

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 8 月 24 日 (24.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/088191 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 515/14 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京
オフィス内 Tokyo (JP). 守 芳樹 (MORI, Yoshiki)
[JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目
2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィ
ス内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/302992

(22) 国際出願日: 2006 年 2 月 21 日 (21.02.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

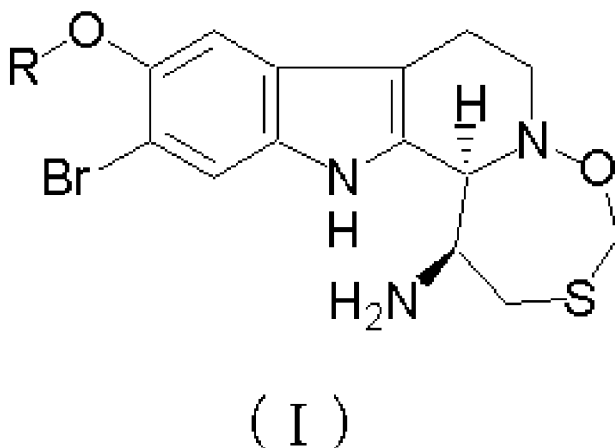
(30) 優先権データ:
特願2005-044854 2005 年 2 月 21 日 (21.02.2005) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱
ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市
中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安藤 亮一
(ANDO, Ryoichi) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日
本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式
会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 伊丹 清馬 (ITAMI,
Seima) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町
二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京
オフィス内 Tokyo (JP). 福山 透 (FUKUYAMA, Tohru)
[JP/JP]; 〒1350004 東京都江東区越中島一丁目 3 番
17 号 906 Tokyo (JP). 徳山 英利 (TOKUYAMA,
Hidetoshi) [JP/JP]; 〒1160001 東京都荒川区町屋八
丁目 5 番 11 号 202 Tokyo (JP). 大江 隆行 (OHE,
Takayuki) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒
1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三
菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: EUDISTOMIN DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ユージストミン誘導体

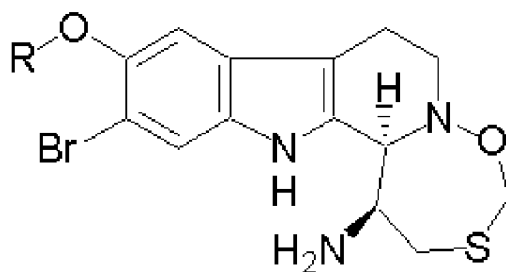
(57) Abstract: An eudistomin
derivative represented by the
general formula (I) or a salt
thereof or a hydrate or solvate
thereof which has anti-viral effect
against viruses including hepatitis
C virus: (I) wherein R represents
an alkyl group which may have
a substituent, an alkenyl group
which may have a substituent, an
alkynyl group which may have
a substituent, an aralkyl group
which may have a substituent or
an alkylsulfonyl group which may
have a substituent.



(57) 要約:

本発明は、C型肝炎ウイルスなどのウイルスに対して抗ウイルス活性を示す、一般式 (I) で表されるユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を提供する。

【化1】



(I)

(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、又は置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を表わす。)

明 細 書

ユージストミン誘導体

技術分野

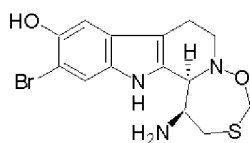
[0001] 本発明は、抗ウイルス剤として有用な新規なユージストミン誘導体に関する。

背景技術

[0002] 下記式(II)で示されるユージストミンCはカリブ海のホヤから単離された天然物であり、抗ウイルス活性や抗腫瘍活性を有することが知られている(非特許文献1参照)。

[0003] 今までユージストミンCの全合成は何例か報告されているが(非特許文献2、3参照)、その誘導体の合成に関する報告は少なく、特に水酸基部分のみを変換した誘導体は全く報告されていない。

[0004] [化1]



(II)

非特許文献1: Journal of American Chemical Society, 109, 3378 (1987)

非特許文献2: 有機合成化学会誌、48巻、891ページ、1990年

非特許文献3: Journal of Chemical Society, Perkin Trans 1, 3487 (2000)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、抗ウイルス剤として有用な新規なユージストミン誘導体を提供することを課題とする。

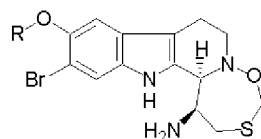
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、ユージストミンCの水酸基部分の構造変換について鋭意検討したところ、本発明に係るユージストミン誘導体が、強い抗ウイルス活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち、本発明の要旨は以下の通りである。

(1) 下記一般式(I)

[0008] [化2]



(I)

[0009] (式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアラールキル基、又は置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を表わす。)

で示されるユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

(2) 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～4のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～4のアルキニル基、置換基を有していてもよいベンジル基、又は置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキルスルホニル基である上記1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

(3) 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基である上記1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

(4) 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよいメチル又は置換基を有していてもよいエチルである上記1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

(5) 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよいプロピルである上記1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

(6) 抗ウイルス剤として用いることを特徴とする上記1記載の医薬組成物。

(7) 抗ウイルス剤が、抗C型肝炎ウイルス剤であることを特徴とする上記6記載の医薬組成物。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、極めて強い抗ウイルス活性を示すユージストミン誘導体を提供す

ることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0012] 上記一般式(I)のRにおけるアルキル基の具体的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられ、そのうち炭素数1～4のアルキルが好ましく、特にメチル、エチルとプロピルが好ましい。

[0013] 上記一般式(I)のRにおけるアルケニル基の具体的な例としては、ビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、そのうち炭素数2～4のアルケニルが好ましい。

[0014] 上記一般式(I)のRにおけるアルキニル基の具体的な例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニル等が挙げられ、そのうち炭素数2～4のアルキニルが好ましい。

[0015] 上記一般式(I)のRにおけるアラルキル基の具体的な例としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられ、特にベンジルが好ましい。

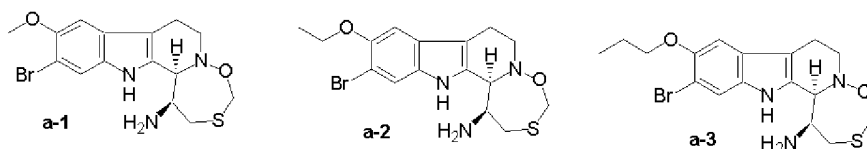
[0016] 上記一般式(I)のRにおけるアルキルスルホニル基の具体的な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられ、そのうち炭素数1～4のアルキルスルホニルが好ましく、特にメチルスルホニルとエチルスルホニルが好ましい。

[0017] 上記一般式(I)において、Rで表されるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、又はアルキルスルホニル基は、置換基で置換されていてもよい。ここで、置換基としては、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、シアノ、ニトロ、 C_2-C_4 アルキニル(エチニル、1-プロピニル等)、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ(メキシ、エトキシ、プロポキシ等)、メルカプト、 C_1-C_4 アルキルチオ(メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等)、アミノ、 C_1-C_4 アルキルアミノ(メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ等)、 C_3-C_7 シクロアルキルアミノ(シクロプロピルアミノ等)、ジ C_1-C_4 アルキルアミノ(ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、4-モルホリノ、4

