

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年8月9日(09.08.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/143140 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 233/17 (2006.01) A01N 53/12 (2006.01)
A01G 7/06 (2006.01) A01P 21/00 (2006.01)
A01N 45/02 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)
A01N 47/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A01N 47/28 (2006.01) C07H 15/24 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/002825

(22) 国際出願日: 2018年1月30日(30.01.2018)

(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 2017-015640 2017年1月31日(31.01.2017) JP

(71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 樋口 雄介 (HIGUCHI, Yusuke); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 加藤 修雄 (KATO, Nobuo); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 韓 玲 (HAN, Ling); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).

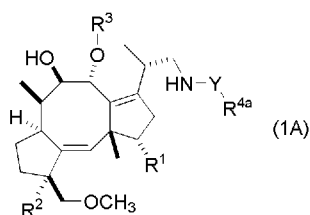
(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜T N Kビル Osaka (JP).

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

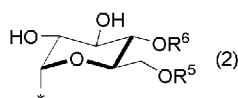
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,

(54) Title: FUSICOCCIN COMPOUND

(54) 発明の名称: フシコクシン化合物



(1A)



(2)

(57) Abstract: Through the fusicoccin compound according to the present invention represented by general formula (1A), PPI stabilization effect can be enhanced. [In the formula, Y represents a carbonyl group, a sulfonyl group, or a substituted or unsubstituted alkylene group; R¹ and R² are the same or different and represent a hydrogen atom or a hydroxyl group; R³ represents a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted aminoalkyl group, or a group represented by general formula (2) (In general formula (2), R⁵ represents a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted alkyl group; R⁶ represents a hydrogen atom; R⁵ and R⁶ may be bonded and form a substituted or unsubstituted alkylene group; and the symbol * represents a bond.); R^{4a} represents a substituted or unsubstituted alkyl group, a substituted or unsubstituted (hetero)cycloalkyl group, a substituted or unsubstituted alkoxy group, a substituted or unsubstituted (hetero)aryl group, or a substituted or unsubstituted amino group; and the case of R^{4a} representing an epoxy group is excluded when Y is a carbonyl group, R¹ is a hydroxyl group, R² is a hydrogen atom, and R³ is a group represented by general formula (2).]

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

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：一般式（1A）：〔式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基； R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子又は水酸基； R^3 は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式（2）：（式中、 R^5 は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基； R^6 は水素原子； R^5 と R^6 とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。）で表される基； R^{4a} は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基；Yがカルボニル基、 R^1 が水酸基、 R^2 が水素原子、 R^3 が一般式（2）で表される基である場合は R^{4a} がエポキシ基である場合を除く。〕で表されるフシコクシン化合物は、PPI安定化効果を向上させることができる。

明 細 書

発明の名称：フシコクシン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、フシコクシン化合物に関する。

背景技術

[0002] 14-3-3タンパク質は、真核細胞生物全般にわたって存在しているタンパク質であり、ほ乳類では、がん関連因子を含む情報伝達経路の一部に含まれることが知られている。一方、フシコクシン（以下、「FC」と言うこともある。）Aは、植物病原真菌*Phomopsis amygdali*によって産生されるジテルペングリコシドである。このFC A又はその類縁体であるフシコクシン化合物は14-3-3タンパク質と結合することから、医薬品としての利用価値も高い。

[0003] 14-3-3タンパク質は、特定の配列を有する数多くのリン酸化タンパク質と相互作用することが知られており、フシコクシン化合物は、14-3-3タンパク質とリン酸化タンパク質との間のインターフェースに結合し、タンパク質間相互作用（以下、「PPI」と言うこともある）を増強する機能（PPI安定化機能）を有する。

[0004] このようなフシコクシン化合物としては、天然物である3'-デアセチルフシコクシンA（以下、「3'-deAc FC A」と言うこともある）が通常使用されているが、さらにタンパク質間相互作用の安定性を増強することが求められている。このような状況下、フシコクシン化合物以外にも、PPI安定化効果を示す化合物は発見されているものの、天然のフシコクシン化合物と比較してPPI安定化効果は弱いことが知られており（例えば、非特許文献1参照）、天然物の活性を上回る化合物は報告されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Angew. Chem. Int. Ed., 49, 4129 (2010)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

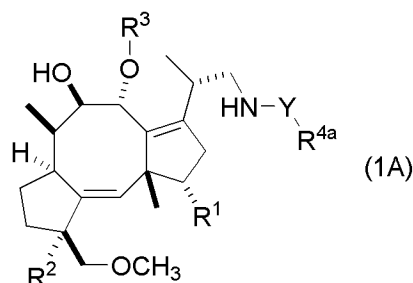
[0006] 本発明は、上記のような課題を解決しようとするものであり、PPI安定化効果を向上させることができる化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意研究をおこなった結果、フシコクシン化合物の19位に特定の基を導入した化合物が、天然のフシコクシン化合物と比較してもPPI安定化効果を著しく向上させることができることを見出した。本発明は、このような知見に基づき、さらに研究を重ね完成したものである。即ち、本発明は、以下の構成を包含する。

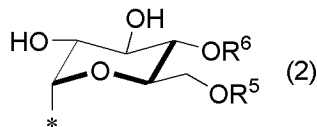
[0008] 項1. 一般式(1A)：

[0009] [化1]



[0010] [式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式(2)：

[0011] [化2]



[0012] (式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。)

で表される基を示す。R^{4a}は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換(ヘテロ)シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換

若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。
ただし、Yがカルボニル基、R¹が水酸基、R²が水素原子、R³が一般式（2）で表される基である場合はR^{4a}がエポキシ基である場合を除く。]

で表されるフシコクシン化合物。

[0013] 項2．Yがカルボニル基である、項1に記載のフシコクシン化合物。

[0014] 項3．R^{4a}が置換若しくは非置換アルキル基、又は置換若しくは非置換シクロアルキル基である、項2に記載のフシコクシン化合物。

[0015] 項4．R¹が水酸基でありR²が水素原子である、項1～3のいずれかに記載のフシコクシン化合物。

[0016] 項5．R³が一般式（2）で表される基である、項1～4のいずれかに記載のフシコクシン化合物。

[0017] 項6．R⁵が

[0018] [化3]

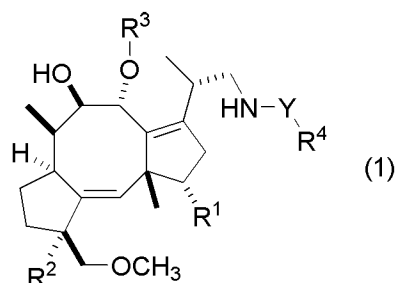


[0019] [式中、*は結合手を示す。]

で表される基である、項5に記載のフシコクシン化合物。

[0020] 項7．一般式（1）：

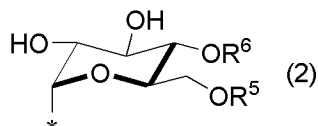
[0021] [化4]



[0022] [式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式（2）：

[0023]

[化5]



[0024] (式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。)

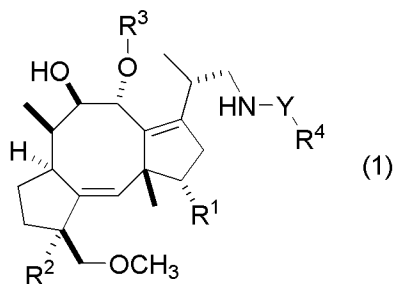
で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。

]

で表されるフシコクシン化合物を含有する、14-3-3タンパク質とリン酸化タンパク質との相互作用増強剤。

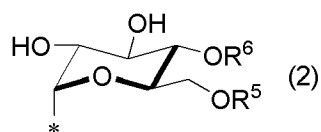
[0025] 項8. 一般式(1) :

[0026] [化6]



[0027] [式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式(2) :

[0028] [化7]



[0029] (式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成しても

よい。*は結合手を示す。)

で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。

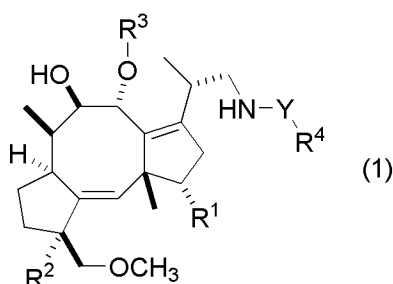
]

で表されるフシコクシン化合物を含む医薬。

[0030] 項 9. がん細胞増殖抑制剤である、項 8 に記載の医薬。

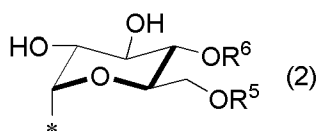
[0031] 項 10. 一般式 (1) :

[0032] [化8]



[0033] [式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式 (2) :

[0034] [化9]



[0035] (式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。)

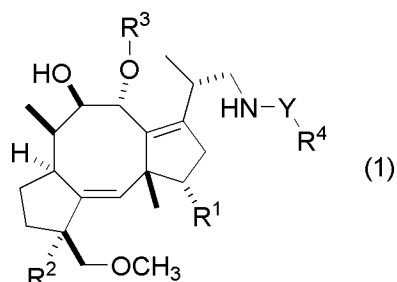
で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。

]

で表されるフシコクシン化合物を含有する、種子発芽促進剤。

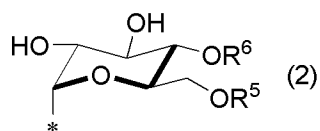
[0036] 項 1 1. 一般式 (1) :

[0037] [化10]



[0038] [式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式(2)：

[0039] [化11]



[0040] (式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。)

で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。

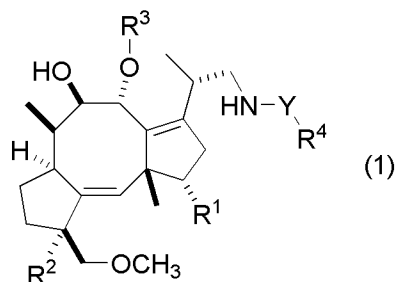
]

で表されるフシコクシン化合物の有効量を摂取又は投与する、がんの予防又は治療方法。

[0041] 項 1 2. 医薬（特にがん細胞増殖抑制剤）を製造するための、一般式（1）

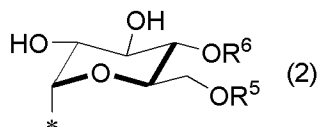
[0042]

[化12]



[0043] [式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式 (2) :

[0044] [化13]



[0045] (式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。)

で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換(ヘテロ)シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換(ヘテロ)アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。

]

で表されるフシコクシン化合物の使用。

発明の効果

[0046] 本発明によれば、フシコクシン化合物の19位に特定の基を導入することにより、PPI安定化効果を劇的に向上させることができる。

図面の簡単な説明

[0047] [図1]各フシコクシン化合物0.50 μM存在下における、リン酸ペプチドFAM-RSH pSV-C00Hと14-3-3とタンパク質のPPI安定化効果である。

[図2]インターフェロンαとの併用による卵巣がん細胞OVCAR3増殖抑制活性試

験の結果である。

[図3]種子発芽抑制因子であるアブシシン酸存在下における種子発芽活性試験の結果である。

[図4]フシコクシン化合物1及び3について、試験例4のMDシミュレーションの結果である。

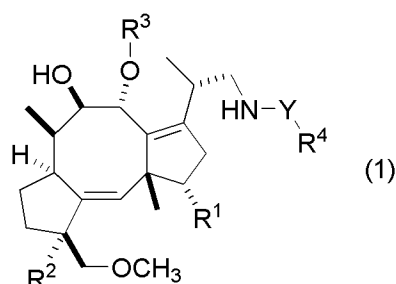
発明を実施するための形態

[0048] 本明細書において、「(ヘテロ)シクロアルキル基」は、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を意味する。本明細書において、「(ヘテロ)アリール基」は、アリール基又はヘテロアリール基を意味する。また、本明細書において、「含有」は、「含む(comprise)」、「実質的にのみからなる(consist essentially of)」、及び「のみからなる(consist of)」のいずれも包含する概念である。

[0049] 1. フシコクシン化合物

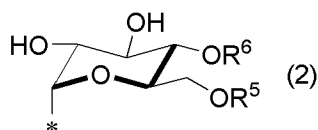
本発明のフシコクシン化合物は、一般式(1)：

[0050] [化14]



[0051] [式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式(2)：

[0052] [化15]



[0053] (式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成しても

よい。*は結合手を示す。)

