルを有する持続放出製剤を最終的に得るために、任意の所望の比で一緒に混ぜ合わされてもよい。望ましい持続放出多粒子系は、例えば、Eudragit(登録商標)RLを100%、Eudragit(登録商標)RLを50%とEudragit(登録商標)RSを50%、およびEudragit(登録商標)RLを10%とEudragit(登録商標)RSを90%から得ることができる。当業者は、例えば、Eudragit(登録商標)Lなどの他のアクリルポリマーも使用することができることを認識するであろう。

30

【0227】

あるいは、徐放性製剤は、浸透圧系を使用して、または剤形に半透過性コーティング剤を適用することによって調製することができる。後者の場合、所望の薬物放出プロファイルは、低透過性コーティング材料と高透過性コーティング材料を適切な割合で混合することにより実現することができる。

40

【0228】

上記の様々な薬物放出機構を有する装具が、単回または多回単位を含む最終剤形に混合することができる。多回単位の例には、限定されないが、多層錠剤、および錠剤、ビーズ剤または顆粒剤を含有するカプセル剤が含まれる。

【0229】

即時放出部分は、コーティング法もしくは圧縮法を使用して徐放性コアの上部に即時放出層を適用するか、または徐放ビーズおよび即時放出ビーズを含有するカプセル剤などの多回単位系中のどちらかによって、徐放系に付加することができる。

【0230】

親水性ポリマーを含有する徐放性錠剤は、直接圧縮、湿式造粒または乾式造粒などの当

50

分野で一般に公知の技法によって調製される。それらの製剤は、通常、ポリマー、賦形剤、結合剤および滑沢剤、ならびに活性医薬品成分を配合している。通常の賦形剤には、デンプン、粉末セルロース、とりわけ結晶性および微結晶性セルロース、フルクトース、マンニトールおよびスクロースなどの糖、穀物粉末および類似の食用粉末などの不活性な粉末状物質が含まれる。典型的な賦形剤には、例えば、デンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、および粉末糖の様々なタイプを含む。粉末セルロース誘導体も有用である。典型的な錠剤用結合剤には、デンプン、ゼラチン、ならびにラクトース、フルクトースおよびグルコースなどの糖などの物質が含まれる。アカシア、アルギネート、メチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含めた、天然および合成ガムもまた使用することができる。ポリエチレングリコール、親水性ポリマー、エチルセルロースおよびワックスも結合剤として働くことができる。滑沢剤は、錠剤および穴空け器がダイ中に付着するのを防止するために錠剤製剤において必要である。滑沢剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウム、ステアリン酸および水素化植物油などの滑りやすい固体から選択される。

10

#### 【0231】

ワックス物質を含有する徐放性錠剤は、一般に、直接ブレンド法、凝固法および水性分散法などの当分野で公知の方法を使用して調製される。凝固法では、薬物はワックス物質と混ぜ合わされて、スプレー凝固または凝固のどちらかが行われ、ふるいにかけ加工される。

20

#### 2. 遅延放出剤形

#### 【0232】

遅延放出製剤は、ポリマーフィルムで固形剤形をコーティングすることにより作製することができる。このポリマーフィルムは、胃の酸性環境中で不溶性であり、小腸の中性環境中で可溶である。

#### 【0233】

遅延放出投与量単位は、例えば、薬物または薬物含有組成物を選択されたコーティング材料でコーティングすることにより、調製することができる。薬物含有組成物は、例えば、カプセルに配合するための錠剤、「コーティングされているコア」剤形における内部コアとして使用するための錠剤、または錠剤もしくはカプセル剤のどちらかに配合するための、複数の薬物含有ビーズ、粒子もしくは顆粒であってもよい。好ましいコーティング材料には、生体浸食性の、徐々に加水分解可能な、徐々に水溶性の、および/または酵素により分解可能なポリマーが含まれ、慣用的な「腸溶性」ポリマーであってもよい。当業者により理解される通り、腸溶性ポリマーは、下胃腸管のより高いpH環境中で可溶となるか、または剤形が胃腸管を通過しながらゆっくりと崩壊する一方、酵素により分解可能なポリマーは、下胃腸管、特に結腸に存在している細菌酵素により分解される。遅延放出を行うのに適したコーティング材料には、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、トリメリト酸酢酸セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロースポリマー；好ましくはアクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルおよび/またはメタクリル酸エチルから形成されたアクリル酸ポリマーおよびコポリマー、ならびにEudragit（登録商標）L30D-55およびL100-55（pH5.5およびそれ超で可溶）、Eudragit（登録商標）L-100（pH6.0およびそれ超で可溶）、Eudragit（登録商標）S（より高いエステル化度の結果として、pH7.0およびそれ超で可溶）ならびにEudragit（登録商標）NE、RLおよびRS（透過度および膨張度の異なる水不溶性ポリマー）を含めた、商標名Eudragit（登録商標）（Roehm Pharma；Westerstadt、ドイツ）で市販されている他のメタクリル樹脂；

30

40

50

ポリビニルピロリドン、酢酸ビニル、ビニルアセテートフタレート、酢酸ビニルとクロトン酸のコポリマーおよびエチレン - 酢酸ビニルのコポリマーなどのビニルポリマーおよびコポリマー；アゾポリマー、ペクチン、キトサン、アミロースおよびグアーガムなどの酵素による分解可能なポリマー；ゼインおよびシェラックが含まれる。様々なコーティング材料の組合せも使用することができる。異なるポリマーを使用する多層コーティングも適用することができる。

#### 【 0 2 3 4 】

特定のコーティング材料に好ましいコーティング剤の重量は、様々な量の様々なコーティング材料を用いて調製される、錠剤、ピーズおよび顆粒剤に関する個々の放出プロファイルを評価することにより、当業者によって容易に決定することができる。それは、臨床研究からしか決定することができない、所望の放出特徴を生じる、材料、方法および用途の形態の組合せである。

10

#### 【 0 2 3 5 】

コーティング用組成物は、可塑剤、顔料、着色剤、安定化剤、流動促進剤などの慣用的な添加物を含むことができる。可塑剤は、コーティングの脆弱性を低下させるために、通常、存在しており、一般に、ポリマーの乾燥重量に対して約 10 重量% ~ 50 重量%に相当するであろう。典型的な可塑剤の例には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、ヒマシ油およびアセチル化モノグリセリドが含まれる。安定化剤は、分散液中の粒子を安定させるために、好ましくは使用される。典型的な安定化剤は、ソルビタンエステル、ポリソルベートおよびポリビニルピロリドンなどの非イオン性乳化剤である。流動促進剤は、フィルム形成および乾燥中の付着作用を低減するために推奨され、一般に、コーティング溶液中のポリマー重量の約 25 重量% ~ 100 重量%に相当するであろう。1つの有効な流動促進剤はタルクである。ステアリン酸マグネシウムおよびモノステアリン酸グリセロールなどの他の流動促進剤も使用されてもよい。二酸化チタンなどの顔料も使用されてもよい。コーティング用組成物に、シリコーン（例えば、シメチコン）などの消泡剤を少量、加えることもできる。

20

#### 【 0 2 3 6 】

関連する態様では、本発明は、

30

反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第1の不飽和分子および第2の不飽和分子、または

反応して生理学的条件下で有効量の一酸化炭素を放出する環化付加生成物を形成する第1の不飽和部位および第2の不飽和部位を有する前駆体分子を含むキットを提供する。

III. 作製方法

A. ジエン

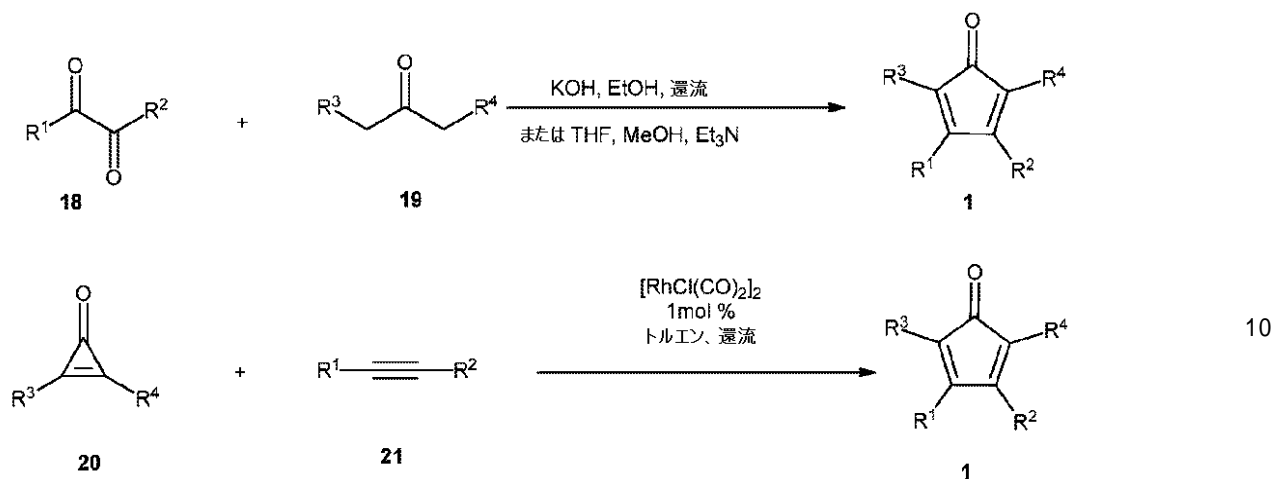
#### 【 0 2 3 7 】

環化付加反応の反応速度とその後のCO放出は、1位、2位、3位および/または4位に官能基を導入することによりジエンの電子密度を操作することによって制御/調節することができる。スキーム1は、ジエノン類似体の合成経路を示しており、スキーム中、 $R^1 \sim R^4$ は、上で定義されている通りである。ジエノン類似体2および3もまた、このような方法によって得ることができた。

40

スキーム1

## 【化 3 7】



## B. ジエノフィル

## 【0238】

一部の実施形態では、ジエノフィルは、シクロオクチンまたはシクロヘプチンなどの歪みアルキンである。シクロアルキンは、例えば、米国特許第 7, 807, 619 号および同第 8, 519, 122 号に記載されている、当分野で公知の技法により調製することができる。例えば、シクロアルキンは、類似の置換シクロアルケンの  $\beta$ -脱離によって作製 20

あるいは、シクロアルキンは、環式アルキリデンカルベン (alkylidene carbene) の環拡大により作製することができる。他の合成方法が、当分野において公知である。

## C. 分子内 D A R i n v

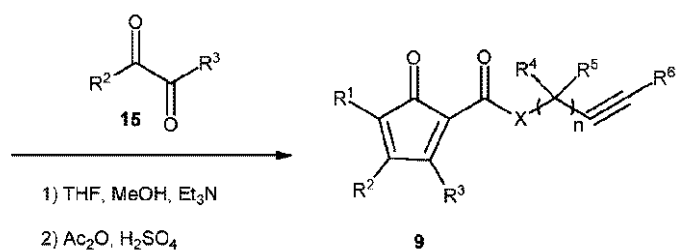
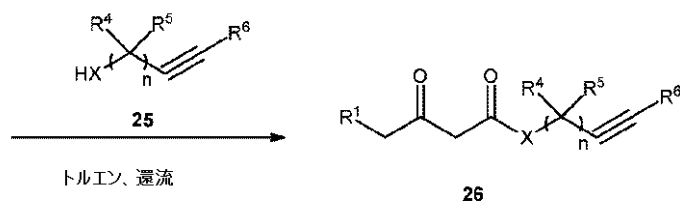
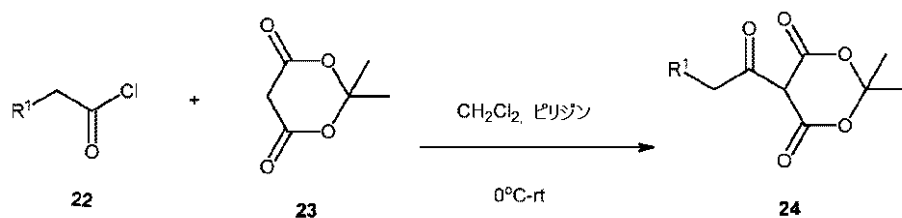
## 【0239】

一部の実施形態では、ジエンおよびジエノフィルは、1つの分子中に一緒にされ、これらは、有機溶媒および保管に安定であり、生理学的条件下で分子内 D A R i n v によって CO を放出した。スキーム 2 は、単分子 CO 放出分子への合成経路を示しており、スキーム中、R<sub>1</sub> ~ R<sub>6</sub>、X および n は、上で定義されている通りである。様々な出発物質 (15) を使用することによって、他の類似体 10 および 11 もこの方法によって得ることが 30

できた。

## スキーム 2

## 【化 3 8】

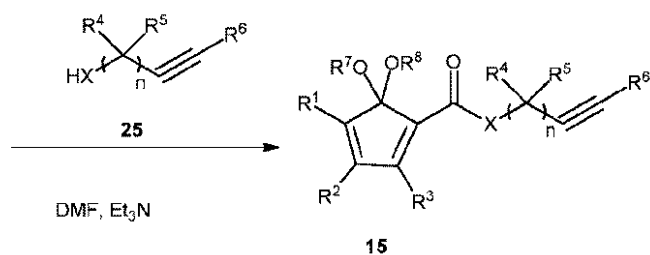
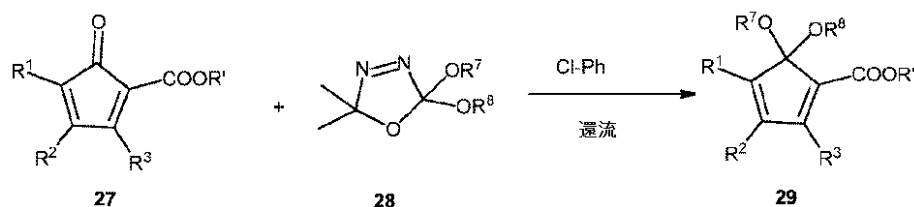


## 【 0 2 4 0】

他の実施形態では、単分子CO放出分子のカルボニル基は、ケタールとしてマスクされ、ケタールは、酸および/またはエステラーゼ活性に感受性である。スキーム3は、酸またはエステラーゼにより活性化されるCOプロドラッグへの合成経路を示しており、スキーム中、 $R_1 \sim R_6$ 、Xおよびnは、上で定義されている通りである。かつ、R'は、活性化エステルが得られるよう、ニトロ置換フェニル、フルオロ置換フェニルまたはスクシンイミドから選択した。スキーム1に従って容易に合成することができる、様々な出発物質24を使用することにより、他の類似体13および14もこの方法によって得ることができる。