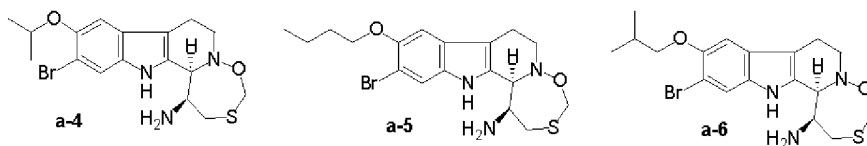
—メチルピペラジン—1—イル、 $C_2 - C_{16}$ アルカノイルアミノ(アセチルアミノ、プロピオンイルアミノ、ピバロイルアミノ、オクタノイルアミノ、ヘキサデカノイルアミノ等)、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルアミノ(シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ等)、アリールカルボニルアミノ(ベンゾイルアミノ等)、ヘテロアリールカルボニルアミノ(2—ピリジンカルボニルアミノ、3—ピリジンカルボニルアミノ、4—ピリジンカルボニルアミノ、2—ピラジンカルボニルアミノ、4—チアゾールカルボニルアミノ、2—チオフェンカルボニルアミノ、3—チオフェンカルボニルアミノ、5—メチル—4—イソオキサゾールカルボニルアミノ等)、ホルミルアミノ、カルボキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、カルバモイル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルバモイル(メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル等)、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルバモイル(シクロプロピルカルバモイル等)、ジ $C_1 - C_4$ アルキルカルバモイル(ジメチルカルバモイル等)、4—モルホリン—1—カルボニル、4—メチルピペラジン—1—カルボニル等が挙げられる。

[0018] 上記一般式(I)で表わされるユージストミン誘導体の具体的な化合物の例としては、次のような化合物が挙げられる。

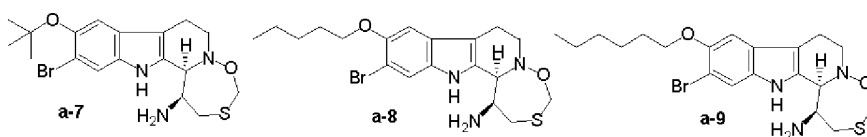
[0019] [化3]



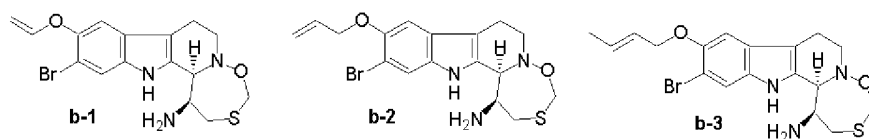
[0020] [化4]



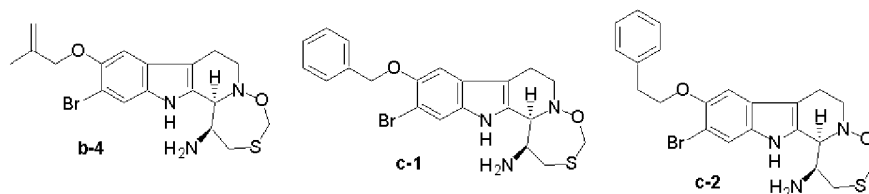
[0021] [化5]



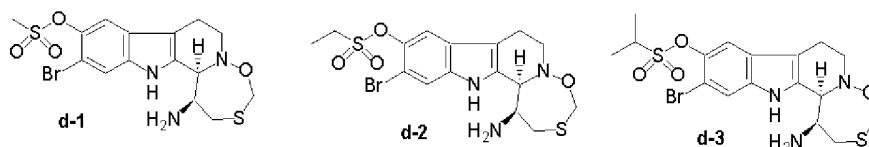
[0022] [化6]



[0023] [化7]



[0024] [化8]



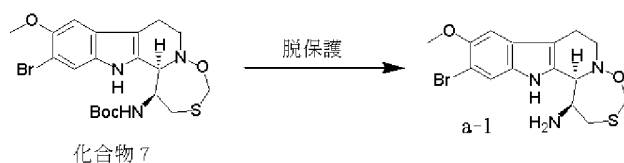
[0025] 上記一般式(I)で表わされるユージストミン誘導体の塩としては、例えば、塩酸塩等が挙げられる。また、上記ユージストミン誘導体又はその塩が水和物又は溶媒和物として存在するときには、それらも本発明の範囲に包含される。

[0026] 次に上記一般式(I)で表わされるユージストミン誘導体の製造方法について説明する。上記一般式(I)で表されるユージストミン誘導体は、特開2002-363180号公報に記載されている化合物7を出発原料として、次のような方法で製造することができる。

製造法1

特開2002-363180号公報に記載されている化合物7の第三級ブトキシカルボニル基(Boc基)を、塩化トリメチルシラン/ヨウ化ナトリウム、塩酸/酢酸エチル等を用いて公知の方法ではずすと、化合物a-1(一般式(I)においてRがメチル基である化合物)が得られる。

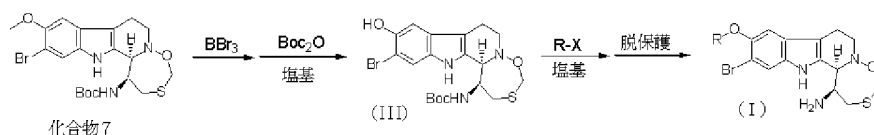
[0027] [化9]



[0028] 製造法2

特開2002-363180号公報に記載されている化合物7に三臭化ホウ素(BBr_3)等の強い酸を作用させると、メキシ基がヒドロキシル基に変換されるとともに、Boc基もはずれるが、引き続いて炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下、ピロカルボン酸ジ第三級ブチルエステル(Boc_2O)を反応させると、アミノ基のみにBoc基が導入されて、化合物(III)が得られる。次にヒドロキシル基に対して塩基を共存させてのハロゲン化アルキル等によるアルキル化、またはアルカノール等を用いて光延反応等を行った後、製造法1と同様の方法でBoc基を除去すると、一般式(I)においてRがアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、またはアラルキル基である化合物が得られる。また、化合物(III)に塩基の存在下、アルキルスルホニルハライドを反応させてからBoc基を除去すると、一般式(I)においてRがアルキルスルホニル基である化合物が得られる。

[0029] [化10]



- [0030] 一般式(I)においてRがアルケニル基、アルキニル基又はアラルキル基である化合物についても、上記製造法1または製造法2にと同様の方法により得ることができる。
- [0031] 一般式(I)で表わされるユージストミン誘導体の塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物は、ユージストミン誘導体から公知の方法により製造すればよい。
- [0032] 上記一般式(I)で表されるユージストミン誘導体は強い抗ウイルス活性を有するので、抗ウイルス剤として用いることができる。対象となるウイルスとしては、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、パピローマウイルス等のDNAウイルス；C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、コロナウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、狂犬病ウイルス、ノロウイルス等のRNAウイルスが挙げられる。
- [0033] 本発明に係る医薬組成物は、上記一般式(I)で表されるユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物と慣用の製剤担体とを、適当な比率で混合した後、常法により処理することにより調製することができる。
- [0034] また、本発明に係る医薬組成物を含有する製剤は、投与方法に応じて、適宜、選択すればよく、経口的又は非経口的に投与することができる。例えば、経口投与の場合には錠剤、顆粒剤等が挙げられ、非経口投与の場合には注射剤等が挙げられる。

