

(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
2010 年 8 月 26 日(26.08.2010)

(10) 国際公開番号
WO 2010/095227 A1

PCT

(51) 国際特許分類:

C07C 217/94 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07C 43/225 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/052837

(22) 国際出願日: 2009 年 2 月 19 日(19.02.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士通株式会社 (FUJITSU LIMITED) [JP/JP]; 〒2118588 神奈川県川崎市中原区上小田中 4 丁目 1 番 1 号 Kanagawa (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上田 明彦 (UEDA, Akihiko) [JP/JP]; 〒2118588 神奈川県川崎市中原区上小田中 4 丁目 1 番 1 号 富士通株式会社内 Kanagawa (JP). 朝永 惇 (TOMONAGA, Atsushi) [JP/JP]; 〒2118588 神奈川県川崎市中原区上小田中 4 丁目 1 番 1 号 富士通株式会社内 Kanagawa (JP). 加藤 忠弘 (KATO, Tadahiro) [JP/JP]; 〒2118588 神奈川県川崎市中原区上小田中 4 丁目 1 番 1 号 富士通株式会社内 Kanagawa (JP). 南

部 弘文 (NAMBU, Hirofumi) [JP/JP]; 〒2118588 神奈川県川崎市中原区上小田中 4 丁目 1 番 1 号 富士通株式会社内 Kanagawa (JP). 塩原 紀行 (SHIOBARA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒2118588 神奈川県川崎市中原区上小田中 4 丁目 1 番 1 号 富士通株式会社内 Kanagawa (JP). 成戸 俊二 (NARUTO, Shunji) [JP/JP]; 〒2118588 神奈川県川崎市中原区上小田中 4 丁目 1 番 1 号 富士通株式会社内 Kanagawa (JP). 段 孝 (DAN, Takashi) [JP/JP]; 〒2470063 神奈川県鎌倉市梶原 1 9-2 テコム第二ビル 株式会社ジーンケア研究所内 Kanagawa (JP). 後藤 秀幸 (GOTO, Hideyuki) [JP/JP]; 〒2470063 神奈川県鎌倉市梶原 1 9-2 テコム第二ビル 株式会社ジーンケア研究所内 Kanagawa (JP). 藤田 久美子 (FUJITA, Kumiko) [JP/JP]; 〒2470063 神奈川県鎌倉市梶原 1 9-2 テコム第二ビル 株式会社ジーンケア研究所内 Kanagawa (JP).

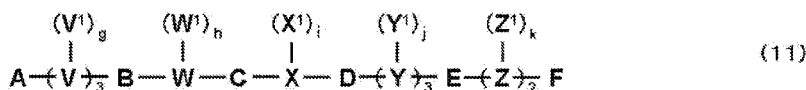
(74) 代理人: 廣田 浩一 (HIROTA, Koichi); 〒1510053 東京都渋谷区代々木 2-2-13 新宿 TR ビル 4 階 山の手合同国際特許事務所 Tokyo (JP).

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL COMPOUND, AND BINDING INHIBITOR, ANTI-ALLERGIC AGENT, ANTI-ASTHMA AGENT AND ANTI-INFLAMMATORY AGENT

(54) 発明の名称: 新規化合物、並びに、結合阻害剤、抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤



(57) Abstract: Disclosed are: novel compounds characterized by being represented by general formulae (1), (5) and (11), respectively, each of which has an excellent inhibitory activity on the binding between IgE and an IgE receptor (FcεRI); an inhibitor of the binding between IgE and an IgE receptor (FcεRI); and an excellent anti-allergic agent, an excellent anti-asthma agent and an excellent anti-inflammatory agent which are highly safe against an allergic activity, an asthmatic activity and an inflammatory activity and can be administered in simple manners at low costs.