スキーム3

## 【化 3 9】



D．環化付加生成物

## 【 0 2 4 1】

10

20

30

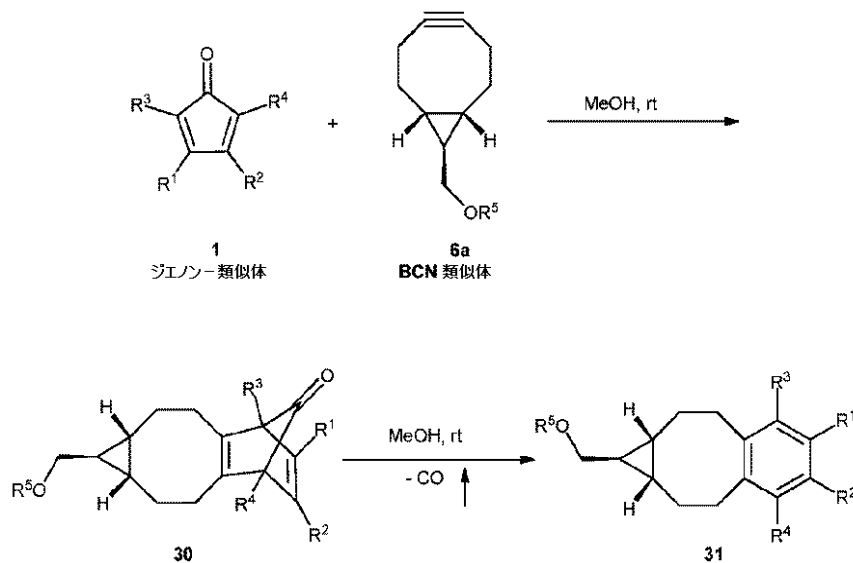
40

50

ジエノン類似体(1)は、スキーム4に示されている通り、BCN類似体(6a)と反応することができる。ジエノンは、環化反応においてジエノフィル(例えば、歪みアルキン)と反応して、以下のスキームに示されているように、逆電子要求性ディールス-アルダー(DA<sub>inv</sub>)生成物を形成することができる:

スキーム4

【化40】

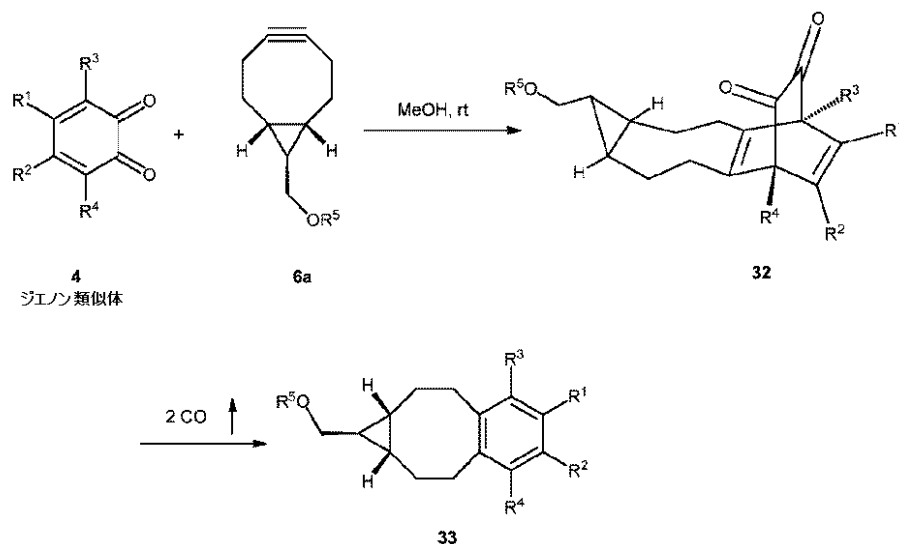


【0242】

スキーム4~5に記載されている反応は、BCNの様々な立体異性体に適用される。これは、本発明において記載されている他の同様の環化付加反応にあてはまる。スキーム5は、ジエン-ジオン類似体(4)がBCN類似体(6a)と反応する反応を示している。

スキーム5

【化41】

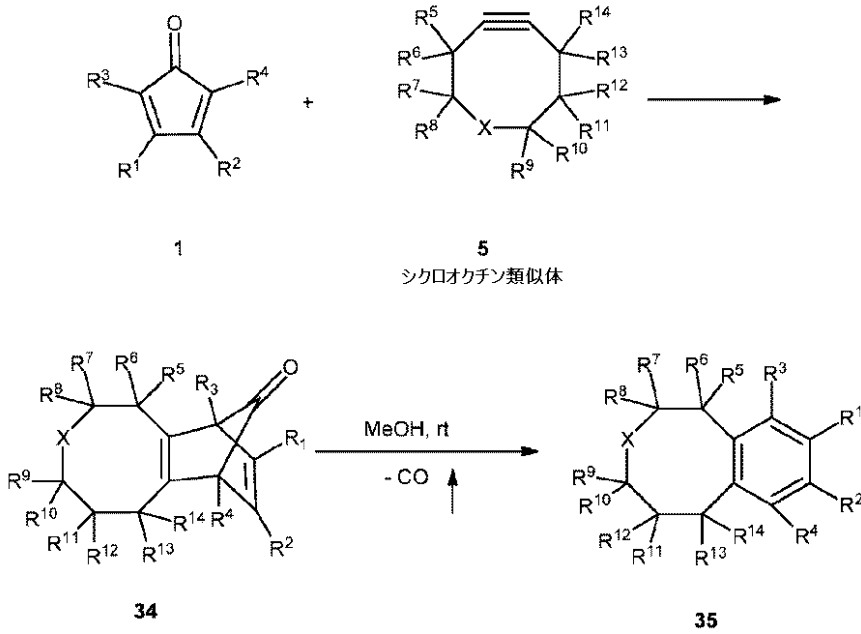


【0243】

スキーム6は、ジエノン類似体(1)とシクロオクチン類似体(5)との反応を示している。

スキーム6

## 【化 4 2】



10

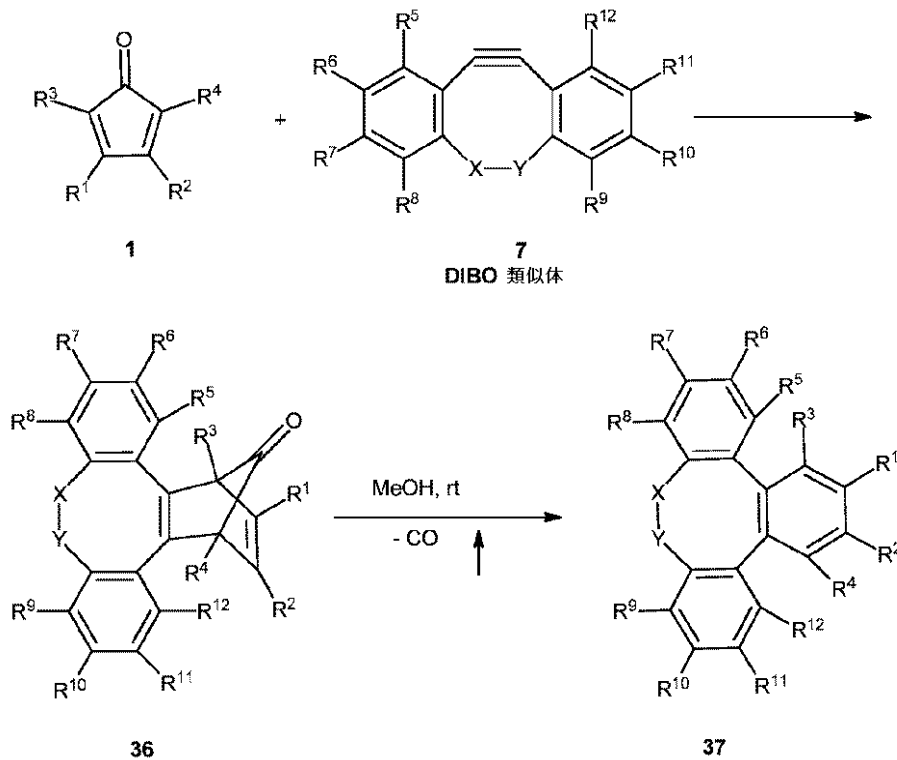
## 【 0 2 4 4 】

スキーム 7 は、ジエノン類似体 ( 1 ) と D I B O 類似体 ( 7 ) との反応を示している。

20

スキーム 7

## 【化 4 3】



30

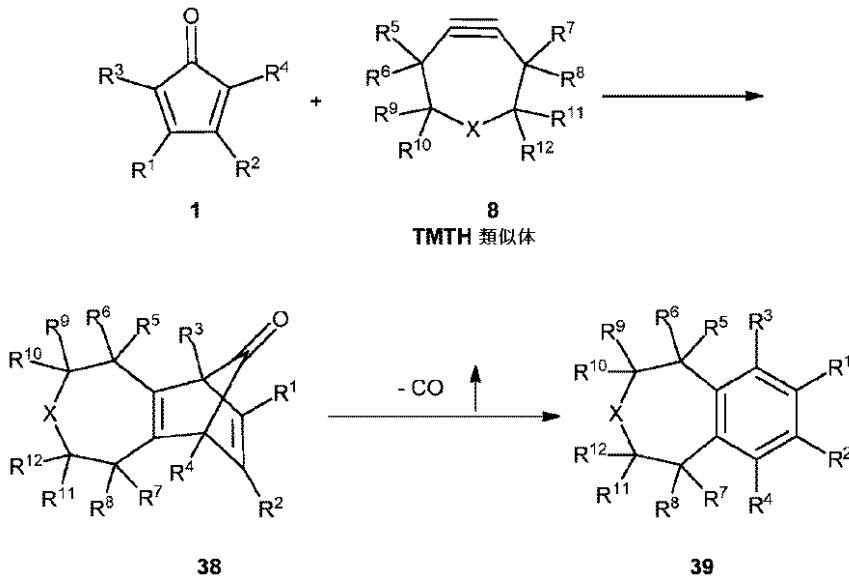
## 【 0 2 4 5 】

スキーム 8 は、ジエノン類似体 ( 1 ) と T M T H 類似体 ( 8 ) との反応を示している。

スキーム 8

40

## 【化 4 4】



10

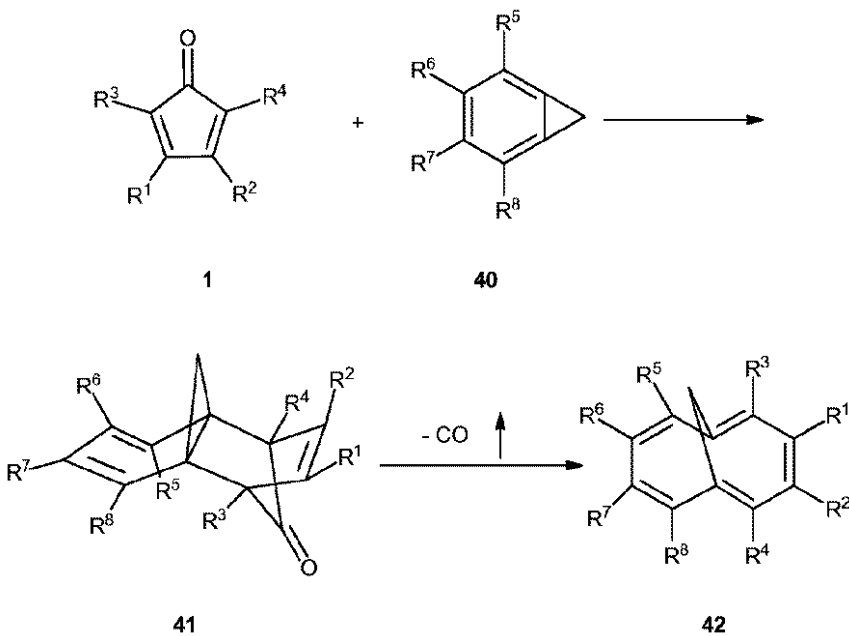
## 【 0 2 4 6】

スキーム 9 は、ジエノン類似体 ( 1 ) と他の D A R i n v 系 ( 4 0 ) との反応を示している。

スキーム 9

20

## 【化 4 5】



30

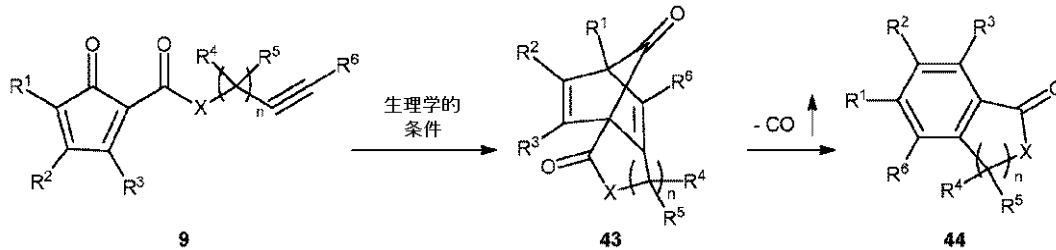
## 【 0 2 4 7】

スキーム 10 は、単分子 CO 放出類似体 9 が分子内 D A R i n v を受けることを示している。ジエノン類似体 2 ~ 3 はまた、B C N 6 a、またはスキーム 4 および 6 ~ 9 に列挙されている他のジエノフィル 5、7、8 および 40 と反応して、CO を放出し、かつ類似の環化付加物を生成することができる。

スキーム 10

40

## 【化 4 6】

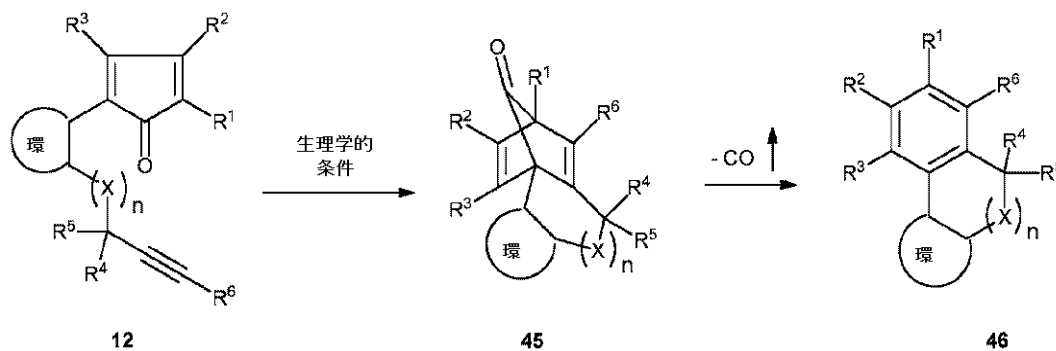


## 【 0 2 4 8】

スキーム 11 は、単分子 CO 放出類似体 12 が分子内 D A R i n v を受けることを示している。他の単分子 CO 放出分子 10 および 11 は、スキーム 10 に示されているものと類似の反応を受けて、CO および蛍光性環化付加物を放出することができる。

スキーム 11

## 【化 4 7】



## 【 0 2 4 9】

他の単分子 CO 放出分子 13 および 14 は、スキーム 11 に示されているものと類似の反応を受けて、CO および蛍光性環化付加物を放出することができる。

I V . 使用方法

## 【 0 2 5 0】

CO は、有益な治療効果を有する。担体ガス（空気）中の CO 濃度が 10 ~ 250 p p m の範囲にある場合、CO が抗炎症性、抗増殖性および抗アポトーシス作用を有することが研究により示されている。

