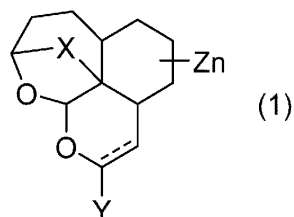


請求の範囲

[請求項1] 造血幹細胞を含む細胞集団を、式(1)で表される化合物、又はその塩を1以上含む培地中で培養することを含む、造血幹細胞の培養方法。

[化1]



[式中、

[化2]



は単結合又は二重結合であり、

XはO—O又はOであり、

Yは、水素原子、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、OR¹、SR¹、SOR¹、SO₂R¹、COR¹、OCOR¹、R²、COOR¹、NR³R⁴、NR⁵COR¹、NR⁵SO₂R¹、NR⁵CONR³R⁴又はハロゲンであり、

Zは、縮合環の任意の位置の炭素に結合しており、各々独立してC₁–₆アルキルであり、

nは、0～10の整数であり、

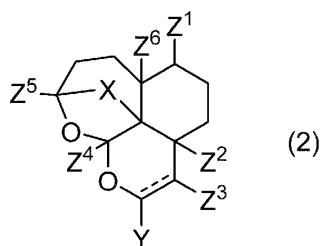
R¹は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい脂肪族複素環基であり、

R²は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい脂肪族複素環基であり

、
 R^3 、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、ここにおいて R^3 と R^4 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、更に1又は2の環を構成する酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含んでよい4～10員の含窒素脂肪族複素環を形成してよく、当該含窒素脂肪族複素環は置換されていてもよい
]

[請求項2] 式(1)の化合物が、式(2)で表される化合物である、請求項1に記載の培養方法。

[化3]



[式中、

[化4]

==

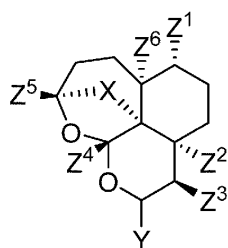
は単結合又は二重結合であり、

X 及び Y は式(1)における定義と同じであり、

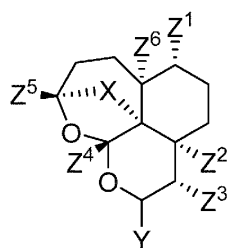
Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、及び Z^6 は、独立して水素原子又は C_{1-6} アルキルである]

[請求項3] 式(2)の化合物が、式(3-1)、(3-2)又は(3-3)で表される化合物である、請求項2に記載の培養方法。

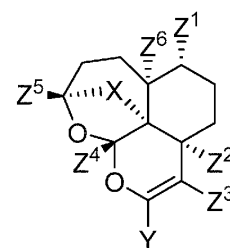
[化5]



(3-1)



(3-2)



(3-3)

[式中、

X及びYは式(1)における定義と同じであり、

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、及びZ⁶は、独立して水素原子又はC₁~₆アルキルである]

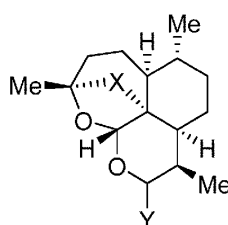
[請求項4]

式(3-1)、(3-2)又は(3-3)において、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、及びZ⁶が、独立して水素原子又はメチルである、請求項3に記載の培養方法。

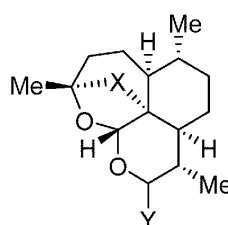
[請求項5]

式(1)の化合物が、式(4-1)、(4-2)又は(4-3)で表される化合物である、請求項1に記載の培養方法。

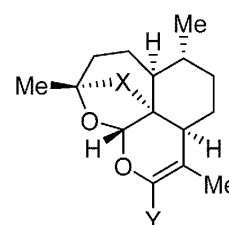
[化6]



(4-1)



(4-2)



(4-3)

[式中、

X及びYは、式(1)における定義と同じである]

[請求項6]

Yは水素原子、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、OR¹、SR¹、SO₂R¹、COR¹、OCOR¹、R²、NR³R⁴、NR⁵COR¹、NR⁵SO₂R¹、又はフッ素原子である、請求項1~

5のいずれか一項に記載の培養方法。

[請求項7]