(57) 要約: 本発明は、IgE と IgE レセプター (FcεRI) との結合に対し、優れた結合阻害活性を有する下記一般式 (1)、下記一般式 (5)、及び下記一般式 (11) で表されることを特徴とする新規化合物、並びに、IgE と IgE レセプター (FcεRI) との結合阻害剤、アレルギー作用、喘息作用、炎症作用に対し、安全性が高く、投薬が安価かつ容易である、優れた抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤である。【化 9 2】 【化 9 3】 【化 9 4】

WO 2010/095227 A1



GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

新規化合物、並びに、結合阻害剤、抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤

技術分野

[0001] 本発明は、新規化合物、並びに、前記新規化合物を含有するIgEとIgEレセプターとの結合阻害剤、前記結合阻害剤を含有する抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤に関する。

背景技術

[0002] 花粉症や気管支喘息に代表されるI型アレルギー反応は、花粉、ダニなどに含まれる抗原(アレルゲン)がヒトの体内に侵入すると、ヒトIgE抗体が産生され、前記ヒトIgE抗体が、血液、粘膜に多く存在する塩基球、肥満細胞などの表面に存在する高親和性IgEレセプター($\text{Fc } \epsilon \text{ RI}$)と結合し、感作状態となる。

前記抗原(アレルゲン)が、再びヒトの体内に侵入し、前記感作状態であるIgEレセプター($\text{Fc } \epsilon \text{ RI}$)と結合したヒトIgE抗体と結合すると、前記結合が引き金となり、肥満細胞などから炎症性サイトカインや、ヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質が遊離し、アレルギー症状を引き起こす。

[0003] このようなアレルギー症状に対して、従来から、抗アレルギー作用を有する薬剤として、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤などが用いられてきた。

前記抗ヒスタミン剤は、アレルギー症状を誘発するヒスタミンに対抗することで効果を発揮し、湿疹などのかゆみ、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎などに有効である。しかしながら、副作用として、痰が絡む、鼻が詰まるなどの症状を伴う抗コリン作用を有する点や、中枢神経に作用して眠気を誘発する点が問題であった。

前記抗アレルギー剤はヒスタミン以外の化学伝達物質も抑えることができ、抗コリン作用が比較的弱いいため、喘息にも適用できる。しかしながら、一般に遅行性であり、症状によっては投与後、十分な効果が現れるまで時間がかかる点が問題であった。

[0004] また、従来の薬剤とは異なる作用機序を有する薬剤として、抗IgE抗体製剤ゾレア(一般名:オマリズマブ(ノバルティス ファーマ))が知られている。前記抗IgE抗体製

剤ゾレアは、IgEに結合することで、I型アレルギーの根底にあるIgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合を阻害するため、従来の薬剤と比較して抗アレルギー作用が強い。しかしながら、タンパク製剤であり、かつ月に1回～2回の注射が必要なことから、高薬価であることが問題であった。更に、注射による投薬は、利便性が悪いことが問題であった。

[0005] また、ゼータ・ペプチド(zeta-peptide)は、IgEレセプター(Fc ϵ RI)に結合することで、IgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合を阻害することが報告(非特許文献1参照)されている。しかしながら、一般にペプチドは抗原性を有するため、安全性の面が問題であり、臨床開発には至っていない。

これに対し、一般に非タンパク性低分子化合物は、そのまま単独では抗原性を有さない(非特許文献2参照)ため、免疫応答を引き起こすことがないことから、安全性が高いことが知られているが、非タンパク性低分子化合物を利用した抗アレルギー作用を有する薬剤は知られていない。

[0006] 以上より、これらの従来の薬剤とは異なる化学構造を有し、投薬が安価かつ容易であり、IgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合を阻害することができる、新たな非タンパク性低分子化合物、並びに、優れた抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤の開発が望まれているのが現状である。

[0007] 非特許文献1:Nakamura GR et al., PNAS, vol. 99, no. 3, 2002, p. 1303-1308

非特許文献2:Ueda H, YAKUGAKU ZASSHI, 127, 2007, p. 71-80

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、IgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合に対し、優れた結合阻害活性を有する新規化合物、並びに、IgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合阻害剤、アレルギー作用、喘息作用、炎症作用に対し、安全性が高く、投薬が安価かつ容易である、優れた抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤を提供することを