## 【 0 2 5 1】

CO は、様々な炎症性および心血管疾患において、鍵となる有益な役割を果たすことが分かっている。様々な炎症関連障害の中で、腸の慢性炎症性障害である炎症性腸疾患（I B D）は、CO によって効果的に処置され得る。これまで、I B D の病因は、遺伝的変異、細菌感染症、ならびに生理学および免疫学的ストレス応答などの炎症過程に關与する複数の因子のために、依然として不明確である。

## 【 0 2 5 2】

腫瘍壊死因子アルファ（T N F - ）は、複数の臨床試験で抗 T N F - 抗体により患者が首尾よく処置されたことにより証明される通り、I B D の病因において中心的な役割を果たす。敗血症の細胞培養物および動物モデルを使用した CO の抗炎症作用が、報告されている。R A W 2 6 4 . 7 細胞における CO 投与または H O - 1 過剰発現により、リポ多糖（L P S）による処置後の腫瘍壊死因子アルファ（T N F - ）発現が阻害される。いくつかの炎症モデルでは、CO は、G M - C S F 発現を阻害することが報告されており、この阻害により、炎症が軽減する。I B D の有効かつ目標となる処置は、深刻な全身性副作用により、かなり制限される。これまで、抗炎症薬および免疫抑制薬が、I B D 処置において使用される 2 つの選択肢である。処置選択肢として、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（M A P K）阻害剤がいくつか開発されている。

## 【 0 2 5 3】

10

20

30

40

50



50 mg / kg 未満、約 700 mg / kg 未満、約 750 mg / kg 未満、約 800 mg / kg 未満、約 850 mg / kg 未満、約 900 mg / kg 未満、約 950 mg / kg 未満、または約 1000 mg / kg 未満の用量で投与することができる。

【0258】

投与量は、患者の必要性、投与される特定の製剤、および他の因子に応じて変えることができる。患者に投与される用量は、患者において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。用量のサイズは、特定の患者における薬物の投与に伴う、任意の有害な副作用の存在、性質および程度によっても決定されるであろう。特定の状況に対する適切な投与量の決定は、通常の医師の技量の範囲内にある。総投与量は分割して、一酸化炭素の必要性に対処するのに適切な期間にわたり、小分けにして投与され得る。

10

【0259】

一酸化炭素放出化合物の投与は、特定の一酸化炭素の必要性の性質、その重症度および患者の総合的な状態に応じて変わる期間、行うことができる。投与は、例えば、1 時間毎、2 時間毎、3 時間毎、4 時間毎、6 時間毎、8 時間毎、または 12 時間毎を含めた 1 日 2 回、またはそれらの間の任意の間の間隔で行うことができる。投与は、毎日 1 回、または 36 時間もしくは 48 時間に 1 回、または 1 か月もしくは数カ月に 1 回、行うことができる。処置後、患者は、患者の状態の変化、および一酸化炭素の必要性の症状の緩和をモニタリングされ得る。一酸化炭素放出化合物の投与量は、患者が特定の投与量レベルに有意に応答しない状況では、増加させることができるか、または一酸化炭素の必要性の症状の軽減が観察される場合、もしくは一酸化炭素の必要性がなくなった場合、もしくは許容できない副作用が特定の投与量で認められる場合、その用量は低下させることができる。

20

【0260】

治療有効量の一酸化炭素放出化合物は、投与の間に、少なくとも 1 時間、または 6 時間、または 12 時間、または 24 時間、または 36 時間、または 48 時間の間隔を含む処置レジメンで対象に投与することができる。投与は、少なくとも 72、96、120、168、192、216 または 240 時間、または同等の日数の間隔で行うことができる。投与量レジメンは、2 つまたはそれ超の異なる間隔のセットから構成することができる。例えば、投与量レジメンの第 1 の部分は、毎日複数回、毎日、1 日おき、または 2 日おきに対象に投与することができる。投与レジメンは、1 日おき、2 日おき、毎週、2 週間毎、または 1 か月毎に対象に投与することから開始することができる。投与レジメンの最初の部分は、例えば、7、14、21 または 30 日間など、最大 30 日間、投与することができる。その後の、毎週、14 日毎、または毎月投与される、異なる間隔の投与による投与レジメンの第 2 の部分は、任意選択で、4、6、8、12、16、26、32、40、52、63、68、78 または 104 週間などの、4 週間から最大 2 年またはそれ超の間、継続して続けることができる。あるいは、一酸化炭素の必要性が減少する場合、投与量は、最大量よりも低く維持するまたは保つことができる。必要性が高まる場合、改善が認められるまで、最初の投与レジメンを再開することができ、第 2 の投与レジメンが、再度、実施され得る。このサイクルは、必要に応じて、複数回、繰り返すことができる。

30

【実施例】

【0261】

物質および方法

試薬および溶媒はすべて、試薬グレードであるか、または使用前に標準法により精製した。カラムクロマトグラフィーは、フラッシュシリカゲル（吸着剤、230 ~ 400 メッシュ）で実施した。TLC 分析は、シリカゲルプレート（吸着剤 Silica GUV 254）で行った。NMR スペクトルは、Bruker 機器で  $^1\text{H}$  (400 MHz) および  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) で記録した。化学シフト（値）および結合定数（J 値）は、内部標準として溶媒（ $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR）を使用して、それぞれ ppm およびヘルツで示される。BCN は、文献の手順に従って合成した。

40

（実施例 1）

一酸化炭素放出分子 30 の合成

50

## 【 0 2 6 2 】

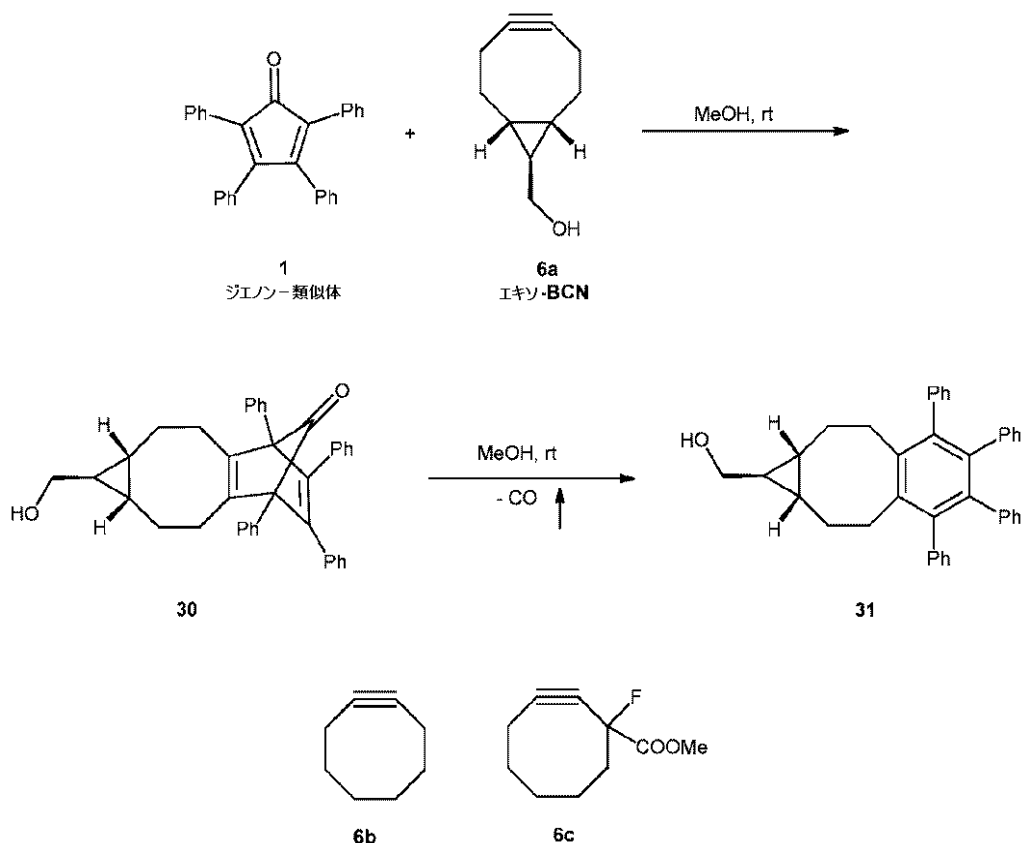
室温において、調整可能な反応速度で制御された量のCOを生成する分子を合成した。このクリック反応は、生理学的条件下で活性化することができ、長期間にわたりCOを送達する。COの放出は、デオキシ-ミオグロビン(デオキシMb)捕捉アッセイおよび市販のCO検出器(モデル: Kiddie KN-COB-B-LPM)による検出によって実証した。スキーム12は、テトラフェニルシクロペンタジエン(TPCPD、1)とジエノフィルとの間の逆電子要求性ディールス-アルダー反応を示している。

## 【 0 2 6 3 】

TPCPD(1)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5mL)中溶液に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5mL)中のエキソ-BCN(6a)を加えた。この反応物を室温で5分間、撹拌した。反応の進行は、TLC(ヘキサン/酢酸エチル1:1、R<sub>f</sub>生成物=0.4)によってモニタリングした。完了時に、この反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに直接ロードし、ヘキサン:酢酸エチル10:1を使用して精製すると、白色固体生成物が得られた。(収率:94%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.17-7.03 (m, 10H, Ph-H), 6.82-6.70 (m, 10, Ph-H) 3.45 (d, J = 4.0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 2.84-2.77 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-C=C-), 2.71-2.65 (br, 2H, -CH<sub>2</sub>-C=C-), 2.25-2.22 (br, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>OH), 1.53 (br, 2H, -C-CH-C-), 0.89-0.87 (br, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 0.79-0.77 (br, 2H, -CH<sub>2</sub>-) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 195.9, 141.7, 140.9, 140.7, 140.3, 138.6, 131.4, 131.0, 130.5, 130.4, 127.2, 127.1, 126.4, 126.2, 125.8, 124.9, 66.6, 30.7, 29.9, 22.6, 21.5. MS C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>の計算値529.2507、実測値529.2491。

スキーム12

## 【化48】



## 【 0 2 6 4 】

純粋なTPCPD(1)および純粋なエキソ-BCN(6a)(<sup>1</sup>H-NMRにより、>95~98%)の別々の溶液を、室温でHPLCグレードのメタノール(アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン)中で調製した。メタノール中のTPCPD(25μM)の安定性は、335nmにおけるその吸収極大をモニタリングすることにより

試験した。TPCPD (1, 50  $\mu$ M, 400  $\mu$ L) および 18 倍過剰のエキソ - BCN (6a, 900  $\mu$ M, 400  $\mu$ L) を含有する溶液を石英キュベットに加え、完全に混合させて、PTFE 製キャップで密封した。すべての動力学実験は三連で行った。曲線のあてはめは、Prism5 ソフトウェアで演算した。

#### 【0265】

1 と 6a との間の反応 (スキーム 8) は、TPCPD (30) の環化生成物 31 への変換により、TPCPD の UV - Vis スペクトルに有意な変化をもたらす (図 1a)。したがって、この反応は容易にモニタリングすることができる。乾燥メタノール中で実施した反応および TPPD と BCN との間の反応の速度定数は、 $0.50 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  であることが分かった (図 1b)。ガスの気泡形成が容易に明白であり、副生成物としての CO

10

#### 【0266】

TPCPD と BCN との間の反応速度が反応溶媒に適度に感受性であることが観察された。メタノール、アセトニトリル、1, 2 - ジクロロエテン (DCE) およびジオキサンを動力学研究のために選択した。この反応は、非極性溶媒中よりも極性溶媒中の方が速いと思われる。例えば、反応の半減期 ( $t_{1/2}$ ) はアセトニトリル中では 99 分であり (表 1)、これは、DCE 中 (130 分) およびジオキサン中 (282 分) よりも速い。メタノール中の反応は、アセトニトリル中よりも速いことが観察され、このことは、プロトン性溶媒が反応速度に対して促進作用を有することを明確に示している。生理学的条件下での反応を利用するため、反応速度を生理学的温度である 37 で測定した。結果を表 1

20

#### 【表 1】

表 1. 様々な溶媒中での TPCPD と BCN との二次速度定数

溶媒	MeOH		CH <sub>3</sub> CN	DCE	ジオキサン
	r.t.	37 °C	r.t.	r.t.	r.t.
半減期 *	55 min	23 min	99 min	130 min	282 min
$k_2 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	$0.50 \pm 0.01$	$1.1 \pm 0.002$	$0.26 \pm 0.004$	$0.17 \pm 0.003$	$0.096 \pm 0.001$

30

\* 半減期の値はすべて、450  $\mu$ M のエキソ - BCN (6a) について決定した。

#### 【0267】

表 1 から、37 における二次速度定数は、室温である 23 の速度と比較して、約 2 倍増加したことが観察される。

#### 【0268】

以前に報告された計算による研究により、様々なシクロオクチンに対して、HOMO エネルギーが異なることが示されている。例えば、BCN (6a) の HOMO は、シクロオクチン (6b、スキーム 12) のそれよりも  $1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  高く、恐らくは、反応性が促進される。フルオロシクロオクチン (6c) など、シクロオクチン (6b) に電子吸引基を導入すると、HOMO エネルギーが実質的に低下する ( $11.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ )。したがって、TPCPD とこれらの 3 つのシクロオクチンとの反応速度は異なる。TPCPD と BCN との間の反応は、50 mM の濃度で 5 分以内に終了する一方、シクロオクチンとの反応は、15 分間で終了し、フルオロシクロオクチンとの反応は、同じ濃度では、24 時間後でさえも、完結に達しなかった。このような結果は、計算による研究のそれと定性的に一致している。

40

(実施例 2)

一酸化炭素放出分子の合成

#### 【0269】

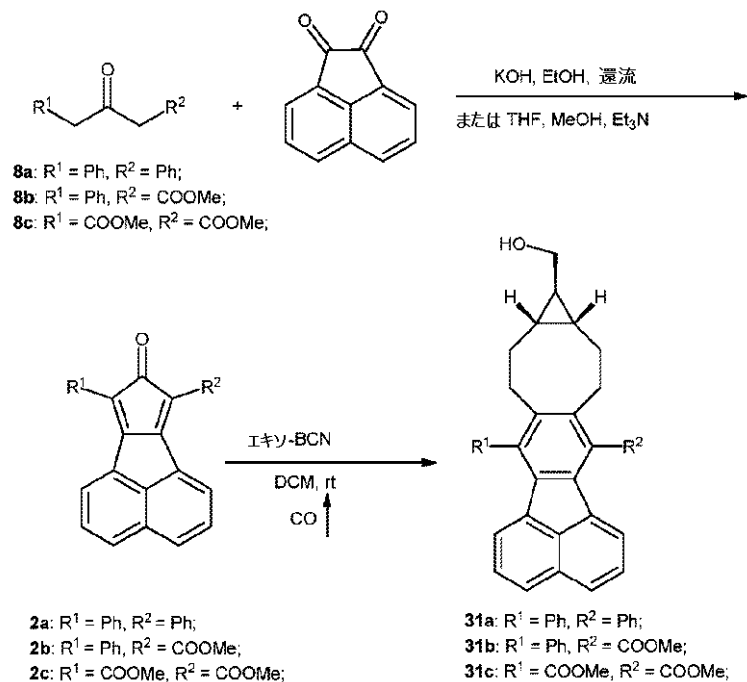
CO 放出のモニタリングを容易にするために、エキソ - BCN と反応して、CO を放出し、かつ蛍光性生成物 31a ~ 31c を形成する、ジエノン類似体 2a ~ 2c を合成した

