

(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
2020年3月5日(05.03.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/045653 A1

(51) 国際特許分類:

C07F 9/09 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/6615 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 37/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61Q 1/00 (2006.01)
A61P 13/04 (2006.01)	A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	A61Q 19/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/034220

(22) 国際出願日: 2019年8月30日(30.08.2019)

(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 2018-161944 2018年8月30日(30.08.2018) JP

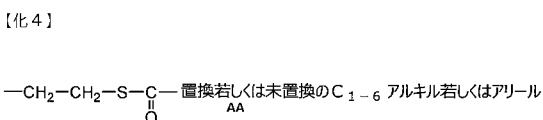
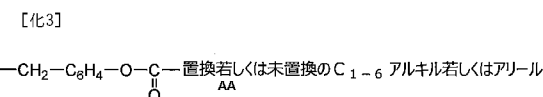
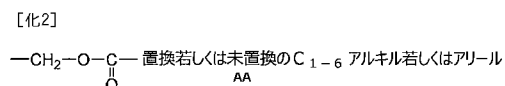
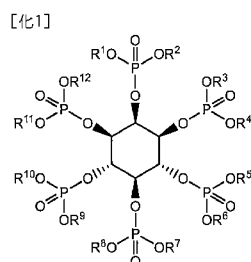
(71) 出願人: 国立大学法人 熊本大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KUMAMOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8608555 熊本県

熊本市中央区黒髪二丁目39番1号 Kumamoto (JP).

(72) 発明者: 藤田 美歌子 (FUJITA, Mikako); 〒8620973 熊本県熊本市中央区大江本町5番1号 国立大学法人熊本大学薬学部内 Kumamoto (JP). 大塚 雅巳 (OTSUKA, Masami); 〒8620973 熊本県熊本市中央区大江本町5番1号 国立大学法人熊本大学薬学部内 Kumamoto (JP). 大杉 剛生 (OHSUGI, Takeo); 〒0698501 北海道江別市文京台緑町582 酪農学園大学内 Hokkaido (JP). 立石 大 (TATEISHI, Hiroshi); 〒8620973 熊本県熊本市中央区大江本町5番1号 国立大学法人熊本大学薬学部内 Kumamoto (JP). 村尾 直樹 (MURAO, Naoki); 〒8620973 熊本県熊本市中央区大江本町5番1号 国立大学法人熊本大学薬学部内 Kumamoto (JP). 増永 拓弥 (MASUNAGA, Takuya); 〒8620973 熊本県熊本市中央区大江本町5番1号 国立大学法人熊本大学薬学部内 Kumamoto (JP).

(54) Title: PHYTIC ACID ESTER DERIVATIVE

(54) 発明の名称: フィチン酸エステル誘導体



AA Substituted or unsubstituted C₁₋₆ alkyl or aryl

(57) Abstract: The present invention relates to a phytic acid ester derivative and a use of the phytic acid ester derivative. A phytic acid ester derivative according to the present invention has the structure of formula I. [Chemical formula 1] (In formula I, each of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹² independently represents H or a structure selected from the group consisting of structures of formula II, structures of formula III and structures of formula IV, excluding the cases where all of the R¹-R¹² moieties are H.) [Chemical formula 2] (In formula II, -CH₂- may optionally be substituted by one or two substituents.) [Chemical formula 3] (In formula III, -CH₂-C₆H₄- may optionally be substituted by one or more substituents.) [Chemical formula 4] (In formula IV, -CH₂-CH₂- may optionally be substituted by one or more substituents.)

[続葉有]



WO 2020/045653 A1

(74) 代理人:小野 新次郎, 外(ONO, Shinjiro et al.);
〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2
番 1 号 新大手町ビル 2 0 6 区 ユアサハ
ラ法律特許事務所 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, 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,
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: 本発明は、フィチン酸エステル誘導体およびその利用に関する。本発明の以下のフィチン酸エ
ステル誘導体は、以下の式 I の構造を有する。【化 1】 [式 I 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、
 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、各々独立に、H、式 II 【化 2】 (式 II 中、 $-CH_2-$
は所望により 1 若しくは 2 の置換基により置換されていてもよい)、式 III 【化 3】 (式 III 中、
 $-CH_2-C_6H_4-$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい)、および、式 I
V 【化 4】 (式 IV 中、 $-CH_2-CH_2-$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されてい
てもよい) からなるグループから選択される、ただし、 R^1-R^{12} の全てが H である場合を除く。

明 細 書

発明の名称： フィチン酸エステル誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、フィチン酸エステル誘導体およびその利用に関する。

背景技術

[0002] フィチン酸（myo-イノシトール-1, 2, 3, 4, 5, 6リン酸、IP6）はヒト等の哺乳類の細胞内で生合成され、また種子など多くの植物組織にも存在するリンの主要な貯蔵形態である。穀物、豆類などの食物からも摂取される。その一部は吸収され、細胞にもピノサイトーシスなどにより取り込まれる。

[0003] 高濃度のIP6をがん細胞に加えた場合に、細胞増殖抑制効果を示すことがよく研究され、注目されてきた。特開2003-238414は、イノシトールリン酸類（イノシトール6リン酸を含む）を有効成分する抗腫瘍剤を開示している。またIP6は、免疫力上昇、腎結石形成抑制、コレステロール低下、冠動脈疾患や糖尿病の発症リスク軽減などの多彩な活性を持つことが知られる。Vucenik I. et al., Nutrition and Cancer, 2006, 55, 109は、抗酸化、免疫力上昇、抗炎症、Phase I酵素およびPhase II酵素の修飾、がん遺伝子の制御、抗血管新生作用、腫瘍転移抑制、アポトーシス誘導、細胞分化上昇、細胞増殖抑制などの多様な作用をIP6が有することを記載している。

[0004] IP6はこのように多くの有用な効果を奏するが、6個のリン酸基に由来する多くの負電荷を持つために細胞膜を通りづらく、細胞のIP6取り込み量には限界がある。またIP6は金属とキレートする性質を持ち体内のミネラルの吸収を妨げることから、大量摂取による副作用が指摘されている。

[0005] 特表2009-541222には、任意の組み合わせでのIP-6、その医薬的に許容可能な塩、またはその医薬的に許容可能な誘導体を含む、有効量の医薬組成物を前記哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類における電離放射

線暴露の、健康への急性かつ短期的な悪影響を予防または治療する方法（請求項1）を記載している。特表2009-541222の段落0015は、『本出願の対象物であるIP-6ならびにピロリン酸および／またはイノシトールを含むその誘導体に関して、当業者は、「イノシトール6リン酸、IP-6、およびその類似体は薬物としてのテストに入っている。挑戦の1つは、細胞内への分子の通過を促進するために、保護基でリン酸塩を覆うことである。（2005年7月13日のDOE報告）」と結論付けている。IP-6ならびにピロリン酸および／またはイノシトールを含むその誘導体は、現在防護剤として効果がない場合があるという考えが示唆される。』と記載している。IP6を細胞内への分子の通過を促進するために、保護基でリン酸塩を覆うことについて言及している。しかしながら、当該文献には、具体的にどのような保護基でリン酸塩を覆うのか、仮に保護基でリン酸塩を覆った化合物が本当に細胞内への分子の追加が促進されるのか、細胞内に取り込まれた化合物が細胞内でどのような機能を有するかについて全く示唆がない。

[0006] IP6は細胞内への取り込みが悪く、取り込み量に限界がある、との問題があったにもかかわらず、当該問題を解決する具体的な方法は提供されていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2003-238414

特許文献2：特表2009-541222

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Vucenik I. et al., Nutrition and Cancer, 2006, 55, 109

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、細胞内への取り込みがよく、生体内でIP6と同様の機能を奏するIP6誘導体を提供することを目的とする。本発明はさらに、当該IP6誘導体を含む医薬組成物および化粧用組成物を提供することを目的とする。

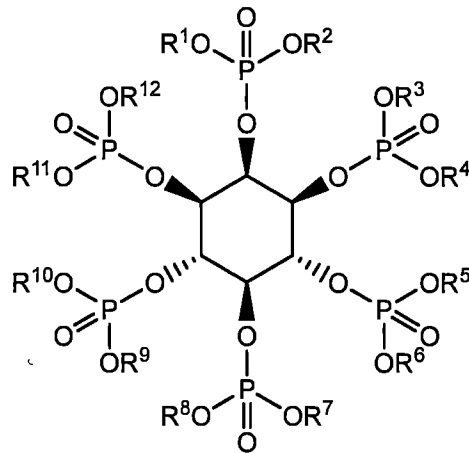
課題を解決するための手段

[0010] 本発明らは上記問題解決のため鋭意研究に務めた結果、フィチン酸エステル誘導体を合成し、本発明を想到した。限定されるわけではないが、本発明は以下の態様を含む。

[態様1]

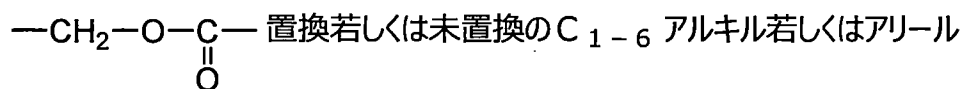
以下の式Iの化合物。

[0011] [化1]



[式I中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、各々独立に、H、式II

[0012] [化2]

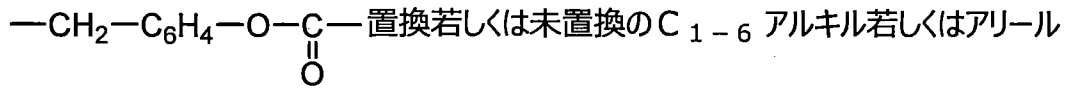


(式II中、—CH₂—は所望により1若しくは2の置換基により置換され

ていてもよい)、

式 I I I

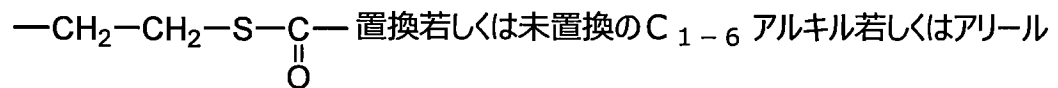
[0013] [化3]



(式 I I I 中、 $\text{—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—}$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい)、

および、式 I V

[0014] [化4]



(式 I V 中、 $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい)

からなるグループから選択される、

ただし、 $R^1\text{—}R^{12}$ の全てがHである場合を除く。

[態様 2]

式 I I、式 I I I または式 I V において、置換若しくは未置換の C_{1-6} アルキル若しくはアリアルが、置換若しくは未置換のメチル、置換若しくは未置換のエチルおよび置換若しくは未置換のブチルからなる群から選択される、態様 1 の化合物。

[態様 3]

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の 6 個以上がHではない、態様 1 または 2 に記載の化合物。

[態様 4]

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12}

の全てがHではない、態様1-3のいずれか1項に記載の化合物。

[態様5]

C₁₋₆アルキル若しくはアリールが、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、ヒドロキシル基、チオール基、C₁₋₄アシルおよびアリル基からなる群から選択される置換基で置換されている、態様1-4のいずれか1項に記載の化合物。

[態様6]

式I I 中の-CH₂-、式I I I 中の-CH₂-C₆H₄-、および式I V 中の-CH₂-CH₂-の1以上が、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、ヒドロキシル基、チオール基、C₁₋₄アシルおよびアリル基からなる群から選択される置換基で置換されている、態様1-5のいずれか1項に記載の化合物。

[態様7]

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の全てが、ブチリルオキシメチルまたはアセトキシメチルである、態様1に記載の化合物。

[態様8]

生体内で加水分解されて、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の一部または全てがHになる、態様1-7のいずれか1項に記載の化合物。

[態様9]

態様1-8のいずれか1項に記載の式Iの化合物を含む、医薬組成物。

[態様10]

細胞増殖抑制、細胞傷害抑制、免疫力上昇、コレステロール低下、腎結石形成抑制、がん転移抑制、および繊維化抑制からなる群から選択される活性を有する、態様9に記載の医薬組成物。

[態様11]

がん、冠動脈疾患、糖尿病および結石症からなる群から選択される疾患を

予防または処置するための態様 9 または 10 に記載の医薬組成物。

[態様 12]

がんが白血病、リンパ腫、骨髄腫からなる群から選択されるがんである、態様 11 に記載の医薬組成物。

[態様 13]

経口投与、経皮投与、腹腔内投与または静脈内投与される、態様 9-12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 14]

式 I の化合物が生体内で加水分解されて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の一部または全てが H になる、態様 9-13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[態様 15]

態様 1-8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の医薬組成物の製造のための使用。

[態様 16]

態様 1-8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、化粧用組成物。

[態様 17]

美白作用または美肌作用を有する態様 16 に記載の化粧用組成物。

[態様 18]

態様 1-8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、研究用試薬。

発明の効果

[0015] フィチン酸エステル誘導体 (Pro-IP6) は、IP6 よりも細胞内に取り込まれやすい。細胞内に取り込まれた Pro-IP6 は、腫瘍細胞等の悪性細胞等に対し、殺細胞効果、抗腫瘍活性等、IP6 と同様の効果を奏する。Pro-IP6 は、正常細胞に対して毒性を示さない。

図面の簡単な説明

[0016] [図1] 図 1 は、細胞内の IP6 メチルエステルを LC/MS により測定した結果である。縦軸は相対強度、横軸は時間 (分)、を示す。

[図2]図2は、MT-2細胞（HTLV形質転換ヒトT細胞白血病細胞）を用いたMTTアッセイの結果を示す。縦軸は、IP6、Pro-IP6を添加しない場合の細胞生存率を1とした場合の相対細胞細胞生存率を示す。横軸は、IP6またはPro-IP6の添加濃度を示す。