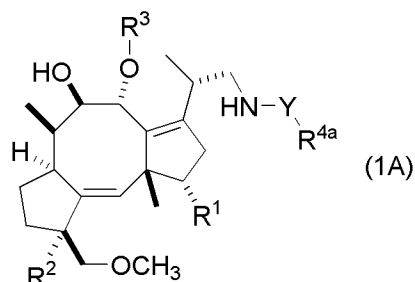
で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。

]

で表される化合物である。

[0054] この本発明のフシコクシン化合物のうち、Yがカルボニル基、R¹が水酸基、R²が水素原子、R³が一般式（2）で表される基、R⁴がエポキシ基である化合物以外の化合物、つまり、一般式（1A）：

[0055] [化16]



[0056] [式中、Y、R¹、R²及びR³は前記に同じである。R^{4a}は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。ただし、Yがカルボニル基、R¹が水酸基、R²が水素原子、R³が一般式（2）で表される基である場合はR^{4a}がエポキシ基である場合を除く。]

で表されるフシコクシン化合物は、文献未記載の新規化合物である。

[0057] 一般式（1）及び（1A）において、Yで示されるアルキレン基としては、直鎖状アルキレン基及び分岐鎖状アルキレン基のいずれも採用でき、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、テトラメチレン基等のC1-6アルキレン基が挙げられる。このアルキレン基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、ハロアル

キル基（トリフルオロメチル基等）、後述のシクロアルキル基、後述のヘテロシクロアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。

[0058] 一般式（1）及び（1A）において、Yとしては、PPI安定化効果の観点からカルボニル基が好ましい。

[0059] 一般式（1）及び（1A）において、R¹は水素原子又は水酸基であり、合成の容易さ等の観点から水酸基が好ましい。

[0060] 一般式（1）及び（1A）において、R²は水素原子又は水酸基であり、合成の容易さ等の観点から水素原子が好ましい。

[0061] 一般式（1）及び（1A）において、R³で示されるアミノアルキル基としては、特に制限はなく、末端にアミノ基を有するアルキル基、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノn-プロピル基、アミノn-ブチル基等のアミノC1-6アルキル基が挙げられる。このアミノアルキル基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、後述のアルキル基、後述のシクロアルキル基、後述のヘテロシクロアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。

[0062] R³が一般式（2）で表される基である場合、R⁵で示されるアルキル基としては、直鎖状アルキル基及び分岐鎖状アルキル基のいずれも採用でき、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等のC1-6アルキル基が挙げられる。このアルキル基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、アルケニル基（ビニル基、アリル基等）、後述のシクロアルキル基、後述のヘテロシクロアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアリ

ール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。このような R^5 としては、合成の容易さ、PPI安定化効果等の観点から、

[0063] [化17]



[0064] [式中、*は結合手を示す。]

で表される基が好ましい。

[0065] R^3 が一般式(2)で表される基であって、 R^5 と R^6 とが結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成する場合、アルキレン基としては、直鎖状アルキレン基及び分岐鎖状アルキレン基のいずれも採用でき、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、テトラメチレン基等のC1-6アルキレン基が挙げられる。このアルキレン基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、後述のシクロアルキル基、後述のヘテロシクロアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。

[0066] このような R^3 としては、置換若しくは非置換アミノアルキル基を採用すれば抗がん活性(癌細胞増殖抑制活性)を特に向上させることができ、一般式(2)で表される基を採用すればPPI安定化効果を特に向上させることができる。

[0067] 一般式(1)及び(1A)において、 R^4 及び R^{4a} で示されるアルキル基としては、直鎖状アルキル基及び分岐鎖状アルキル基のいずれも採用でき、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等のC1-6アルキル基が挙げられる。このアルキル基は、置換基を有していてもよい

。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、前記アルキル基、ハロアルキル基（トリフルオロメチル基等）、後述のシクロアルキル基、後述のヘテロシクロアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。

[0068] 一般式 (1) 及び (1A) において、 R^4 及び R^{4a} で示されるシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アダマンチル基等のシクロアルキル基（好ましくは炭素数3～10、特に炭素数5～8のシクロアルキル基等が挙げられる。このシクロアルキル基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、前記アルキル基、ハロアルキル基（トリフルオロメチル基等）、前記シクロアルキル基、後述のヘテロシクロアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。

[0069] 一般式 (1) 及び (1A) において、 R^4 及び R^{4a} で示されるヘテロシクロアルキル基としては、例えば、アジリジニル基、エポキシ基、チラニル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子等の1種以上を含む炭素数2～9のヘテロシクロアルキル基等が挙げられる。このヘテロシクロアルキル基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、前記アルキル基、ハロアルキル基（トリフルオロメチル基等）、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロアルキル基、後述のアルコキシ基、後述のアリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。

。

[0070] 一般式 (1) 及び (1A) において、 R^4 及び R^{4a} で示されるアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基等の非環式脂肪族アルコキシ基（好ましくは炭素数1~10、特に炭素数3~6の非環式脂肪族アルコキシ基）等が挙げられる。なお、非環式脂肪族アルコキシ基を採用する場合、非環式直鎖脂肪族アルコキシ基を採用することもでき、非環式分岐鎖脂肪族アルコキシ基を採用することもできる。このアルコキシ基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、前記アルキル基、ハロアルキル基（トリフルオロメチル基等）、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロアルキル基、前記アルコキシ基、後述のアリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1~6個、特に1~3個とすることができる。

[0071] 一般式 (1) 及び (1A) において、 R^4 及び R^{4a} で示されるアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基（*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基）、キシリル基（2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、2,6-キシリル基、3,4-キシリル基、3,5-キシリル基）、ナフチル基等が挙げられる。このアリール基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、前記アルキル基、ハロアルキル基（トリフルオロメチル基等）、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロアルキル基、前記アルコキシ基、前記アリール基、後述のヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1~6個、特に1~3個とすることができる。

[0072] 一般式 (1) 及び (1A) において、 R^4 及び R^{4a} で示されるヘテロアリール基としては、例えば、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、イ

ンドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジル基、プテリジル基等が挙げられる。このヘテロアリール基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、前記アルキル基、ハロアルキル基（トリフルオロメチル基等）、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロアルキル基、前記アルコキシ基、前記アリール基、前記ヘテロアリール基、後述のアミノ基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～6個、特に1～3個とすることができる。

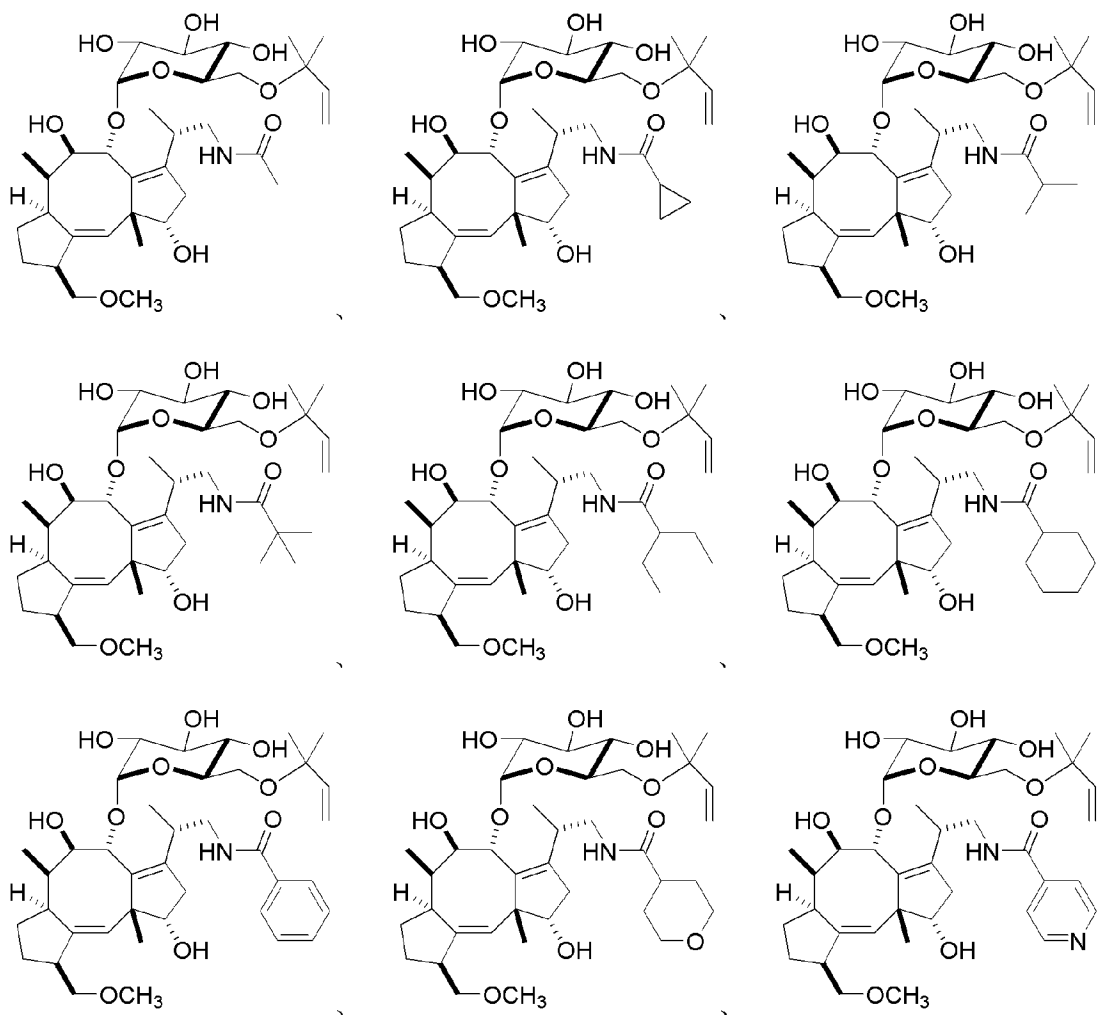
[0073] 一般式 (1) 及び (1A) において、 R^4 及び R^{4a} で示されるアミノ基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、前記アルキル基、ハロアルキル基（トリフルオロメチル基等）、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロアルキル基、前記アルコキシ基、前記アリール基、前記ヘテロアリール基等が挙げられる。置換基を有する場合の置換基の数は、特に制限されず、1～2個、特に1個とすることができる。

[0074] なかでも、 R^4 及び R^{4a} としては、合成の容易さ、PPI安定化効果等の観点から、アルキル基（特にメチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等）又はシクロアルキル基（特にシクロプロピル基等）が好ましく、非置換C1-4アルキル基又は非置換C3-5シクロアルキル基がより好ましい。特に、メチル基が最も好ましい。

[0075] このような条件を満たす本発明のフシコクシン化合物としては、例えば、

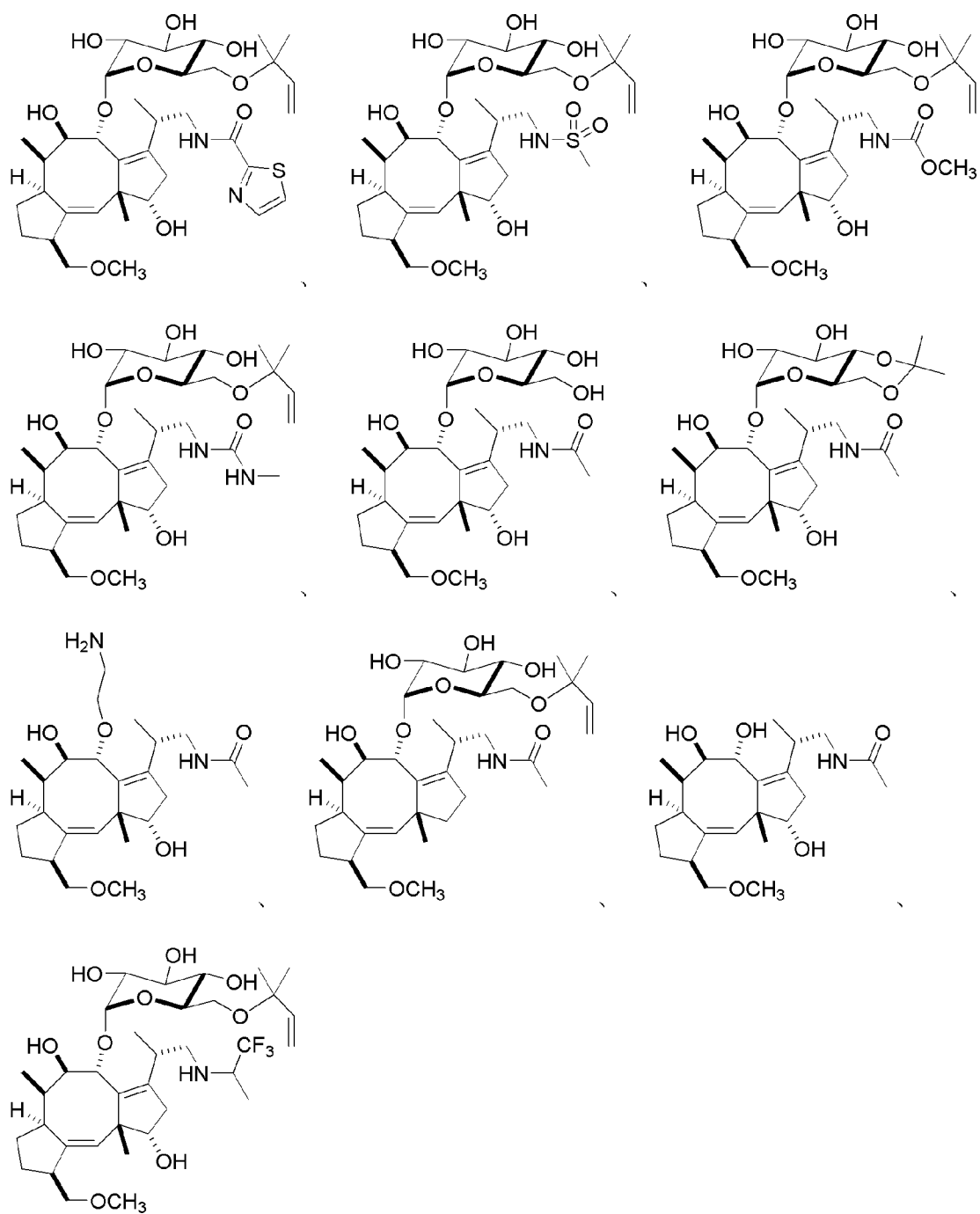
[0076]