50

。スキーム 13 は、ジエノン 2 a ~ 2 c への合成経路、およびそれらのエキソ - B C N 6 a との反応による環化付加物 3 1 a ~ 3 1 c の形成を示している。

### スキーム 13

#### 【化 49】



10

20

### ジエノン 2 a の調製

#### 【0270】

還流下、化合物 8 a (1.0 g、4.76 mmol) およびアセナフチレン - 1, 2 - ジオン (0.87 g、1 当量) のエタノール (20 ml) 中溶液に、KOH (0.28 g、1 当量) のエタノール (5 ml) 中溶液を加えた。添加後、この反応混合物をさらに 2 時間、還流下で撹拌した。冷却して、ろ過により得られた暗色沈殿物をエタノールで洗浄すると、化合物 2 a が暗褐色固体 (収率: 85%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

30

### ジエノン 2 b の調製

#### 【0271】

化合物 8 b (1.0 g、5.2 mmol) およびアセナフチレン - 1, 2 - ジオン (0.95 g、1 当量) の THF / MeOH (30 / 10 ml) 中溶液を Et<sub>3</sub>N (0.79 g、1.5 当量) により処理し、この反応混合物を室温で一晩、撹拌した。こうして形成した暗緑色沈殿物をろ過してメタノールで洗浄すると、化合物 2 b が暗緑色固体として得られた (収率: 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

40

### ジエノン 2 c の調製

#### 【0272】

化合物 2 c は、2 b と同様の方法を使用して合成した。化合物 2 c は、暗赤色固体として 89% の収率で得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 6H).

### 化合物 3 1 a の調製

50

## 【 0 2 7 3 】

化合物 3 1 a は、3 1 と同様の方法を使用して合成した。化合物 3 1 a は、淡黄色固体として 9 0 % の収率で得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71-7.54 (m, 1 OH), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.25(t, J= 8.0Hz, 2H), 3.76 (d, J = 6.4Hz, 2H), 2.81-2.66 (m, 4H), 2.19-2.06 (br, 2H), 1.81-1.52 (br, 2H), 1.27-0.89 (m, 3H).

化合物 3 1 b の調製

## 【 0 2 7 4 】

化合物 3 1 b は、3 1 と同様の方法を使用して合成した。化合物 3 1 b は、淡黄色固体として 9 2 % の収率で得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 5H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.74 (br, 2H), 3.21-2.81 (m, 3H), 2.51-2.20 (m, 1H), 1.90-1.54 (m, 3H), 1.01 - 0.79 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.0, 136.2, 136.0, 134.7, 132.8, 132.7, 129.7, 129.7, 129.1, 129.0, 127.7, 127.7, 127.7, 127.0, 126.4, 122.8, 121.4, 60.4, 59.7, 52.3, 34.5, 29.7, 28.8, 27.9, 13.9.

化合物 3 1 c の調製

## 【 0 2 7 5 】

化合物 3 1 c は、3 1 と同様の方法を使用して合成した。化合物 3 1 c は、淡黄色固体として 9 5 % の収率で得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.74 (s, 2H), 3.02 (br, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.34 (br, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.21-1.03 (m, 1H), 0.90-0.60 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.2, 134.1, 133.8, 132.6, 130.1, 129.9, 127.9, 127.4, 121.8, 59.5, 52.3, 29.7, 22.2, 16.0, 14.2.

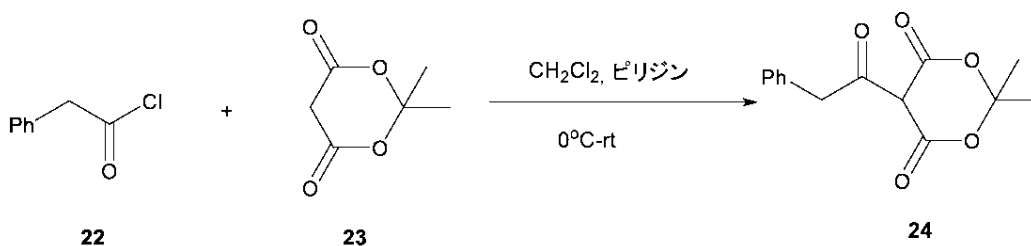
( 実施例 3 )

単分子一酸化炭素放出分子の合成

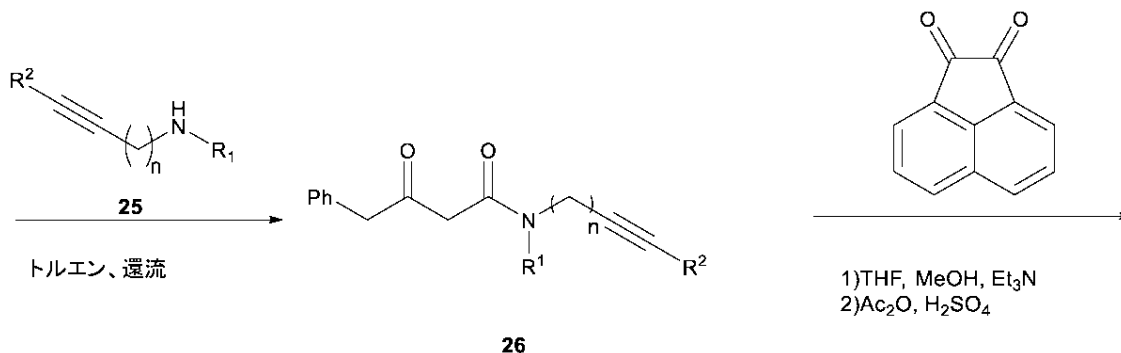
スキーム 1 4 は、単分子 CO 放出化合物の合成を示している。

スキーム 1 4

## 【化 5 0】

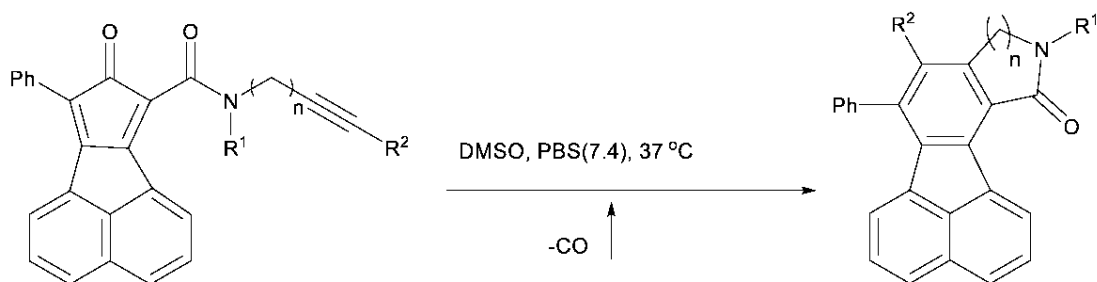


10



20

- 26a:**  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 1$ ;  
**26b:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$ ;  
**26c:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{Me}, n = 2$ ;  
**26d:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{TBDPS}, n = 1$



30

- 10a:**  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 1$ ;  
**10b:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$ ;  
**10c:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{Me}, n = 2$ ;  
**10d:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{TBDPS}, n = 1$

- 44a:**  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 1$ ;  
**44b:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$ ;  
**44c:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{Me}, n = 2$ ;  
**44d:**  $\text{R}^1 = \text{イソ-Pr}, \text{R}^2 = \text{TBDPS}, n = 1$

## 化合物 24 の調製

40

## 【 0 2 7 6 】

化合物 23 (2.0 g、13.9 mmol) およびピリジン (2.2 g、2 当量) の 0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中溶液に、22 (3.2 g、1.5 当量) の溶液を加えた。添加の完了後、この反応物を室温まで温め、さらに 3 時間、撹拌した。次に、この反応混合物を 5%  $\text{HCl}$  溶液およびブラインで順次、洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥してろ過し、濃縮した。こうして得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) によって精製すると、化合物 24 が無色固体として得られた (80% 収率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 15.35 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 1.74 (s, 6H)。

## 化合物 26 a の調製

50

## 【 0 2 7 7 】

2 4 ( 0 . 5 g、 1 . 9 m m o l ) および N - メチルプロパ - 2 - イン - 1 - アミン ( 0 . 2 6 g、 2 当量 ) のトルエン中溶液を 2 時間、還流下で加熱した。この反応混合物を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1 ) によって残留物を直接精製すると、化合物 2 6 a が薄褐色油状物として得られた ( 8 5 % 収率 )。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.28 - 7.19 ( m, 5H ), 3.92 ( s, 2H ), 3.67 ( s, 2H ), 3.34 ( s, 2H ), 3.19 ( s, 3H ), 2.25 ( s, 1H ) .

化合物 2 6 b の調製

## 【 0 2 7 8 】

化合物 2 6 b は、 2 6 a と同様の方法を使用して合成した。化合物 2 6 b は 8 5 % の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.40-7.27 ( m, 5H ), 3.86 ( s, 2H ), 3.75-3.64 ( m, 1H ), 3.59 ( s, 2H ), 3.45 ( t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H ), 2.51-2.45 ( m, 2H ), 2.02 ( t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H ), 1.12 ( d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 6H ) .

化合物 2 6 c の調製

## 【 0 2 7 9 】

2 6 c は、 2 6 a と同様の方法を使用して合成した。 2 6 c は、互変異性体の混合物として 8 0 % の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 15.09 ( s, 0.23H ), 14.97 ( s, 0.29H ), 7.38 - 7.29 ( m, 3H ), 7.26-7.25 ( m, 2H ), 5.12 ( s, 0.29H ), 5.02 ( s, 0.34H ), 4.74-4.72 ( m, 0.29H ), 4.59 - 4.50 ( m, 0.25H ), 3.90-3.87 ( m, 1H ), 3.75-3.70 ( m, 0.49H ), 3.61 - 3.50 ( m, 2H ), 3.38-3.20 ( m, 2H ), 2.48 - 2.23 ( m, 2H ), 1.85 - 1.72 ( m, 2.5H ), 1.59 ( s, 0.5H ), 1.19 ( d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H ), 1.15 ( d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H ), 1.11 ( d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H ) .

化合物 2 6 d の調製

## 【 0 2 8 0 】

2 6 d は、 2 6 a と同様の方法を使用して合成した。 2 6 d は 8 2 % の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 14.66 ( s, 0.3H ), 7.76-7.73 ( m, 4H ), 7.47 - 7.29 ( m, 9H ), 7.26-7.24 ( m, 2H ), 5.13 ( s, 0.4H ), 4.45 ( s, 1.25H ), 4.10 ( s, 0.5H ), 3.88 ( s, 1.45H ), 3.69 ( s, 0.5H ), 3.59 ( s, 0.9H ), 3.55 ( s, 0.6H ), 3.14 - 3.00 ( m, 3H ), 1.10-1.09 ( m, 9H ) .

化合物 1 0 a の調製

## 【 0 2 8 1 】

2 6 a ( 4 0 0 m g、 1 . 7 m m o l )、アセナフチレン - 1 , 2 - ジオン ( 3 1 8 m g、 1 当量 ) の T H F / M e O H ( 1 0 / 1 m l ) 中溶液を  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 2 6 4 m g、 1 . 5 当量 ) により処理し、この混合物を室温で 3 時間、攪拌し、この後、この混合物を真空下で濃縮して残留物を無水酢酸に溶解した。得られた溶液を 0 に冷却し、濃硫酸を 1 滴加えた。この反応混合物を 0 でさらに 0 . 5 時間、攪拌し、 1 0 m l のメタノールを加えた。得られた黒色沈殿物 p p t を直ちにろ過して、冷メタノールで洗浄すると、化合物 1 0 a がモノマーとダイマーの混合物として 6 0 % の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.07 ( d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H ), 8.04 ( d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H ), 7.98 ( d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H ), 7.91 ( d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H ), 7.82 ( d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H ), 7.71 ( t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H ), 7.62 ( t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H ), 7.54 ( t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H ), 7.45 ( t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H ), 4.46 ( s, 1.3H ), 4.27 ( s, 0.7H ), 3.26 ( s, 1H ), 3.22 ( s, 2H ), 2.34 ( s, 0.62H ), 2.31 ( s, 0.33H ) .

化合物 1 0 b の調製

## 【 0 2 8 2 】

化合物 1 0 b は、 1 0 a と同様の方法を使用して合成した。化合物 1 0 b は、モノマーとダイマーの混合物として 5 5 % の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :

8.04 ( d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1.24H ), 7.96 - 7.94 ( m, 2H ), 7.90 ( d,  $J = 8$

10

20

30

40

50

.0 Hz, 1.27H), 7.81 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2.49H), 7.71 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1.27H), 7.62 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1.29H), 7.54 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 2.34H), 7.44 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 1.22H), 4.73 (s, 0.3H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 2.63H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.48 (m, 0.64H), 2.10 (s, 1H), 1.87 (s, 0.36H), 1.44 (d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 1.49H), 1.27 (d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 6H).

化合物 10c の調製

#### 【0283】

化合物 10c は、10a と同様の方法を使用して合成した。10c は、モノマーとダイマーの混合物として 50% の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.04 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 8.00 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.93 - 7.80 (m, 9H), 7.76 - 7.71 (m, 0.5H), 7.67 (s, 1.67H), 7.65 - 7.58 (m, 1.62H), 7.55 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 3H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (s, 6H), 7.36 - 7.31 (m, 1.5H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 0.8H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.35 (s, 1.5H), 3.30 (s, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.02 (s, 3H).