[図3]図3は、M8166細胞（ヒトT-リンパ芽球様細胞）を用いたMTTアッセイの結果を示す。縦軸は、IP6、Pro-IP6を添加しない場合の細胞生存率を1とした場合の相対細胞細胞生存率を示す。横軸は、IP6またはPro-IP6の添加濃度を示す。

[図4]図4は、ジャーカット細胞（ヒトT-リンパ球細胞株）を用いたMTTアッセイの結果を示す。縦軸は、IP6、Pro-IP6を添加しない場合の細胞生存率を1とした場合の相対細胞細胞生存率を示す。横軸は、IP6またはPro-IP6の添加濃度を示す。

[図5]図5は、K562細胞（慢性骨髄性白血病細胞）を用いたMTTアッセイの結果を示す。縦軸は、IP6、Pro-IP6を添加しない場合の細胞生存率を1とした場合の相対細胞細胞生存率を示す。横軸は、IP6またはPro-IP6の添加濃度を示す。

[図6]図6は、健常者由来のPBMC（末梢血単核球細胞）を用いたMTTアッセイの結果を示す。縦軸は、Pro-IP6を添加しない場合の細胞生存率を1とした場合の相対細胞細胞生存率を示す。横軸は、Pro-IP6の添加濃度を示す。

[図7]図7は、Jurkat細胞をPro-IP6またはIP6で8時間または24時間処理後、anti-phospho-Akt (Thr308)抗体、anti-PARP-1抗体、Caspase-3抗体、および、anti- β -アクチン抗体の各種抗体を用いてウェスタンブロッティングを行った結果を示す。

[図8]図8は、HTLV-1感染細胞移植マウスにPro-IP6またはIP6を投与後、移植後1日目-28日目までの腫瘍体積の変化を示す図である。IP投与群の26日目および27目の腫瘍体積が極端に増殖しているが、

これは、いくつかの腫瘍をまとめて計測したかもしれない等、何らかのミス
の可能性がある。28日目の値は、腫瘍を全摘出して測定したものであり、
正確である。

[図9]図9は、HTLV-1感染細胞移植マウスにPro-IP6またはIP6
を投与後、移植後28日目の腫瘍体積を示す図である。

[図10]図10は、ヒトT細胞由来白血病細胞であるJurkat細胞を用い
、細胞死判別試験（フローサイトメトリー）を行った結果である。

[図11]図11は、図7は、Jurkat細胞をPro-IP6またはIP6
で8時間または24時間処理後、抗TRAF6抗体（CST）、抗pAMP
K抗体（CST）、および、抗β-アクチン抗体（シグマアルドリッチ）の
各種抗体を用いてウェスタンブロッティングを行った結果を示す。

[図12]図12は、Pro-IP6を投与した場合と投与しない場合のHeLa
細胞蛍光顕微鏡で3D撮影した写真図であり、Pro-IP6のウイルス
タンパク質GagまたはそのMA領域の凝集に対する関与を示す。

発明を実施するための形態

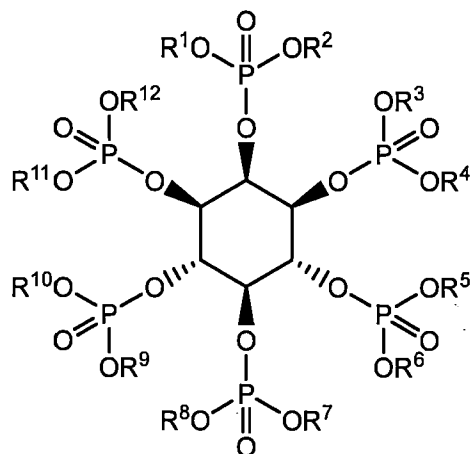
[0017] 1. フィチン酸エステル誘導体

本発明は、フィチン酸（myo-イノシトール-1, 2, 3, 4, 5, 6
リン酸、IP6）のエステル誘導体に関する。

[0018] フィチン酸エステルの誘導体化合物は、以下の式Iの構造を有する。

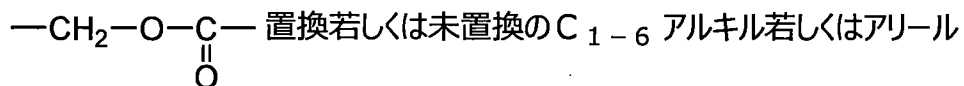
[0019]

[化5]



[式 I 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11}
および R^{12} は、各々独立に、H、式 I I

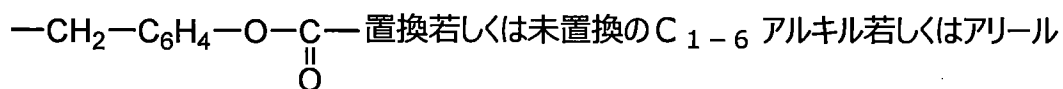
[0020] [化6]



(式 I I 中、 $\text{—CH}_2\text{—}$ は所望により 1 若しくは 2 の置換基により置換されていてもよい)、

式 I I I

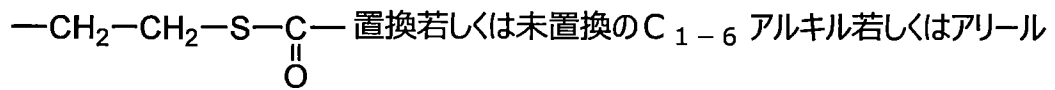
[0021] [化7]



(式 I I I 中、 $\text{—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—}$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい)、

および、式 I V

[0022] [化8]



(式 I V 中、 $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい)

からなるグループから選択される、

ただし、 $\text{R}^1\text{—R}^{12}$ の全てが H である場合を除く。 $\text{R}^1\text{—R}^{12}$ の全てが H である場合は、フィチン酸 (I P 6) に相当する。

[0023] 式 I I、式 I I I または式 I V において、置換若しくは未置換の C_{1-6} アルキルのアルキルは、直鎖状であっても枝分かれしていても良く、好ましくは直鎖状である。置換若しくは未置換の C_{1-6} アルキルのアルキルは、非限定的に、メチル、エチル、ブチル、プロピル、イソプロピル、ペンチル、*t*-ブチル、イソブチルを含む。非限定的に、置換若しくは未置換の C_{1-6} アルキルは、置換若しくは未置換のメチル、置換若しくは未置換のエチルおよび置換若しくは未置換のブチルからなる群から選択されてもよい。

[0024] 置換若しくは未置換のアリールは、単純芳香環の誘導された芳香属炭化水素基および多環芳香族炭化水素基を含む。アリールは、好ましくは単純芳香環の芳香属炭化水素基、即ち、炭素数が 6 の C_6 アリールである。置換若しくは未置換のアリールは、非限定的に、フェニル基、ベンジル基、トリル基、キシリル基、ナブチル基を含む。

[0025] C_{1-6} アルキル若しくはアリールが置換されている場合、置換基の数および種類は特に限定されない。 C_{1-6} アルキル若しくはアリール中で置換可能な全ての部位が置換されていてもよく、あるいは、1 箇所のみ置換されてもよく、あるいは、未置換であってもよい。 C_{1-6} アルキル若しくはアリール中の複数の箇所が、同じ置換基で置換されていても、異なる置換基で置換されていてもよい。

- [0026] 置換基の種類は特に限定されない。非限定的に、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、ヒドロキシル基、チオール基、 C_{1-4} アシル、アリル基等の置換基が含まれる。フェニル基のような大きな置換基であってもよい。一態様において、式 I の化合物中の C_{1-6} アルキル若しくはアリールは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、アミノ基およびニトロ基からなる群から選択される置換基で置換されている。 C_{1-4} アルキルのアルキルは、直鎖状であっても枝分かれしていても良く、好ましくは直鎖状である。非限定的に、メチル、エチル、ブチル、プロピル、イソプロピルを含む。
- [0027] ハロゲンは、非限定的に、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。
- [0028] C_{1-4} アルキルは、直鎖状であっても枝分かれしていても良く、好ましくは直鎖状である。 C_{1-4} アルキルは、非限定的に、置換若しくは未置換のメチル、エチル、ブチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、イソブチルである。
- [0029] アミノ基は、アンモニア、第一級アミンまたは第二級アミンから水素を除去した 1 価の置換基の総称である。
- [0030] チオール基は、水素化された硫黄を末端に持つ置換基で、非限定的に、メタンチオール基、エタンチオール基、チオフェノール基を含む。
- [0031] アシル基は、オキソ酸からヒドロキシル基を取り除いた形の置換基である。 C_{1-4} アシルは、非限定的に、置換若しくは未置換のホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基を含む。
- [0032] 式 II 中の $-CH_2-$ 、式 III 中の $-CH_2-C_6H_4-$ 、および式 V 中の $-CH_2-CH_2-$ は、所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい。一態様において、式 II 中の $-CH_2-$ 、式 III 中の $-CH_2-C_6H_4-$ 、および式 V 中の $-CH_2-CH_2-$ の 1 以上が 1 若しくは複数の置換基により置換されている。置換基の数および種類は特に限定されない。式 II 中の $-CH_2-$ 、式 III 中の $-CH_2-C_6H_4-$ 、および式 V 中の $-CH_2-CH_2-$ において置換可能な全ての部位が置換されていてもよく、あるいは、1 箇所のみ置換されてもよく、あるいは、未置換であってもよ

い。式 I I 中の $-CH_2-$ 、式 I I I 中の $-CH_2-C_6H_4-$ 、および式 I V 中の $-CH_2-CH_2-$ の複数の箇所が、同じ置換基で置換されていても、異なる置換基で置換されていてもよい。

[0033] 置換基の種類は特に限定されない。非限定的に、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、ヒドロキシル基、チオール基、 C_{1-4} アシル、アリル基の置換基が含まれる。フェニル基のような大きな置換基であってもよい。

[0034] ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、ヒドロキシル基、チオール基、 C_{1-4} アシル、アリル基の定義は上述した通りである。

[0035] 一態様において、式 I I 中の $-CH_2-$ 、式 I I I 中の $-CH_2-C_6H_4-$ 、および式 I V 中の $-CH_2-CH_2-$ の 1 以上が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、アミノ基およびニトロ基からなる群から選択される置換基で置換されている。 C_{1-4} アルキルのアルキルは、直鎖状であっても枝分かれしていても良く、好ましくは直鎖状である。非限定的に、メチル、エチル、ブチル、プロピル、イソプロピルを含む。

[0036] 式 I の化合物は、 R^1-R^{12} の全てが H である場合は含まない。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の 2 個以上、3 個以上、4 個以上、5 個以上、6 個以上、7 個以上、8 個以上、9 個以上、10 個以上、11 個以上が H ではない。「H ではない」場合とは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} の少なくとも 1 つの基によりエステル化されていることを意味する。一態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の 6 個以上が H ではない。

[0037] 非限定的に、一態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の全てが H ではない。一態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の全てが、ブチリルオキチメチルまたはアセトキシメチルである。

[0038] 後述に実施例 2 で実証されたように、式 I の化合物 (Pro-IP6) は

、細胞内によく取り込まれ、Pro-IP6からIP6が発生する。さらに、実施例6は、Jurkat細胞内でPro-IP6からIP6が生成し、IP6と同様の抗腫瘍活性を示すことを示している。一態様において、式Iの化合物(Pro-IP6)は、生体内で加水分解されて、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の一部または全てがHになる。

[0039] 一態様において、式Iの化合物は、myo-イノシトール六リン酸ドデカキス(ブチリルオキシメチル)エステルまたはmyo-イノシトール六リン酸ドデカシス(アセトキシメチル)エステルである。

[0040] 本明細書において、フィチン酸、5,6リン酸、IP6)のエステル誘導体、即ち、式Iの化合物を総称して、あるいは、式Iに含まれる特定の化合物を「Pro-IP6」と呼称する場合がある。「Pro-IP6」のIP6のプロドラッグ、との意味を有する。本明細書においては、「プロドラッグ」とは、生体内投与後に代謝される、あるいは化合物の生物学的、医薬的または治療的に活性な型に転換される化合物である。

[0041] 式Iの化合物の合成方法は特に限定されない。リン酸基をエステル化するための公知の方法を用いることが可能である。当業者は式I中のR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の種類に応じて適宜適切な方法を使用可能である。一態様として、例えば、先ずカルボン酸からカルボン酸ハロゲンアルキルエステルを合成する。これを、トリエチルアミン等の強塩基性の置換基で活性化されているIP6の塩基性塩に反応させ、IP6のエステル誘導体を得ることができる。

[0042] 2. 医薬組成物

本発明はまた、上述した式Iの化合物を含む医薬組成物に関する。

[0043] 式Iの化合物は、IP6化合物の有する機能を生体内、細胞内において発揮する。非限定的に、式Iの化合物を含む医薬組成物は、細胞増殖抑制、細胞傷害抑制、免疫力上昇、コレステロール低下、腎結石形成抑制、がん転移抑制、および繊維化抑制からなる群から選択される活性を有する。これらは

いずれも I P 6 の活性として公知である。

[0044] 本明細書において、「細胞増殖抑制」とは、細胞の増殖を止める働きを意味する。がん細胞を含む悪性細胞への「細胞増殖抑制」、「がん転移抑制」作用は、殺細胞効果、抗腫瘍効果をもたらす。本明細書の実施例 4 において、P r o o - I P 6 が、A k t のリン酸化の抑制活性、およびアポトーシスの誘導活性を有することが示された。これらの活性は、I P 6 の抗腫瘍活性の機序としても報告されている。本明細書において、「アポトーシス誘導活性」とは、アポトーシス実行分子の活性化やその結果としての核凝縮などを特徴とする細胞のアポトーシスを導くことができる活性をいう。

[0045] 「細胞増殖抑制」、「細胞傷害抑制」、「腎結石形成抑制」、「がん転移抑制」、および「繊維化抑制」とは、各事象が P r o o - I P 6 を投与しない場合よりも抑制されることを意味する。非限定的に、好ましくは 3 % 以上、5 % 以上、8 % 以上、1 0 % 以上、1 5 % 以上、2 0 % 以上、2 5 % 以上抑制される。