[0035] 本発明に係る医薬組成物の有効成分である上記一般式(I)で表されるユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物の投与量は、患者の年齢、健康状態、体重等の条件に応じて、適宜、定めればよい。通常は、経口投与の場合、成人に対し1日あたり0.01～1000mg、好ましくは0.1～500mgを、1回で又は複数回に分けて投与する。また、非経口投与の場合、成人に対し1日あたり0.001～100mg、好ましくは好ましくは0.01～50mgを、1回で若しくは複数回に分けて又は連続して投与する。

実施例

[0036] 以下、実施例及び試験例を用いて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0037] 実施例1 化合物a-1の製造

特開2002-363180号公報に記載されている化合物7(200 mg)及びヨウ化ナトリウム(248 mg)をアセトニトリル(3 ml)及び塩化メチレン(3 ml)に溶かし、室温で塩化トリメチルシラン(0.16 ml)を加えた。15分後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水にあげ、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 10%メタノール含有塩化メチレン)で精製すると、目的物(111 mg)が得られた。

[0038] ^1H NMR(CDCl_3) 8.62 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 4.89 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.03 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.68 (s, 1 H), 3.52–3.49 (m, 1 H), 3.26 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.09 (dt, J = 10.8, 4.4 Hz, 1 H), 2.88–2.82 (m, 1 H), 2.75–2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 2 H)

^{13}C NMR(CD_3OD) 151.4, 134.3, 131.8, 127.4, 116.7, 111.7, 108.0, 101.8, 72.0, 69.5, 57.2, 54.9, 51.4, 32.6, 21.5

実施例2 化合物c-1の製造

特開2002-363180号公報に記載されている化合物7(11.7 mg)の塩化メチレン(0.25 ml)溶液を -78°C に冷却し、 BBr_3 の塩化メチレン溶液(1.0 M溶液、72.5 ml)を滴下した。 -78°C で30分攪拌後、室温まで昇温し、さらに室温で2時間攪拌した。続い

て氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和し、さらに塩化メチレン、水、少量のメタノールを加え、室温に昇温し攪拌を続けた。30分後、Boc₂O (15.8 mg)を加え、さらに30分攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮を行い粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(40%酢酸エチル含有ヘキサン)により精製し、化合物(III) (8.5 mg)を得た。

[0039] ¹H NMR(CDCl₃) 8.48 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.72 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.62–4.59 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.60–3.56 (m, 1 H), 3.31 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.16–3.09 (m, 1 H), 2.94–2.88 (m, 1 H), 2.83–2.70 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H)

化合物(III) (7.2 mg)のアセトン(0.3 ml)溶液に臭化ベンジル(3.6 ml)と炭酸カリウム(10.6 mg)を加え、30分間加熱還流した。反応終了後、飽和アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮を行い粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(30%酢酸エチル含有ヘキサン)により精製し、ベンジル体(8.5 mg)を得た。

[0040] ¹H NMR(CDCl₃) 8.52 (s, 1 H), 7.54–7.50 (m, 3 H), 7.41–7.37 (m, 2 H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.70 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.94 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.63–4.60 (m, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.61–3.57 (m, 1 H), 3.31 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 3.16–3.10 (m, 1 H), 2.95–2.90 (m, 1 H), 2.83–2.72 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H)

次に実施例1と同様の方法で上記のベンジル体のBoc基をはずし、目的物を得た。

[0041] ¹H NMR(CDCl₃) 8.07 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.41–7.26 (m, 4 H), 7.00 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.92 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.56–3.53 (m, 2 H), 3.30 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.11 (dt, J = 10.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.91–2.70 (m, 3 H)

実施例2と同様の方法により、実施例3～実施例9の化合物を合成した。以下にその物性値を記す。

[0042] 実施例3 化合物a-2の物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.93 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.28 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.13–3.08 (m, 1 H), 2.88–2.71 (m, 3 H), 1.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。

[0043] 実施例4 化合物a-3の物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.06 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 1 H), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.14–3.08 (m, 1 H), 2.90–2.84 (m, 1 H), 2.75–2.71 (m, 2 H), 1.93–1.85 (m, 2 H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H)。

[0044] 実施例5 化合物a-4の物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.88 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 4.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.53–4.44 (m, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.55 (s, 1 H), 3.47 (s, 1 H), 3.30 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.15–3.09 (m, 1 H), 2.92–2.72 (m, 3 H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H)。

[0045] 実施例6 化合物a-5の物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.85 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 3.57–3.55 (m, 1 H), 3.48 (s, 1 H), 3.30 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 3.16–3.09 (m, 1 H), 2.93–2.84 (m, 2 H), 2.75–2.73 (m, 1 H), 1.88–1.81 (m, 2 H), 1.61–1.52 (m, 2 H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。

[0046] 実施例7 化合物a-6の物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.86 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 3.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.59–3.55 (m, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 3.31 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 3.16–3.09 (m, 1 H), 2.94–2.83 (m, 2 H), 2.76–2.72 (m, 1 H), 2.23–2.14 (m, 1 H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H)。

[0047] 実施例8 化合物b-2の物性値

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.12 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.12 (ddt, $J = 17.6, 12.0, 5.2$ Hz, 1 H), 5.52 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 5.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 4.06 (s, 1 H),

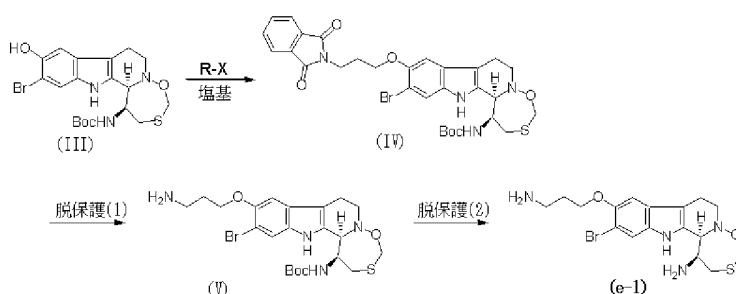
3.55 (s, 2 H), 3.31 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.12 (dt, J = 10.8, 4.4 Hz, 1 H), 2.93–2.72 (m, 3 H)。

[0048] 実施例9 化合物d-1の物性値

^1H NMR (CDCl_3) 8.24 (s, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 4.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 3.59–3.53 (m, 2 H), 3.31 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.13–3.07 (m, 1 H), 2.96–2.74 (m, 3 H)。

[0049] 実施例10 化合物e-1の製造

[0050] [化11]