[化7]

==

が二重結合の場合、Yは水素原子又はヒドロキシであり、

[化8]

==

が単結合である場合、

Yは、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、OR¹、SR¹、SO₂R¹、OCOR¹、R²、NR³R⁴、NR⁵COR¹、又はフッ素原子であり、

R¹が、群1から選択される1～7の置換基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル、群1から選択される1～3の基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、群1から選択される1～5の基で置換されていてもよいフェニル、群1から選択される1～3の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個の環内のヘテロ原子を含む4～10員の脂肪族複素環基、又は群1から選択される1～4の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～3個の環内のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールであり、

R²が、群2から選択される1～7の置換基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル、群2から選択される1～7の置換基で置換されていてもよいC₁₋₈アルケニル、群1から選択される1～3の基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、群1から選択される1～5の基で置換されていてもよいフェニル、群1から選択される1～3の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個の環内のヘテロ原子を含む4～10員の脂肪族複素環基、又は群1から選択される1～4の基で置換されていてもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～3個の環内のヘテロ原

子を含む5～10員のヘテロアリールであり、

R^3 及び R^4 は独立して、水素原子、群1から選択される1～7の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は群1から選択される1～5の基で置換されていてもよいフェニルであり、ここにおいて R^3 と R^4 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、更に1又は2の環を構成する酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含んでよい3～8員の含窒素脂肪族複素環を形成してよく、当該含窒素脂肪族複素環は以下の群1の置換基から選択される1～3の置換基で置換されていてもよく、

R^5 が、水素原子又は C_{1-3} アルキルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の培養方法。

<群1>

カルボキシ、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルカルボニル、 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、メルカプト、 C_{1-8} アルキルスルファニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、1若しくは2の C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、1若しくは2の C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいアミノ、 C_{1-8} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ、群3から選択される1～5の基で置換されていてもよいフェニル、群3から選択される1～4の基で置換されていてもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～3個の環内のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロアリール、群3から選択される1～3の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、群3から選択される1～3の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個の環内のヘテロ原子を含む4～10員の脂肪族複素環基、ハロゲン

<群2>

カルボキシ、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルカル

ボニル、 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、メルカプト、 C_{1-8} アルキルスルファニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、1若しくは2の C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アミノ、群3から選択される1～5の基で置換されていてもよいフェニル、群3から選択される1～4の基で置換されていてもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～3個の環内のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロアリール、群3から選択される1～3の基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、群3から選択される1～3の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個の環内のヘテロ原子を含む4～8員の脂肪族複素環基、ハロゲン

<群3>

カルボキシ、ヒドロキシ、 C_{1-8} のアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルカルボニル、 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、メルカプト、 C_{1-8} アルキルスルファニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、1若しくは2の C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいアミノ、1若しくは2の C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、 C_{1-8} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ、ハロゲン

[請求項8]

[化9]

==

が単結合であり、

Yは、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、 OR^1 、 SR^1 、 SO_2R^1 、 $OCOR^1$ 、 R^2 、 NR^3R^4 、 NR^5COR^1 、 $NR^5SO_2R^1$ 、又はフッ素原子であり、

R^1 は、群1'から選択される1～3の基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、群1'から選択される1～3の基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、群1'から選択される1～3の基で置換

されていてもよいフェニル、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 4～6 員の脂肪族複素環基、又は群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 5～6 員のヘテロアリールであり、

R^2 は、群 2' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよいフェニル、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 4～6 員の脂肪族複素環基、又は群 3' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 5～6 員のヘテロアリールであり、

R^3 は、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり

R^4 は、水素原子、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよいフェニル、群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 4～6 員の脂肪族複素環基、又は群 1' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよく酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 5～6 員のヘテロアリールであり、

ここにおいて R^3 と R^4 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、更に 1 又は 2 の環を構成する酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含んでよい 3～8 員の含窒素脂肪族複素環を形成してよく、当該含窒素脂肪族

複素環は以下の群 1' の置換基から選択される 1～3 の基で置換されていてもよく、

R⁵が、水素原子である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の培養方法。

<群 1' >

フッ素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ、群 3' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよいフェニル、群 3' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよいC₃₋₆のシクロアルキル、群 3' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 4～6 員の脂肪族複素環基