[化18]



[0077]

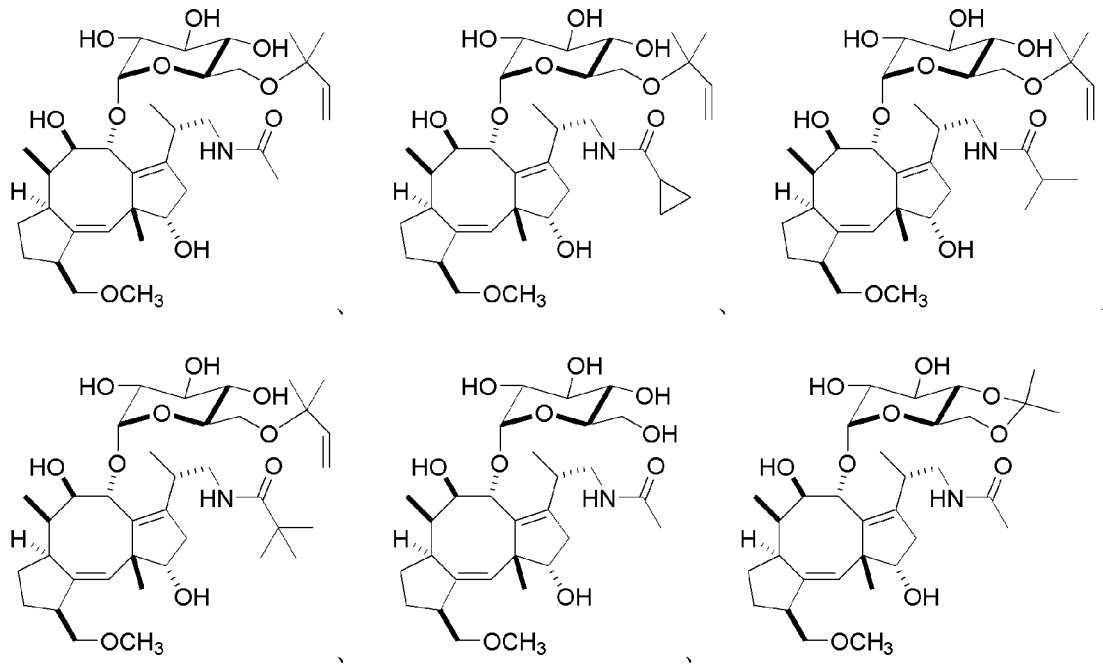
[化19]



[0078] 等が挙げられ、

[0079]

[化20]



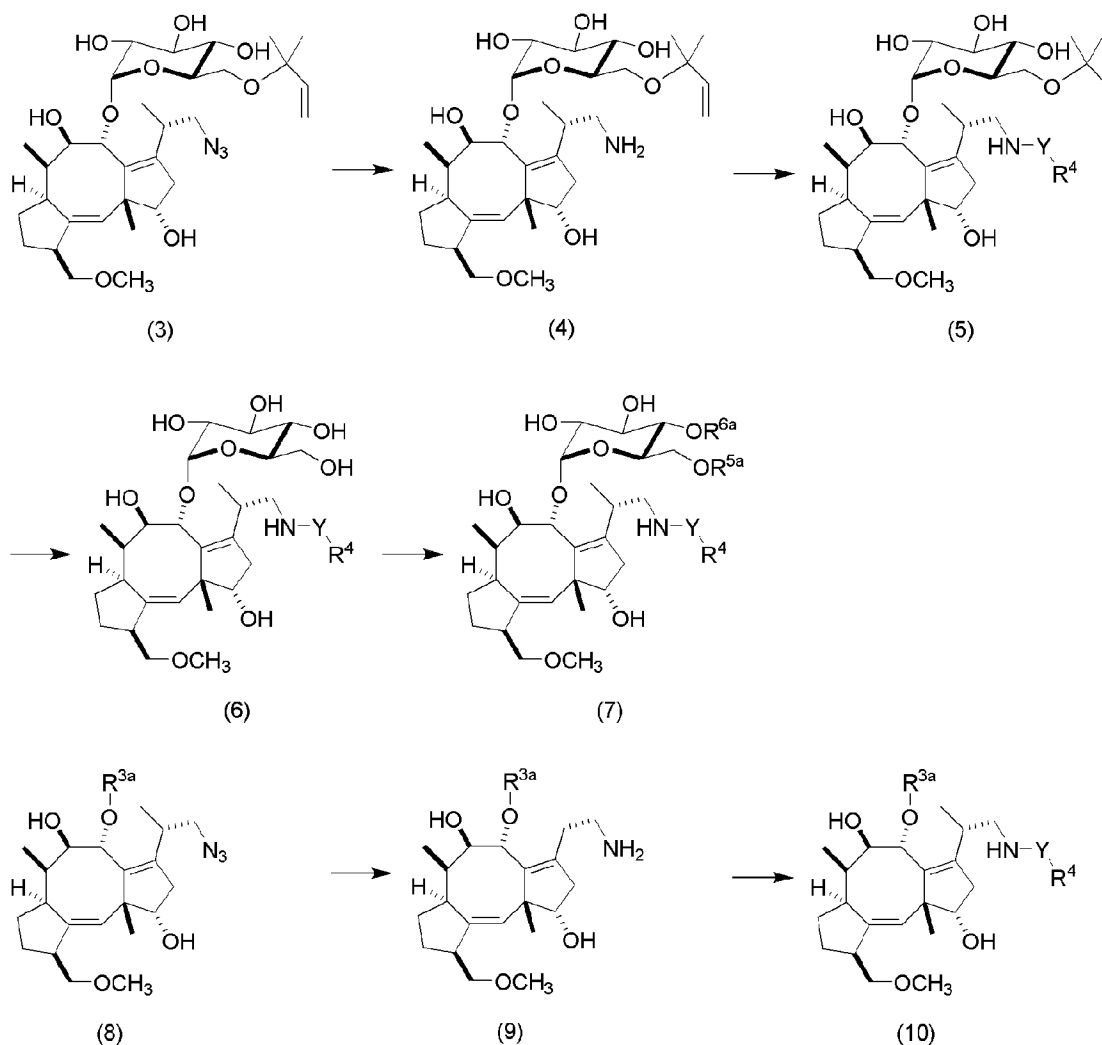
[0080] 等が好ましい。

[0081] 2. フシコクシン化合物の製造方法

本発明のフシコクシン化合物は、例えば、以下の反応式にしたがって合成することができる。なお、出発物質（化合物(3)及び化合物(8)）は、例えば、既報（Mol. BioSyst., 9, 940-943 (2013)）にしたがって合成することができる。また、対応するトシレートから、アジ化合物（アジ化ナトリウム等）及び酸（塩酸等）を使用して合成することもできる。

[0082]

[化21]



[0083] [式中、R^{3a}、R⁴及びYは前記に同じである。R^{5a}とR^{6a}とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成する。]

(2-1) 工程1 (化合物(3)→化合物(4) ; 化合物(8)→化合物(9))

化合物(3)とリン化合物とを反応させることで化合物(4)を得ることができる。また、化合物(8)とリン化合物とを反応させることで化合物(9)を得ることができる。

[0084] リン化合物としては、ホスフィン、ホスファイト、ホスフィンオキシド等が挙げられる。ホスフィンとしては、例えば、トリフェニルホスフィン (PPh₃)、トリ-p-トリルホスフィン (P(p-tolyl)₃)、トリス(4-フルオロフェニル)ホスフィン (P(p-F-C₆H₄)₃)、トリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフ

イン ($P(p-CF_3-C_6H_4)_3$)、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。ホスファイトとしては、例えば、亜リン酸トリメチル、亜リン酸トリエチル等が挙げられる。ホスフィンオキシドとしては、例えば、トリフェニルホスフィンオキシド ($P(O)Ph_3$)、トリ-p-トリルホスフィンオキシド ($P(O)(p-tolyl)_3$)、トリス(4-フルオロフェニル)ホスフィンオキシド ($P(O)(p-F-C_6H_4)_3$)、トリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィンオキシド ($P(O)(p-CF_3-C_6H_4)_3$)、トリメチルホスフィンオキシド、トリエチルホスフィンオキシド等が挙げられる。これらのなかでも、収率等の観点から、ホスフィンが好ましく、トリフェニルホスフィンがより好ましい。

[0085] リン化合物の使用量は、収率等の観点から、化合物(3)又は(8)1モルに対して2~20モルが好ましく、3~10モルがより好ましい。

[0086] 反応は、通常、反応溶媒（テトラヒドロフラン、アニソール、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル等）中で行うことができ、反応雰囲気は不活性ガス雰囲気（窒素ガス雰囲気、アルゴンガス雰囲気等）が好ましく、反応温度は加熱下、室温下及び冷却下のいずれも採用でき30~100℃が好ましく、反応時間は特に制限はなく5分~24時間が好ましい。

[0087] 反応終了後は、常法にしたがって精製処理を行うこともできるし、精製せずに次の工程を進めることもできる。

[0088] (2-2) 工程2 (化合物(4)→化合物(5) ; 化合物(9)→化合物(10))

化合物(4)と所望の塩（酸ハロゲン物、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化ギ酸エステル、イソシアン酸エステル等）とを反応させることで化合物(5)を得ることができる。また、化合物(9)と所望の塩（酸ハロゲン物、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化ギ酸エステル、イソシアン酸エステル等）とを反応させることで化合物(10)を得ることができる。なお、酸ハロゲン化物（酸塩化物等）を使用した場合はYがカルボニル基である化合物を得ることができ、ハロゲン化スルホニル（スルホニルクロリド等）を使用した場合はYがスルホニル基である化合物を得ることができ、ハロゲン化ギ酸エステル（クロロギ酸エステル等）を使用した場合はYがカルボニル基でR⁴がアルコキシ基である

化合物を得ることができ、イソシアン酸エステルを使用した場合はYがカルボニル基でR⁴が置換若しくは非置換アミノ基である化合物を得ることができる。

[0089] 塩の使用量は、収率等の観点から、化合物(4)又は(9)1モルに対して1～5モルが好ましく、1.5～3モルがより好ましい。

[0090] なお、塩として酸塩化物等の酸性物質を使用する場合は、系中で発生するハロゲン化水素を捕捉するためにあわせて塩基（ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン等のアミン化合物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等）も使用することが好ましい。この場合の塩基の使用量は、化合物(4)又は(9)1モルに対して2～10モルが好ましく、3～5モルがより好ましい。

[0091] また、本工程でエステルを形成しようとする場合はアルコール（メタノール、エタノール等）を添加することが好ましい。この場合のアルコールの使用量は、化合物(4)又は(9)1モルに対して過剰量（例えば5～20モル）とすることが好ましい。