化合物 10d の調製

#### 【0284】

化合物 10d は、10a と同様の方法を使用して合成した。10d は、モノマーとダイマーの混合物として 60% の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.55 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.73 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 4H), 7.33 (m, 3H), 7.24 (t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 4H), 7.19 - 7.15 (m, 5H), 5.67 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

10a の分子内 D A R i n v

#### 【0285】

化合物 10a の DMSO / PBS (7 : 4) 中溶液を 37 で 5 分間、温置し、この後、分子内 D A R i n v 反応が終了した。次に、この反応混合物を酢酸エチルにより抽出し、得られた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。ろ過して濃縮し、得られた淡黄色固体を  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR および MS により分子内 D A R i n v 生成物と特徴付けた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.42 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.77 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.64 - 7.54 (m, 5H), 7.41 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.54 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 169.04, 141.33, 140.59, 140.40, 137.09, 136.73, 135.85, 134.67, 132.60, 129.59, 128.93, 128.70, 128.57, 128.38, 128.15, 127.86, 127.63, 127.28, 127.12, 123.32, 122.72, 52.97, 29.48. MS (ESI) [M + 1]<sup>+</sup> 348.14

10b の分子内 D A R i n v

#### 【0286】

化合物 10b の DMSO / PBS (7 : 4) 中溶液を 37 で 3 時間、温置し、この後、分子内 D A R i n v 反応が終了した。次に、この反応混合物を酢酸エチルにより抽出し、得られた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過して濃縮した。こうして得られた淡黄色固体を、 $^1\text{H}$  NMR によって分子内 D A R i n v 生成物と特徴付けた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.27 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.61 - 7.53 (m, 5H), 7.32 (t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 3.53 (t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.05 (t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.32 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 6H).

10c の分子内 D A R i n v

10

20

30

40

50

## 【 0 2 8 7 】

化合物 1 0 b の D M S O / P B S ( 7 . 4 ) 中溶液を 3 7 で 2 4 時間、温置し、この後、分子内 D A R i n v 反応が終了した。次に、この反応混合物を酢酸エチルにより抽出し、得られた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥した。ろ過して濃縮し、得られた淡黄色固体を <sup>1</sup> H N M R により分子内 D A R i n v 生成物と特徴付けた。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 9.12 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.83 ( d , J = 8.4 H z , 1 H ) , 7.73 ( d , J = 8.4 H z , 1 H ) , 7.68 ( t , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.63 - 7.54 ( m , 3 H ) , 7.36 ( d , J = 8.0 H z , 2 H ) , 7.24 ( t , J = 8.0 H z , 1 H ) , 6.32 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 5.29-5.26 ( m , 1 H ) , 3.57 - 3.46 ( m , 2 H ) , 3.05 - 2.94 ( m , 2 H ) , 2.12 ( s , 3 H ) , 1.33 ( d , J = 6.8 H z , 6 H ) .

10

1 0 d の分子内 D A R i n v

## 【 0 2 8 8 】

化合物 1 0 b の D M S O / P B S ( 7 . 4 ) 中溶液を 3 7 で 5 分間、温置し、この後、分子内 D A R i n v 反応が終了した。次に、この反応混合物を酢酸エチルにより抽出し、得られた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、ろ過して濃縮した。こうして得られた淡黄色固体を、<sup>1</sup> H N M R によって分子内 D A R i n v 生成物と特徴付けた。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 9.55 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.90 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.73 ( m , 2 H ) , 7.47 ( d , J = 8.0 H z , 4 H ) , 7.33 ( m , 3 H ) , 7.24 ( t , J = 8.0 H z , 4 H ) , 7.19 - 7.15 ( m , 5 H ) , 5.67 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 3.87 ( s , 2 H ) , 3.01 ( s , 3 H ) , 1.11 ( s , 9 H ) .

20

( 実施例 4 )

単分子一酸化炭素放出分子 5 1 の合成

## 【 0 2 8 9 】

スキーム 1 5 は、単分子 C O 放出分子の合成を示している。

化合物 4 6 の調製

## 【 0 2 9 0 】

化合物 4 5 ( 2 . 0 g 、 1 3 . 2 m m o l ) の M e O H ( 3 0 m l ) 中溶液に、H C l 溶液 ( 0 . 2 m l 、 3 5 % ) を加え、得られた混合物を還流下で一晩、加熱した。次に、この混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル ( 5 0 m l ) に溶解し、N a H C O <sub>3</sub> 、ブラインで順次、洗浄した。有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> により脱水し、次に、ろ過して濃縮し、淡黄色固体を次のステップに、さらに精製することなく使用した ( 収率 9 0 % ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7.36 ( s , 1 H ) , 7.23 ( t , J = 7.6 H z , 1 H ) , 7.12 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 6.97 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 6.91 ( t d , J = 7.6 , 1.0 H z , 1 H ) , 3.78 ( s , 3 H ) , 3.71 ( s , 2 H ) .

30

化合物 4 7 の調製

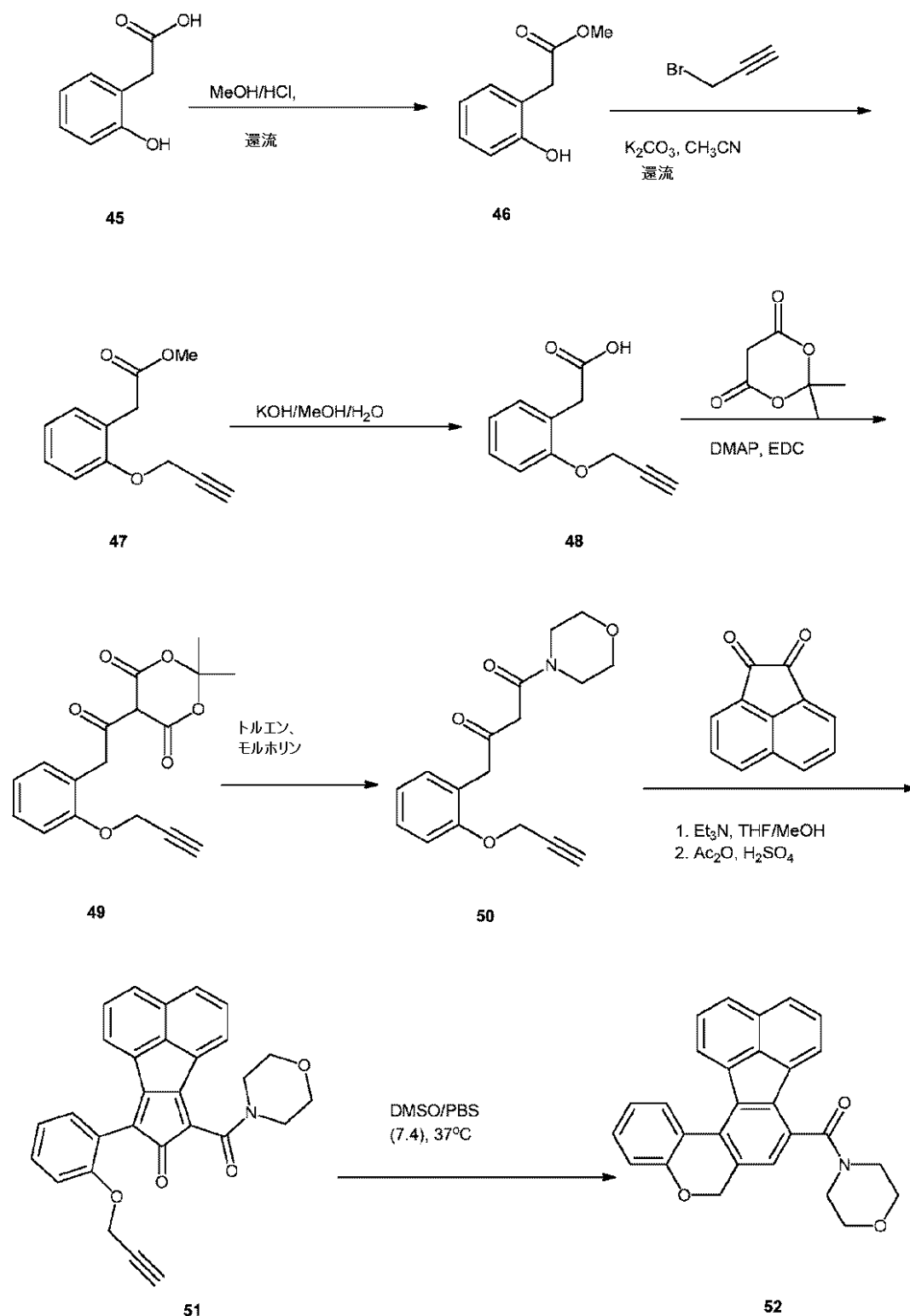
## 【 0 2 9 1 】

C H <sub>3</sub> C N ( 4 0 m l ) 中の 4 6 ( 1 . 0 g 、 6 . 0 m m o l ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 . 3 g 、 9 . 0 m m o l ) および 3 - プロモプロパ - 1 - イン ( 1 . 4 g 、 1 2 m m o l ) の混合物を、1 時間、還流下で加熱した。この反応混合物をろ過して、ろ液を濃縮した。得られた赤色油状物をシリカゲルで精製すると、化合物 4 7 ( 0 . 9 g 、 8 0 % ) が黄色油状物として得られた。<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7.28 ( t , J = 7.6 H z , 1 H ) , 7.23 ( d , J = 7.6 H z , 1 H ) , 7.04-6.97 ( m , 2 H ) , 4.73 ( d , J = 2.4 H z , 2 H ) , 3.72 ( s , 3 H ) , 3.69 ( s , 2 H ) , 2.51 ( t , J = 2.4 H z , 1 H ) .

40

スキーム 1 5

## 【化 5 1】



## 化合物 48 の調製

## 【 0 2 9 2 】

化合物 47 (1.0 g、5 mmol) および  $\text{KOH}$  (0.4 g、7.5 mmol) の  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (20/5 ml) 中溶液を室温で一晩、撹拌した。この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。水層を  $\text{HCl}$  (10%) で酸性にして pH 2 にし、酢酸エチルに抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  により脱水し、次いで、ろ過して濃縮すると、化合物 48 が白色固体 (0.8 g、90%) として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J =$

10

20

30

40

50

8.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.74 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.51 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H).

#### 化合物 49 の調製

##### 【0293】

0 の DCM (40 ml) 中の化合物 48 (0.5 g, 2.6 mmol)、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (0.45 g, 3.1 mmol) および DMAP (0.38 g, 3.1 mmol) の混合物に、EDC (0.48 g, 3.1 mmol) を小分けにして加えた。得られた溶液を室温まで温め、一晚、撹拌した。反応混合物を 5% KOH 溶液で洗浄し、合わせた水溶液を HCl で酸性にして pH 2 にし、酢酸エチルにより抽出した。得られた有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  により脱水し、次にろ過して濃縮し、得られた淡黄色固体を酢酸エチルおよびヘキサンから、淡黄色固体として再結晶した (0.6 g, 75%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.45 (s, 6H).

10

#### 化合物 50 の調製

##### 【0294】

化合物 49 (400 mg, 1.3 mmol) およびモルホリン (220 mg, 2.5 mmol) のトルエン (10 ml) 中溶液を、還流下で一晩、加熱した。この反応混合物を濃縮し、得られた褐色油状物をシリカゲルカラムで精製すると、表題化合物が淡黄色油状物として得られた (310 mg, 80%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.69 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 8H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.52 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H).

20

#### 化合物 51 の調製

##### 【0295】

化合物 51 は、10a と同様の方法によって合成した。化合物 51 は、暗色固体として 60% の収率で得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.86 (br, 4H), 3.78 (br, 2H), 3.59 (br, 2H), 2.52 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H).

30

#### 51 の分子内 D A R i n v

##### 【0296】

化合物 51 の DMSO / PBS (7.4) 中溶液を 37 で 16 時間、温置し、この後、分子内 D A R i n v 反応が終了した。次に、この反応混合物を酢酸エチルにより抽出し、得られた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、次にろ過して濃縮し、得られた淡黄色固体を  $^1\text{H}$  NMR により分子内 D A R i n v 生成物 52 と特徴付けた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.70 - 7.63 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.10 (dd,  $J = 12$  Hz, 2H), 4.23 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.14 (m, 4H).

40

#### (実施例 5)

#### CO - デオキシ - ミオグロビンアッセイ

##### 【0297】

デオキシ - ミオグロビンアッセイは、CO の形成を確認するために行った。遊離 CO がクリック反応から放出される場合、CO は、デオキシ - Mb を Mb - CO に、その UV スペクトルの変化を伴って変換することが予測される。デオキシ - Mb は、 $\text{O}_2$  に対してよりも、230 倍強く CO に対して親和性を有する。その変換は、UV - vis 分光法を使

50

用し、デオキシ-Mb (540 nm) と Mb-CO (540 nm および 580 nm) の両方において、ヘム基のQバンドの変化を観察することによりモニタリングすることができる。図2は、迅速な環化および酸化ステップ中に、CO放出が起こることを示している。この分光学的変化は、他の一酸化炭素放出分子 (CORM) の場合に観察されたものと一致している。

#### 【0298】

COの検出実験は、市販のCO検出器および反応容器を装備した1Lのガラス製広口瓶中でも実施した。TPCPD溶液にBCN (最終濃度100 mM) を添加して5分後、CO検出器により、密閉容器中でCOが検知可能レベルに到達したことが示された。

#### (実施例6)

#### 細胞毒性アッセイ

#### 【0299】

反応剤である、1および6a、ならびに生成物31のRAW細胞に対する細胞毒性作用を評価するため、細胞毒性試験WST-1を行い、濃度および期間 (図3a~c) を変えてTPCPD (1) およびBCN (6a) による誘導を試験した。

#### 【0300】

RAW264.7細胞を6ウェルプレートに播種し、一晚、インキュベートした。次に、細胞を1時間、LPS (10 mg/mL) で刺激した。1時間のLPS処置後 (すべてのウェルについて同じ)、TPCPD (1) およびBCN (6a) (様々な濃度) をウェルに加えた。対照として、抗炎症試験と同じ濃度で生成物 (31) を使用し、TNF- $\alpha$ の抑制は、試薬 (または生成物) 自体 (化合物1、6aおよび31) ではなくCOの結果であることを確認した。培地中のTNF- $\alpha$ 分泌は、eBioscienceキット (マウスTNF- $\alpha$  ELISAキット、eBioscience、San Diego、CA、米国) で測定した。

#### 【0301】

それぞれの分子の様々な濃度: 1および31の場合、0.78~100  $\mu$ Mならびに6aの場合、7.8~1000  $\mu$ Mを評価した。様々な時点を評価した (1時間、4時間、8時間および24時間)。Triton 0.1%を細胞毒性の陽性対照として使用し、その後の値を細胞毒性100%として確定した。

#### 【0302】

1時間および4時間の処置後、いずれの化合物も検討した濃度範囲内で、なんら細胞毒性に至らなかった。8時間では、1 (図3a) は、より高い濃度 (50  $\mu$ Mおよび100  $\mu$ M) の場合、44%および49%の毒性を示した。6a (図3b) も生成物 (図3c) も、検討した濃度範囲内で細胞毒性の徴候をなんら示さなかった。24時間では、1は、12.5  $\mu$ Mよりも高い濃度の場合、50%を超える細胞毒性を示した。6aは、1 mMにおいてのみ60%の細胞毒性を示し、生成物31は、試験した範囲の濃度以内では細胞毒性ではなかった。

#### (実施例7)

#### 水溶性および細胞生存率の改善

#### 【0303】

水溶性を改善し、細胞生存率に対する反応剤の影響を最小限にするため、スキーム16に記載されているように、1および6aをマンノースで修飾し、水溶性の57 (TPCPD-M) および61 (BCN-M) を得た。