[0051] 化合物(III) (4.5 mg)のアセトン(0.4 ml)溶液に臭化フタルイミドプロピル(6.7 mg)、炭酸カリウム(7.0 mg)、ヨウ化カリウム(3.5 mg)を加え、7時間加熱還流した。減圧濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー(50%酢酸エチル含有ヘキサン)により精製し、化合物(IV)(11.0 mg)を得た。

[0052] ^1H NMR (CDCl_3) 8.51 (s, 1 H), 7.85–7.69 (m, 4 H), 7.43 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.69 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.62–4.59 (m, 1 H), 4.14–4.08 (m, 3 H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.61–3.57 (m, 1 H), 3.30 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.17–3.08 (m, 1 H), 2.96–2.73 (m, 3 H), 2.30–2.18 (m, 2 H), 2.05 (s, 9 H), 1.19 (s, 9 H)

上記で得られた化合物(IV)をアセトニトリル(0.28 ml)に溶解しヒドラジン1水和物(0.5 ml)を加え室温下6時間攪拌した。減圧濃縮後、薄層クロマトグラフィー(NHシリカ(富士シリシア社製)、5%メタノール含有塩化メチレン)により精製し、化合物(V)(4.7 mg)を得た。

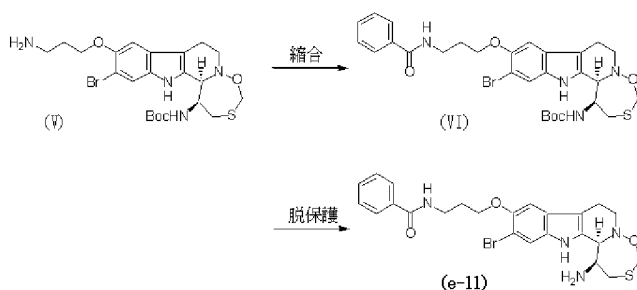
[0053] ^1H NMR (CDCl_3) 8.58 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.70 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.61–4.60 (m, 1H), 4.14–4.

10 (m, 3 H), 3.61–3.57 (m, 1 H), 3.30 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.16–3.09 (m, 1H), 3.00 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.93–2.72 (m, 3 H), 2.04–1.96 (m, 2H), 1.19 (s, 9H)

化合物(V) (20.0 mg) 及びヨウ化ナトリウム (2.5 mg) をアセトニトリル (0.28 ml) に溶かし、室温で塩化トリメチルシラン (17.5 ml) を加えた。30分後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、濃縮した。NHシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 10%メタノール含有塩化メチレン) で精製すると、化合物e-1 (16.4 mg) が得られた。

[0054] 実施例20 化合物e-11の製造

[0055] [化12]



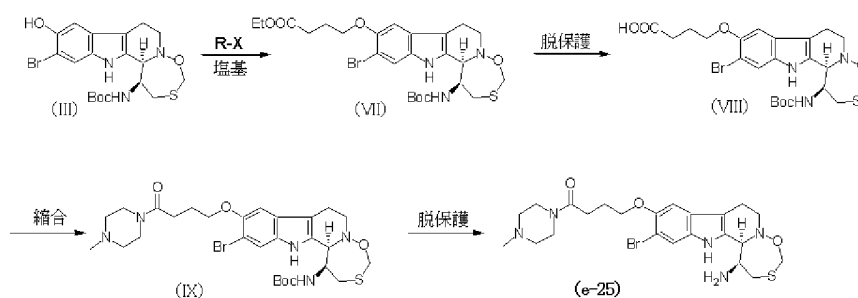
[0056] 化合物(V) (10.0 mg) 及びトリエチルアミン (5.4 ml) を塩化メチレン (0.2 ml) に溶かし、 -78°C にて塩化ベンゾイル (2.5 ml) を加えた。室温まで昇温したのち反応液をそのまま薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 5%メタノール含有塩化メチレン) で精製すると、化合物(VI) (10.8 mg) が得られた。

[0057] ^1H NMR (CDCl_3) 8.61 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.37–7.47 (m, 4 H), 7.03 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 5.70 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.77 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1 H), 3.62–3.59 (m, 1 H), 3.31 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.13 (dt, $J = 9.87, 3.0$ Hz, 1 H), 2.97–2.73 (m, 3 H), 2.24–2.12 (m, 2H), 1.19 (s, 9H)

化合物(VI) (10.8 mg) を塩化メチレン (1 ml) に溶かし、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え3時間攪拌した。反応系にトルエン (10 ml) を加えた後濃縮し、残渣を薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 2.5%メタノール含有塩化メチレン) で精製すると、化合物e-11 (7.7 mg) が得られた。

[0058] 実施例34 化合物e-25の製造

[0059] [化13]



[0060] 化合物(IV)の合成と同様の手法で化合物(III)から化合物(VII)を合成した。

[0061] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.53 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.68 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.63–4.58 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.11–4.05 (m, 3H), 3.61–3.56 (m, 1 H), 3.30 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.13 (dt, $J = 10.3, 4.1$ Hz, 1 H), 2.92–2.71 (m, 3 H), 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.21–2.12 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.19 (s, 9H)

化合物(VII)(20.9 mg)をメタノール(0.2 ml)とテトラヒドロフラン(0.1 ml)の混合溶媒に溶かし、室温下0.8M水酸化リチウム水溶液(0.1 ml)を加え3時間攪拌した。反応系に0.1M 塩酸水溶液(1.2 ml)を加え中和し、飽和食塩水を加えた後クロロホルムで3回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することで化合物(VIII)(20.1 mg)を得た。

[0062] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.70 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.70 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.62–4.59 (m, 1H), 4.11–4.05 (m, 3H), 3.59–3.32 (m, 1 H), 3.29 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.12 (dt, $J = 10.3, 3.9$ Hz, 1 H), 2.92–2.77 (m, 3 H), 2.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.24–2.15 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)

化合物(VIII)(10.8 mg)及びN-メチルピペラジン(4.3 ml)を塩化メチレン(0.38 ml)に溶かし、室温下炭酸水素ナトリウム(4.9 mg)及び2-(1H-7-azobenzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(HATU)(12 mg)を加え4時間半攪拌した。反応系をそのまま薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒 2.5%メタノール含有塩化メチレン)で精製し化合物(IX)(8.2 mg)を得た。

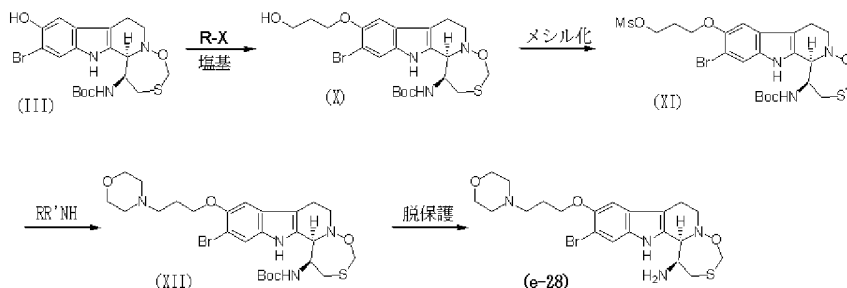
[0063] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 9.00 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.70 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.62–4.59 (m, 1H), 4.11–4.08 (m, 3H), 3.84–3.54 (m, 5 H), 3.31 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.13 (dt, $J = 10.8, 4.1$