[0092] 反応は、通常、反応溶媒（テトラヒドロフラン、アニソール、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル等）中で行うことができ、反応雰囲気は不活性ガス雰囲気（窒素ガス雰囲気、アルゴンガス雰囲気等）が好ましく、反応温度は加熱下、室温下及び冷却下のいずれも採用でき0～50℃が好ましく、反応時間は特に制限はなく5分～24時間が好ましい。

[0093] 反応終了後は、常法にしたがって精製処理を行うこともできるし、精製せずに次の工程を進めることもできる。

[0094] （2－3）工程3（化合物(5)→化合物(6)）

化合物(5)と酸（トリフルオロ酢酸等の強酸等）とを反応させることで化合物(6)を得ることができる。この場合、酸として液体を使用することで反応溶媒としても使用することができる。この場合、酸の使用量は、化合物(5)に対して過剰量とすることが好ましい。反応雰囲気は不活性ガス雰囲気（窒素ガス雰囲気、アルゴンガス雰囲気等）が好ましく、反応温度は加熱下、室温下及び冷却下のいずれも採用でき0～50℃が好ましく、反応時間は特に制限はな

く5分～24時間が好ましい。

[0095] 反応終了後は、常法にしたがって精製処理を行うこともできるし、精製せずに次の工程を進めることもできる。

[0096] (2-4) 工程4 (化合物(6)→化合物(7))

化合物(6)とジアルコキシアルカン (2,2-ジメトキシプロパン等のジ(C1-6アルコキシ)C1-6アルカン) とを、酸触媒 (ピリジニウムp-トルエンスツホナート等) の存在下に反応させることで化合物(7)を得ることができる。

[0097] ジアルコキシアルカンの使用量は、収率等の観点から、化合物(6)1モルに対して2～20モルが好ましく、3～10モルがより好ましい。

[0098] 酸触媒の使用量は、収率等の観点から、化合物(6)1モルに対して0.05～0.5モルが好ましく、0.1～0.3モルがより好ましい。

[0099] 反応は、通常、反応溶媒 (テトラヒドロフラン、アニソール、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル等) 中で行うことができ、反応雰囲気は不活性ガス雰囲気 (窒素ガス雰囲気、アルゴンガス雰囲気等) が好ましく、反応温度は加熱下、室温下及び冷却下のいずれも採用でき0～50℃が好ましく、反応時間は特に制限はなく5分～24時間が好ましい。

[0100] 反応終了後は、必要に応じて常法にしたがって精製処理を行い、化合物(7)を得ることができる。

[0101] このようにして得られた化合物(5)～(7)及び(10)はいずれも本発明のフシコクシン化合物である。

[0102] 3. フシコクシン化合物の用途

上記のとおり、フシコクシン化合物は、14-3-3タンパク質と結合し、14-3-3タンパク質とリン酸化タンパク質との間の相互作用 (PPI) を増強する。特に、本発明のフシコクシン化合物は、従来から知られているフシコクシン化合物と比較しても、このタンパク質間相互作用 (PPI) の安定性を飛躍的に増強させることができる。なお、タンパク質間相互作用の安定性が増強されるリン酸化タンパク質としては、例えば、plasma membrane H⁺-ATPase 2 (PMA2), insulin receptor substrate 1 (IRS1), cystic fibrosis transmembrane

conductance regulator (CFTR), estrogen receptor α (ER α), NudC domain-containing protein 1 (NUDCD1)等が挙げられる。

[0103] フシコクシン化合物は、抗がん活性を有することが知られている（例えば、Biochem. Biophys. Res. Commun., 238, 758-763 (1997)等参照）。また、フシコクシン化合物は、植物ホルモン用活性を有することも知られている（Physiol. Plant., 31, 149-152 (1974)）。さらに、フシコクシン化合物は、嚢胞性線維症を治療できることも知られている（例えば、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 113, p. E1152-E1161 (2016).等参照）。本発明のフシコクシン化合物は、上記のタンパク質間相互作用の安定性が従来のフシコクシン化合物よりも著しく増強されるため、従来から知られているフシコクシン化合物よりも高い抗がん活性（特にがん細胞増殖抑制活性）、植物ホルモン用活性（特に種子発芽活性）及び嚢胞性線維症治療活性を有する。具体的には、本発明のフシコクシン化合物は、医薬（特に抗がん剤（がん細胞増殖抑制剤等）、嚢胞性線維症治療剤等）や種子発芽促進剤として使用することができる。

[0104] 本発明のフシコクシン化合物を医薬の有効成分として使用する場合、かかる医薬は、本発明のフシコクシン化合物の他、薬学的に許容される添加物、例えば、充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の通常用いられる希釈剤又は賦形剤も含むことができ、例えば、これらの添加剤を必要に応じて使用し、本発明のフシコクシン化合物を一般的な医薬製剤に配合することにより得ることができる。

[0105] 本発明の医薬の投与経路は限定されず、製剤の形態、患者の年齢及び性別、疾患の状態並びにその他の条件に応じた方法で投与することができる。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤を経口で投与することができる。注射剤は静脈内、筋肉内、皮内、皮下若しくは腹腔内に投与することができる。坐剤は直腸内に投与することができる。

[0106] 本発明の医薬の投与量は、薬効を発現する有効量であれば特に限定されないが、通常は、有効成分である本発明のフシコクシン化合物の重量として、

一般に経口投与の場合には一日あたり0.1～1000mg/kg体重、好ましくは一日あたり0.5～50mg/kg体重であり、非経口投与の場合には一日あたり0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.1～10mg/kg体重である。上記投与量は1日1回又は2～3回に分けて投与するのが好ましく、年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

[0107] また、本発明のフシコクシン化合物の有効量を摂取又は投与することで、がんの予防又は治療を行うこともできる。特に、有効ながん細胞が関与する疾病の種類としては急性前骨髄性白血病、肺腺癌、卵巣癌、膵臓癌、脳腫瘍等が挙げられる。

[0108] また、本発明のフシコクシン化合物を種子発芽促進剤の有効成分として使用する場合、本発明の種子発芽促進剤の対象植物は特に制限されない。発芽を促進できる種子の種類としては、例えば、被子植物（双子葉植物、単子葉植物等）、裸子植物、コケ植物、シダ植物等の植物に対して広く適用できる。具体例としては、トマト、ピーマン、トウガラシ、ナス等のナス類、キュウリ、カボチャ、メロン、スイカ等のウリ類、キャベツ、ブロッコリー、ハクサイ等の菜類、セルリー、パセリー、レタス等の生菜・香辛菜類、ネギ、タマネギ、ニンニク等のネギ類、ダイズ、ラッカセイ、インゲン、エンドウ、アズキ等の豆類、イチゴ等のその他果菜類、ダイコン、カブ、ニンジン、ゴボウ等の直根類、サトイモ、キャッサバ、バレイショ、サツマイモ、ナガイモ等のイモ類、アスパラガス、ハウレンソウ、ミツバ等の柔菜類、トルコギキョウ、ストック、カーネーション、キク等の花卉類、イネ、トウモロコシ等の穀物類、ベントグラス、コウライシバ等の芝類、ナタネ、ラッカセイ等の油料作物類、サトウキビ、テンサイ等の糖料作物類、ワタ、イグサ等の繊維料作物類、クローバー、ソルガム、デントコーン等の飼料作物類、リンゴ、ナシ、ブドウ、モモ等の落葉性果樹類、ウンシュウミカン、レモン、グレープフルーツといった柑橘類、サツキ、ツツジ、スギ等の木本類等が挙げられる。これらの植物の他、ストライガ属、ハマウツボ属等の寄生植物にも有効である。例えば、寄生植物の宿主となる植物が周辺にいない環境下で施

用すれば、発芽した寄生植物は寄生できずに枯死することとなり、これにより土壌を浄化することも可能である。

[0109] 本発明の種子発芽促進剤は、本発明のフシコクシン化合物そのものでもよいが、本発明のフシコクシン化合物に加えて、剤形、施用態様等に応じて種々の添加剤を含んでいてもよい。種子発芽促進剤中の本発明のフシコクシン化合物の含有割合は、特に限定されない。具体的には、0.0001～100質量%、好ましくは0.01～50質量%程度が例示される。

[0110] 本発明の種子発芽促進剤の剤形は、農学的に許容される剤形である限り特に限定されない。例えば、液剤、固形剤、粉剤、顆粒剤、粒剤、水和剤、フロアブル剤、乳剤、ペースト剤、分散剤等が挙げられる。

[0111] 添加剤は、農学的に許容される添加剤である限り特に限定されない。例えば、担体、界面活性剤、増粘剤、増量剤、結合剤、ビタミン類、酸化防止剤、pH調整剤、揮散抑制剤、色素等が挙げられる。

[0112] 本発明の種子発芽促進剤の施用態様は、農薬の使用態様として公知の態様（或いは将来開発される態様）である限り特に限定されない。例えば、散布、滴下、塗布、植物生育環境中（土壌中、水中、固形培地中、液体培地中等）への混合や溶解等が挙げられる。

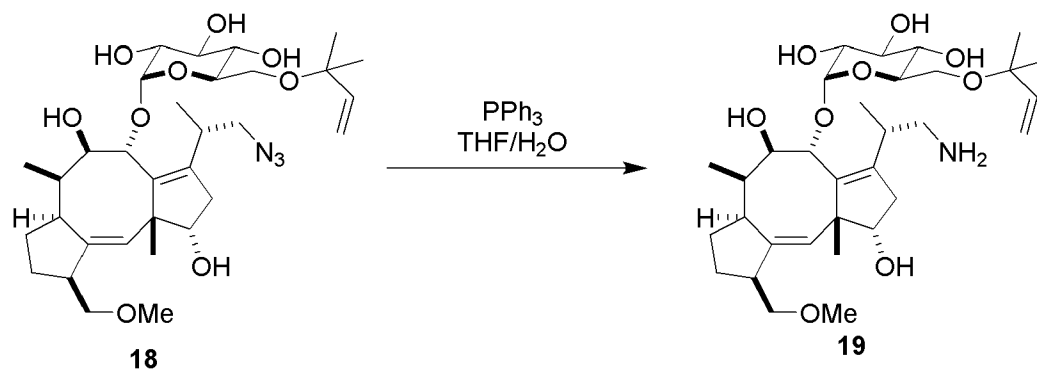
実施例

[0113] 実施例に基づいて、本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらのみに限定されるものではない。なお、天然物である3'-デアセチルフシコクシンA (3'-deAc FC A) 及びフシコクシンJ (FC J) を化合物1及び2として使用した。化合物18は、既報 (Mol. BioSyst., 9, 940-943 (2013).) にしたがって合成した。また、化合物20は、既報 (Chem. Biol., 20, 583-593 (2013).) にしたがって合成した。さらに、フシコクシンAアグリコンは、既報 (Chem. Biol., 20, 583-593 (2013).) にしたがって合成し、化合物23として使用した。

[0114] 合成例1：化合物19の合成

[0115]

[化22]



[0116] 式中、Meはメチル基を示す。Phはフェニル基を示す。

[0117] 化合物18 (110mg, 0.177mmol) をテトラヒドロフラン (THF; 1.0mL) に溶かし、得られる溶液に水0.1mL、トリフェニルホスフィン (232mg, 0.885mmol) を加え、封管中で60℃に加熱、攪拌した。3時間後、さらに水0.1mLを追加し60℃で2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物19 (97.2mg, 0.163mmol, 93%) を得た。

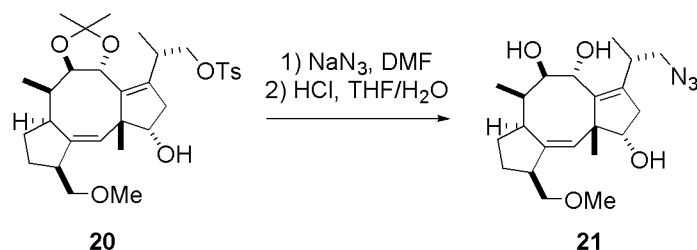
[0118] [数1]

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 5.84 (1H, dd, J = 17.6, 10.8 Hz), 5.40 (1H, s), 5.16 (1H, dd, J = 17.6, 1.1 Hz), 5.11 (1H, dd, J = 10.8, 1.1 Hz), 4.95 (1H, d, J = 3.7 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 10.1, 4.1 Hz), 3.89 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz), 3.64 (1H, ddd, J = 9.8, 5.9, 2.3 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 9.6, 8.9 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 9.8, 2.3 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 9.6, 3.7 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 9.8, 5.9 Hz), 3.38–3.28 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.23 (2H, dd, J = 9.8, 8.9 Hz), 3.11–3.01 (1H, m), 2.84–2.74 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 12.4, 4.6 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 12.4, 9.2 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 14.6, 6.9 Hz), 2.02 (1H, dd, J = 14.4, 9.4 Hz), 2.00–1.91 (2H, m), 1.64–1.48 (3H, m), 1.25 (3H, s), 1.04 (2H, d, J = 6.9 Hz), 0.85 (3H, d, J = 6.9 Hz). ¹³C-NMR (CD₃OD) δ : 145.12, 143.12, 142.68, 139.19, 128.03, 114.49, 103.55, 82.64, 79.89, 78.91, 77.11, 76.69, 75.06, 73.63, 73.56, 72.15, 64.04, 58.84, 54.31, 49.92, 46.73, 43.1, 42.73, 37.41, 36.72, 36.55, 28.37,

26.36, 26.29, 24.47, 15.83, 9.91.