目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。

即ち、本発明の1つは、下記一般式(1)で表される化合物である。

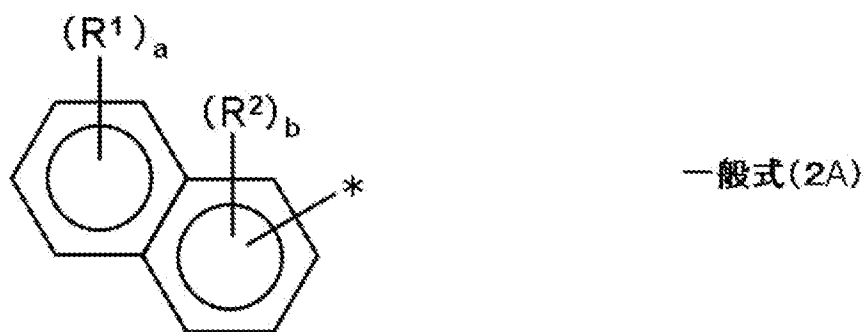
[化1]



前記一般式(1)中、Zは炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該Zは2個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Zは側鎖 $(Z^1)_k$ を有していてもよい。 Z^1 は、炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、kは0～2の整数を表す。該kが0ではない整数を表す場合、該Zと該 Z^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Eは下記一般式(2A)で表される2つの6員環が縮合した芳香環を表す。Fは下記一般式(3)で表される芳香族6員環を表す。

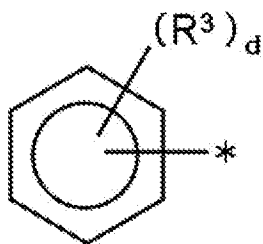
[化2]



前記一般式(2A)中、aは0～4の整数を表し、bは0～3の整数を表す。該a、及び該bが0ではない整数を表す場合、 R^1 、及び R^2 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^1 、及び前記 R^2 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(2A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[化3]



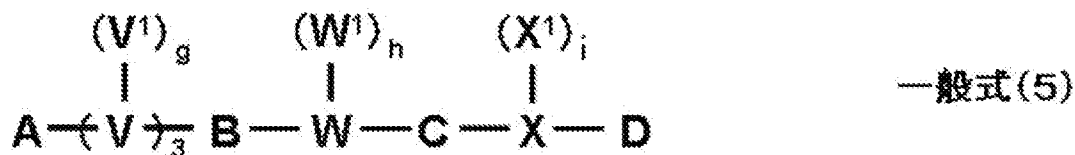
一般式(3)

前記一般式(3)中、dは0～5の整数を表す。該dが0ではない整数を表す場合、R³は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(3)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[0010] 本発明の1つは、下記一般式(5)で表される化合物である。

[化4]

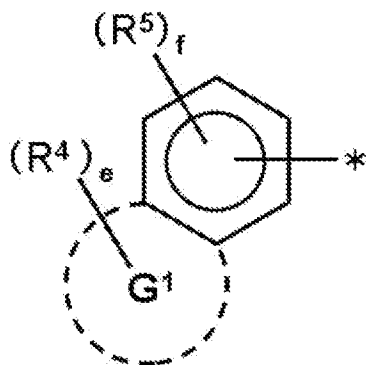


一般式(5)

前記一般式(5)中、V、W、及びXはそれぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該Vは3個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Vは側鎖(V¹)_gを、該Wは側鎖(W¹)_hを、該Xは側鎖(X¹)_iを有している。該V¹、該W¹、及び該X¹は、それぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、g、h、及びiは、それぞれ独立に0～2の整数を表す。該g、該h、及び該iが0ではない整数を表す場合、該Vと該V¹、該Wと該W¹、及び該Xと該X¹は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Aは下記一般式(6A)で表される5員環、及び6員環の少なくともいずれかと、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(6B)で表される芳香族6員環のいずれかを表す。Bは下記一般式(7)で表される飽和6員環を表す。Cは下記一般式(8A)で表される5員環と、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(8B)で表される芳香族5員環のいずれかを表す。Dは下記一般式(9A)で表される芳香族6員環を表す。

[化5]

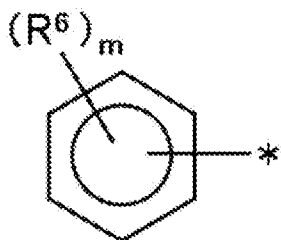


一般式(6A)