[0046] 「コレステロール低下」とは、摂取した食品、飲料等中のコレステロールが生体内に摂取される割合が、P r o o - I P 6 を投与しない場合よりも低下されることを意味する。非限定的に、好ましくは 3 % 以上、5 % 以上、8 % 以上、1 0 % 以上、1 5 % 以上、2 0 % 以上、2 5 % 以上抑制される。

[0047] 「免疫」とは、ヒトや動物が有する、生体内で病原体などの「自分とは異なる異物」（非自己物質）やがん細胞などの異常な細胞を認識して殺滅することにより、生体を病気から保護する多数の機構が集積した、生体の恒常性維持機構の一つである。「免疫力上昇」とは、この非自己物質や異常細胞を排除する能力が、P r o o - I P 6 を投与しない場合よりも高まることを意味する。免疫力は、例えば、血液検査により、白血球数、T 細胞数（C D 4 T 細胞数、C D 8 T 細胞数、C D 4 / C D 8 T 細胞比等）、B 細胞数、N K 細胞数などを測定し総合的に解析することにより、調べることが可能である。

[0048] 式 I の化合物を含む医薬組成物は、細胞増殖、細胞傷害、免疫力低下、コレステロール上昇、腎結石形成、がん転移、および繊維化からなる群から選

択される状態が関与する疾患を予防または処置するために有用である。一態様において、式 I の化合物を含む医薬組成物は、がん、冠動脈疾患、糖尿病および結石症からなる群から選択される疾患を予防または処置するため医薬組成物である。

[0049] がんの種類は特に限定されない。一態様において、がんは、白血病、リンパ腫、骨髄腫からなる群から選択されるがんである。その他、肝癌、神経膠腫、神経芽細胞腫、肉腫および肺、結腸、乳房、膀胱、卵巣、精巣、前立腺、睾丸腫瘍、子宮、頸部、膵臓、胃、大腸、小腸、その他の器官の癌を包含する多様なタイプのがんも含まれる。

[0050] 「冠動脈疾患」とは、心筋への血液供給が部分的にまたは完全に遮断されることによって生じる疾患の総称である。冠動脈疾患の主な原因は、冠動脈の内壁に蓄積したコレステロール等による動脈硬化により、冠動脈に狭窄または閉塞を生じることによる。冠動脈疾患に含まれる代表的な疾患として、狭心症、心筋梗塞（例えば、急性心筋梗塞）がある。

[0051] 「糖尿病」とは、血糖値やヘモグロビン A 1 c 値が一定の基準を超えている状態を指す疾患である。1 型糖尿病、2 型糖尿病、遺伝子異常による糖尿病（若年発症成人型糖尿病等）、続発性糖尿病、妊娠糖尿病等に分類される。

[0052] 「結石症」には、腎臓や尿路の結石、肝臓や胆汁輸送経路の結石、唾液腺の唾石症などを含む。I P 6 はこれらの結石の治療、予防に有用であることが知られている。

[0053] 式 I の化合物（P r o - I P 6 化合物）を、所望により医薬的または薬理学的に許容可能な担体と組み合わせて、式 I の化合物を含む医薬組成物の形で投与することができる。医薬的または薬理学的に許容可能な担体の種類は 1 つもそれ以上でもよい。医薬組成物に含まれる式 I の化合物の種類は、1 つでもそれ以上でもよい。医薬組成物中に含まれる式 I の化合物の割合は特に限定さえず、非限定的に、0.01 から約 100 の質量パーセントでありうる。「医薬的に」または「薬理学的に許容可能な担体」は、製剤の他の成分

と適合し、被験者に有害ではない、任意の担体、希釈剤または賦形剤を意味する。本明細書の開示に基づき、式Iの化合物を含む医薬組成物を処方することは本技術分野の範囲内である。

[0054] 例えば、医薬品の分野の標準的技法に従って、式Iの化合物を含む医薬組成物を処方することが可能である。例えば、Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, Paを参照。

[0055] 式Iの化合物を含む医薬組成物の投与経路は特に限定されない。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、トローチ、ドリンク剤等に処方して経口投与してもよい。あるいは、パッチ剤等の経皮投与、腹腔内投与、静脈内点滴もしくは注射等による静脈内投与などの非経口投与を用いてもよい。その他、筋肉内注射等による筋肉内投与、経腸投与、局所投与等による投与も可能である。一態様において、式Iの化合物を含む医薬組成物は、経口投与、経皮投与、腹腔内投与または静脈内投与される。式Iの化合物を含む医薬組成物の処方（製剤）の具体例を以下に示す。

[0056] 例えば、経口投与用の錠剤、散剤、顆粒剤、トローチ、カプセル剤等は、式Iの化合物を含む医薬組成物に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等の1つ以上の固形不活性成分を添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のためのコーティングを行うことにより製造することができる。

[0057] 注射剤は、例えば、式Iの化合物を含む医薬組成物を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤等と共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより製造することができる。

[0058] 外用剤は、例えば、式Iの化合物を含む医薬組成物を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、該医薬組成物をそのまま、あるいは賦形剤、増粘剤などを添加、混合して粉

状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とすることにより製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれも緩衝剤、防腐剤などを含んでもよい。外用剤は、例えば、局所投与用のクリーム、ローション、ゲル、軟膏等が含まれる。

[0059] 座剤は、例えば式 I の化合物を含む医薬組成物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド（例えば、カカオ脂、ウイテプゾル類等）、中級脂肪酸（例えば、ミグリオール類等）、あるいは植物油（例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油等）等が挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体等が挙げられる。

[0060] 式 I の化合物を含む医薬組成物は、所望により、さらに、1 またはそれ以上の他の有効成分を含んでもよい。「他の有効成分」は、式 I の化合物と同様に、細胞増殖抑制、細胞傷害抑制、免疫力上昇、コレステロール低下、腎結石形成抑制、がん転移抑制、および繊維化抑制からなる群から選択される活性を有する成分であってもよい。あるいは、これら以外の活性を有する成分であってもよい。

[0061] 式 I の化合物を含む医薬組成物は、所望により、さらに、安定化剤、酸化防止剤および保存料が添加されてもよい。適切な酸化防止剤は、例えば、亜硫酸、アスコルビン酸、クエン酸およびその塩、ならびにナトリウム EDTA を含む。適切な保存料は、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルーまたはプロピルーパラベン、ならびにクロルブタノールを含む。

[0062] 式 I の化合物を含む医薬組成物の投与量および投与期間は、投与対象のサイズ、質量、年齢および性別、治療される疾患の性質および段階、疾患の攻撃性、投与経路、ならびに放射線の特定の毒性を含む個々の患者の特定の状況によって決定される。投与量および投与期間は、また、既知の試験プロト

コルを用いて実験的に、または生体内もしくは生体外試験データからの外挿法によって決定されうる。本明細書に記載する濃度範囲は、例示的な目的のみであり、請求される組成物の範囲または実施化を制限するものではない。

[0063] 例えば、式 I の化合物を含む医薬組成物中の投与量は、有効成分である式 I の化合物の量で約 0.01 から約 2000 mg/kg/日、より好ましくは約 0.05 から約 1000 mg/kg/日である。約 1.0 から約 200 mg/kg/日、例えば、約 50 mg/kg/日の用量が特に好適な用量である。医薬組成物は、1日1回で投与されてもよく、または同時にもしくは時間間隔を置いて投与される何回かの低用量に分割されてもよい。投与量は、多数の投与、例えば、25 mg/kg の 2 回投与で与えられてもよい。より高いまたはより低い用量であってもよい。

[0064] 一態様において、医薬組成物に含まれる式 I の化合物 (Pro-IP6) は、生体内で加水分解されて、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ および R¹² の一部または全てが H になる。

[0065] 本発明はまた、式 I の化合物の医薬組成物の製造のための使用に関する。

[0066] 本発明はさらに、式 I の化合物を必要とする対象に投与することを含む、細胞増殖抑制、細胞傷害抑制、免疫力上昇、コレステロール低下、腎結石形成抑制、がん転移抑制、および繊維化抑制からなる群から選択される活性を対象に与える方法、に関する。

[0067] 本発明はさらに、式 I の化合物を必要とする対象に投与することを含む、細胞増殖、細胞傷害、免疫力低下、コレステロール上昇、腎結石形成、がん転移、および繊維化からなる群から選択される状態が関与する疾患を予防または処置する方法、に関する。「細胞増殖、細胞傷害、免疫力低下、コレステロール上昇、腎結石形成、がん転移、および繊維化からなる群から選択される状態が関与する疾患」は、例えば、がん、冠動脈疾患、糖尿病、結石症を含む。

[0068] 本発明はさらにまた、式 I の化合物を必要とする対象に投与することを含む、がん、冠動脈疾患、糖尿病および結石症からなる群から選択される疾患

を予防または処置する方法、に関する。

[0069] 実施例3においてP r o o - I P 6は、正常細胞に対して毒性を示さないことが示された。式Iを含む組成物は生体に対して安全に使用でき、医薬組成物または化粧品組成物として有用である。

[0070] 3. 化粧品組成物

本発明は、式Iの化合物を含む化粧品組成物に関する。一態様において、化粧品組成物は、美白作用または美肌作用を有する。

[0071] 化粧品組成物の使用態様および使用量は特に限定されない。例えば、化粧水（ローション）、乳液（スキンミルク）、クリーム、美容液、ジェル、パック、ムースなどのベース化粧品の態様でありうる。

[0072] 化粧品組成物の組成は特に限定されず、化粧品として許容される成分であればいかなる成分を含むものであってもよい。化粧品組成物は、化粧品組成物で使用している水、多価アルコール、水溶性高分子化合物、油溶性成分（オイル、ワックス）、防腐剤、酸化防止剤、香料等を必要に応じて配合することができる。

[0073] 化粧品組成物は、保湿機能や粘度調整機能等を発揮するため多価アルコールを含有してもよい。また、多価アルコールの添加により、化粧品組成物の水分活性を下げることができ、微生物の繁殖を抑えることができる。

[0074] 化粧品組成物は、水溶性高分子化合物を配合してもよい。配合可能な水溶性高分子化合物としては、広く合成高分子、天然高分子、半合成高分子のいずれも用いることができる。特に糖類、タンパク質類およびそれらの複合体が好ましい。

[0075] 化粧品組成物は、油性媒体に溶解する油溶性成分を含んでもよい。油溶性成分として、通常、紫外線吸収剤、抗酸化剤、抗炎症剤、保湿剤、毛髪保護剤、分散剤、溶剤、美白剤、抗シミ剤、細胞賦活剤、エモリエント剤、角質溶解剤、帯電防止剤、ビタミン類、メタボリックシンドローム改善剤、降圧剤、鎮静剤などとして使用されている他の成分も使用することができ、例えば、オリーブ油、ツバキ油、マカデミアナッツ油、ヒマシ油などの油脂類、

流動パラフィン、パラフィン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、スクワランなどの炭化水素、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、ホホバ油、ミツロウ、ラノリンなどのロウ類、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸2-オクチルドデシル、2-エチルヘキサン酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリルなどのエステル類、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸などの脂肪酸類、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノールなどの高級アルコール類、メチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサンなどのシリコーン油、グリセリンの脂肪酸エステル類、その他、高分子類、油溶性色素類、油溶性蛋白質などを挙げることができる。また、それらの混合物である各種の植物由来油、動物由来油も含まれる。

[0076] 化粧用組成物は、安定性を保持するために酸化防止剤を配合してもよい。使用可能な酸化防止剤としては、特に限定されないが、例えば、ポリフェノール類からなる化合物群、ラジカル捕捉剤を挙げることができる。

[0077] 化粧用組成物は、香料を含んでも良い。香料としては、動物系、植物系、鉱物系の天然香料および合成香料のいずれも使用可能である。

[0078] 本発明はまた、式Iの化合物の化粧用組成物の製造のための使用に関する。

[0079] 4. 組成物

本発明はまた、式Iの化合物を含む組成物に関する。

[0080] 式Iの化合物を含む組成物は、一態様において、研究用試薬として用いることもできる。組成物は、一態様において、IP6の細胞内のシグナル伝達を解明するための研究用試薬として用いることができる。

[0081] IP6単独では細胞内への取込がほとんどなされないため、試薬として用いるためには大量に用いる必要がある。しかし、IP6は負電荷を有し、かつ酸性物質であるため、実験環境及び対象となる細胞に影響を及ぼす可能性がある。本発明による研究用試薬を用いれば、少量で細胞内に導入することが可能であり、かつリン酸基の保護により、実験環境への影響を最小限に留