<群 2' >

フッ素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル、1 若しくは 2 のC₁₋₈アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、群 3' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよいフェニル、群 3' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、群 3' から選択される 1～3 の基で置換されていてもよい酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1～3 個の環内のヘテロ原子を含む 4～6 員の脂肪族複素環基

<群 3' >

フッ素原子、ヒドロキシ、C₁₋₄のアルキル

[請求項9] XがO—Oである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の培養方法。

[請求項10] 式 (1) の化合物が、以下の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項 1 に記載の培養方法。

アルテメテル (Artemether)、

アルテミシニン (Artemisinin)、

アルテニモール (Artenimol)、

アルテモチル (Artemotil)、

アルテスネイト (Artesunate)、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10R, 12S, 12aR)
-10-フルオロ-3, 6, 9-トリメチルデカヒドロ-12H-3,
12-エポキシピラノ [4, 3-j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)
-3, 6, 9-トリメチル-10-フェニルデカヒドロ-12H-3,
12-エポキシピラノ [4, 3-j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12S, 12aR)
-3, 6, 9-トリメチル-10-(メチルスルファニル) デカヒド
ロ-12H-3, 12-エポキシピラノ [4, 3-j] [1, 2] ベ
ンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10R, 12S, 12aR)
-3, 6, 9-トリメチル-10-(メチルスルファニル) デカヒド
ロ-12H-3, 12-エポキシピラノ [4, 3-j] [1, 2] ベ
ンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12S, 12aR)
-10-(メタンスルホニル)-3, 6, 9-トリメチルデカヒドロ
-12H-3, 12-エポキシピラノ [4, 3-j] [1, 2] ベン
ゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10R, 12R, 12aR)
-3, 6, 9, 10-テトラメチルデカヒドロ-12H-3, 12-
エポキシピラノ [4, 3-j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10R, 12R, 12aR)

－10－（フラン－2－イル）－3，6，9－トリメチルデカヒドロ
－12H－3，12－エポキシピラノ〔4，3－j〕〔1，2〕ベン
ゾジオキセピン、

（3R，5aS，6R，8aS，9R，10R，12R，12aR）
－3，6，9－トリメチルデカヒドロ－12H－3，12－エポキシ
ピラノ〔4，3－j〕〔1，2〕ベンゾジオキセピン－10－カルボ
ン酸、

4－フェニル－1－〔（3R，5aS，6R，8aS，9R，10R
，12R，12aR）－3，6，9－トリメチルデカヒドロ－12H
－3，12－エポキシピラノ〔4，3－j〕〔1，2〕ベンゾジオキ
セピン－10－イル〕－1H－1，2，3－トリアゾール、

N－〔（3R，5aS，6R，8aS，9R，10R，12R，12
aR）－3，6，9－トリメチルデカヒドロ－12H－3，12－エ
ポキシピラノ〔4，3－j〕〔1，2〕ベンゾジオキセピン－10－
イル〕アセトアミド、

N－〔（3R，5aS，6R，8aS，9R，10R，12R，12
aR）－3，6，9－トリメチルデカヒドロ－12H－3，12－エ
ポキシピラノ〔4，3－j〕〔1，2〕ベンゾジオキセピン－10－
イル〕メタンスルホンアミド、

（3R，5aS，6R，8aS，9R，10R，12R，12aR）
－N，N，3，6，9－ペンタメチルデカヒドロ－12H－3，12
－エポキシピラノ〔4，3－j〕〔1，2〕ベンゾジオキセピン－1
0－アミン、

4－〔（3R，5aS，6R，8aS，9R，10R，12R，12
aR）－3，6，9－トリメチルデカヒドロ－12H－3，12－エ
ポキシピラノ〔4，3－j〕〔1，2〕ベンゾジオキセピン－10－
イル〕モルホリン、

（3R，5aS，6R，8aS，9R，10S，12R，12aR）

−3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシ
ピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン−10−イル
アセテート、

(3R, 5a S, 6R, 8a S, 9R, 10 S, 12 R, 12 a R)
−3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシ
ピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン−10−カルボ
キサミド、

(3R, 5a S, 6R, 8a S, 9R, 10 R, 12 R, 12 a R)
−3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシ
ピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン−10−カルボ
キサミド、