前記一般式(6A)中、 G^1 は、6員環、及び5員環の少なくともいずれかを表す。 e は0～4の整数を表し、 f は0～3の整数を表す。該 e 、及び該 f が0ではない整数を表す場合、 R^4 、及び R^5 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^4 、及び前記 R^5 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(6A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化6]

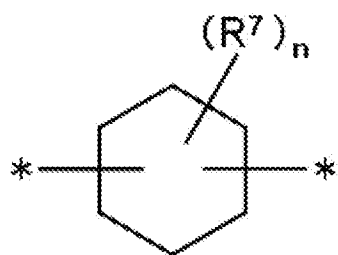


一般式(6B)

前記一般式(6B)中、 m は0～5の整数を表す。該 m が0ではない整数を表す場合、 R^6 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(6B)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化7]

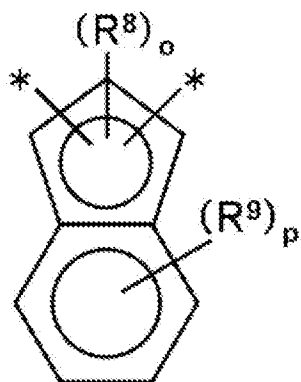


一般式(7)

前記一般式(7)中、 n は0～4の整数を表す。該 n が0ではない整数を表す場合、 R^7 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(7)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はVとの結合手を表し、他の一方はWとの結合手を表す。

[化8]

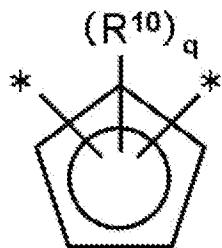


一般式(8A)

前記一般式(8A)中、 o は0～1の整数を表し、 p は0～4の整数を表す。該 o 、及び該 p が0ではない整数を表す場合、 R^8 、及び R^9 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^8 、及び前記 R^9 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(8A)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化9]

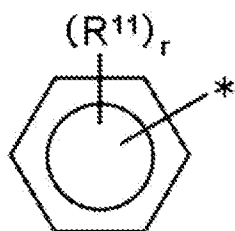


一般式(8B)

前記一般式(8B)中、 q は0～3の整数を表す。該 q が0ではない整数を表す場合、 R^{10} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(8B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化10]



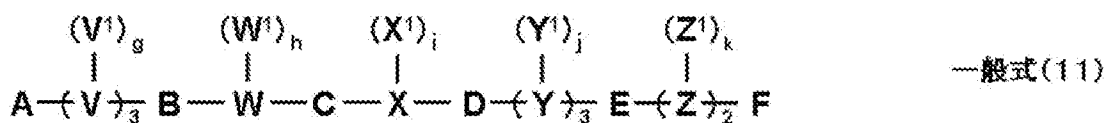
一般式(9A)

前記一般式(9A)中、 r は0～5の整数を表す。該 r が0ではない整数を表す場合、 R^{11} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メチレンカルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(9A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はXとの結合手を表す。

[0011] 本発明の1つは、下記一般式(11)で表される化合物である。

[化11]

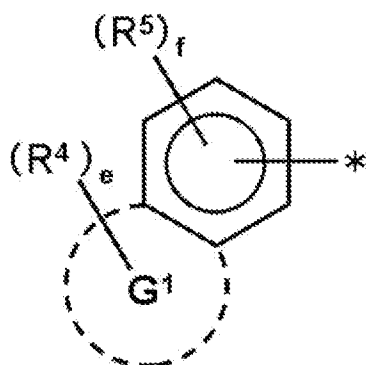


前記一般式(11)中、V、W、X、Y、及びZはそれぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該V、及び該Yは3個直鎖状に結合し、それぞれ互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Zは2個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Vは側鎖 $(V^1)_g$ を、該Wは側鎖 $(W^1)_h$ を、該Xは側鎖 $(X^1)_i$ を、該Yは側鎖 $(Y^1)_j$ を、該Zは側鎖 $(Z^1)_k$ を有していてもよい。該 V^1 、該 W^1 、該 X^1 、該 Y^1 、及び該 Z^1 は、それぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、 g 、 h 、 i 、 j 、及び k は、それぞれ独立に0～2の整数を表す。該 g 、該 h 、該 i 、該 j 、及び該 k が0ではない整数を表す場合、該Vと該 V^1 、該Wと該 W^1 、該Xと該 X^1 、該