めることができる。すなわち、本発明による細胞への研究用試薬の添加により、効率的にIP6を細胞内に導入することが可能である。

実施例

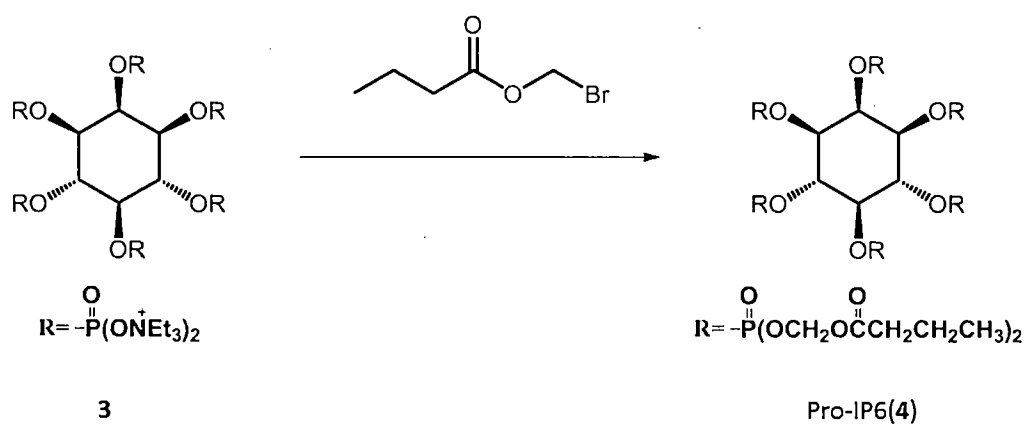
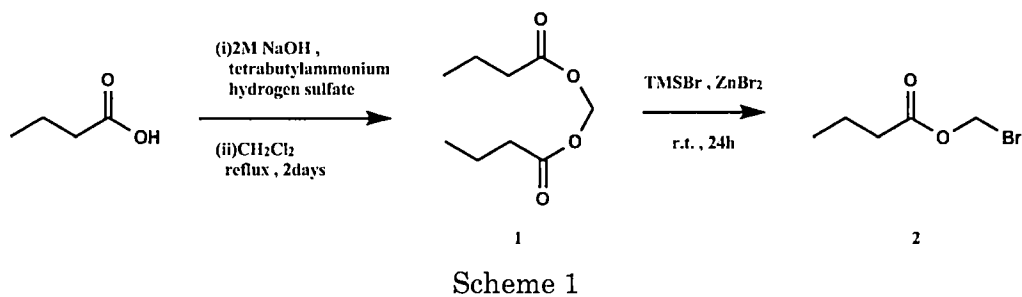
[0082] 以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。当業者は本明細書の記載に基づいて容易に本発明に修飾・変更を加えることができ、それらは本発明の技術的範囲に含まれる。

[0083] 実施例1 myo-イノシトール六リン酸ドデカキス（ブチリルオキシメチル）エステルの合成

本実施例では、以下の経路に従って、myo-イノシトール六リン酸ドデカキス（ブチリルオキシメチル）エステルを合成した。合成はまず酪酸を原料とし、2段階で酪酸ブロモメチルエステルを合成した。これとIP6トリエチルアミン塩を反応させ、IP6のブチリルオキシメチルエステル（Pro-IP6）を得た。最終的にHPLCを用いてPro-IP6を精製した。

[0084]

[化9]

[0085] メチレンジブチレート (1) の合成

酪酸 (2.65 g = 2.75 ml, 30.1 mmol) に 2M NaOH 水溶液 (30 ml) を加え 30 分間攪拌した。その後、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (10.2 g, 30.5 mmol) を加え 30 分間攪拌し、水層を CH_2Cl_2 (50 ml \times 4) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して 2 日間 45 $^{\circ}\text{C}$ で還流した。 CH_2Cl_2 を濃縮し、ヘキサン (60 ml) に溶かし 10% 酢酸 (50 ml)、水 (50 ml \times 2)、飽和食塩水 (50 ml) で分液して硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥後濾液をエバポレーターで濃縮し、無色液体の化合物、メチレンジブチレート (1) (1.354 g, 96%) を得た。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (t, 6H,

CH₃), δ : 1.66 (s ext, 4H, CH₂CH₃), δ : 2.34 (t, 4H, CH₂CH₂CH₃), δ : 5.76 (s, 2H, OCH₂O)

[0086] 酪酸ブロモメチルエステル (2) の合成

化合物 (1) (0.47 g, 2.52 mmol) に、ブロモトリメチルシラン (TMSBr) (0.77 g = 0.65 ml, 5.03 mmol)、臭化亜鉛 (29.6 mg, 0.13 mmol) を加えアルゴン下で1日間攪拌した。その後反応液をジエチルエーテル (20 ml) に溶かし、1M塩酸 (10 ml) を加えて10分間攪拌した。さらに水層を取り除いて飽和炭酸ナトリウム溶液 (20 ml) を加え、30分間攪拌した。その後水層を取り除き有機層を水 (50 ml × 2)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥後クーゲルロール蒸留で最初の5分間の初留 (1 mmHg, 30°C) をとった後に、15分間出た本留 (1 mmHg, 55°C) をとり無色液体の酪酸ブロモメチルエステル (2) (21.4 g, 47%) を得た。なお化合物 (2) は分解しやすいためすぐに次の反応に使用した。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (t, 3H, CH₃), δ : 1.67 (s ext, 2H, CH₂CH₃), δ : 2.35 (t, 2H, CH₂CH₂CH₃), δ : 5.80 (s, 2H, OCH₂Br)

[0087] myo-イノシトール六リン酸Et₃N塩 (3) の合成

myo-イノシトール六リン酸Na塩 (シグマアルドリッチより入手) (1.00 g, 1.51 mmol) を陽イオン交換樹脂 (和光純薬社製、Dowex 50WX8 (100-200 mesh) で精製し、Et₃N (3 ml) を加え無色個体のmyo-イノシトール六リン酸Et₃N塩 (3) (2.6 g, 92%) を得た。

[0088] myo-イノシトール六リン酸ドデカキス (ブチリルオキシメチル) エステル (4) の合成

化合物 (3) (50.0 mg, 2.69 × 10⁻² mmol) をアセトニトリル (5 ml × 3回) で共沸してアセトニトリル (5 ml) に溶かし、DI

PEA (0.2 ml) を加えアルゴン下で16時間攪拌した。その後アセトニトリル (5 ml × 3回) で共沸してアセトニトリル (5 ml) に溶かし、化合物 (2) (0.24 g, 1.35 mmol)、DIPEA (0.2 ml) を加え3日間アルゴン下で攪拌した。3日間攪拌後、HPLC (MeOH : H₂O = 96 : 4, F = 3 ml / 分, rt = 6.3分) にて精製を行い無色液体のmyo-イノシトール六リン酸ドデカキス (ブチリルオキシメチル) エステル (4) (8.2 mg, 16%) を得た。以下、本明細書の実施例において、myo-イノシトール六リン酸ドデカキス (ブチリルオキシメチル) エステル (4) を「Pro-IP6」の例として使用した。

¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ : 0.98 (m, 36H, CH₃), δ : 1.66 (m, 24H, CH₂CH₃), δ : 2.41 (m, 24H, CH₂CH₂CH₃), δ : 4.55 (q, 1H), δ : 4.63 (d, 2H), δ : 4.75 (q, 2H), δ : 5.29 (d, 1H), δ : 5.68 (m, 24H, OCH₂O).

¹³C NMR (600 MHz, CD₃CN) δ : 12.5, 17.4, 34.9, 72.4, 74.5, 75.3, 82.8, 171.6.

HRMS (FAB+) m/s 計算値 (C₆₆H₁₁₄O₄₈P₆) : 1860.4905. 測定値 : 1883.4766

[0089] 実施例2 細胞内IP6の定量

本実施例では、Pro-IP6のHeLa細胞内への取り込みを定量した。

[0090] HeLa細胞 (5 × 10⁵細胞 / ウェル、培養液1 mL) を3.5 cmディッシュに播種し、24時間培養した。その後、DMSO (1%、富士フィルム和光純薬株式会社、IP6 (最終濃度 : 10 μM, シグマアルドリッチ) の水溶液 (1%)、または、実施例1で合成したPro-IP6 (最終濃度 : 10 μM) のDMSO溶液 (1%) を加え、さらに30分間培養した。ネガティブコントロールとして、IP6、Pro-IP6のいずれも加えずに培養したHeLa細胞に上記と同量のDMSOを加えたものを用いた。

[0091] その後1×PBS(−)で1回洗浄し、セルスクレーパーで細胞を剥がして1.5mLチューブに移して、1×PBS(−)で3回洗浄した。沈殿に350μlのMeOH(富士フィルム和光純薬株式会社)+1%NP-40(ナカライテスク)を加え、超音波破碎(10分間)を行った。カラム(Oasis WAX 1cc, Waters)をMeOH(1mL)とH₂O(1mL)で平衡化した後に、破碎した細胞抽出液を添加した。その後、50%MeOH(1mL)でカラムを洗浄し、2mol/LのHCl(富士フィルム和光純薬株式会社)含有50%MeOH(200μL×2)で溶出を行った。得られた溶出液を濃縮してMeOH(50μL)に溶解後、トリメチルシリルジアゾメタン(200μl、東京化成)を加え、アルゴン雰囲気下50℃で1時間攪拌した。H₂O(100μL)を加え反応停止した。トリメチルシリルジアゾメタンがIP6と反応することによりIP6メチルエステルが得られる。

[0092] 得られたサンプル(IP6メチルエステル)をLC/MS[カラム:MaestroC18 2.1mm×100mm, 3m(島津ジーエルシー)、移動相:0.1%ギ酸溶液(富士フィルム和光純薬株式会社)、アセトニトリル(富士フィルム和光純薬株式会社)]にて測定した[LC:LC-20AD(島津)、MS:amazon speed(BRUKER)]。

[0093] 代表的なデータを図1に示す。図1に示された通り、IP6の値はネガティブコントロールとほぼ同様であり、HeLa細胞の細胞内に実質的に取り込まれなかった。これに対し、Pro-IP6は、IP6の200倍以上のIP6メチルエステルが観測された。これはPro-IP6がHeLa細胞の細胞内によく取り込まれること、そして、細胞内に取り込まれた後に、Pro-IP6からIP6が発生することが明らかになった。

[0094] 実施例3 MTTアッセイ

本実施例では、MTTアッセイにより、4種類の血液がん細胞株および健康者由来の細胞に対するPro-IP6の殺細胞効果を調べた。MTTアッセイは、MTT(3-(4,5-ジメチルチアゾル-2-イル)-2,5

ージフェニルテトラゾリウムブロミド)をホルマザン色素(紫色)へ還元する酵素活性を測定する比色定量法である。MTTアッセイにより培養細胞の生存率を調べる事が可能である。

がん細胞株(1.74×10⁴細胞/ウェル、培養液200μL)

MT-2細胞(HTLV形質転換ヒトT細胞白血病細胞)

M8166細胞(ヒトT-リンパ芽球様細胞)

ジャーカット細胞(ヒトT-リンパ球細胞株)

K562細胞(慢性骨髄性白血病細胞)

健常者由来の細胞(5.0×10⁵細胞/ウェル、培養液200μL)

PBMC(末梢血単核球細胞)

[0095] 上記各種細胞を96ウェルプレートに播種し、各種がん細胞株は8時間、PBMCは16時間培養した。その後、DMSO(1%、富士フィルム和光純薬株式会社)、IP6(最終濃度:1μMまたは10μM、シグマアルトリッチ)の水溶液(1%)、またはPro-IP6(最終濃度:1μMまたは10μM)のDMSO溶液(1%)を加え、8時間または24時間培養した。MTT試薬(同仁化学、1.1mg/mL)を各ウェル50μLずつ加え、さらに4時間培養した。析出した結晶を回収後、上清を取り除き、DMSO100μLを加え完全に溶解した。この溶液の吸光度(550nm)を測定した。

[0096] 結果を、図2-図6に示す。図2-図5からわかるように、本実施例ではPro-IP6の投与により血液がん細胞株の相対細胞生存率が25%以上低下し、どの血液がん細胞株においても、Pro-IP6が殺細胞効果を示した。これに対し、IP6はほとんど効果を示さなかった。試験したがん細胞株のうちM8166、Jurkatにおいて特に効果が強く、10μMでほとんどの細胞が死んだ。

[0097] Pro-IP6は、このようにがん細胞への殺細胞効果を示すのに対し、健常人末梢血単核球(PBMC)に対しては10μMでも毒性を示さなかった(図6)。

[0098] 実施例4 ウェスタンブロッティング (1)

本実施例では、Jurkat細胞、各種抗体を用いたウェスタンブロッティングにより、Pro-IP6による細胞死の作用機序を調べた。

[0099] Jurkat細胞 (1×10^5 細胞/ウェル、培養液500 μ L) を24ウェルプレートに播種し、終夜培養した。その後、DMSO (1%、富士フィルム和光純薬株式会社)、IP6 (最終濃度: 10 μ M、シグマアルトリッチ) の水溶液 (1%)、またはPro-IP6 (最終濃度: 1 μ Mまたは10 μ M) のDMSO溶液 (1%) を加え、8時間または24時間培養した。上清を取り除き、1xPBS (-) で1回洗浄した後Laemmliサンプルバッファーを加えて1時間100°Cで煮沸して細胞を溶解した。これを電気泳動した後に膜 (Millipore) に転写し、anti-phospho-Akt (Thr308) 抗体 (CST)、anti-PARP-1抗体 (Merck)、Caspase-3抗体 (CST)、または、anti- β -アクチン抗体 (シグマアルトリッチ) を一次抗体として反応させた。検出はImmunoStar LD (富士フィルム和光純薬株式会社) を用いて行った。

[0100] 結果を図7に示す。1 μ Mと10 μ MのPro-IP6はAktのリン酸化を抑制することが分かった (図7)。さらに、10 μ Mの濃度でPARP-1およびカスパーゼ-3の切断が観察され、アポトーシスの誘導が示された。Aktのリン酸化の抑制、およびアポトーシスの誘導は、IP6の抗腫瘍活性の機序としても報告されている。よって、本実施例の結果は、Jurkat細胞内でPro-IP6からIP6が生成し、IP6と同様の抗腫瘍活性を示すことを示唆している。