#### 【0304】

細胞毒性試験であるMTTアッセイは、TPCPD-M (57、1 mM) およびBCN-M (61、1 mM) を使用して行い、濃度を規定した (図4)。24時間の処置後、いずれの化合物も1 mM濃度以内では、なんら細胞毒性に至らなかった。対照として、1 mM濃度のCORM3 (図4) は毒性を示し、1 mM濃度の場合、細胞生存率が30%低下した。

#### 54の調製

10

20

30

40

50

## 【0305】

攪拌子を装備した10 mL反応管に、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL) 中の3, 4-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-2, 5-ジフェニルシクロペンタ-2, 4-ジエノン (53、50 mg、0.12 mmol)、臭化プロパルギル (179 mg (トルエン中、80重量%)、1.2 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50 mg、0.36 mmol) および  $\text{NaI}$  (1.8 mg、0.012 mmol) を加えた。この容器を密閉し、この混合物を80 で2時間、油浴中で攪拌した。反応の進行は、TLC (ヘキサン/酢酸エチル8:1、 $R_f$  生成物 = 0.5) によってモニタリングした。完了時に、シールを取り去り、反応溶液を室温まで冷却した。この反応混合物をろ過した。ろ液を採集して、真空下で乾燥すると粗生成物が得られた。クロマトグラフィー用のフラッシュカラムに粗生成物を直接、ロードすると (ヘキサン/酢酸エチル10:1によって溶出した)、暗褐色固体生成物54 (50 mg、収率: 84%) が得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.27 (br, 10H), 6.89 (d,  $J = 8$  Hz, 4H), 6.81 (d,  $J = 8$  Hz, 4H) 4.68 (m, 4H), 2.56 (s, 2H),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 200.1, 157.8, 153.7, 131.1, 131.0, 130.1, 128.0, 127.3, 126.1, 124.9, 114.3, 78.1, 15.7, 55.8. MS  $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{O}_3$  [M+H]<sup>+</sup> の計算値 493.1804、実測値 493.1807。  
TPCPD-Man(OAc) (56) の調製

10

## 【0306】

54 (50 mg、0.1 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  1 mL 中溶液に、化合物55 (113 mg、0.22 mmol) を加え、続いて  $\text{CuI}$  (0.1当量)、DBU (0.4当量) およびアスコルビン酸ナトリウム (0.5当量) を加えた。次に、この溶液を室温で一晩、攪拌した。反応の進行は、TLC (ヘキサン/酢酸エチル2:1、 $R_f$  生成物 = 0.4) によってモニタリングした。完了時に、クロマトグラフィー用のフラッシュカラムに反応混合物を直接、ロードすると (ヘキサン/酢酸エチル4:1によって溶出した)、暗褐色固体生成物56 が得られた。(98 mg、収率: 65%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.82 (s, 2H, NH), 7.22 (br, 10H), 6.85 (d,  $J = 8$  Hz, 4H) 6.80 (d,  $J = 8$  Hz, 4H), 5.34 - 5.24 (m, 8H), 5.14 (s, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.58 - 4.55 (m, 4H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 4H), 3.91 - 3.88 (m, 4H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.647 - 3.60 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 1.96 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 199.7, 170.6, 160.0, 169.9, 169.6, 158.6, 153.8, 143.3, 131.1, 131.0, 130.0, 127.9, 127.2, 125.7, 124.7, 124.03, 114.1, 97.6, 77.3, 77.0, 76.7, 70.6, 70.5, 69.9, 69.5, 69.4, 69.0, 68.40, 67.3, 66.0, 62.3, 61.8, 50.3, 20.8, 20.7, 20.6. MS  $\text{C}_{75}\text{H}_{86}\text{N}_6\text{O}_{27}$  [M+H]<sup>+</sup> の計算値 1503.5619、実測値 1503.5627。

20

30

TPCPD-M (57) の調製

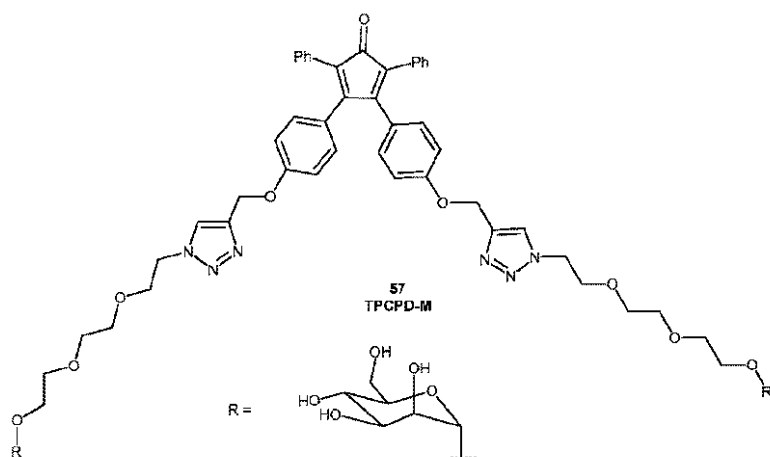
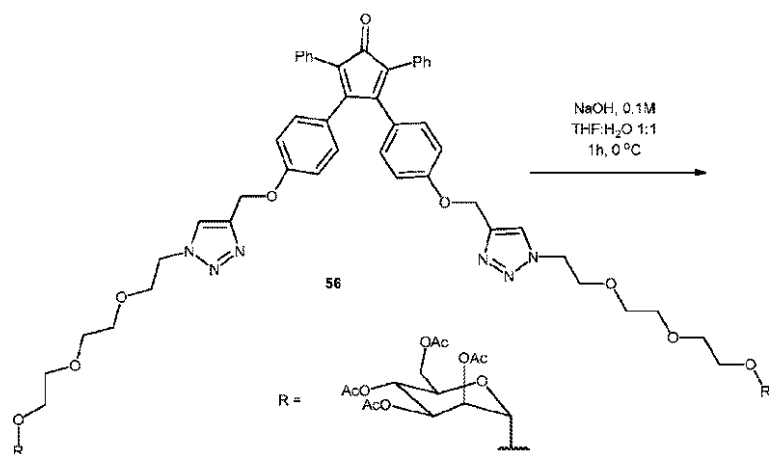
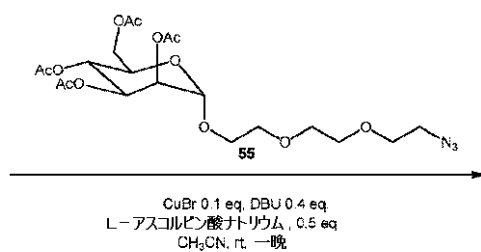
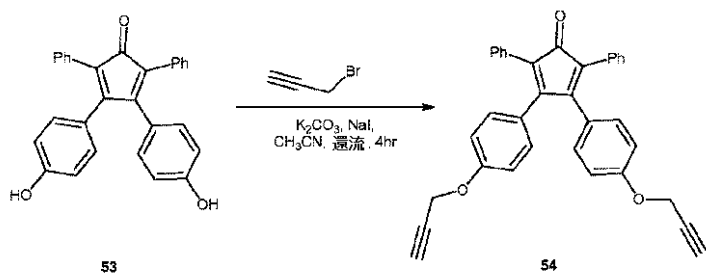
## 【0307】

0 に冷却した56 (50 mg、0.033 mmol) の THF 0.5 mL 中溶液に、 $\text{NaOH}$  水溶液 (0.2 M、0.5 mL) を滴下して加えた。次に、この混合物を0 で1時間、攪拌した。反応の進行は、TLC (ヘキサン/酢酸エチル2:1、出発物質56、 $R_f = 0.2$ ) によってモニタリングした。完了時に、 $\text{H}^+$  樹脂を加えて、pHを7に調整した。この反応混合物をろ過した。ろ液を採集して、真空下で乾燥すると粗生成物が得られた。クロマトグラフィー用のP2カラムに粗生成物を直接、ロードすると ( $\text{H}_2\text{O}$  によって溶出した)、暗褐色固体生成物57 (凍結乾燥後34 mg、収率: 90%) が得られた。

40

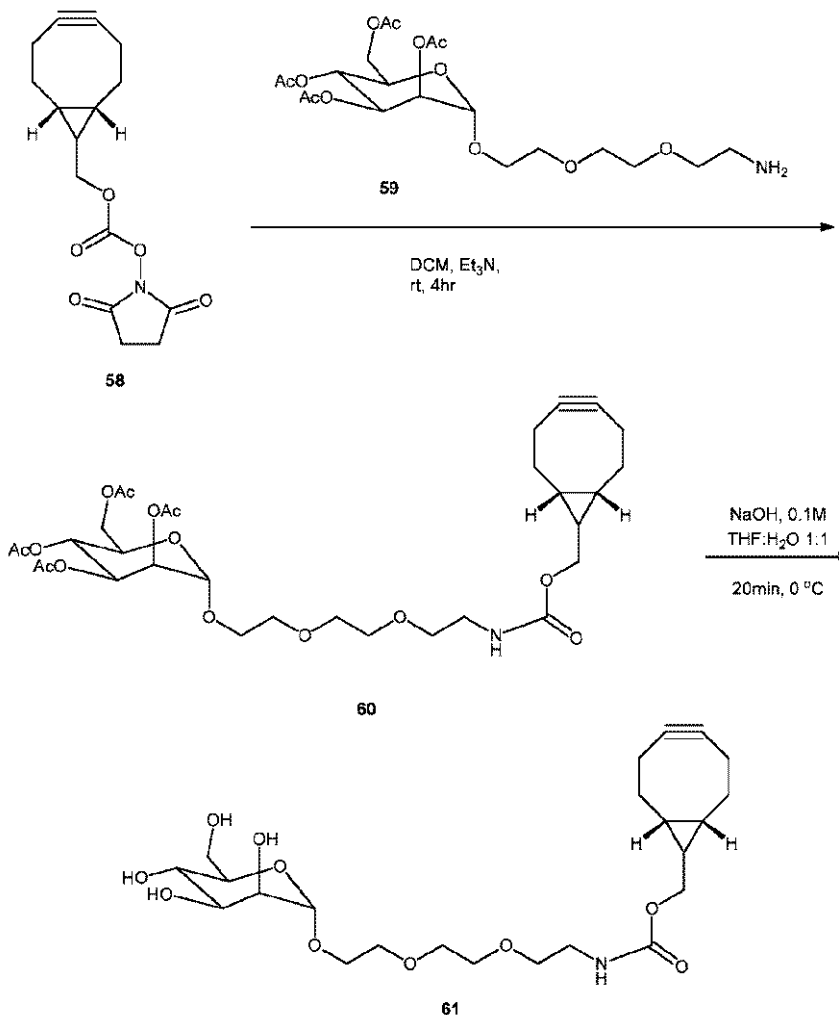
スキーム 16

## 【化 5 2】



スキーム 16、続き

## 【化 5 3】



10

20

## 【 0 3 0 8 】

57:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.12 (s, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 8H), 6.87 (br, 10H), 5.14 (s, 4H), 4.78 (m, 3H), 4.61 - 4.59 (m, 5H), 3.91 - 3.89 (m, 5H), 3.82 - 3.77 (m, 8H), 3.72 - 3.68 (m, 6H), 3.67 - 3.35 (m, 23H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 197.4, 160.2, 155.8, 144.5, 132.6, 132.3, 131.3, 129.0, 128.4, 127.1, 126.3, 126.2, 115.5, 101.7, 74.6, 72.6, 72.1, 71.6, 71.5, 71.4, 70.4, 68.6, 67.7, 62.9, 62.4, 51.5, 49.6, 49.4, 49.2, 49.0, 48.8, 48.6, 48.4. MS  $\text{C}_{59}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{19}$  [M - H]<sup>+</sup> の計算値 1165.4617、実測値 1165.4538。

BCN - Man (OAc) (60) の調製

30

## 【 0 3 0 9 】

58 (50 mg, 0.17 mmol) の DCM 2 mL 中溶液、59 (123 mg, 0.25 mmol) に、DCM 1 mL を加え、次いで  $\text{Et}_3\text{N}$  (52 mg, 0.52 mmol) を加えた。この混合物を室温で 4 時間、攪拌した。反応の進行は、TLC (ヘキサン/酢酸エチル 1:1、 $R_f$  生成物 = 0.2) によってモニタリングした。完了時に、クロマトグラフィー用のフラッシュカラムに反応混合物を直接、ロードすると (ヘキサン/酢酸エチル 2:1)、無色油状生成物 60 が得られた。(111 mg、収率: 68%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.37 - 5.15 (m, 8H), 4.84 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 2H), 4.27 (dd,  $J$  = 12.2, 4.8 Hz, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 4H), 3.80 (dd,  $J$  = 12.2 Hz, 7.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 8H), 3.54 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.36 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 4H), 2.13 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.56

40

50

(d,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 1.33 (dd,  $J = 17.7, 7.7$  Hz, 1H), 0.90 (dd,  $J = 22.0, 12.4$  Hz, 2H). MS  $C_{31}H_{45}NO_{14}$   $[M+H]^+$  の計算値 656.2918、実測値 656.2922。

BCN-M (61) の調製

【0310】

0 に冷却した 60 (50 mg、0.076 mmol) の THF 0.5 mL 中溶液に、NaOH 水溶液 (0.2 M、0.5 mL) を滴下して加えた。次に、この混合物を 0 で 20 分間、撹拌した。反応の進行は、TLC (ヘキサン/酢酸エチル 1:1、 $R_f$  生成物 = 0.4) によってモニタリングした。完了時に、 $H^+$  樹脂を加えて、pH を 7 に調整した。この反応混合物をろ過して、ろ液を採集して、真空下で乾燥すると粗生成物が得られた。クロマトグラフィー用の P2 カラムに粗生成物を直接、ロードすると ( $H_2O$  によって溶出した)、暗褐色固体生成物 31 が得られた。(凍結乾燥後 25 mg、収率: 70%)。  $^1H$  NMR ( $D_2O$ ): 4.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.82 - 3.60 (m, 8H), 3.37 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.28 (dd,  $J = 24.4$  Hz, 12.4 Hz, 4H), 1.63 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 1.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 1.10 - 0.93 (m, 2H). MS  $C_{23}H_{37}NO_{10}$   $[M-H]^+$  の計算値 486.2339、実測値 486.2342。

(実施例 8)