1− [(3R, 5a S, 6R, 8a S, 9R, 10 S, 12 R, 12
a R) −3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エ
ポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン−10−
イル] メタンアミン、

1− [(3R, 5a S, 6R, 8a S, 9R, 10 R, 12 R, 12
a R) −3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エ
ポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン−10−
イル] メタンアミン、

(3R, 5a S, 6R, 8a S, 9R, 10 S, 12 R, 12 a R)
−3, 6, 9−トリメチル−10− [(プロパン−2−イル) オキシ
] デカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1,
2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5a S, 6R, 8a S, 9R, 10 S, 12 R, 12 a R)
−10− (シクロヘキシルオキシ) −3, 6, 9−トリメチルデカヒ
ドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2]
ベンゾジオキセピン、

(3R, 5a S, 6R, 8a S, 9R, 10 S, 12 R, 12 a R)

−3, 6, 9−トリメチル−10−フェノキシデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)−3, 6, 9−トリメチル−10−(2, 2, 2−トリフルオロエトキシ)デカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)−10−(2−メトキシエトキシ)−3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)−10−(ベンジルオキシ)−3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10R, 12R, 12aR)−3, 6, 9−トリメチル−10−フェノキシデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン、

2−{[(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)−3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン−10−イル]オキシ}エチル アセテート、

2−{[(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10R, 12R, 12aR)−3, 6, 9−トリメチルデカヒドロ−12H−3, 12−エポキシピラノ [4, 3−j] [1, 2] ベンゾジオキセピン−10−イル]オキシ}エチル アセテート、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 12R, 12aR)−3, 6, 9−

トリメチル-3, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-12H-3, 12-エポキシピラノ[4, 3-j][1, 2]ベンゾジオキセピン、

(3R, 3aS, 6R, 6aS, 9S, 10aS, 10bR)-3, 6, 9-トリメチルオクタヒドロ-10aH-9, 10b-エポキシピラノ[4, 3, 2-jk][2]ベンゾキセピン-2(3H)-オン、

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10R, 12R, 12aR)-10-メトキシ-3, 6, 9-トリメチルデカヒドロ-12H-3, 12-エポキシピラノ[4, 3-j][1, 2]ベンゾジオキセピン

[請求項11] 式(1)の化合物が、アルテメテル(Artemether)、アルテミシニン(Artemisinin)、アルテニモール(Artanimol)、アルテモチル(Artemotil)、及び、アルテスネイト(Artesunate)からなる群から選択される、請求項1に記載の培養方法。

[請求項12] 前記造血幹細胞が、CD34陽性細胞である、請求項1～11のいずれか一項に記載の培養方法。

[請求項13] 前記造血幹細胞が、長期造血幹細胞である、請求項1～12のいずれか一項に記載の培養方法。

[請求項14] 前記造血幹細胞が、Hoxb5陽性のマウス造血幹細胞である、請求項1～12のいずれか一項に記載の培養方法。

[請求項15] 培養後の細胞集団における総細胞数に対する造血幹細胞の割合が、培養前の細胞集団における総細胞数に対する造血幹細胞の割合の10%以上である、請求項1～14のいずれか一項に記載の培養方法。

[請求項16] 培養後の細胞集団における造血幹細胞の数が、培養前の細胞集団における造血幹細胞の数の3倍以上である、請求項1～15のいずれか一項に記載の培養方法。

- [請求項17] 前記培地が、さらにUM171又はその誘導体を含む培地である、請求項1～16のいずれか一項に記載の培養方法。
- [請求項18] 造血幹細胞を含む細胞集団を準備する工程と、
造血幹細胞を含む細胞集団を培養する工程であって、請求項1～17のいずれか一項に記載の培養方法によって前記造血幹細胞を含む細胞集団を培養する工程と
を含む、造血幹細胞の製造方法。
- [請求項19] 請求項1～17のいずれか一項に記載の培養方法によって培養して得られた、造血幹細胞。
- [請求項20] 請求項18に記載の製造方法によって製造された造血幹細胞。
- [請求項21] 式(1)で表される化合物、又はその塩を少なくとも1つ含む、造血幹細胞培養用試薬。