[0101] 実施例5 HTLV-1感染細胞移植マウスに対する効果

本実施例では、Pro-IP6のHTLV-1感染細胞移植マウスに対するin vivo効果を調べた。HTLV-1 (ヒトT細胞白血病ウイルス1型) は、主にCD4陽性Tリンパ球に感染し、感染細胞ががん化すると治療抵抗性の悪性腫瘍である成人T細胞白血病 (adult T-cell

leukemia: ATL) を引き起こす。本実施例ではATL細胞株の1つであるS1T細胞を用いた。

[0102] (5-1) マウス

5週齢の雌のNSGマウス(NOD.Cg-Prkdc scid Il2rg tm1Wjl/SzJ、日本チャールス・リバー)を用いた。マウスは、滅菌したケージ(日本クレア)に滅菌床敷(ペパークリーン:日本エスエルシー)をいれ、1ケージに5匹で計2ケージ、10匹飼育した。飼料は、 γ 線照射飼料を与え、水は、オートクレーブした滅菌水に塩酸を加え、pH2.5から3.0に維持した塩酸水を自由摂取させた。マウスは入荷後1週間馴化させた。本研究は遺伝子組換え実験安全管理基準および酪農学園大学動物実験指針に従い、遺伝子組換え実験安全管理委員会(承認番号:154)および動物実験委員会(承認番号VH16A21)の承認を受けて実施した。

[0103] (5-2) 投与薬剤

以下の薬剤を用いた。

- 1) DMSO ネガティブコントロールとして
- 2) IP6 (71 mg/ml H₂O中) MW: 660 比較物質
- 3) pro-IP6 (200 mg/ml DMSO中) MW: 1861 合成化合物

[0104] マウスへの投与薬剤は以下のように調整した。1日の投与量を20 mg/kgとなるようにした。

1. DMSO 2 μ l + 生理食塩水 198 μ l
2. IP6 2 μ l + 生理食塩水 196 μ l + DMSO 2 μ l (終濃度 7.1 mg/kg : 11 μ mol/kg、DMSO 1%)
3. pro-IP6 2 μ l + 生理食塩水 198 μ l (終濃度 20 mg/kg : 11 μ mol/kg、DMSO 1%) 0.2 ml (DMSO 1%)

[0105] (5-3) 移植用細胞

ATL細胞株の1つであるS1T細胞を用いた。細胞移植日に、約2.5

LのS1T細胞培養液（継代後4日目）を用意し、500ml遠心チューブ6本に分注した。HITACHI-himac-SCR20Bにて1500rpm、5分間4℃で培養液を遠心した。上清を廃棄し、120mlのダルベッコのPBS（D-PBS：和光純薬）に浮遊させ、50ml遠心チューブ4本に細胞を移し、TOMY-RL-101にて1000rpm、5分間4℃で遠心した。上清を廃棄し、再度120mlのD-PBSで洗浄後、5mlのD-PBSに浮遊させ細胞数を測定後、0.2ml： 5×10^7 /マウスとなるようにD-PBSを用いて調整した。

[0106] (5-4) 移植実験プロトコル

1週間馴化させた6週齢のNSGマウス10匹にS1T細胞株（0.2ml： 5×10^7 /細胞/マウス）を頸部皮下に移植し、ATLモデルマウスとした。10匹のATLモデルマウスを無作為に3群に分けた。対照群3匹、IP6投与群3匹およびpro-IP6投与群4匹である。

[0107] 対照群にはDMSOを、IP6投与群にはIP6を7.1mg/kg、pro-IP6投与群にはpro-IP6を20mg/kgになるように腹腔内に投与した。細胞移植日より28日間連続投与し、各マウスの体重、腫瘍体積を連日計測した。腫瘍体積は、（短径mm）²×（長径mm）×0.5とし、短径および長径はノギスを用いて測定した。細胞移植後28日目に全てのマウスをイソフルランの過麻酔により安楽死させた。次いで、腫瘍を全摘出し、それぞれの腫瘍体積、腫瘍重量を計測した。

[0108] 移植後1日目～28日目までの腫瘍体積の変化の結果を図8に示す。移植後28日目の腫瘍体積を図9に示す。図9に示すように、Pro-IP6投与群では、移植後28日目に腫瘍体積が対照群と比較して25%程小さくなっており、Pro-IP6が抗腫瘍効果を持つことを明らかにされた。なお、IP投与群では、腫瘍体積は対照群と有意差がなかった。

[0109] 実施例6 myo-イノシトール六リン酸ドデカシス（アセトキシメチル）エステルの合成

実施例1で合成したmyo-イノシトール六リン酸Et₃N塩（3）から、

以下のように、myo-イノシトール六リン酸ドデカシス（アセトキシメチル）エステルを合成した。

[0110] 具体的には、化合物（3）（176.8 mg、 9.44×10^{-2} mmol）をアセトニトリル（5 mL × 3回）で共沸後、アセトニトリル（2 mL）に溶かしDIPEA（0.2 mL）を加え、アルゴン下で30分攪拌し濃縮した。その後アセトニトリル（3.0 mL）に溶かし、酢酸ブロモメチル（1.0 g、18.9 mmol）、DIPEA（0.4 mL）を加え、3日間アルゴン下で攪拌した。3日間攪拌後、HPLC（ACN:H₂O=30:70（0分→10分）、ACN:H₂O=95:5（10.1分→20分）、F=3 mL/分、rt=15.0分）にて精製を行い、無色液体のmyo-イノシトール六リン酸ドデカシス（アセトキシメチル）エステルを得た。

¹H NMR（600 MHz, CD₃CN） δ: 2.14 (m, 36H, OCOCH₃), δ: 4.55 (q, 1H), δ: 4.63 (t, 2H), δ: 4.75 (q, 2H), δ: 5.27 (d, 1H), δ: 5.68 (m, 24H, OCH₂O).

HRMS (FAB+) m/s 計算値 (C₄₄H₆₆O₄₈P₆Na): 1547.1047. 測定値: 1547.1041

[0111] 実施例7 細胞死判別試験（フローサイトメトリー）

本実施例では、ヒトT細胞由来白血病細胞であるJurkat細胞を用い、細胞死判別試験（フローサイトメトリー）を行った。

[0112] Jurkat細胞（ 1×10^5 細胞/ウェル、培養液500 μL）を24ウェルプレート（iwaki）に播種し、終夜培養した。その後、DMSO（1%、富士フィルム和光純薬株式会社）、IP6（最終濃度: 10 μM、シグマアルドリッチ）の水溶液（1%）、Pro-IP6（実施例1で合成したmyo-イノシトール六リン酸ドデカシス（ブチリルオキシメチル）エステル（4））（最終濃度: 10 μM）のDMSO溶液（1%）を加え、24時間培養した。上清を取り除き1 × PBS（-）で一回洗浄した後、5 × 結合溶液（PromoCell）を100 μL加え、Annexin V-F

I T C (P r o m o C e l l) と 7 - A A D (ベ ク ト ン デ ィ ッ キ ン ソ ン) を加えて15分反応させた。その後、F A C S C a l i b u r (ベ ク ト ン デ ィ ッ キ ン ソ ン) を使用して測定し、解析はF l o w J o (ベ ク ト ン デ ィ ッ キ ン ソ ン) を用いて行った。

[0113] 結果を図10に示す。P r o - I P 6 を加えた場合には、ヒトT細胞由来白血病細胞であるJ u r k a t 細胞に対するアポトーシス誘導が観察された。

[0114] 実施例8 ウェスタンブロットティング(2)

本実施例では、実施例4と同様に、J u r k a t 細胞、各種抗体を用いたウェスタンブロットティングにより、P r o - I P 6 による細胞死の作用機序を調べた。

[0115] J u r k a t 細胞 (1×10^5 細胞/ウェル、培養液500 μ L) を24ウェルプレートに播種し、終夜培養した。その後、DMSO (1%、富士フィルム和光純薬株式会社)、I P 6 (最終濃度: 10 μ M、シグマアルドリッチ) の水溶液 (1%)、またはP r o - I P 6 (最終濃度: 1 μ Mまたは10 μ M) のDMSO溶液 (1%) を加え、8時間または24時間培養した。上清を取り除き、1xPBS (-) で1回洗浄した後L a e m m l i s サンプルバッファーを加えて1時間100°Cで煮沸して細胞を溶解した。これを電気泳動した後に膜 (M i l l i p o r e) に転写した。

[0116] 抗T R A F 6 抗体 (C S T)、抗p A M P K 抗体 (C S T)、または、抗 β -アクチン抗体 (シグマアルドリッチ) を一次抗体として反応させた。検出はI m m u n o S t a r L D (富士フィルム和光純薬株式会社) を用いて行った。

[0117] 結果を図11に示す。P r o - I P 6 により、癌細胞生存促進につながるT R A F 6 の発現抑制、がん抑制につながるA M P K の活性化が観察された。本実施例の結果は、J u r k a t 細胞内でP r o - I P 6 からI P 6 が生成し、I P 6 と同様の抗腫瘍活性を示すことを示唆している。

[0118] 実施例9 P r o - I P 6 の細胞内におけるウイルスタンパク質G a g の

凝集への関与

本実施例では、蛍光顕微鏡観察により、Pro-IP6が、細胞内において、ウイルスタンパク質Gagの凝集に関与することを観察した。

[0119] HeLa細胞 (0.5×10^5 細胞/ウェル、培養液300 μ L) を8ウェルチャンバースライド (Thermo fisher scientific) に播種し、終夜培養した。リポフェクトアミン3000 (Thermo fisher scientific) を用いてpUCまたはpEF-Gag (p17) cFLAG、pNL4-3/Gag-Venusを導入し10時間培養した。その後、DMSO (1%、富士フィルム和光純薬株式会社) またはPro-IP6 (最終濃度: 10 μ M) を添加し、さらに4時間培養した。細胞を4%パラホルムアルデヒド (東京化成) で固定化したのち、Hoechst 33342 (Thermo fisher scientific) で染色を行い蛍光顕微鏡BZ-X800 (Keyence) にて観察した。

[0120] 蛍光顕微鏡の3D撮影した写真図を図12に示す (倍率 $\times 1000$)。図12の右下の写真図において、Pro-IP6を添加した場合、HeLa細胞内において、ウイルスタンパク質GagまたはMA領域が凝集することが観察された。

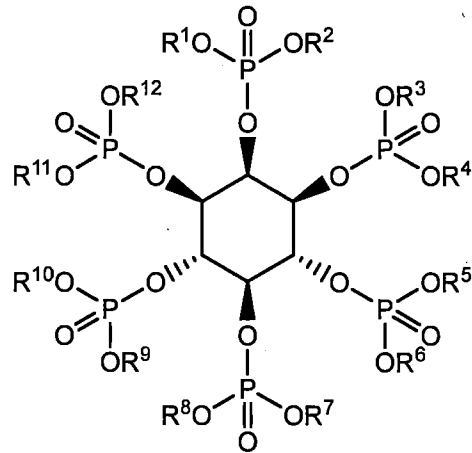
産業上の利用可能性

[0121] 式Iの化合物は細胞内に有意にとりこまれ、がん細胞等の悪性細胞に対する殺細胞効果、抗腫瘍効果等を含め、フィチン酸 (IP6) と同様の作用効果を奏する。またPro-IP6は、正常細胞に対して毒性を示さない。式Iを含む医薬組成物および化粧用組成物は、IP6よりも効果の高くかつ生体に安全な組成物として有用である。

請求の範囲

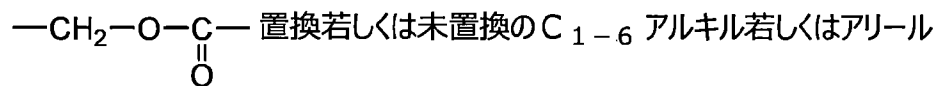
[請求項1] 以下の式 I の化合物。

[化1]



[式 I 中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、各々独立に、H、式 I I

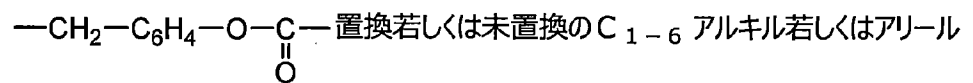
[化2]



(式 I I 中、 $-\text{CH}_2-$ は所望により 1 若しくは 2 の置換基により置換されていてもよい)、

式 I I I

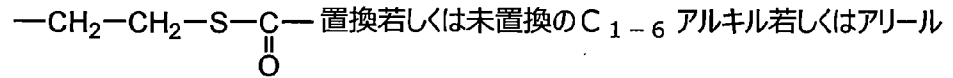
[化3]



(式 I I I 中、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい)、

および、式 I V

[化4]



(式 I V 中、 $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ は所望により 1 若しくは複数の置換基により置換されていてもよい)

からなるグループから選択される、

ただし、 $R^1\text{—}R^{12}$ の全てが H である場合を除く。

[請求項2] 式 I I、式 I I I または式 I V において、置換若しくは未置換の C_{1-6} アルキル若しくはアリアルが、置換若しくは未置換のメチル、置換若しくは未置換のエチルおよび置換若しくは未置換のブチルからなる群から選択される、請求項 1 の化合物。

[請求項3] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の 6 個以上が H ではない、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

[請求項4] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の全てが H ではない、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