標的 CO 放出分子の合成

【0311】

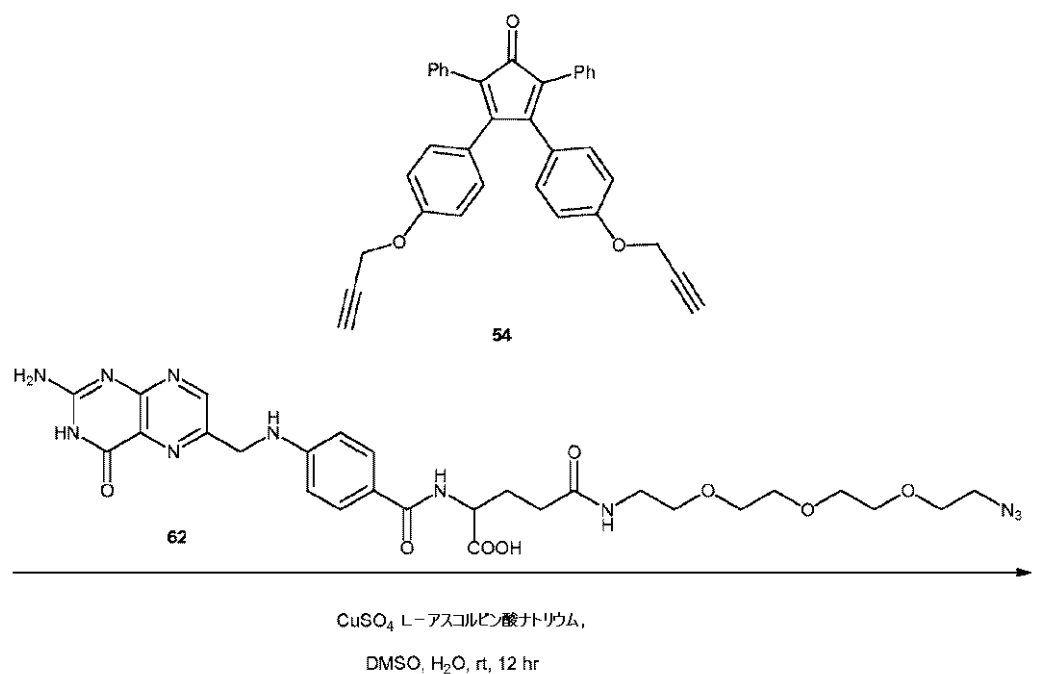
CO の標的送達を達成するため、スキーム 17 に記載されている通り、1 および 6a を葉酸で修飾すると、葉酸コンジュゲート 52 (TPCPD-F) および 55 (BCN-F) が得られた。1 つの TCPD に対してコンジュゲートした 2 つの葉酸分子によるコンジュゲートは、このような試薬の標的送達において同じ働きをすることに留意すべきである。

スキーム 17

10

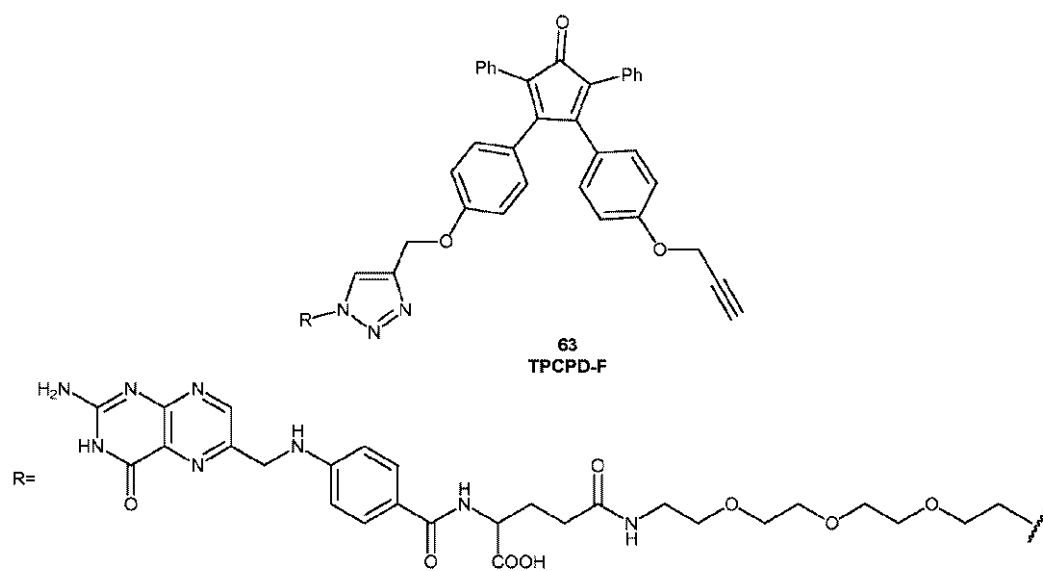
20

【化 5 4】



10

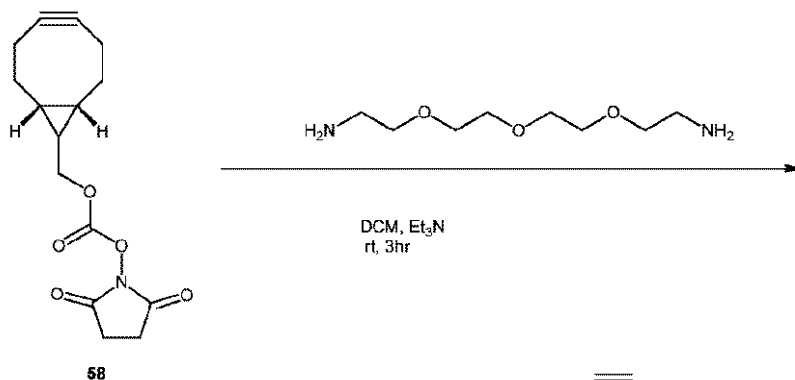
20



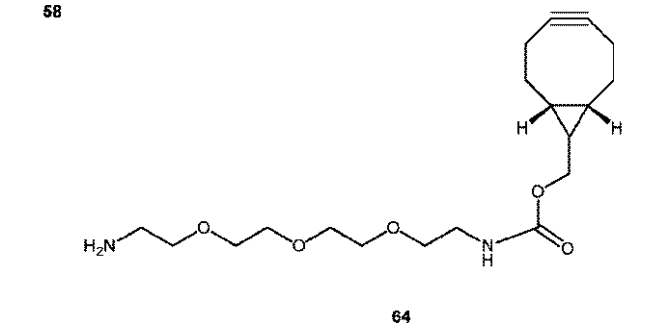
30

スキーム 17、続き

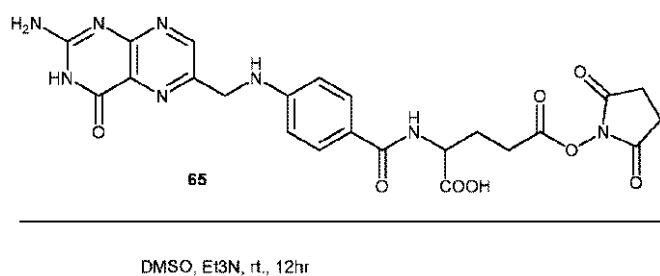
## 【化 5 5】



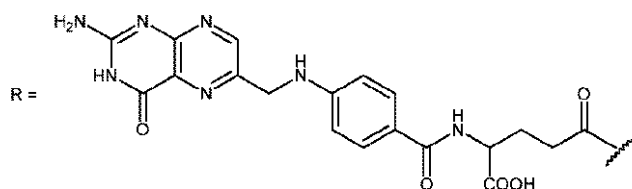
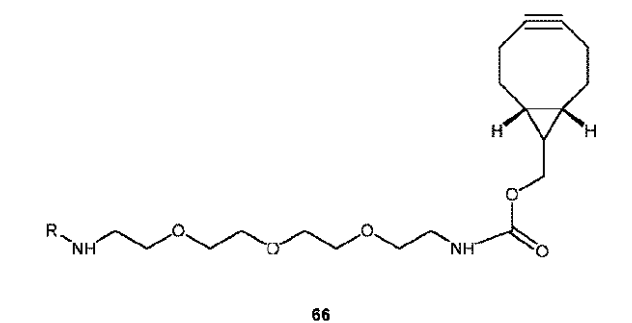
10



20



30



40

## TPCPD - F ( 6 3 ) の調製

## 【 0 3 1 2 】

5 mLバイアルに、化合物 5 4 ( 1 5 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) 、アジド - 葉酸 6 2 ( 6 . 4 m g 、 0 . 0 1 m m o l ) 、  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  ( 3 . 7 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l ) 、 ( + ) L - アスコルビン酸ナトリウム ( 8 m g 、 0 . 0 4 m m o l ) 、 DMSO ( 0 . 9 m L ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( 0 . 1 m L ) を加えた。この反応物を室温で 1 2 時間、攪拌を維持し、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 m L ) により希釈して、ジエチルエーテル ( 1 3 m L ) に注ぎ入れた。暗褐色固体を遠心分離により分離し、メタノール ( 1 0 m L ) およびジエチルエー

50

テル ( 20 mL ) で洗浄した。真空下で乾燥した後、暗褐色固体 63 が得られた ( 5.6 mg、収率 : 49% )。

BCN - F ( 66 ) の調製

【 0313 】

4, 7, 10 - トリオキサ - 1, 13 - トリデカンジアミン ( 220 mg、1.0 mmol ) およびトリエチルアミン ( 30 mg、0.3 mmol ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 0.8 mL ) 中溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 0.5 mL ) 中の化合物 58 ( 29 mg、0.1 mmol ) を5分間で滴下して加えた。この反応物を室温で3時間、攪拌し、酢酸エチル ( 20 mL ) により希釈した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (  $3 \times 3$  mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  により乾燥した。溶媒を回転式蒸発器を使用することにより除去すると、無色油状物 64 ( 32 mg ) が得られ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接、使用した。NHS - 葉酸 65 ( 43 mg、0.08 mmol ) の DMSO ( 1 mL ) 中溶液に、DMSO ( 0.5 mL ) 中の化合物 64 ( 32 mg、0.08 mmol ) を加え、次いでトリエチルアミン ( 10 mg、0.1 mmol ) を加えた。この反応物を室温で12時間、攪拌を維持し、ジクロロメチレン ( 5 mL ) により希釈して、次に、ジエチルエーテル ( 30 mL ) に注ぎ入れた。黄色沈殿物をろ過して、ジエチルエーテル ( 30 mL ) で洗浄し、真空により乾燥すると、黄色固体 66 ( 42 mg、収率 : 51% ) が得られた。

10

( 実施例 9 )

CO は、マクロファージ細胞株に対する抗炎症作用を示す

【 0314 】

20

最近の研究により、担体ガス ( 空気 ) 中の 100 ~ 250 ppm の濃度範囲において、外因性 CO は、リポ多糖 ( LPS ) 誘導性の炎症誘発性サイトカインである TNF -  $\alpha$ 、インターロイキン 1b の発現、およびマクロファージに由来する抗炎症性サイトカイン IL - 10 のマクロファージ発現を、差次的に選択的に抑制することが報告された。

【 0315 】

TNF - は、マクロファージおよび樹状細胞から主として分泌される、主な炎症誘発性サイトカインである。その産生は、LPS による刺激によって、*in vitro* で誘導される。TNF - の蓄積は、マクロファージ細胞株、RAW 264.7 の培養物の上澄み液中の ELISA によって評価した ( 図 5 )。細胞を1時間、刺激し、次に、24時間、TPCPD - M ( 61 ) および BCN - M ( 57 ) によって共処置した。図 4 において示されている通り、10 ng / mL の LPS 刺激により、培養物の上澄み液中の TNF - の分泌の 2 倍の増加が誘導された。TNF - の LPS 誘導性蓄積の 50% 減少は、それぞれ、1 mM + 1 mM の濃度の TPCPD - M および BCN - M で共処置した後に観察された。

30

【 0316 】

対照として、TPCPD - M および BCN - M の影響を個別に試験した ( 図 5 )。これらの化合物またはこれらの対応する環化付加生成物は、TNF - の LPS 誘導性蓄積をなんら阻害しない。まとめると、これらのデータにより、TPCPD - M と BCN - M との間の反応から生じた CO は、マクロファージ細胞培養物中で、抗炎症作用を示したことが実証される。

40

( 実施例 10 )

2 つの構成成分の CO 放出系の細胞画像化研究

【 0317 】

CO 放出のモニタリングを容易にするため、縮合多環式ジエノン设计了。環化反応の後、CO は蛍光性分子と共に放出され、これを CO 放出のモニタリングに使用することができた。

【 0318 】

10% 加熱不活性化 FBS ( ウシ胎児血清 ) および 1% PSN ( ペニシリン - ストレプトマイシン ) を補給した、DMEM ( ダルベッコの改変イーグル培地 ) 中で HeLa 細胞を培養した。生存細胞の画像化に関しては、画像化実験の前日に、6 ウェルプレートに H

50

e L a細胞を播種した。様々な濃度（5  $\mu$ M、10  $\mu$ Mおよび20  $\mu$ M）の化合物2 bと共にBCN 100  $\mu$ Mを細胞培養物に加え、37 で4時間、インキュベートした。BCNなしに、化合物2 bだけで処置した細胞を、対照として試験した。4時間後、化合物を含有する細胞培養培地を、新しいDMEMで置きかえた。固定化細胞の画像化に関しては、画像化実験の前日に、6ウェルプレート中の正方形の顕微鏡用ガラス製カバースリップ上に細胞を播種した。次に、化合物2 bのみ（5  $\mu$ M、10  $\mu$ Mおよび20  $\mu$ M）で、または化合物2 bを100  $\mu$ MのBCNと一緒にして、37 で4時間、細胞を処置した。その後、細胞をPBSで洗浄し、4%パラホルムアルデヒド中、室温で30分間、固定化した。次に、固定化した細胞を、0.3 Mグリシンに室温で20分間、浸漬し、ホルムアルデヒドからの自己蛍光をクエンチした。その後、細胞試料を含有するカバースリップを水で洗浄し、ハードセット封入剤（hard-set mounting media）により、スライドガラスにマウントした。蛍光画像は、Zeiss 蛍光顕微鏡を使用し、DAPIチャンネル（励起：358 nm、発光：461 nm）下で撮影した。

10

#### 【0319】

結果は図6および7に示されている。化合物2 bだけで処置した細胞は蛍光を示さない。BCNと化合物2 bの両方で処置した細胞は、濃度依存的に蛍光を示す。

（実施例11）

1つの構成成分のCO放出系の細胞画像化研究

#### 【0320】

10%加熱不活性化FBS（ウシ胎児血清）および1%PSN（ペニシリン・ストレプトマイシン）を補給した、DMEM（ダルベッコの改変イーグル培地）中でHeLa細胞またはRAW264.7細胞を培養した。生存細胞の画像化に関しては、画像化実験の前日に、6ウェルプレートに細胞を播種した。様々な濃度の化合物10 bを細胞培養物に加え、37 で3時間、インキュベートした。3時間後、化合物を含有する細胞培養培地を、新しいDMEMで置きかえた。固定化細胞の画像化に関しては、画像化実験の前日に、6ウェルプレート中の正方形の顕微鏡用ガラス製カバースリップ上に細胞を播種した。次に、細胞を様々な濃度の化合物10 bにより37 で3時間、処置した。その後、細胞をPBSで洗浄し、4%パラホルムアルデヒド中、室温で30分間、固定化した。次に、固定化した細胞を、0.3 Mグリシンに室温で20分間、浸漬し、ホルムアルデヒドからの自己蛍光をクエンチした。その後、細胞試料を含有するカバースリップを水で洗浄し、ハードセット封入剤により、スライドガラス上にマウントした。蛍光画像は、Zeiss 蛍光顕微鏡を使用し、DAPIチャンネル（励起：358 nm、発光：461 nm）下で撮影した。