Hz, 1 H), 2.97–2.77 (m, 3 H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.39–2.32 (m, 4H), 2.28 (s, 3 H), 2.23–2.15 (m, 2 H), 1.19 (s, 9H)

化合物e-11の合成と同様の手法で化合物(IX)から化合物e-25を合成した。

[0064] 実施例37 化合物e-28の製造

[0065] [化14]



[0066] 化合物(IV)の合成と同様の手法で化合物(III)から化合物(X)を合成した。

[0067] ^1H NMR (CDCl_3) 9.03 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.71 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.68–4.58 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 2 H), 3.64–3.62 (m, 1 H), 3.31 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.77–2.63 (m, 4 H), 2.42 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 2.17–2.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)

化合物(X) (19.4 mg) 及びピリジン (6.0 ml) を塩化メチレン (0.4 ml) に溶かし、氷冷下にてメシル酸クロライド (3.2 ml) を加え1時間攪拌した。さらにピリジン (6.0 ml) 及びメシル酸クロライド (3.2 ml) を加え室温まで昇温し終夜攪拌した。反応系を飽和食塩水にあげ、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 50%酢酸エチル含有ヘキサン) で精製すると、化合物(XI) (20.2 mg) が得られた。

[0068] ^1H NMR (CDCl_3) 8.62 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.71 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.58–4.54 (m, 3H), 4.19–4.08 (m, 3H), 3.33–3.28 (m, 1 H), 3.19–3.09 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.98–2.77 (m, 3 H), 2.34–2.27 (m, 2H), 1.19 (s, 9H)

化合物(XI) (10.8 mg) 及びモルホリン (15.6 ml) をアセトニトリル (1 ml) に溶かし4時間半加熱還流した。反応溶液を濃縮し、残渣をNH薄層シリカゲルクロマトグラフィー (

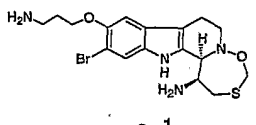
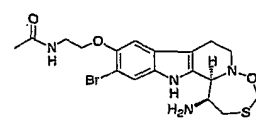
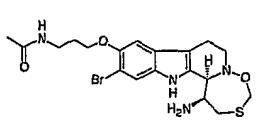
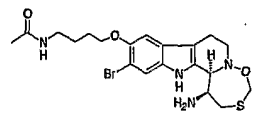
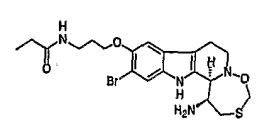
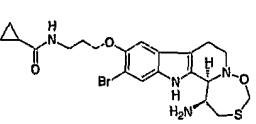
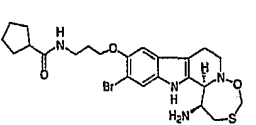
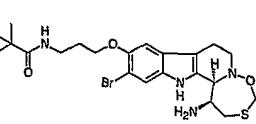
展開溶媒 5%メタノール含有塩化メチレン)で精製すると、化合物(XII)(8.5 mg)が得られた。

[0069] ^1H NMR (CDCl_3) 8.55 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.70 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 3H), 3.73 (t, $J = 4.7$ Hz, 4 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.31 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 3.13 (dt, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1 H), 2.97-2.73 (m, 3 H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.50 (t, $J = 4.2$ Hz, 4 H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.19 (s, 9H)

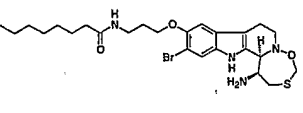
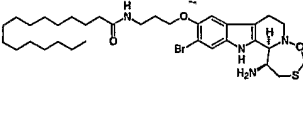
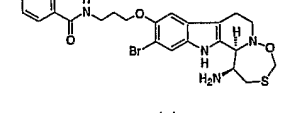
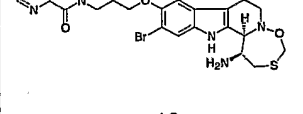
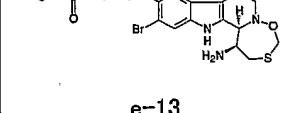
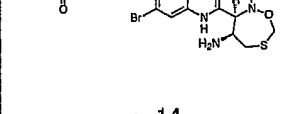
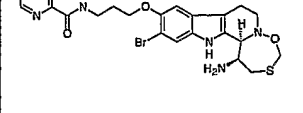
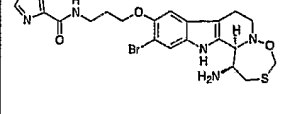
実施例20(化合物e-11の合成)と同様の方法で化合物(XII)から化合物e-28を合成した。

[0070] 以下、同様の方法により各化合物を合成することができる。

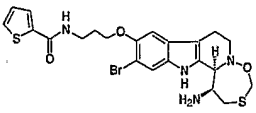
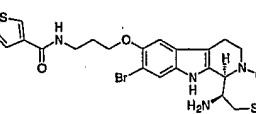
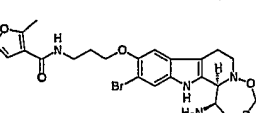
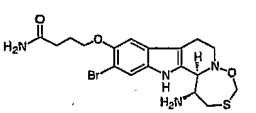
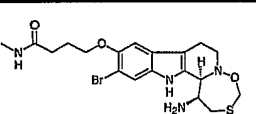
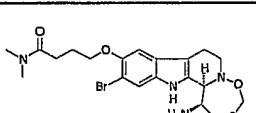
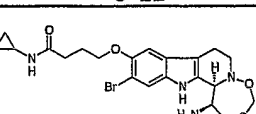
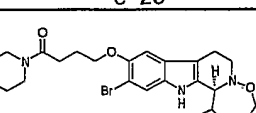
[0071] [化15]