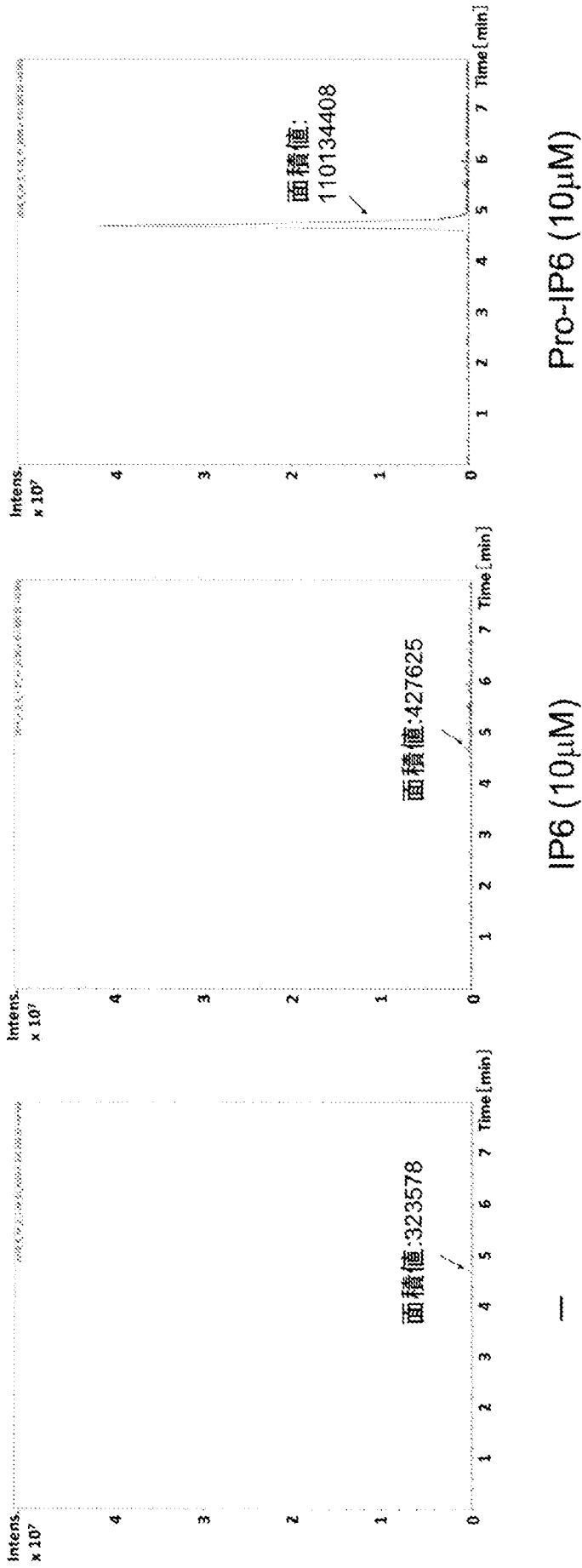
[請求項5] C_{1-6} アルキル若しくはアリアルが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、ヒドロキシル基、チオール基、 C_{1-4} アシルおよびアリル基からなる群から選択される置換基で置換されている、請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[請求項6] 式 I I 中の $\text{—CH}_2\text{—}$ 、式 I I I 中の $\text{—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—}$ 、および式 I V 中の $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ の 1 以上が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、ヒドロキシル基、チオール基、 C_{1-4} アシルおよびアリル基からなる群から選択される置換基で置換されている、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

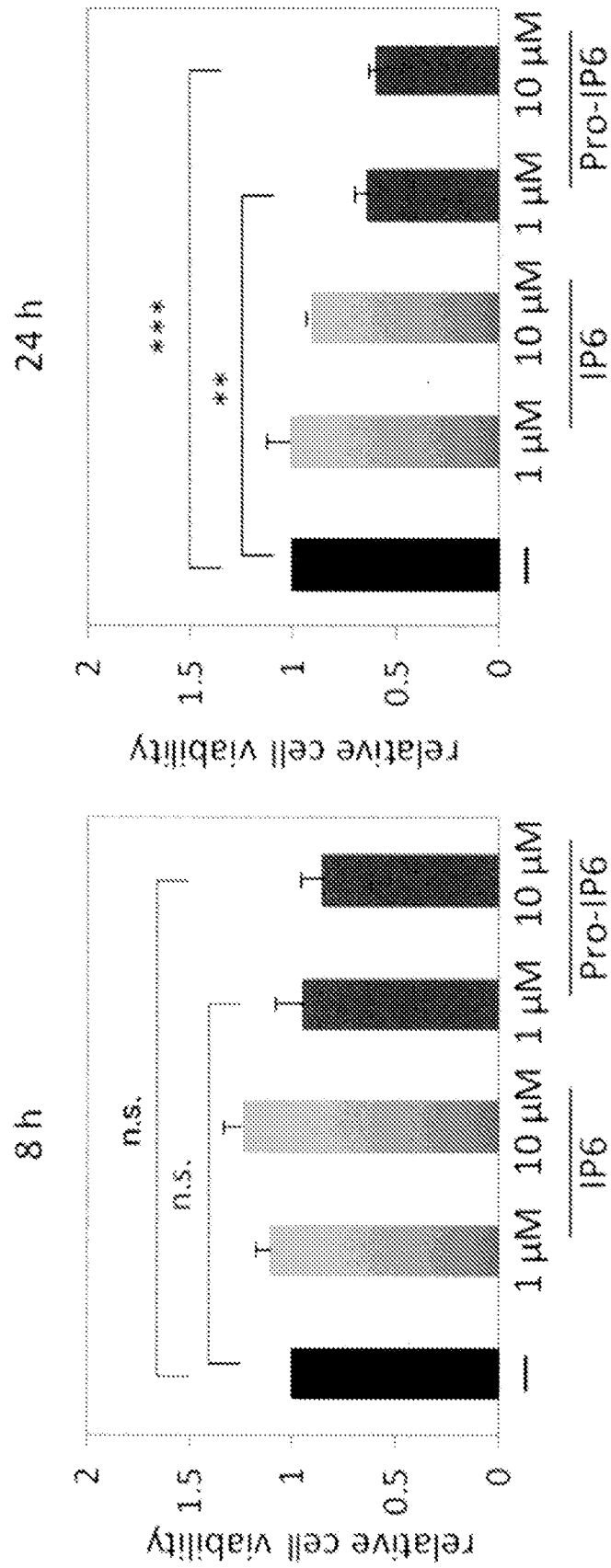
- [請求項7] R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の全てが、ブチリルオキチメチルまたはアセトキシメチルである、請求項1に記載の化合物。
- [請求項8] 生体内で加水分解されて、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の一部または全てがHになる、請求項1-7のいずれか1項に記載の化合物。
- [請求項9] 請求項1-8のいずれか1項に記載の式Iの化合物を含む、医薬組成物。
- [請求項10] 細胞増殖抑制、細胞傷害抑制、免疫力上昇、コレステロール低下、腎結石形成抑制、がん転移抑制、および繊維化抑制からなる群から選択される活性を有する、請求項9に記載の医薬組成物。
- [請求項11] がん、冠動脈疾患、糖尿病および結石症からなる群から選択される疾患を予防または処置するための請求項9または10に記載の医薬組成物。
- [請求項12] がんが白血病、リンパ腫、骨髄腫からなる群から選択されるがんである、請求項11に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 経口投与、経皮投与、腹腔内投与または静脈内投与される、請求項9-12のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 式Iの化合物が生体内で加水分解されて、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²の一部または全てがHになる、請求項9-13のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項15] 請求項1-8のいずれか1項に記載の式Iの化合物の医薬組成物の製造のための使用。
- [請求項16] 請求項1-8のいずれか1項に記載の式Iの化合物を含む、化粧品組成物。
- [請求項17] 美白作用または美肌作用を有する請求項16に記載の化粧品組成物。
- [請求項18] 請求項1-8のいずれか1項に記載の式Iの化合物を含む、研究用

試薬。

[図1]

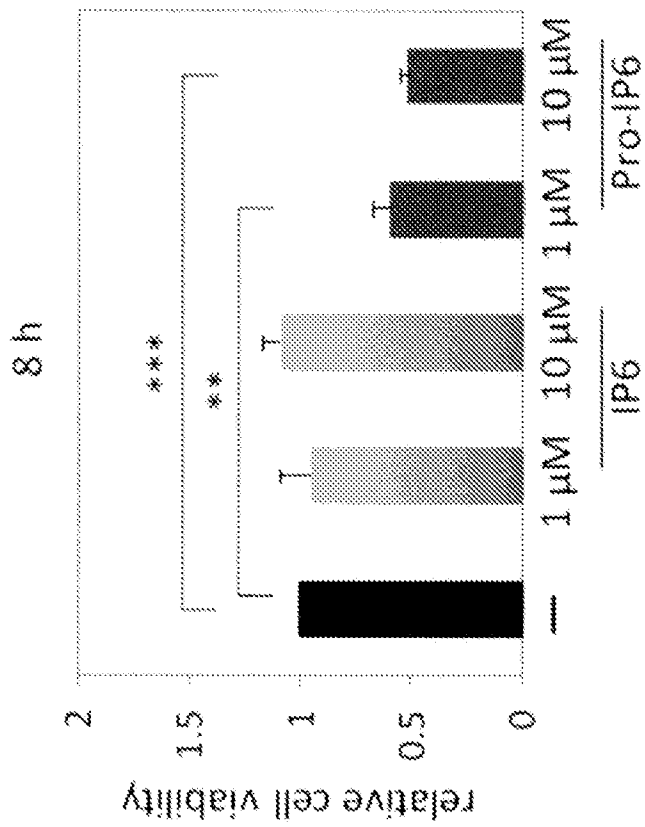
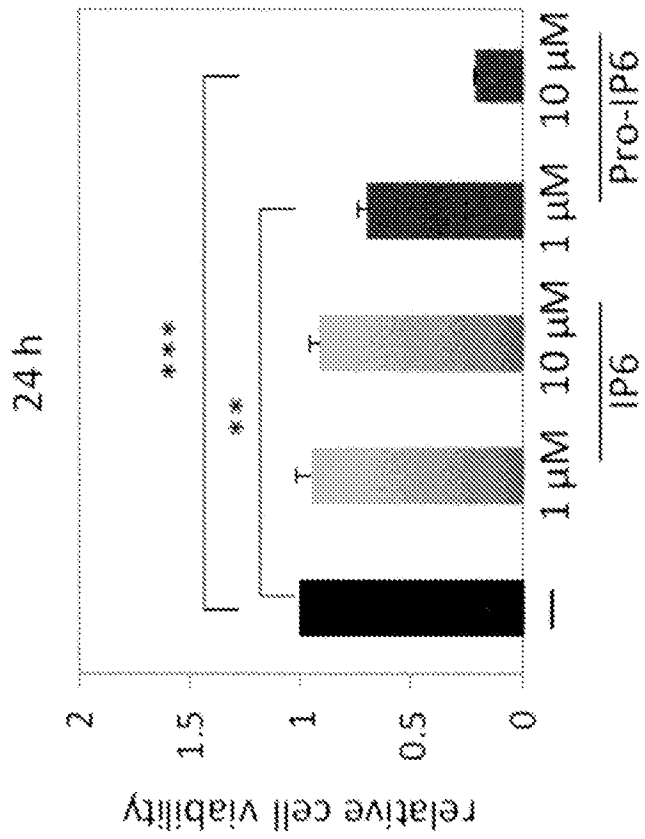


[2]



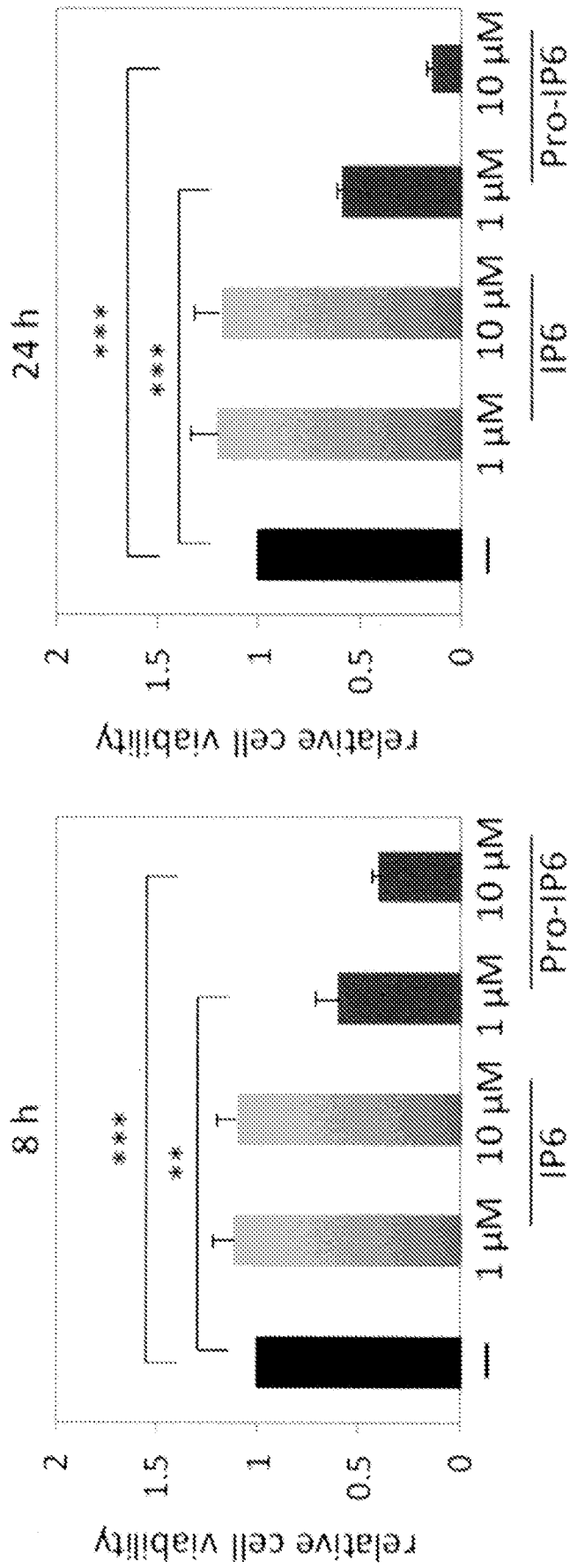
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

[3]