20

30

#### 【0321】

結果は図8～10に示されている。処置した細胞の蛍光強度は、化合物10 bの濃度の上昇につれて増大する。COが主として細胞質中で放出されたことが、画像中に見ることができる。

（実施例12）

化合物10 bの細胞毒性

#### 【0322】

化合物10 bおよびCO放出後の化合物10 bの生成物（44 b）の毒性を、抗炎症試験に使用したマウスマクロファージ細胞株である、RAW264.7細胞について試験した。様々な濃度の10 bおよび44 b生成物を細胞培養培地（10%加熱不活性化ウシ胎児血清および1%ペニシリン・ストレプトマイシンを補給したダルベッコの改変イーグル培地）に加えた。様々な濃度の10 bまたは44 b生成物を含む試料はすべて、細胞培養培地中に1%DMSOを含有した。実験の前日に、96ウェルプレートにRAW264.7細胞を播種した。次に、細胞を5%CO<sub>2</sub>で、37 で24時間、本化合物とインキュベートした。細胞生存率は、MTTアッセイによって試験した。基本的に、24時間のインキュベーション後、0.5 mg/mLのMTT（臭化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）を細胞培養物に加え、4時間、イ

40

50

ンキュベートした。その後、上澄み液を除去し、細胞を含有するウェルにDMSO 100  $\mu$ Lを加えた。3分間、穏やかに振盪した後、570 nmにおける吸光度をプレートリーダーにより読み取った。結果は図11および12に示されている。

(実施例13)

単分子COプロドラッグは、マクロファージ細胞株に対する抗炎症作用を示す

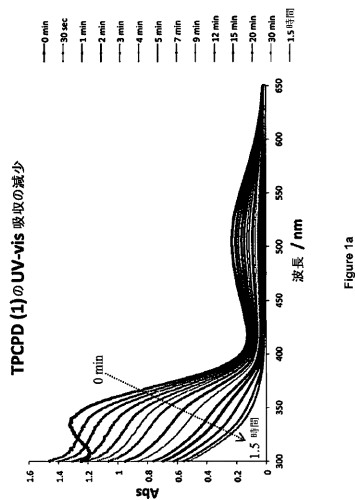
【0323】

実験の前日に、48ウェルプレートにRAW264.7細胞を播種した。LPSを使用して、RAW264.7細胞において炎症応答を開始させ、サイトカインの発現を引き起こした。RAW264.7細胞は、様々な濃度の10bまたは44b生成物により5時間、前処置した。その後、LPS 1  $\mu$ g/mLを細胞培養培地に加えた。TNF-試験に  
10  
関すると、1時間のLPS処置後に、細胞培養物の上澄み液を採集した。IL-6試験に  
関すると、4時間のLPS処置後に、細胞培養物の上澄み液を採集した。LPS処置しない細胞培養物を対照として使用した。細胞培養物の上澄み液中のサイトカインの濃度は、市販のELISAキット(ELISA Ready-SET-Go! (登録商標) - eBioscience)による測定であり、得られた結果は図13および14に示されている。LPS処置したRAW264.7細胞では、TNF- およびIL-6の発現は、化合物10bの濃度に依存的に低下する。

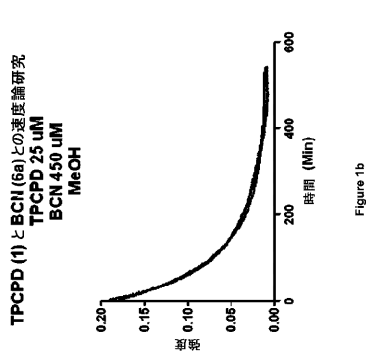
【0324】

特に定義されない限り、本明細書において使用されている技術的および科学的用語はすべて、開示されている発明が属する分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ  
20  
意味を有する。本明細書において引用されている刊行物、およびそれらの刊行物が引用されている資料は、参照により具体的に組み込まれている。当業者は、慣用的な実験だけを使用して、本明細書に記載されている発明の具体的な実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または確認することができるであろう。このような均等物は、特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

【図1a】



【図1b】



【 図 2 】

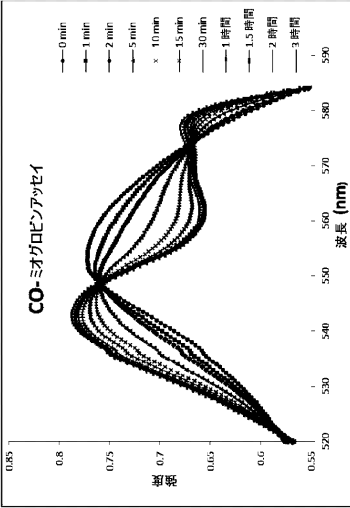


Figure 2

【 図 3 a 】

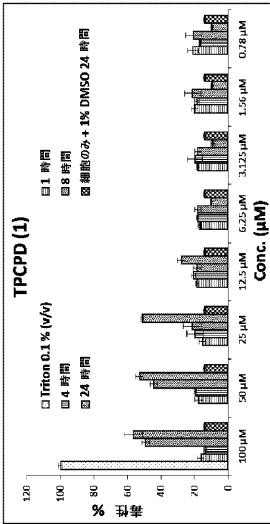


Figure 3a

【 図 3 b 】

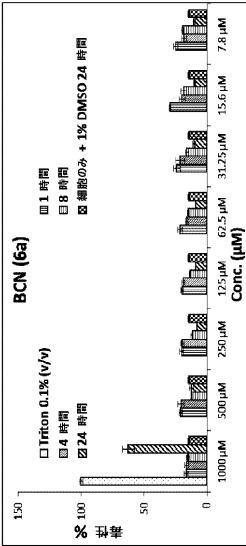


Figure 3b

【 図 3 c 】

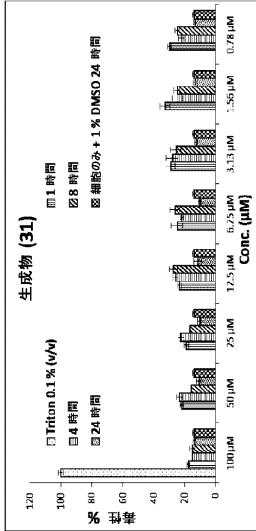


Figure 3c

【 図 4 】

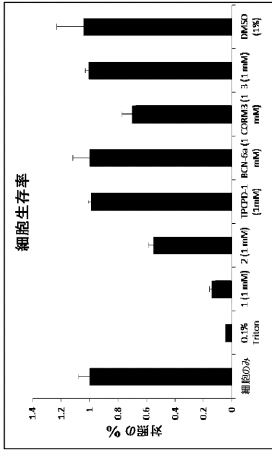


Figure 4

【 図 5 】

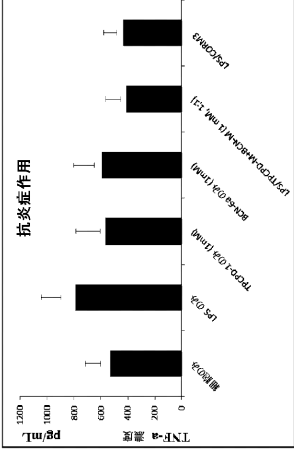


Figure 5

【 図 6 】

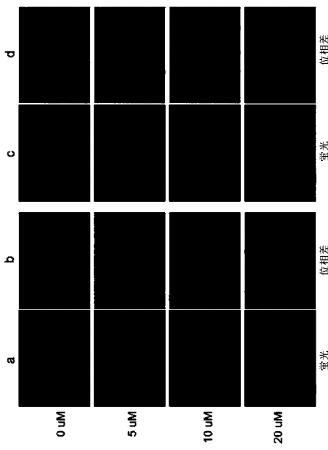


Figure 6

【 図 7 】

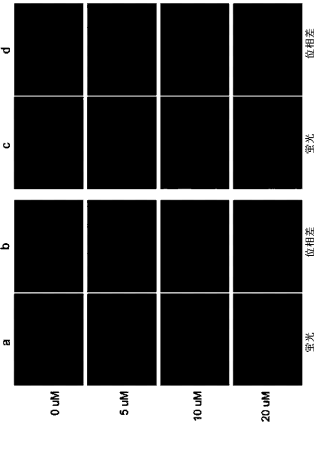


Figure 7

【 図 8 】

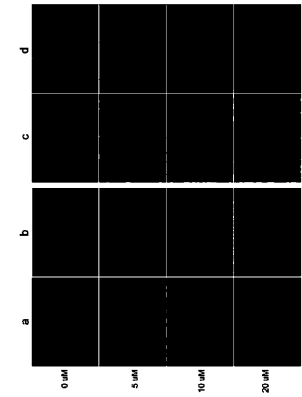


Figure 8

【 図 9 】

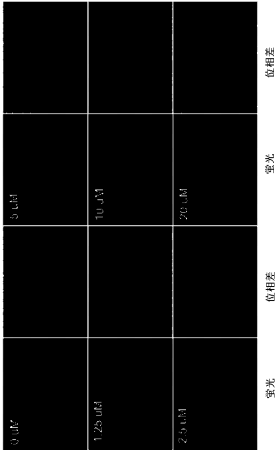


Figure 9

【 図 10 】

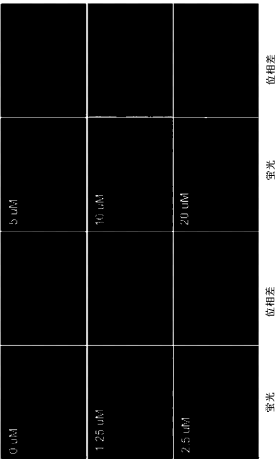


Figure 10

【 図 11 】

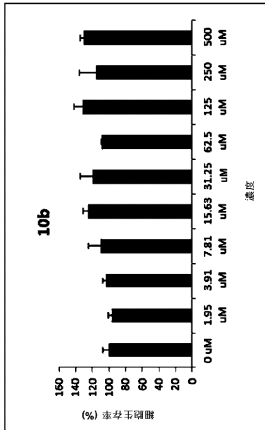


Figure 11

【 図 1 2 】

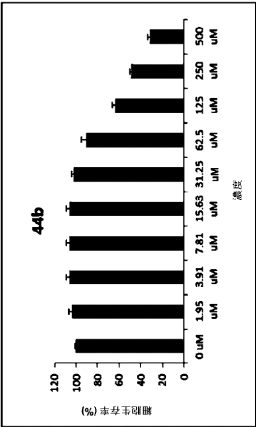


Figure 12

【 図 1 3 】

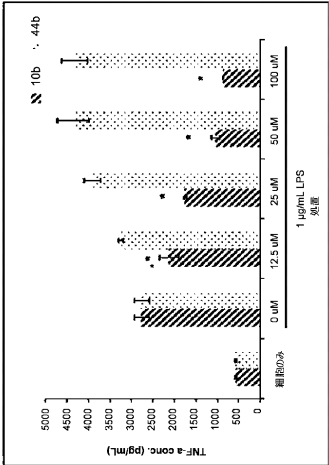


Figure 13

【 図 1 4 】

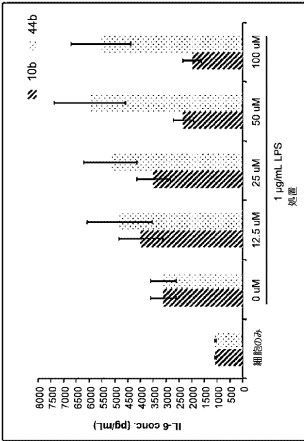


Figure 14

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/045	(2006.01)	A 6 1 K	31/045	
A 6 1 K	47/64	(2017.01)	A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	47/61	(2017.01)	A 6 1 K	47/61	
A 6 1 K	47/66	(2017.01)	A 6 1 K	47/66	
A 6 1 K	47/54	(2017.01)	A 6 1 K	47/54	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
C 0 1 B	32/40	(2017.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
C 0 7 C	49/747	(2006.01)	C 0 1 B	32/40	
C 0 7 C	49/657	(2006.01)	C 0 7 C	49/747	C
C 0 7 C	49/665	(2006.01)	C 0 7 C	49/657	
C 0 7 C	13/26	(2006.01)	C 0 7 C	49/665	
C 0 7 C	69/74	(2006.01)	C 0 7 C	13/26	
C 0 7 C	33/05	(2006.01)	C 0 7 C	69/74	Z
C 0 7 C	69/757	(2006.01)	C 0 7 C	33/05	C
C 0 7 C	235/82	(2006.01)	C 0 7 C	69/757	Z
			C 0 7 C	235/82	

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ワン, ビンヘ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 6 2, マリエッタ, ロゼッタ ウェイ 1 2 2 2

(72)発明者 ワン, ダンツ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 4 1, アトランタ, フラワーズ ロード 3 0 9 7

(72)発明者 ジ, シンユ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 2 9, アトランタ, ドルイド バレー ドライブ エヌ  
イー 1 4 4 3, アpartment シー

(72)発明者 ドラガノフ, アレクサンダー

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 2 4, アトランタ, ガーソン ドライブ エヌイー 6  
0 0, アpartment 8 2 0 8

(72)発明者 ダイ, チャオフエン

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 4 1, アトランタ, フラワーズ ロード 3 0 9 3

(72)発明者 ダメラ, クリシュナ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 8 0, スマーナ, ノースブレイス ウェイ 2 5 1 9

(72)発明者 マーリン, ディディエ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 3 3, ディケーター, オリオン ドライブ 2 8 2 7

(72)発明者 ベノアス, エミリー

アメリカ合衆国 ジョージア 30312, アトランタ, ベランダ サークル エスイー 1  
01, アpartment 9301  
(72)発明者 ゼン, ユチン  
アメリカ合衆国 ジョージア 30324, アトランタ, オーク パーク サークル 501  
6

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 米国特許第05670664 (US, A)  
Ukrainskii Khimicheskii, 1981年, Vol.47, No.6, pp.646-649, [abstract]STN, CAPLUS, AN.  
1981:568840, DN.95:168840  
Journal of Organic Chemistry, 1999年, Vol.64, pp.680-681

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 33/00 - 33/44  
A61K 31/00 - 31/80  
A61K 47/00 - 47/69 A61K 33/00  
A61K 31/045  
A61K 47/54  
A61P 1/04  
A61P 9/10  
A61P 17/02  
A61P 17/06  
A61P 19/02  
A61P 27/02  
A61P 27/16  
A61P 29/00  
A61P 31/04  
A61P 43/00  
C01B 32/40  
C07C 13/26  
C07C 33/05  
C07C 49/657  
C07C 49/665  
C07C 49/747  
C07C 69/74  
C07C 69/757  
C07C 235/82  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)  
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)