実施例	化合物	NMR
10	 e-1	^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.93 (br s, 1 H), 3.42 (br s, 2 H), 3.22 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 2.99-2.92 (m, 3 H), 2.74-2.61 (m, 3 H), 1.99-1.93 (m, 2 H)
11	 e-2	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.18 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.17 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 4.07 (brs, 1 H), 3.70 (dd, $J = 10.4, 5.3$ Hz, 2 H), 3.60-3.49 (m, 2 H), 3.31 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.12 (dt, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1 H), 2.95-2.90 (m, 1 H), 2.84 (dd, $J = 14.4, 5.5$ Hz, 1 H), 2.75-2.70 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H)
12	 e-3	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01 (br s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 4.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.08 (br s, 1 H), 3.61-3.49 (m, 4 H), 3.32 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.18-3.10 (m, 1 H), 2.95-2.84 (m, 2 H), 2.76-2.73 (m, 1 H), 2.12-2.05 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H)
13	 e-4	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.38 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.08-4.04 (m, 3 H), 3.60-3.52 (m, 2 H), 3.40-3.29 (m, 3 H), 3.16-3.07 (m, 1 H), 2.96-2.82 (m, 2 H), 2.76-2.70 (m, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 1.93-1.79 (m, 4 H)
14	 e-5	^1H NMR ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.55 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.08 (brs, 1 H), 3.60-3.50 (m, 4 H), 3.30 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.11 (dt, $J = 10.1, 4.1$ Hz, 1 H), 2.95-2.88 (m, 1 H), 2.83 (dd, $J = 14.5, 8.9$ Hz, 1 H), 2.74-2.70 (m, 3 H), 2.25 (q, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H)
15	 e-6	^1H NMR ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.55 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.17 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 4.11 (brs, 1 H), 3.58-3.53 (m, 4 H), 3.33 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.13 (dt, $J = 10.3, 4.2$ Hz, 1 H), 2.94-2.77 (m, 3 H), 2.23-2.11 (m, 2 H), 1.44-1.52 (m, 1 H), 0.93-0.98 (m, 2 H), 0.77-0.70 (m, 2 H)
16	 e-7	^1H NMR ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.54 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.73 (brs, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.15 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 4.07 (brs, 1 H), 3.59-3.51 (m, 4 H), 3.33 (d, $J = 14.3$, 1 H), 3.14-3.12 (m, 1 H), 2.90-2.77 (m, 3 H), 2.59-2.56 (m, 1 H), 2.10-2.05 (m, 2 H), 1.87-1.69 (m, 6 H), 1.57-1.54 (m, 2 H)
17	 e-8	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.24 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.23 (brs, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.64-3.52 (m, 4 H), 3.31 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.12 (dt, $J = 10.3, 4.3$ Hz, 1 H), 2.91-2.71 (m, 3 H), 2.17-2.04 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H)

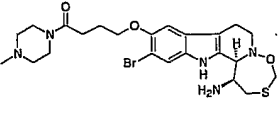
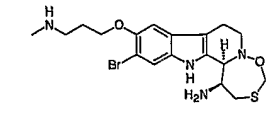
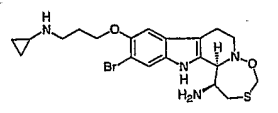
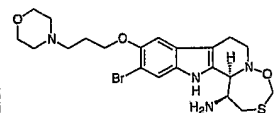
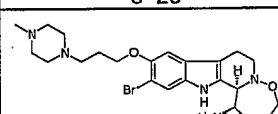
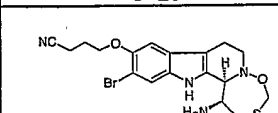
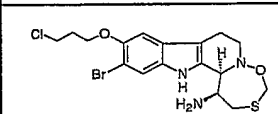
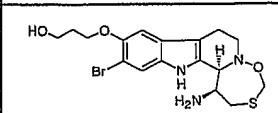
[0072] [化16]

実施例	化合物	NMR
18	 e-9	^1H NMR (CDCl_3) δ 7.54 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.70 (brs, 1 H), 4.93 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.15 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.06 (s, 1 H), 3.60-3.51 (m, 4 H), 3.33 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 3.13 (dt, J = 10.1, 4.3 Hz, 1 H), 2.90-2.72 (m, 3 H), 2.24-2.19 (m, 2 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.67-1.60 (m, 2 H), 1.28-1.23 (m, 8 H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)
19	 e-10	^1H NMR (CDCl_3) δ 7.54 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.66 (brs, 1 H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.15 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.06 (s, 1 H), 3.59-3.51 (m, 4 H), 3.33 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.13 (dt, J = 10.1, 4.3 Hz, 1 H), 2.95-2.73 (m, 3 H), 2.23-2.18 (m, 2 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.65-1.58 (m, 2 H), 1.25-1.24 (m, 24 H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)
20	 e-11	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 7.80 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.51-7.38 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.05 (brs, 1 H), 3.76 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 2 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 3.32 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.12 (dt, J = 10.4, 3.9 Hz, 1 H), 2.92-2.72 (m, 3 H), 2.23-2.11 (m, 2 H)
21	 e-12	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.54 (dd, J = 3.9, 1.8 Hz, 2 H), 8.40-8.35 (m, 1 H), 8.21-8.18 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44-7.39 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.78 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 2 H), 3.59-3.49 (m, 2 H), 3.31 (d, J = 14.5, 1 H), 3.17-3.08 (m, 1 H), 2.94-2.84 (m, 2 H), 2.77-2.71 (m, 1 H), 2.26-2.18 (m, 2 H)
22	 e-13	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 8.97 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.41-7.36 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.22 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.05 (brs, 1 H), 3.79-3.77 (m, 2 H), 3.56-3.50 (m, 2 H), 3.32 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 2.94-2.71 (m, 3 H), 2.24-2.18 (m, 2 H)
23	 e-14	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 8.68 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 2 H), 7.67 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44-7.39 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.06 (s, 1 H), 3.78 (dd, J = 11.4, 5.9 Hz, 2 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 3.33 (d, J = 14.5, 1 H), 3.17-3.08 (m, 1 H), 2.94-2.81 (m, 2 H), 2.77-2.72 (m, 1 H), 2.25-2.18 (m, 2 H)
24	 e-15	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 9.40 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.81 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 2 H), 3.60-3.51 (m, 2 H), 3.32 (dd, J = 14.2, 6.3 Hz, 1 H), 3.12 (dt, J = 10.2, 4.3 Hz, 1 H), 2.95-2.83 (m, 2 H), 2.71-2.76 (m, 1 H), 2.26-2.18 (m, 2 H)
25	 e-16	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.99 (brs, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.06 (s, 1 H), 3.79-3.67 (m, 2 H), 3.42-3.30 (m, 2 H), 3.16-3.09 (m, 1 H), 2.87-2.82 (m, 3 H), 2.24-2.16 (m, 2 H)

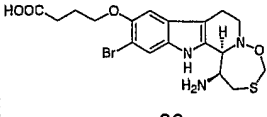
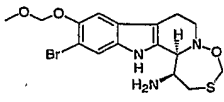
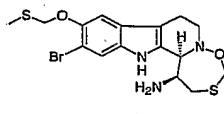
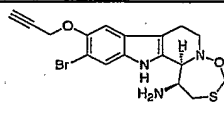
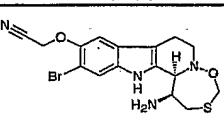
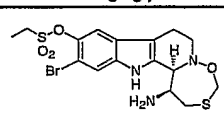
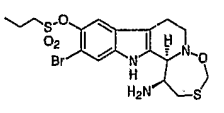
[0073] [化17]