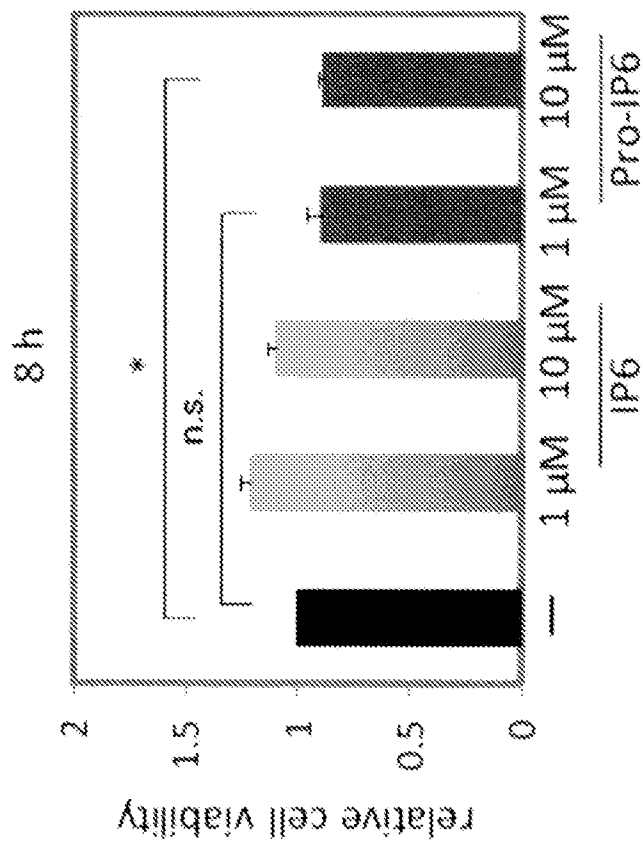
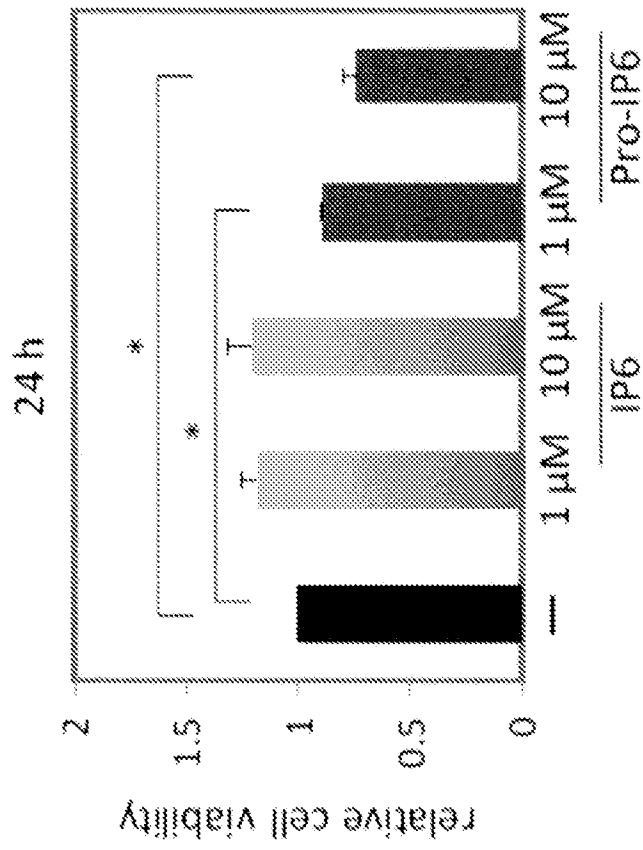
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

[圖4]



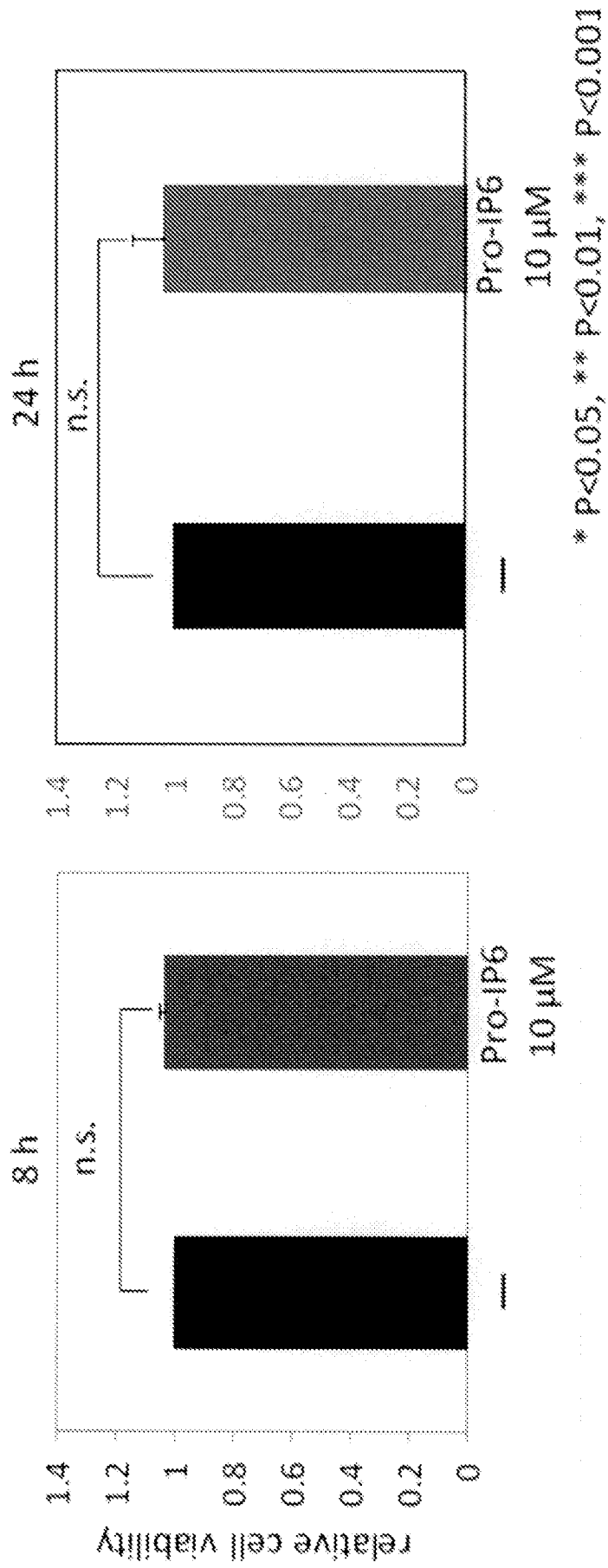
* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

[5]

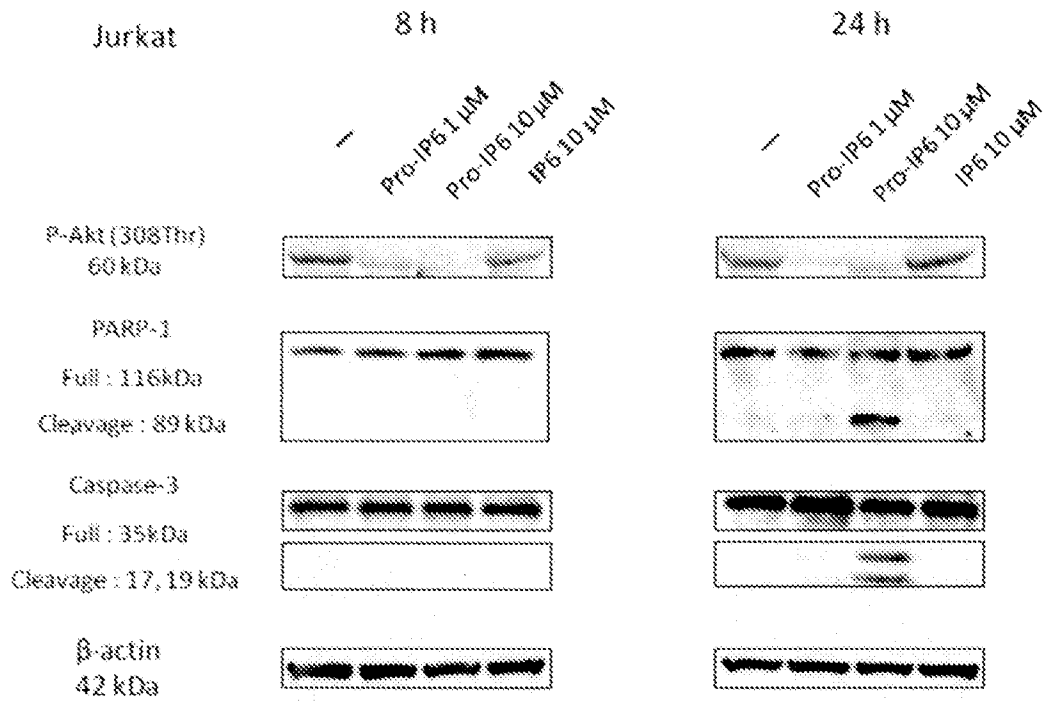


* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

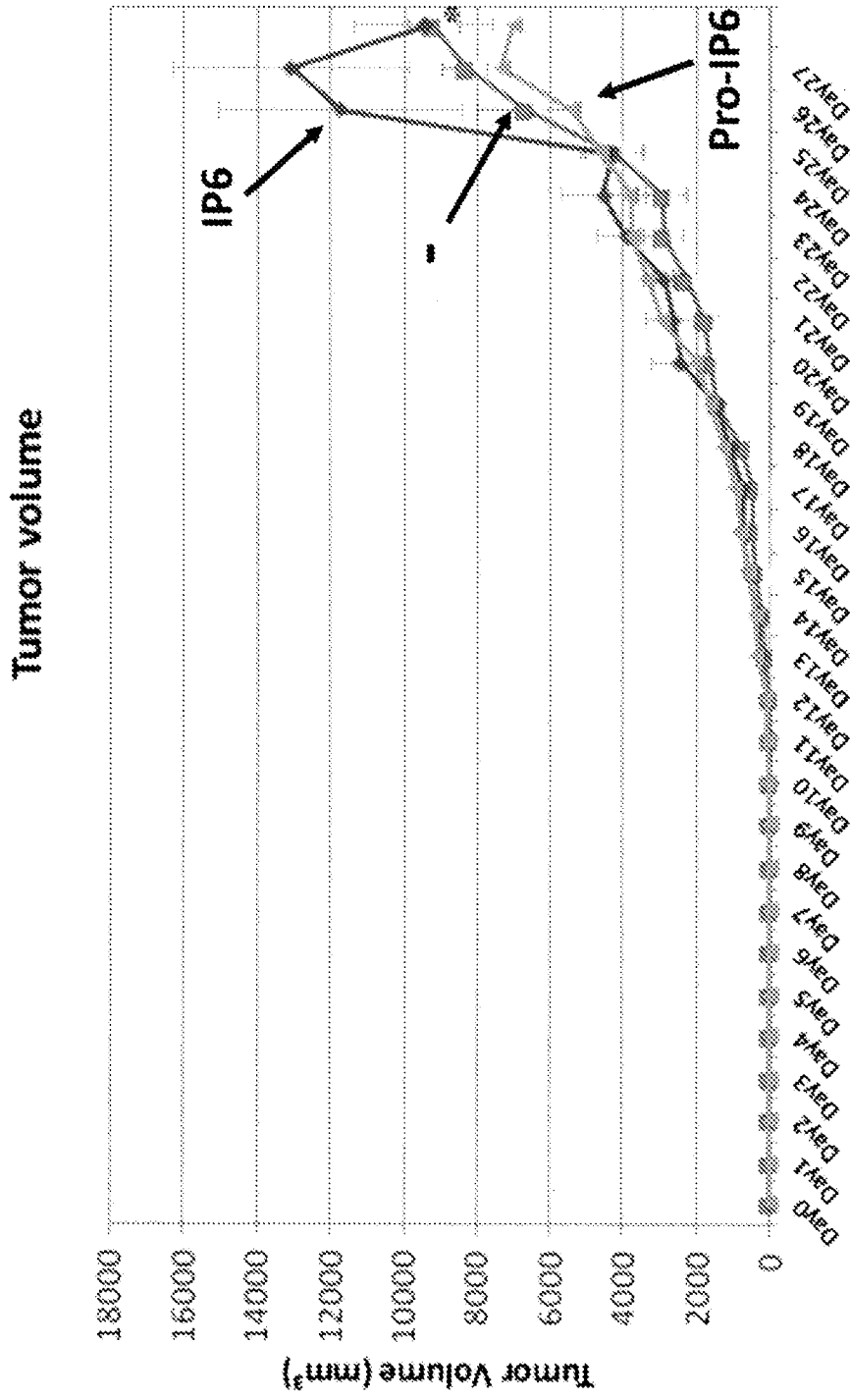
[圖6]



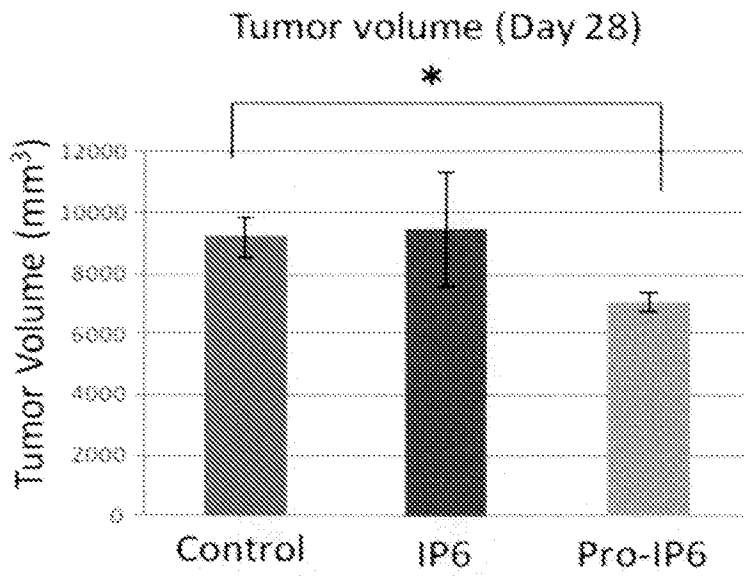
[圖7]