合成例2：化合物21の合成

[0119] [化23]



[0120] 式中、Meはメチル基を示す。Tsはトシル基を示す。

[0121] 化合物20 (139mg, 0.247mmol) をジメチルホルムアミド (DMF; 10mL) に溶かし、アジ化ナトリウム (130mg, 2.0mmol) を加え、72時間120℃で加熱及び攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、DMFを減圧留去した後、残渣をジエチルエーテルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶媒抽出を行った。有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン (THF; 8mL) に溶かし、2N塩酸 (2mL) を加え、24時間50℃で加熱及び攪拌した。室温に冷却後、トリエチルアミン (1mL) を加え、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物21 (70.4mg, 0.179mmol, 72%) を得た。

[0122] [数2]

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.36 (1H, s), 3.98 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 6.2, 5.5 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 10.1, 4.6 Hz), 3.45–3.28 (6H, m), 3.36 (3H, s), 2.98–2.86 (1H, br m), 2.85–2.70 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 15.3, 6.2 Hz), 2.14 (1H, dd, J = 15.3, 5.5 Hz), 2.05–1.84 (3H, m), 1.75–1.50 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.01 (3H, d, J = 5.0 Hz), 0.88 (3H, d, J = 6.9 Hz).

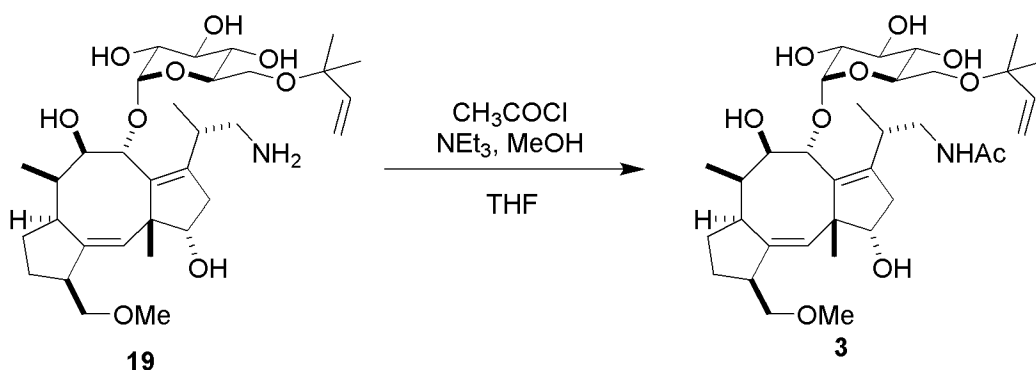
¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 146.98, 143.29, 139.31, 125.24, 79.25, 78.45, 75.96, 66.93, 58.67, 55.86, 55.04, 47.83, 41.59, 41.44, 36.09, 35.91, 33.45, 28.12, 24.41, 15.54, 9.79.

ESI-HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{33}N_3O_4Na$ $[M+Na]^+$ 414.2363, found 414.2365.

実施例1：化合物3～15の合成

代表例として、化合物3の合成法を示す。

[0123] [化24]



[0124] 式中、Meはメチル基を示す。Etはエチル基を示す。Acはアセチル基を示す。

[0125] 化合物19 (10mg, 0.017mmol) をテトラヒドロフラン (THF; 2.0mL) に溶かし、得られる溶液にトリエチルアミン (8.2 μ L, 0.077mmol)、メタノール (7.6 μ L, 0.17mmol)、及びアセチルクロリド (2.7 μ L, 0.038mmol) を加えて室温で攪拌した。3時間後、メタノール1.0mLを加えて30分放置した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物3 (10.4mg, 0.016mmol, 96%) を得た。

[0126] [数3]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.33 (1H, br s), 6.12 (minor rotamer, 1H, br s), 5.83 (minor rotamer, 1H, dd, $J = 17.9, 10.3$ Hz), 5.81 (1H, dd, $J = 17.9, 10.3$ Hz), 5.34 (1H, s), 5.13 (1H, d, $J = 17.9$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.11 (minor rotamer, 1H, d, $J = 17.9$ Hz), 5.11 (minor rotamer, 1H, d, $J = 11.7$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.55 (1H, br s), 4.14 (1H, br s), 4.02 (minor rotamer, 1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.94 (minor rotamer, 1H, dd, $J = 11.0, 4.1$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 10.3, 4.1$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.85 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 3.82–3.77 (1H, m), 3.67 (2H, ddd, $J = 9.0, 4.5, 4.5$ Hz), 3.66 (2H, dd, $J = 5.1, 4.8$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz), 3.57–3.52 (1H, m), 3.52–3.49 (2

H, m), 3.45–3.36 (3H, m), 3.37 (3H, s), 3.28–3.17 (1H, m), 2.91–2.83 (1H, m), 2.83–2.75 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J = 15.4, 5.8$ Hz), 2.40 (minor rotamer, 1H, dd, $J = 16.1, 4.5$ Hz), 2.22 (minor rotamer, 1H, dd, $J = 16.1, 3.1$ Hz), 2.16 (1H, dd, $J = 15.4, 4.8$ Hz), 2.03 (minor rotamer, 1H, s), 2.03 (3H, s), 2.02–1.98 (1H, m), 1.97–1.89 (1H, m), 1.73–1.66 (1H, m), 1.64–1.53 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.09 (minor rotamer, 3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.92 (minor rotamer, 3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 171.21, 147.45, 143.46, 140.59, 139.15, 125.62, 114.26, 101.01, 79.20, 78.32, 76.31, 76.09, 75.74, 73.64, 72.29, 71.56, 62.83, 58.72, 56.17, 53.78, 47.71, 44.31, 41.79, 41.28, 36.79, 36.05, 32.95, 28.25, 25.80, 25.48, 24.67, 23.31, 15.98, 10.08, 9.94 (minor rotamer).

なお、他の化合物（化合物4～15）は同様に、化合物19を原料に対応する酸塩化物（化合物3～12）、スルホニルクロリド（化合物13）、クロロギ酸エステル（化合物14）、イソシアン酸エステル（化合物15）を用いて合成した。

[0127] [数4]

化合物3: 収率96%, ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 660.3718, found 660.3710.

化合物4: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 686.3875, found 686.3859.

化合物5: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 688.4031, found 688.4033.

化合物6: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 702.4188, found 702.4188.

化合物7: 収率88%, ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 716.4344, found 716.4345.

化合物8: 収率96%, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{39}H_{63}NO_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 728.4344 , found 728.4344.

化合物9: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{39}H_{57}NO_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 722.3875 , found 722.3875.

化合物10: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{38}H_{61}NO_{11}Na$ $[M+Na]^+$ 730.4137 , found 730.4138.

化合物11: 収率91%, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{38}H_{56}N_2O_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 723.3827 , found 723.3826.

化合物12: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{36}H_{54}N_2O_{10}SNa$ $[M+Na]^+$ 729.3391 , found 729.3392.

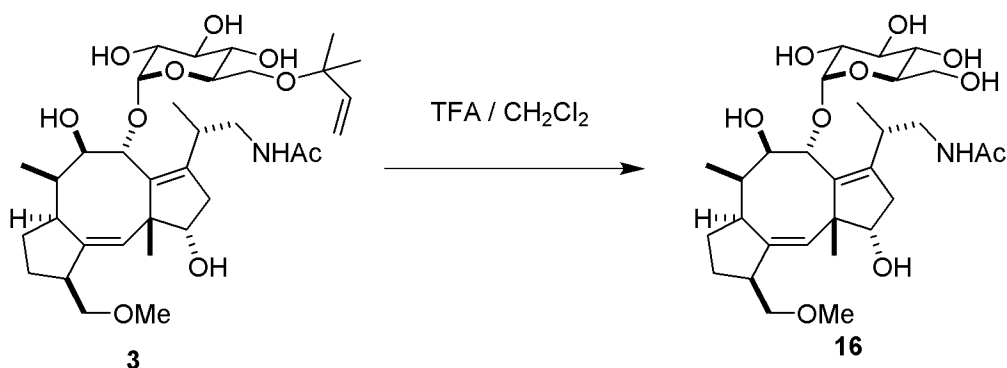
化合物13: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{33}H_{55}NO_{11}SNa$ $[M+Na]^+$ 696.3388 , found 696.3389.

化合物14: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{34}H_{55}NO_{11}Na$ $[M+Na]^+$ 676.3667 , found 676.3668.

化合物15: 収率 定量的, ESI-HRMS m/z calcd for $C_{35}H_{58}N_2O_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 689.984 , found 689.3986.

実施例2：化合物16の合成

[0128] [化25]



[0129] 式中、Meはメチル基を示す。Acはアセチル基を示す。

[0130] 化合物3 (40.4mg, 0.0633mmol) をジクロロメタン (2.0mL) に溶かし0°Cに冷却した。冷却した溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0mL) を滴下し、10分間攪拌後、室温に戻して、そのまま3時間攪拌した。トルエン (10mL) を加え、溶媒

を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物16 (31.0mg, 0.0544mmol, 86%) を得た。

[0131] [数5]

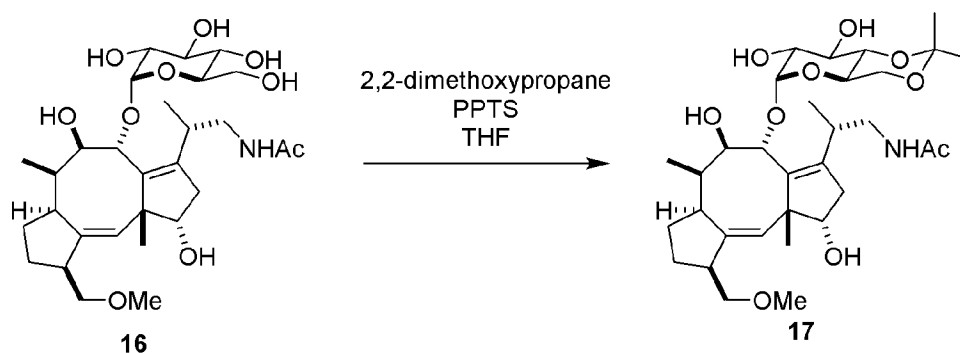
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 5.38 (1H, s), 4.97 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 3.94 (2H, d, $J = 10.1, 3.7$ Hz), 3.89 (2H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 9.6, 6.9$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 11.9, 3.7$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 11.9, 2.7$ Hz), 3.62 (1H, ddd, $J = 9.6, 3.7, 2.7$ Hz), 3.45 (1H, dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz), 3.35–3.11 (4H, m), 3.33 (3H, s), 2.84–2.69 (2H, m), 2.27 (1H, dd, $J = 14.7, 6.9$ Hz), 2.02 (1H, dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.00–1.89 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.63–1.47 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 0.83 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ : 173.57, 142.95, 142.80, 139.10, 127.91, 103.52, 82.65, 79.69, 78.83, 77.08, 74.82, 74.23, 73.70, 71.43, 62.17, 61.55, 58.83, 54.33, 45.08, 42.69, 36.67, 36.51, 34.97, 28.37, 24.24, 22.76, 22.70 (minor rotamer), 16.16, 14.46, 9.95.

ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 592.3092, found 592.3090.