実施例	化合物	NMR
26	 e-17	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 7.55-7.54 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.07-7.04 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.07 (brs, 1 H), 3.74-3.68 (m, 2 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 3.38-3.30 (m, 2 H), 3.12 (d, J = 10.4, 4.3 1 H), 2.90-2.72 (m, 3 H), 2.22-2.14 (m, 2 H)
27	 e-18	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 7.91 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44-7.42 (m, 1 H), 7.26-7.33 (m, 1 H was masked by CHCl_3), 6.99 (s, 1 H), 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.06 (s, 1 H), 3.74-3.68 (m, 2 H), 3.39-3.28 (m, 2 H), 2.76-2.82 (m, 3 H), 2.20-2.15 (m, 2 H)
28	 e-19	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 8.40 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.83 (brs, 1 H), 4.92 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.19 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.74-3.68 (m, 2 H), 3.53-3.49 (m, 2 H), 3.30 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.06-3.11 (m, 1 H), 2.87-2.74 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.18-2.13 (m, 2 H)
29	 e-20	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 7.45 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.85 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.98 (brs, 1 H), 3.51-3.42 (m, 2 H), 3.31-3.28 (m, 1 H), 3.05 (dt, J = 10.1, 4.2 Hz, 1 H), 2.86-2.65 (m, 3 H), 2.47 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.15-2.06 (m, 2 H)
30	 e-21	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 7.52 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.21 (brs, 1 H), 4.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.10-4.06 (m, 3 H), 3.59-3.49 (m, 2 H), 3.33 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.17-3.08 (m, 1 H), 2.93-2.72 (m, 7 H), 2.22-2.13 (m, 2 H)
31	 e-22	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.22 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.92 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.11 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.05 (brs, 1 H), 3.55-3.50 (m, 2 H), 3.30 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 3.10-3.05 (m, 4 H), 2.96 (s, 1 H), 2.95-2.74 (m, 3 H), 2.64 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.21-2.17 (m, 2 H)
32	 e-23	^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 7.51 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.12-4.05 (m, 3 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 3.33 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 2.86-2.65 (m, 4 H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.21-2.12 (m, 2 H), 0.74-0.68 (m, 2 H), 0.41-0.37 (m, 2 H)
33	 e-24	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.02 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.06 (brs, 1 H), 3.70-3.75 (m, 9 H), 3.30 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.17-3.08 (m, 1 H), 2.83-2.91 (m, 2 H), 2.76-2.71 (m, 2 H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.51-2.48 (m, 4 H), 2.09-2.00 (m, 2 H)

[0074] [化18]

実施例	化合物	NMR
34	 e-25	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.30 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.09 (brs, 1 H), 3.66-3.55 (m, 6 H), 3.30 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 3.12-3.10 (m, 1 H), 2.86-2.75 (m, 3 H), 2.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.40-2.35 (m, 4 H), 2.24-2.18 (m, 2 H)
35	 e-26	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.73-3.50 (m, 2 H), 3.32 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.16-3.08 (m, 1 H), 2.95-2.84 (m, 4 H), 2.75-2.701 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.10-2.02 (m, 2 H)
36	 e-27	^1H NMR (CDCl_3) δ 7.94 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.60-3.49 (m, 2 H), 3.32 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 3.16-3.08 (m, 1 H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.91-2.84 (m, 2 H), 2.76-2.71 (m, 1 H), 2.20-2.10 (m, 1 H), 2.08-2.01 (m, 2 H) 0.48-0.36 (m, 4 H)
37	 e-28	^1H NMR (CDCl_3) δ 7.96 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 4.06 (brs, 1 H), 3.74-3.71 (m, 4 H), 3.60-3.57 (m, 1 H), 3.55 (brs, 1 H), 3.31 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.17-3.08 (m, 1 H), 2.83-2.91 (m, 2 H) 2.76-2.71 (m, 2 H), 2.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.51-2.48 (m, 4 H), 2.09-2.00 (m, 2 H)
38	 e-29	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.24 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.11-4.06 (m, 3 H), 3.59-3.51 (m, 2 H), 3.31 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.12 (dt, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 1 H), 2.94-2.82 (m, 3 H), 2.79-2.45 (m, 10 H), 2.30 (s, 3 H), 2.09-2.00 (m, 2 H)
39	 e-30	^1H NMR (CDCl_3) δ 8.25 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.06 (brs, 1 H), 3.59-3.54 (m, 2 H), 3.30 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 3.11 (dt, $J = 10.1, 4.1$ Hz, 1 H), 2.95-2.88 (m, 1 H), 2.83 (dd, $J = 14.5, 8.9$ Hz, 1 H), 2.74-2.70 (m, 3 H), 2.25-2.16 (m, 2 H)
40	 e-31	^1H NMR (CDCl_3) δ 7.96 (br s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.05 (br s, 1 H), 3.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.57-3.48 (m, 2 H), 3.28 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 3.15-3.08 (m, 1 H), 2.89-2.72 (m, 3 H), 2.34-2.28 (m, 2 H)
41	 e-32	^1H NMR (CDCl_3) δ 7.49 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.12 (t, $J = 5.2$ Hz, 3 H), 3.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.68 (br s, 1 H), 3.59-3.58 (m, 1 H), 3.37 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.12-3.08 (m, 1 H), 2.88-2.76 (m, 3 H), 2.05-2.01 (m, 2 H)

[0075] [化19]

実施例	化合物	NMR
42	 e-33	$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.61 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.20 (brs, 1 H), 4.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.90 (brs, 1 H), 3.65-3.59 (m, 1 H), 3.43-3.35 (m, 1 H), 3.16-3.07 (m, 1 H), 2.95-2.74 (m, 3 H), 2.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.25-2.16 (m, 2 H)
43	 e-34	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (br s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.07 (br s, 1 H), 3.60-3.49 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.32 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 3.15-3.08 (m, 1 H), 2.94-2.84 (m, 2 H), 2.77-2.74 (m, 1 H)
44	 e-35	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (br s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.08 (br s, 1 H), 3.60-3.50 (m, 2 H), 3.32 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.16-3.10 (m, 1 H), 2.90-2.85 (m, 2 H), 2.78-2.74 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H)
45	 e-36	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (br s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.04 (br s, 1 H), 3.57-3.54 (m, 1 H), 3.46 (br s, 1 H), 3.28 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 3.14-3.08 (m, 1 H), 2.93-2.73 (m, 3 H), 2.54 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H)
46	 e-37	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.33 (br s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 4.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.08 (br s, 1 H), 3.62-3.54 (m, 2 H), 3.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 3.16-3.09 (m, 1 H), 2.97-2.74 (m, 3 H)
47	 e-38	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.43 (br s, 1 H), 7.527 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 4.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.06 (br s, 1 H), 3.60-3.50 (m, 2 H), 3.44 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.31 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.15-2.95 (m, 1 H), 2.85-2.65 (m, 3 H), 1.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)
48	 e-39	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.17 (br s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.99 (br s, 1 H), 3.60-3.50 (m, 2 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 3.24 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.10-2.95 (m, 1 H), 2.75-2.60 (m, 3 H), 2.15-2.05 (m, 2 H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H)

[0076] 薬理試験例1 抗C型肝炎ウイルス(HCV)活性の測定

In vitroでHCVを複製する細胞系として、ヒト肝癌細胞株Huh7を親株とするHCV-replicon細胞のクローン、#5-15を用いた(ReBLikon GmbHより購入)。10%ウシ胎児血清を含むダルベッコイイーグルMEM培地(シグマ社製)に#5-15細胞を懸濁し、 $5 \times 10^3 / 100 \text{ ml} / \text{well}$ となるよう96ウェルプレートに播種した(day 0)。