[8]

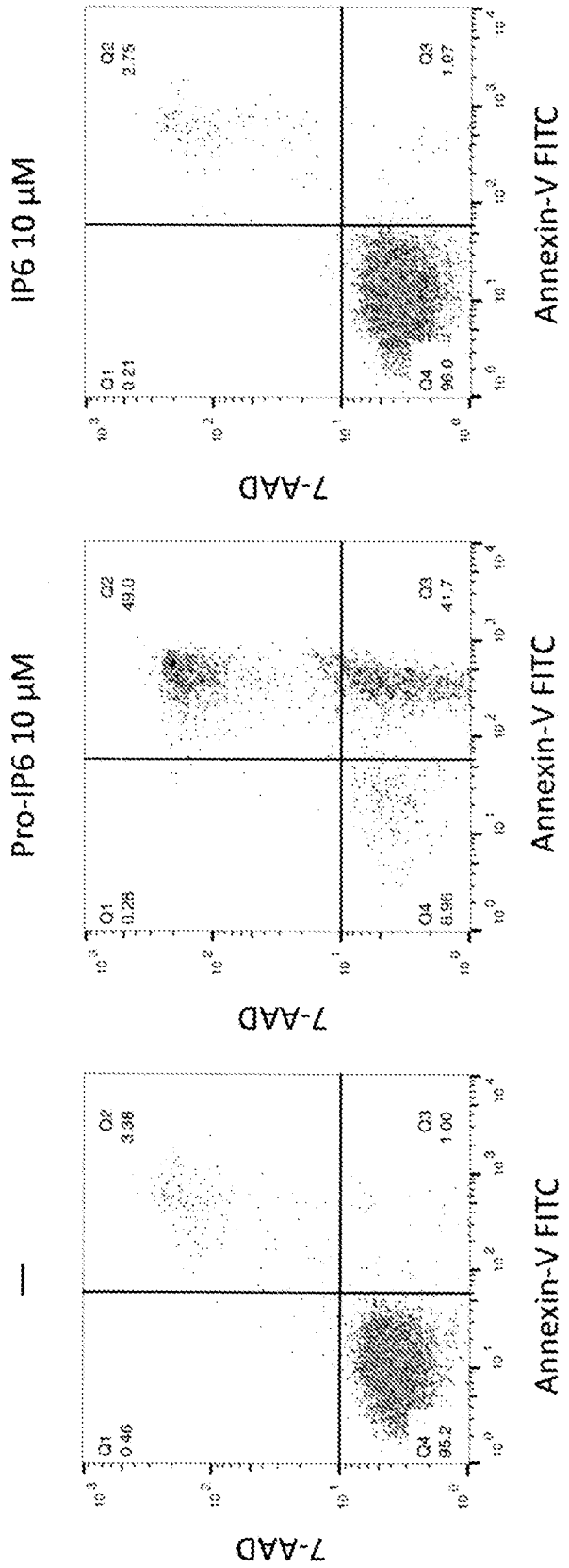


[圖9]

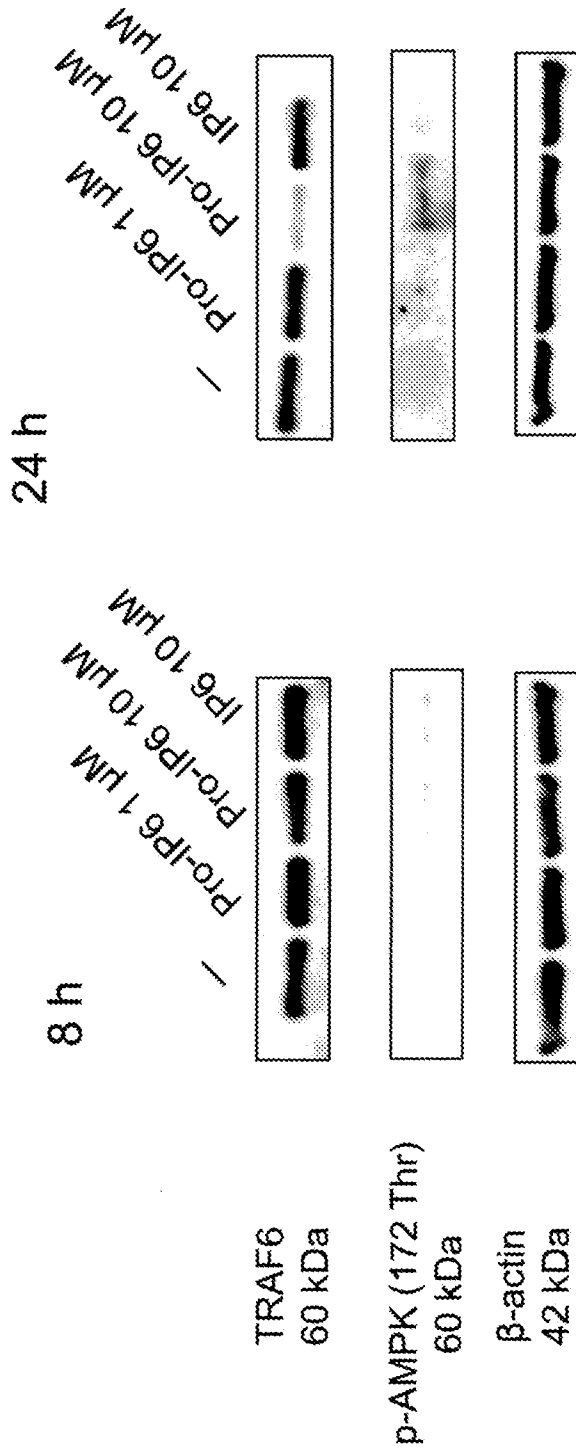


$P < 0.05$ (t-test)

[10]

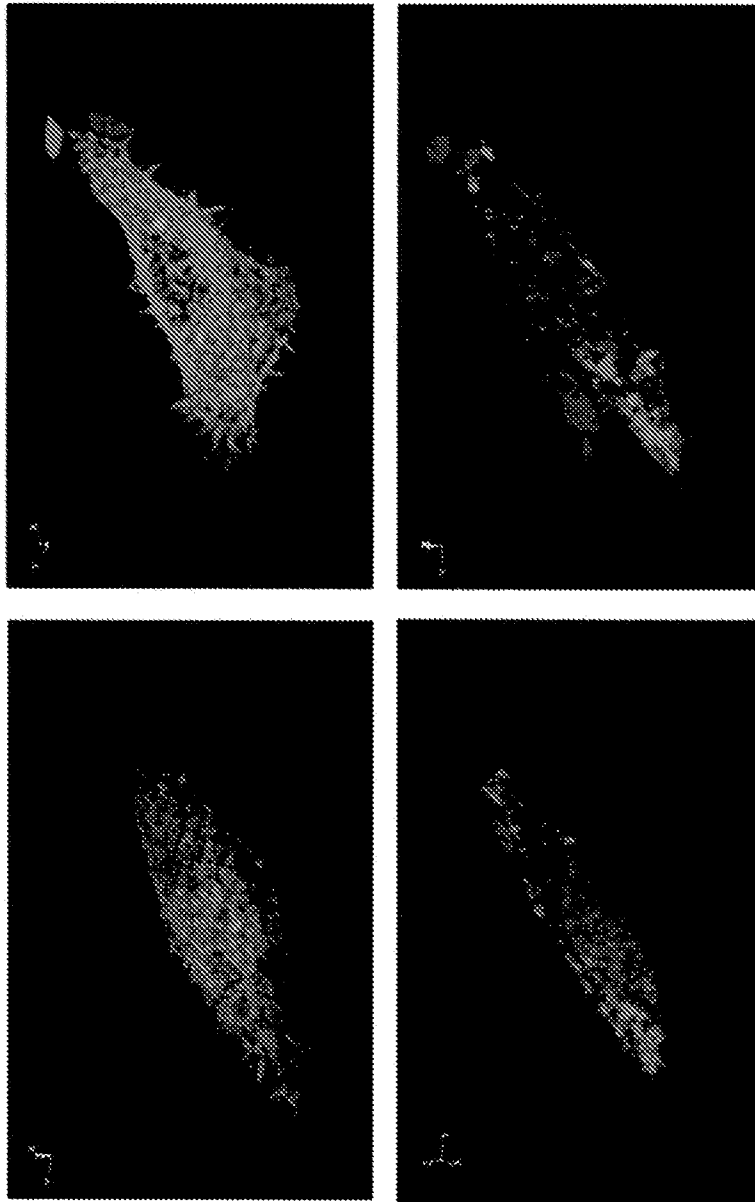


[Figure 11]



[図12]

Pro-IP6
10 μM



3D撮影

Hoechst 33342 (blue)
MA-FLAG (green)

Hoechst 33342 (blue)
Gag-Venus (green)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/034220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. see extra sheet

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. C07F9/09, A61K8/55, A61K31/6615, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/00, A61P13/04, A61P13/12, A61P17/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/04, A61P43/00, A61Q1/00, A61Q19/00, A61Q19/02

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	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-541222 A (IP-6 RESEARCH, INC.) 26 November 2009, claims, paragraphs [0015], [0027], [0032] & US 2007/0293458 A1, claims, paragraphs [0021], [0047], [0058] & EP 2037742 A2 & CN 101578042 A	1-18

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

- "I" 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
21 October 2019 (21.10.2019)

Date of mailing of the international search report
05 November 2019 (05.11.2019)

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/JP2019/034220

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PAVLOVIC, I. et al., "Prometabolites of 5-Diphospho-myo-inositol Pentakisphosphate", <i>Angewandte Chemie</i> , 2015, vol. 54, no. 33, pp. 9622-9626, abstract, fig. 1-5, pp. 9625-9626	1-18
Y	LAKETA, V. et al., "Membrane-permeant phosphoinositide derivatives as modulators of growth factor signaling and neurite outgrowth", <i>Chemistry & Biology</i> , 2009, vol. 16, pp. 1190-1196, summary, introduction, result, discussion, fig. 1-4	1-18
Y	MENTEL, M. et al., "Photoactivatable and Cell-Membrane-Permeable Phosphatidylinositol 3, 4, 5-Trisphosphate", <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , vol. 50, no. 16, 2011, pp. 3811-3814, compounds 2-3, scheme 1, pp. 3812-3813	1-18
A	KANO, N. et al., "Design and synthesis of the penta (acetoxymethyl) ester of dioctanoyl phosphatidylinositol-3, 5-bisphosphate", <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2016, vol. 26, no. 23, pp. 5770-5772, entire text, all drawings	1-18
A	CHEN, W. et al., "Synthesis and in vitro anticancer activity evaluation of novel bioreversible phosphate inositol derivatives", <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2015, vol. 93, pp. 172-181, entire text, all drawings	1-18
A	JP 05-503914 A (SHAMSUDDIN, Abulkalam) 24 June 1993, entire text, all drawings & US 5082833 A, entire text, all drawings & EP 422109 A1	1-18
A	JP 2003-238414 A (KYUSHU TLO CO., LTD.) 27 August 2003, entire text, all drawings (Family: none)	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/034220

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F9/09(2006.01)i, A61K8/55(2006.01)i, A61K31/6615(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P13/04(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i,
A61P37/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q1/00(2006.01)i,
A61Q19/00(2006.01)i, A61Q19/02(2006.01)i

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

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. C07F9/09, A61K8/55, A61K31/6615, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/00, A61P13/04, A61P13/12, A61P17/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/04, A61P43/00, A61Q1/00, A61Q19/00, A61Q19/02

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	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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
Y	JP 2009-541222 A (アイピーー6 リサーチ インコーポレイテッド) 2009.11.26, 特許請求の範囲, 段落 [0015], [0027], [0032] & US 2007/0293458 A1, 特許請求の範囲, 段落 [0021], [0047], [0058] & EP 2037742 A2 & CN 101578042 A	1-18

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

21.10.2019

国際調査報告の発送日

05.11.2019

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)

三上 晶子

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

1778

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	PAVLOVIC, I. et al., Prometabolites of 5-Diphospho-myo-inositol Pentakisphosphate, <i>Angewandte Chemie</i> , 2015, Vol. 54, No. 33, p. 9622-9626, Abstract, Figure 1-5, p. 9625-9626	1-18
Y	LAKETA, V. et al., Membrane-permeant phosphoinositide derivatives as modulators of growth factor signaling and neurite outgrowth, <i>Chemistry & Biology</i> , 2009, Vol. 16, pp. 1190-1196, Summary, Introduction, Result, Discussion, Figure 1-4	1-18
Y	MENTEL, M. et al., Photoactivatable and Cell-Membrane-Permeable Phosphatidylinositol 3, 4, 5-Trisphosphate, <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , Vol. 50, No. 16, 2011, p. 3811-3814, 化合物 2-3, Scheme 1, pp. 3812-3813	1-18
A	KANO, N. et al., Design and synthesis of the penta(acetoxymethyl) ester of dioctanoyl phosphatidylinositol-3, 5-bisphosphate, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2016, Vol. 26, No. 23, p. 5770-5772, 全文, 全図	1-18
A	CHEN, W. et al., Synthesis and in vitro anticancer activity evaluation of novel bioreversible phosphate inositol derivatives, <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2015, Vol. 93, pp. 172-181, 全文, 全図	1-18
A	JP 05-503914 A (シヤムスデイン アブルカラム) 1993. 06. 24, 全文, 全図 & US 5082833 A, 全文, 全図 & EP 422109 A1	1-18
A	JP 2003-238414 A (株式会社産学連携機構九州) 2003. 08. 27, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-18

発明の属する分野の分類

C07F9/09(2006.01)i, A61K8/55(2006.01)i, A61K31/6615(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P13/04(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q1/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i, A61Q19/02(2006.01)i