実施例3：化合物17の合成

[0132] [化26]



[0133] 式中、Meはメチル基を示す。Acはアセチル基を示す。

[0134] 化合物16 (19.7mg, 0.0346mmol) にトルエン/*tert*-ブチルアルコール混合溶媒 (4: 1, 5mL) を加え、溶媒を減圧留去して系中の水分を除去した。これ

に、アルゴン雰囲気下テトラヒドロフラン (THF; 2.0mL)、2,2-ジメトキシプロパン (21 μ L, 0.171mmol)、及びピリジニウムp-トルエンスルホナート (PPTS, 2.1mg, 8.4 μ mol) を加え室温で4時間攪拌した。反応後にトリエチルアミンを加え反応を停止し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物17 (13.9mg, 0.0228mmol, 6%) を得た。

[0135] [数6]

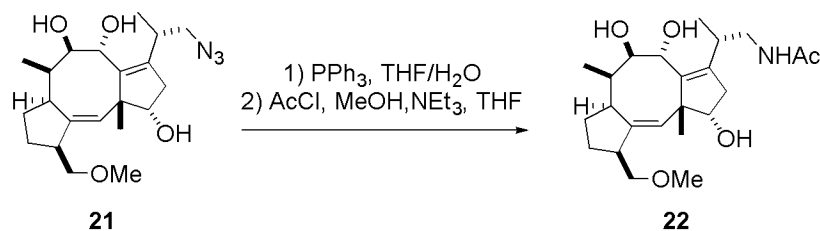
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.40 (1H, br s), 5.32 (1H, s), 5.12 (1H, br s), 5.09 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.21 (1H, br s), 4.15 (1H, br s), 3.97 (3H, dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz), 3.95 (3H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz), 3.90 (3H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.77 (5H, dd, $J = 5.5, 3.8$ Hz), 3.73–3.67 (2H, m), 3.62 (5H, dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz), 3.56–3.48 (2H, m), 3.42 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz), 3.41–3.25 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.02–2.89 (1H, m), 2.85–2.71 (2H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 16.0, 5.5$ Hz), 2.18 (1H, dd, $J = 16.0, 3.8$ Hz), 2.05–1.95 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.94–1.82 (1H, m), 1.78–1.65 (1H, m), 1.65–1.50 (2H, m), 1.48 (5H, s), 1.38 (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.99 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.88 (4H, d, $J = 6.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170.75, 148.98, 140.87, 139.60, 125.90, 100.57, 99.69, 78.33, 78.16, 76.20, 73.92, 73.40, 73.24, 71.12, 64.02, 62.20, 58.73, 57.40, 47.42, 44.59, 41.86, 41.26, 36.97, 36.24, 32.20, 29.01, 28.57, 24.67, 23.41, 19.07, 15.37, 10.00.

ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 632.3405, found 632.3403.

実施例4：化合物22の合成

[0136] [化27]



[0137] 式中、Meはメチル基を示す。Phはフェニル基を示す。Acはアセチル基を示す。Etはエチル基を示す。

[0138] 化合物21 (28.9mg, 0.0738mmol) をテトラヒドロフラン (THF; 2.5 mL) に溶かし、トリフェニルホスフィン (52.6mg, 0.201mmol) 、及び水 (0.5mL) を加えた。24時間50℃で加熱及び攪拌し、溶媒を減圧留去し、さらにトルエン共沸により残渣から水を除去した。残渣をTHF (2.5mL) に溶かし、溶液を0℃に冷却し、メタノール (50 μ l, 1.2mmol) 、トリエチルアミン (40 μ l, 0.28mmol) 、アセチルクロリド (10 μ l, 0.28mmol) を加え、1時間0℃で攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、そのまま30分攪拌した。酢酸エチルを加え、溶媒抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物22 (23.8mg, 0.0584mmol, 79%) を得た。

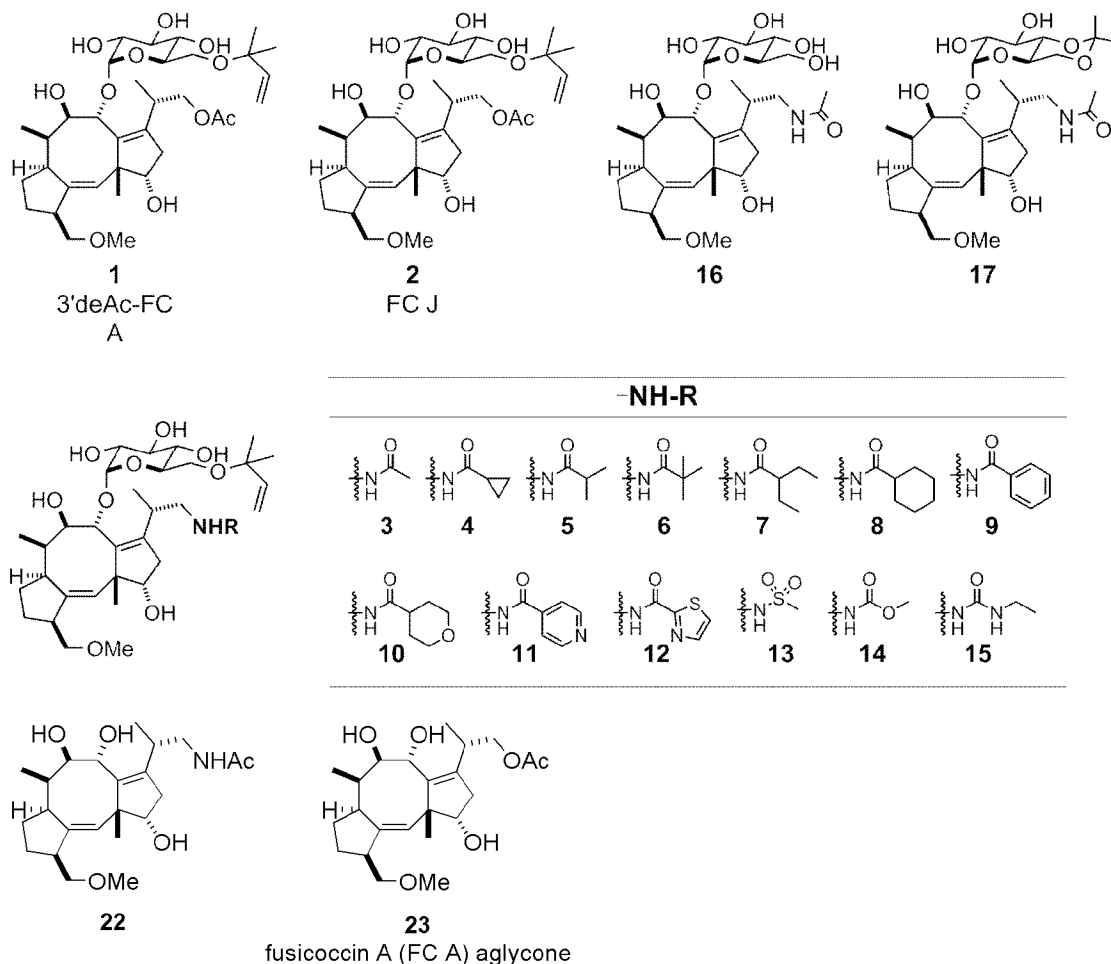
[0139] [数7]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05 (1H, br s), 5.37 (1H, dd, J = 1.8, 1.8 Hz), 4.05 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 10.1, 4.6 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 6.0, 5.0 Hz), 3.43–3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.31–3.20 (3H, m), 3.00–2.95 (1H, m), 2.90–2.77 (2H, m), 2.43 (1H, dd, J = 15.6, 6.0 Hz), 2.13–2.07 (1H, m), 2.12 (1H, dd, J = 15.6, 5.0 Hz), 2.02–1.91 (2H, m), 1.88 (3H, s), 1.76–1.50 (3H, m), 1.16 (3H, s), 1.02 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.89 (3H, d, J = 7.3 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170.50, 146.12, 140.92, 140.53, 125.88, 79.37, 78.06, 75.97, 67.14, 58.65, 55.81, 47.65, 43.56, 42.78, 41.57, 36.13, 35.77, 31.81, 28.07, 24.38, 22.70, 16.07, 9.70. ESI-HRMS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430.2564, found 430.2564.

後述の試験例で使用した化合物を以下に示す。

[0140]

[化28]



[0141] 試験例1：結合試験

ペプチドの結合試験は10mM4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸(HEPES; pH7.4)、150mM NaCl、0.1% tween20、及び0.5mMトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)の組成を有する緩衝液を用いて行った。タンパク質には、大腸菌から発現精製した、ヒト14-3-3タンパク質を用いた。14-3-3結合蛍光標識ペプチドにはFAM-RShpSX_{-COOH}又はFAM-RShpSXP_{-COOH} (FAM; 5-カルボキシフルオレセイン-アミノヘキシル, pS; リン酸化セリン, X; 任意のアミノ酸) の配列を有するペプチドを用いた。384wellマイクロプレートの各wellに蛍光標識リン酸化ペプチド1.0nmol/L、フシコクシン誘導体0.50 μmol/L又は100 μmol/L、DMSO8%(v/v)の終濃度となるように14-3-3タンパク質の濃度を変化させた溶液を調製し、蛍光偏光強度を測定した(励起波長470

nm及び蛍光波長535nm)。フシコクシン誘導体存在下、及びDMSOコントロールそれぞれにおいて得られたプロットに対して、グラフ解析ソフトウェアsigma plotのone site bindモードで、滴定曲線のフィッティングを行い、タンパク質とリン酸化ペプチドとの解離定数を算出した。DMSOコントロールで算出されたペプチドの解離定数 $K_{D_{\text{pep}}}$ をフシコクシン誘導体存在下で得られる見かけの解離定数 $K_{D_{\text{app}}}$ で割った値 $S = K_{D_{\text{pep}}}/K_{D_{\text{app}}}$ をタンパク質間相互作用安定化の指標として用いた。各フシコクシン化合物0.50 μM 存在下における、リン酸ペプチドFAM-RSHpSV- COOH と14-3-3とタンパク質のPPI安定化効果を図1に示す。また、複数のリン酸化ペプチドに対するフシコクシン化合物1及び3の化合物100 μM 存在下におけるPPI安定化効果を表1に示す。また、フシコクシン化合物22及びフシコクシンAアグリコン（フシコクシン化合物23）の化合物100 μM 存在下におけるリン酸ペプチドFAM-RSHpSV- COOH と14-3-3とタンパク質のPPI安定化効果を表2に示す。

[0142] [表1]

FAM-KRSHpS-	$S = K_{D_{\text{pep}}}/K_{D_{\text{app}}}$	
	1	3
IP- COOH	3.7 $\pm$ 0.26	6.2 $\pm$ 1.1
VP- COOH	1.4 $\pm$ 0.10	1.9 $\pm$ 0.13
TP- COOH	1.0 $\pm$ 0.078	1.8 $\pm$ 0.12
NP- COOH	0.81 $\pm$ 0.075	2.4 $\pm$ 0.20
L- COOH	3.0 $\pm$ 0.27	5.2 $\pm$ 0.58
M- COOH	3.7 $\pm$ 0.34	7.0 $\pm$ 0.78
T- COOH	6.2 $\pm$ 0.53	23 $\pm$ 2.1

[0143] [表2]

compound	FAM-KRSHpSV- COOH			
	$K_D / \mu\text{M}$			$S = K_{D_{\text{pep}}}/K_{D_{\text{app}}}$
DMSO control	0.41	$\pm$	0.01	-
22	0.057	$\pm$	0.002	7.1 $\pm$ 0.31
FC A aglycone (23)	0.094	$\pm$	0.003	4.4 $\pm$ 0.18

[0144] 試験例2：インターフェロン α との併用による卵巣がん細胞OVCAR3増殖抑制

活性試験

既報 (Cancer Lett., 293, 198-206, (2010).) を参考に、がん細胞増殖抑制活性試験を行った。具体的には、以下のとおり試験を行った。

1. 卵巣がん細胞OVCAR3を80~90% confluentまで培養した (medium; RPMI1640, 10%FCS)。
2. OVCAR3のmediumを捨て、(-)PBS (8mL × 1)で洗浄した。
3. (-)PBSを捨て、Trypsin-1mM EDTA (1.5mL)を加えた。
4. 37°Cで5分間incubateしmedium (6.0mL)を加え、細胞をほぐした後、細胞数を計測した。
5. medium (RPMI1640, 10% FCS)を加え、conc. 5×10^4 cells/mLに希釈し細胞を96well plateに蒔いた(0.1mL/ well)。
6. 37°Cで24時間incubateした。
7. +IFN α Medium(1600U/mL) 50 μ Lを加え、さらに化合物をMediumで希釈し各wellに50 μ L加えた。
8. 7日間incubateした後、以下の条件でMTS assayを行った。

Final; IFN α 400U/mL compound 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 μ M
Stock Solution:

10 $\times$ IFN α stock solution... 1×10^5 U/mL in PBS

Compounds (化合物4又はフシコクシンA (フシコクシン化合物1)) ...40mM in DMSO

なお、IFN α controlは、化合物を加えなかった。

[0145] MTS assay (CellTiter 96 (登録商標) Aqueous One Solution Assay kit)