- [0077] 5% CO₂ガス下、37℃の湿式インキュベーター内で一昼夜培養後、ヒト組換えインターフェロン α (IFNa)(BIOMEDICAL LABORATORIES社製、Cat.No.11105-1, lot No. #212)及び被験化合物を含む溶液を各ウェルに100 μ lずつ添加した。IFNaの最終濃度は、0、3、10、30、100国際単位(IU)/ μ l、被験化合物の最終濃度は、0、0.001、0.01、0.1、1、10、100 (nM)とし、全ウェルが200 μ lとなるよう調製した(day 1)。
- [0078] 72時間培養後、各ウェルよりtotal RNAをABI-PRIZM 6100 Nucleic Acid Prep Station(アプライドバイオシステム社)により抽出した。抽出方法は装置の操作手引書に従った。抽出したRNA溶液は-80℃に保管した(Day 4)。
- [0079] RNAサンプルを解凍後、定量PCR(Polymerase chain reaction)法により、HCV-repliconのRNA量を定量した。装置はABI PRISM7900(アプライドバイオシステム社)を用い、竹内らの方法(Gastroenterology, 116, 636 (1999).参照)に従い定量を行った。
- [0080] T7promoter下流にHCV MKC-1A株の遺伝子(Genbank accession No.D45172)をつないだベクターを用いてT7 RiboMAX Express Large Scale RNA production System(プロメガ社製)でin vitro transcriptionを行い調製した後フェノールクロロホルム抽出およびエタノール沈殿を行ったRNAを、定量PCRのための標準曲線用RNAとして用いた。上記定量PCRにおいて $10^2 - 10^8$ にかけて直線性の得られることを確認した。
- [0081] RNA量の測定結果から50%阻害濃度(IC₅₀)を計算した結果を次の表に示す。

[0082] [表1]

化合物名	IC ₅₀
a-1	3.3 nM
c-1	6.1 nM
化合物(II) (ユージストミンC)	41nM
インターフェロン α	4.8 IU/mL

- [0083] この結果から、本発明の化合物がユージストミンCよりもはるかに強い抗ウイルス活性を示すことが明らかになった。

産業上の利用可能性

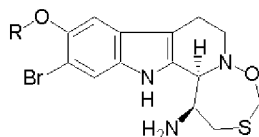
- [0084] 本発明によれば、極めて強い抗ウイルス活性を示すユージストミン誘導体を提供することができる。
- [0085] なお、本出願は、日本で出願された特願2005-044854号を基礎としており、そ

の内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [1] 下記一般式(I)

[化1]



(I)

(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアラールキル基、又は置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を表わす。)

で示されるユージストミン誘導體若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

- [2] 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～4のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～4のアルキニル基、置換基を有していてもよいベンジル基、又は置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキルスルホニル基である請求項1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
- [3] 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルキル基である請求項1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
- [4] 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよいメチル又は置換基を有していてもよいエチルである請求項1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
- [5] 上記一般式(I)において、Rが置換基を有していてもよいプロピルである請求項1記載のユージストミン誘導体若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。
- [6] 抗ウイルス剤として用いることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。
- [7] 抗ウイルス剤が、抗C型肝炎ウイルス剤であることを特徴とする請求項6記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D515/14 (2006.01), **A61K31/554** (2006.01), **A61P1/16** (2006.01), **A61P31/12** (2006.01), **A61P31/14** (2006.01)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/554, A61P1/16, A61P31/12, A61P31/14, C07D515/14

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

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

CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 03-068582 A (Duphar International Research B.V.), 25 March, 1991 (25.03.91), Full text, particularly, Claim 1; compound No.67, page 4, lower right column to page 5, upper left column & EP 401929 A2 & EP 401929 A3 & CA 2018253 A & ZA 9004311 A & US 5106840 A & EP 719777 A2 & EP 719777 A3 & AU 9056891 A1 & AU 634550 B2 & US 5348949 A	1-7

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 April, 2006 (07.04.06)

Date of mailing of the international search report
18 April, 2006 (18.04.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302992

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jan H. van Maarseveen et al., Antiviral and Tumor Cell Antiproliferative SAR Studies on Tetracyclic Eudistomins-II, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1997, Vol.5, No.5, pages 955 to 970, Full text, particularly, refer to compounds 1, 2, 4 on the tables 1 to 3	1-7
A	LAKE, Robin J. et al., Eudistomins from the New Zealand ascidian Ritterella sigillinoides, Australian Journal of Chemistry, 1989, Vol.42, No.7, pages 1201-6, Full text, particularly, compounds (4c), page 1202, the 6th line from the bottom to page 1203, line 3	1-7
A	JP 2002-363180 A (Japan Science and Technology Corp.), 18 December, 2002 (18.12.02), Full text; particularly, Claim 4, compound 7 (Family: none)	1-7
A	JP 60-100576 A (The Board of Trustees of the University of Illinois), 04 June, 1985 (04.06.85), Full text, particularly, page 12, lower left column; page 18, upper right column & EP 133000 A2 & EP 133000 A3 & EP133000 B1 & US 4631149 A & JP 05-016428 B2	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D515/14 (2006.01), A61K31/554 (2006.01), A61P1/16 (2006.01), A61P31/12 (2006.01), A61P31/14 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K 31/554, A61P 1/16, A61P 31/12, A61P 31/14, C07D 515/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), CPlus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 03-068582 A(デュファル インテルナチオナル レセールフ ベー ヴェー)1991.03.25, 文献全体、特に、請求項1、化合物No. 67、第4頁右下欄-第5頁左上欄参照 & EP 401929 A2 & EP 401929 A3 & CA 2018253 A & ZA 9004311 A & US 5106840 A & EP 719777 A2 & EP 719777 A3 & AU 9056891 A1 & AU 634550 B2 & US 5348949 A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.04.2006

国際調査報告の発送日

18.04.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Jan H. van Maarseveen et al., Antiviral and Tumor Cell Antiproliferative SAR Studies on Tetracyclic Eudistomins-II, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 5, No. 5, p. 955-970, 文献全体、特に、T a b l e 1. - 3. の化合物 1、2 及び 4 参照	1 - 7
A	LAKE, Robin J. et al., Eudistomins from the New Zealand ascidian Ritterella sigillinoides, Australian Journal of Chemistry, 1989, vol. 42, no. 7, p. 1201-6 , 文献全体、特に、化合物 (4 c)、第 1 2 0 2 頁の下から 6 行目 - 第 1 2 0 3 頁 3 行参照	1 - 7
A	JP 2002-363180 A (科学技術振興事業団) 2002. 12. 18, 文献全体、特に、請求項 4、化合物 7 参照 (ファミリーなし)	1 - 7
A	JP 60-100576 A (ザ ボードオブトラスティーズ オブ ザ ユニバーシティ オブ イリノイズ) 1985. 06. 04, 文献全体、特に、第 1 2 頁左下欄、第 1 8 頁右上欄参照 & EP 133000 A2 & EP 133000 A3 & EP 133000 B1 & US 4631149 A & JP 05-016428 B2	1 - 7