1. Dye solutionをoptiMEMで10倍希釈した (溶液A)。
2. 各wellのmediumを吸引し、溶液Aを加えた。
3. 37°Cで90分間incubateし、plate readerで吸光度を測定した (490nm)。

[0146] 結果を図2に示す。

[0147] 試験例3：種子発芽活性試験

既報 (Physiol. Plant., 31, 149-152 (1974).) を参考に、種子発芽活性

試験を行った。具体的には、以下のとおり試験を行った。

1. シャーレに2.0ppmの発芽抑制因子(+/-)アブシシン酸 (ABA) 水溶液又は超純水を2.0mL加えた。
2. ABA水溶液2mLの入ったシャーレにフシコクシン化合物 (フシコクシン化合物1又は9) の1mM DMSO溶液2 μ Lを加えた。また、超純水、又はABA水溶液の入ったシャーレにDMSO2 μ Lを加え、water control及びABA controlとした。
3. 1シャーレあたり25粒のレタス種子 (サニーレタス、*Lactuca sativa* var. *crispa*) を並べ、25℃暗所に置き、12時間後に発芽した種子数を数え、全種子数に対する発芽率を求めた (1化合物につきシャーレ2つ ; 種子50粒) 。

[0148] 結果を図3に示す。

[0149] 試験例4 : MDシミュレーション

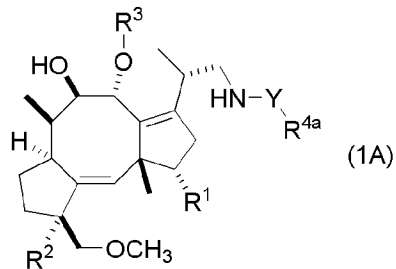
MDシミュレーションには、Desmond package (ver4.4) [Bowers K.J., Chow E., Xu H., Dror R.O., Eastwood M.P., Gregersen B.A., Klepeis J.L., Kollrossvary I., Moraes M.A., Sacerdoti F.D., Salmon J.K., Shan Y., Shaw D.E. (2006) Scalable algorithms for molecular dynamics simulations on commodity clusters. In SC '06. Proceedings of the 2006 ACM/IEEE conference on Supercomputing. New York, USA.]を使用した。シミュレーションの初期構造は、14-3-3 σ とリン酸化ペプチド (KRRKpSV_{-COOH}) 及びフシコクシンA (フシコクシン化合物1) からなる三者複合体結晶構造 (PDB ID: 3P1S) を基に、分子モデリングソフトMaestroを用いて3' 位アセトキシ基をヒドロキシ基に変更しフシコクシン化合物1の結合モデルを作成した。さらに、このフシコクシン化合物1のモデルのフシコクシン19位酸素原子を窒素原子に置き換え、プロトン付加することでフシコクシン化合物3の結合モデルとした。それぞれのモデルに対しDesmond system builder を用いて複合体の周囲10Åの範囲に溶媒 (NaCl 150mM水溶液) と系内の電荷を中和するためのナトリウムイオンを発生させシミュレーションBOXを作成した。水のモデルとしてTIP4Pを使用し、力場にはOPLS 2005を用いた。production phaseはNPTアンサンブル310K、1.01325barの条件で50nsのシミュレーションを実行した。Desmond S

imulation Interaction Diagram toolによって各Trajectoryを解析し、フシコクシン化合物3の19位アセトアミド基、及びフシコクシン化合物1のアセトキシ基と各アミノ酸残基との相互作用を抽出し、その頻度を表した図を図4に示す。図4では、フシコクシン化合物3の19位アセトアミド基、又はフシコクシン化合物1のアセトキシ基がシミュレーション中に相互作用したアミノ酸残基を全て書き出している。この結果から、フシコクシン化合物3では、フシコクシン化合物1の場合はほとんど見られなかった、19位アセトアミド基とアスパラギン酸残基（Asp215）との間の相互作用が強いことから、本発明のタンパク質間相互作用安定化効果の大幅な増強の根本的な要因は、19位のアミド基とアスパラギン酸残基との相互作用によるものであると解釈することができる。

請求の範囲

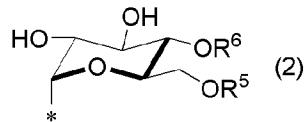
[請求項1] 一般式 (1A) :

[化1]



[式中、 Y はカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。 R^3 は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式 (2) :

[化2]



(式中、 R^5 は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。 R^6 は水素原子を示す。 R^5 と R^6 とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。 $*$ は結合手を示す。)

で表される基を示す。 R^{4a} は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換(ヘテロ)シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換(ヘテロ)アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。ただし、 Y がカルボニル基、 R^1 が水酸基、 R^2 が水素原子、 R^3 が一般式 (2) で表される基である場合は R^{4a} がエポキシ基である場合を除く。]

で表されるフシコクシン化合物。

[請求項2] Y がカルボニル基である、請求項1に記載のフシコクシン化合物。

[請求項3] R^{4a} が置換若しくは非置換アルキル基、又は置換若しくは非置換シクロアルキル基である、請求項2に記載のフシコクシン化合物。

[請求項4] R^1 が水酸基であり R^2 が水素原子である、請求項1～3のいずれかに記載のフシコクシン化合物。

[請求項5] R^3 が一般式(2)で表される基である、請求項1～4のいずれかに記載のフシコクシン化合物。

[請求項6] R^5 が

[化3]

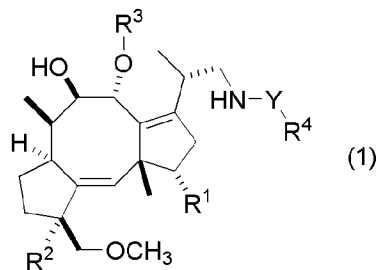


[式中、*は結合手を示す。]

で表される基である、請求項5に記載のフシコクシン化合物。

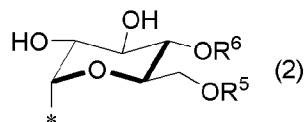
[請求項7] 一般式(1)：

[化4]



[式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。 R^3 は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式(2)：

[化5]



(式中、 R^5 は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。 R^6 は水素原子を示す。 R^5 と R^6 とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。)

で表される基を示す。 R^4 は置換若しくは非置換アルキル基、置換若し

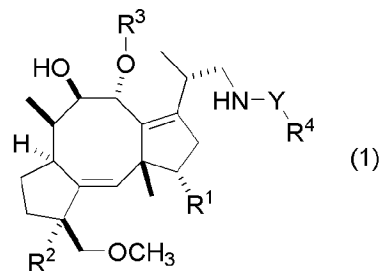
くは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。]

で表されるフシコクシン化合物を含有する、14-3-3タンパク質とリン酸化タンパク質との相互作用増強剤。

[請求項8]

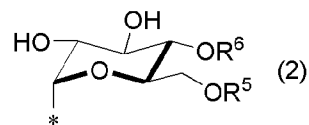
一般式（1）：

[化6]



[式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式（2）：

[化7]



（式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。）

で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換（ヘテロ）シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換（ヘテロ）アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。]

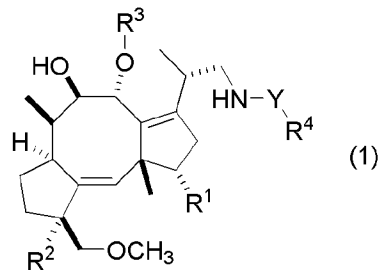
で表されるフシコクシン化合物を含む医薬。

[請求項9]

がん細胞増殖抑制剤である、請求項8に記載の医薬。

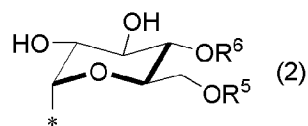
[請求項10] 一般式 (1) :

[化8]



[式中、Yはカルボニル基、スルホニル基又は置換若しくは非置換アルキレン基を示す。R¹及びR²は同一又は異なって、水素原子又は水酸基を示す。R³は水素原子、置換若しくは非置換アミノアルキル基、又は一般式 (2) :

[化9]

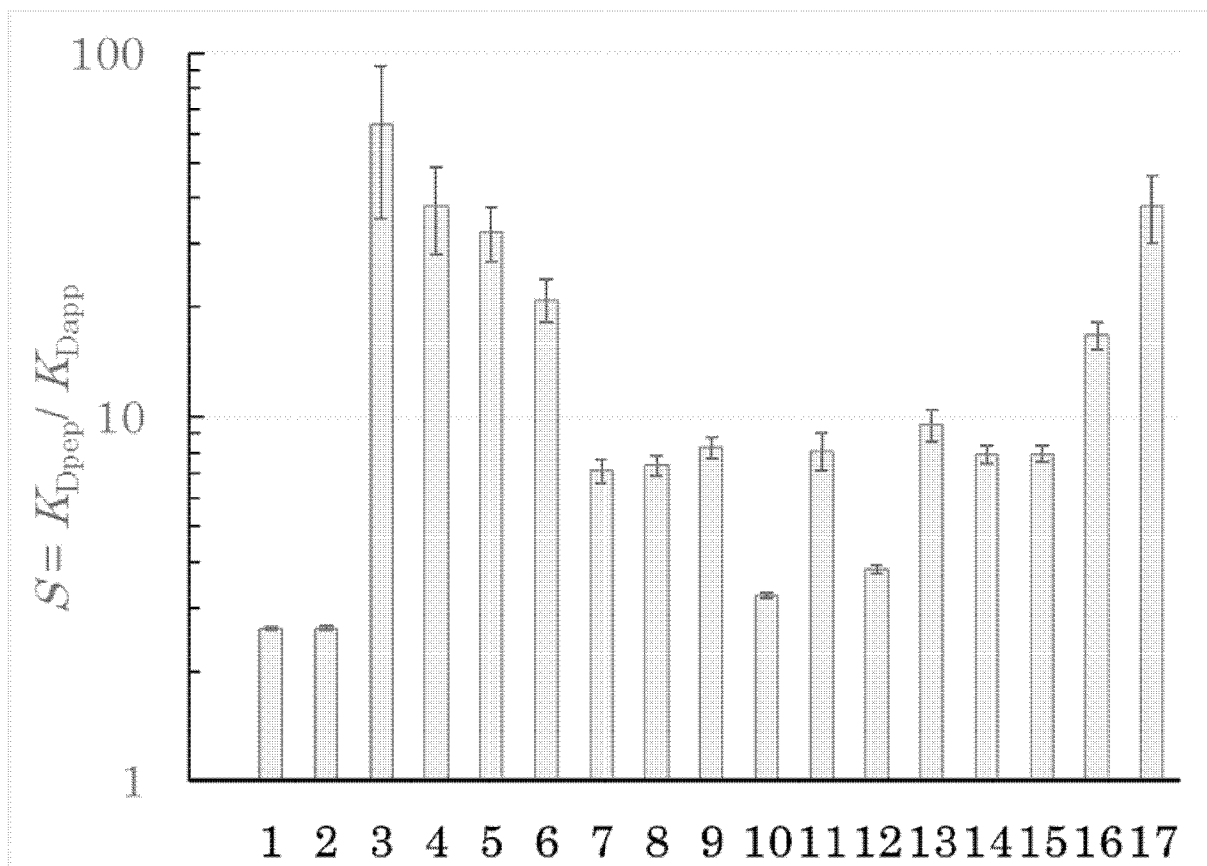


(式中、R⁵は水素原子又は置換若しくは非置換アルキル基を示す。R⁶は水素原子を示す。R⁵とR⁶とは結合して置換若しくは非置換アルキレン基を形成してもよい。*は結合手を示す。)

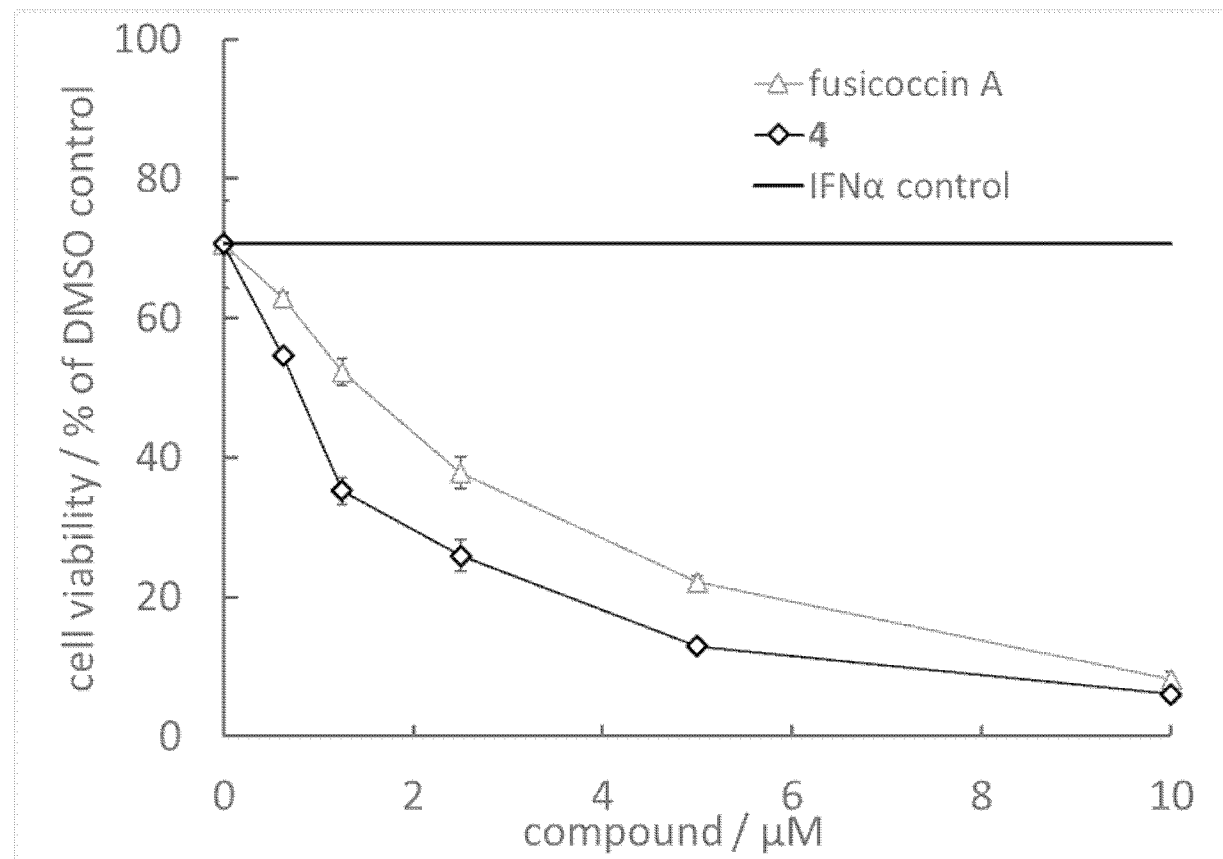
で表される基を示す。R⁴は置換若しくは非置換アルキル基、置換若しくは非置換(ヘテロ)シクロアルキル基、置換若しくは非置換アルコキシ基、置換若しくは非置換(ヘテロ)アリール基、置換若しくは非置換アミノ基を示す。]

で表されるフシコクシン化合物を含有する、種子発芽促進剤。

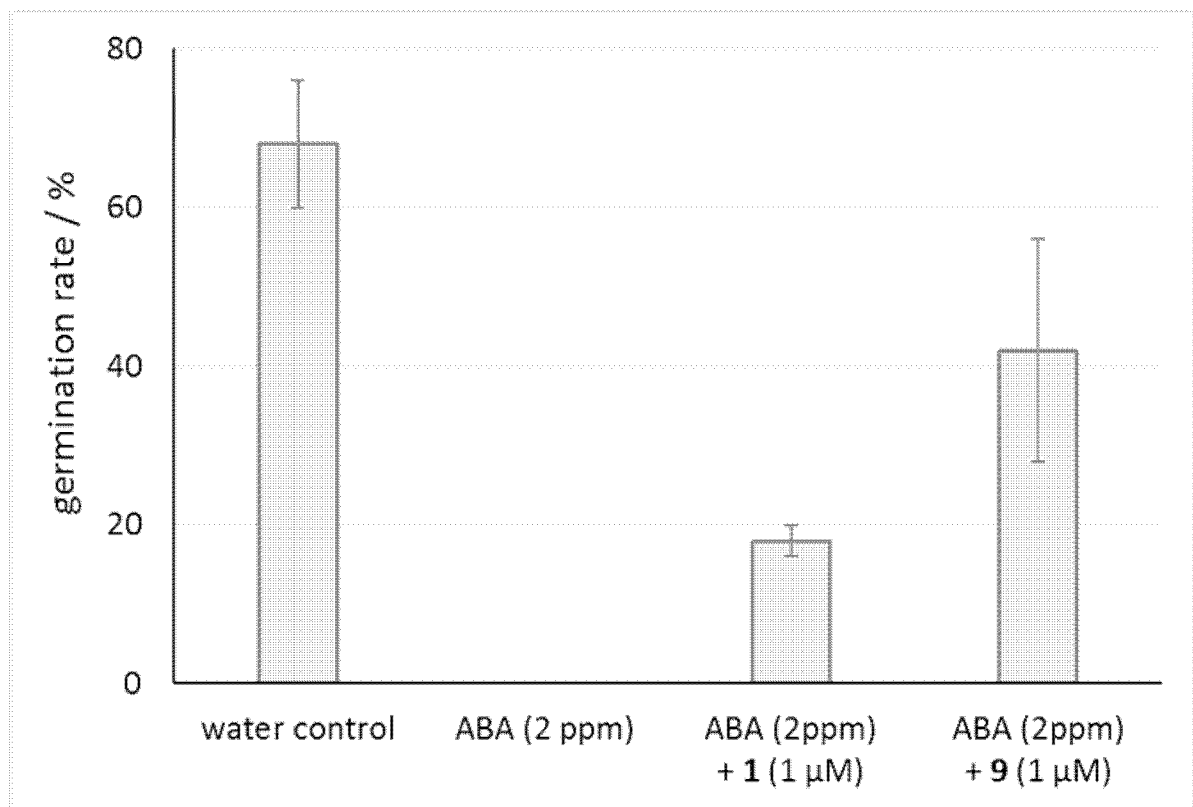
[図1]



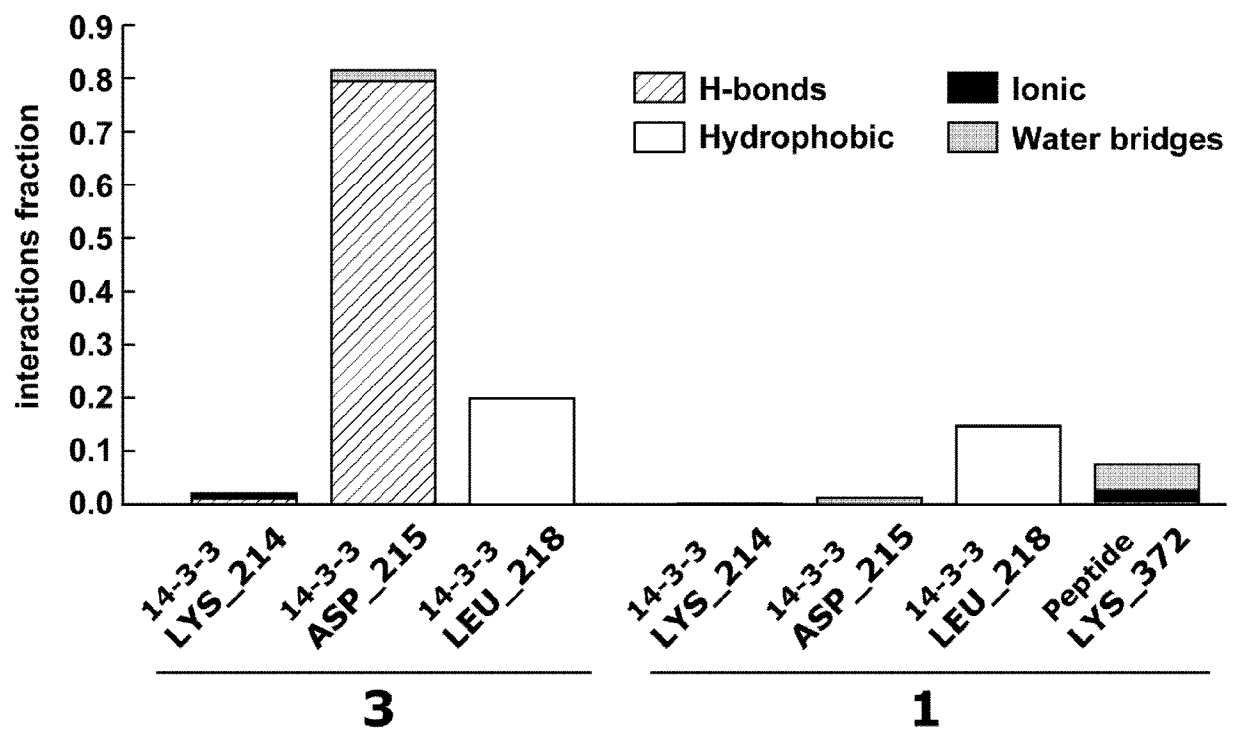
[図2]



[圖3]



[圖4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/002825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C07C233/17(2006.01)i, A01G7/06(2006.01)i, A01N45/02(2006.01)i,
A01N47/12(2006.01)i, A01N47/28(2006.01)i, A01N53/12(2006.01)i,
A01P21/00(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
C07H15/24(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07C233/17, A01G7/06, A01N45/02, A01N47/12, A01N47/28, A01N53/12,
A01P21/00, A61K31/704, A61P35/00, C07H15/24

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDREAMIII), CAPLUS/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	MAKI, T. et al., Mol. BioSyst., 2013, vol. 9, no. 5, pp. 940-943	1-6 7-10
Y	韓玲等, 日本化学会第 96 春季年会予稿集 DVD, 公益社団法人日本 化学会, 2016, 2A4-01 (THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN), non-official translation (HAN, L. et al., Preprints DVD of The 96th CSJ Annual Meeting)	1-10



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
28.03.2018

Date of mailing of the international search report
10.04.2018

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/002825

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	野崎正勝等, 創薬化学, 第1版, 株式会社化学同人, 1995, pp. 98, 99 (NOZAKI, Masakatsu et al., KAKAKU-DOJIN PUBLISHING COMPANY, INC.), non-official translation (Medicinal Chemistry, first edition)	1-10
Y	WERMUTH, C. G., 最新 創薬化学 上巻, 株式会社テクノミック, 1998, pp. 241-243, 253, 254 (TECHNOMICS, INC.), non-official translation (The Practice Of Medicinal Chemistry, volume 1)	1-10
Y A	WO 2013/031975 A1 (DAIRI, Tohru) 07 March 2013, paragraphs [0002]-[0004] (Family: none)	8-10 1-7
Y A	WO 2010/090234 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 12 August 2010, paragraph [0008] (Family: none)	8-10 1-7
Y A	WO 2008/010324 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 24 January 2008, paragraphs [0008], [0009] (Family: none)	8-10 1-7
A	OHKANDA, J. et al., Chem. Rec., 2013, vol. 13, pp. 561-575	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C233/17(2006.01)i, A01G7/06(2006.01)i, A01N45/02(2006.01)i, A01N47/12(2006.01)i, A01N47/28(2006.01)i, A01N53/12(2006.01)i, A01P21/00(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07H15/24(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C233/17, A01G7/06, A01N45/02, A01N47/12, A01N47/28, A01N53/12, A01P21/00, A61K31/704, A61P35/00, C07H15/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

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

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	MAKI, T. et al., Mol. BioSyst., 2013, Vol. 9, No. 5, p. 940-943	1-6 7-10
Y	韓玲 等, 日本化学会第96春季年会予稿集DVD, 公益社団法人日本化学会, 2016, 2A4-01	1-10

☑ 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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

28.03.2018

国際調査報告の発送日

10.04.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/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)

松澤 優子

4 P

3036

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 請求項の番号
Y	野崎正勝 等, 創薬化学, 第1版, 株式会社化学同人, 1995, p. 98-99	1-10
Y	WERMUTH, C. G., 最新 創薬化学 上巻, 株式会社テクノミック, 1998, 第241-243, 253, 254頁	1-10
Y A	WO 2013/031975 A1 (大利徹) 2013.03.07, [0002]-[0004] (ファミ リーなし)	8-10 1-7
Y A	WO 2010/090234 A1 (国立大学法人大阪大学) 2010.08.12, [0008] (フ ァミリーなし)	8-10 1-7
Y A	WO 2008/010324 A1 (国立大学法人大阪大学) 2008.01.24, [0008][0009] (ファミリーなし)	8-10 1-7
A	OHKANDA, J. et al., Chem. Rec., 2013, Vol.13, p.561-575	1-10