Yと該Y¹、及び該Zと該Z¹は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Aは下記一般式(6A)で表される5員環、及び6員環の少なくともいずれかと、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(6B)で表される芳香族6員環を表す。Bは下記一般式(7)で表される飽和6員環を表す。Cは下記一般式(8A)で表される5員環と、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(8B)で表される芳香族5員環のいずれかを表す。Dは下記一般式(9B)で表される芳香族6員環を表す。Eは下記一般式(2B)で表される2つの6員環が縮合した芳香環を表す。Fは下記一般式(3)で表される芳香族6員環を表す。

[化12]

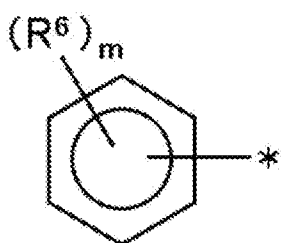


一般式(6A)

前記一般式(6A)中、G¹は、6員環、及び5員環の少なくともいずれかを表す。eは0～4の整数を表し、fは0～3の整数を表す。該e、及び該fが0ではない整数を表す場合、R⁴、及びR⁵は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記R⁴、及び前記R⁵は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(6A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化13]

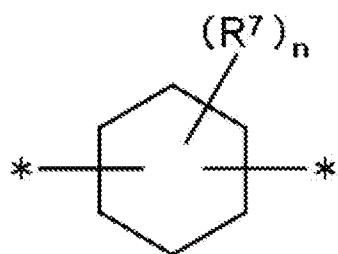


一般式(6B)

前記一般式(6B)中、 m は0～5の整数を表す。該 m が0ではない整数を表す場合、 R^6 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(6B)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化14]

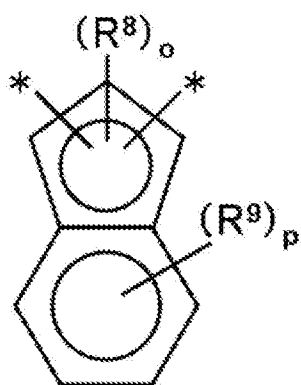


一般式(7)

前記一般式(7)中、 n は0～4の整数を表す。該 n が0ではない整数を表す場合、 R^7 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(7)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はVとの結合手を表し、他の一方はWとの結合手を表す。

[化15]



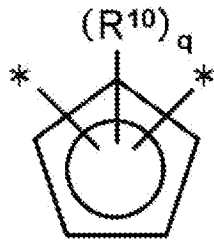
一般式(8A)

前記一般式(8A)中、 o は0～1の整数を表し、 p は0～4の整数を表す。該 o 、及び該 p が0ではない整数を表す場合、 R^8 、及び R^9 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^8 、及び前記 R^9 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(8A)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結

合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化16]

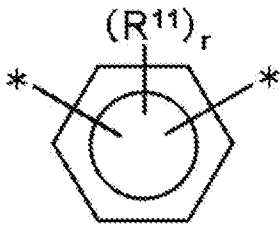


一般式(8B)

前記一般式(8B)中、 q は0～3の整数を表す。該 q が0ではない整数を表す場合、 R^{10} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(8B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化17]

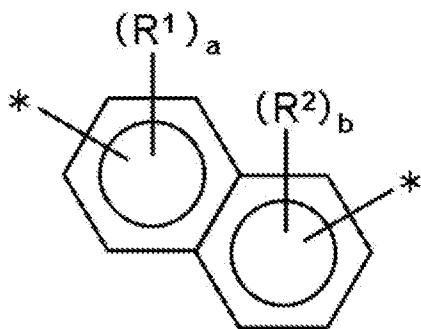


一般式(9B)

前記一般式(9B)中、 r は0～4の整数を表す。該 r が0ではない整数を表す場合、 R^{11} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(9B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はXとの結合手を表し、他の一方はYとの結合手を表す。

[化18]

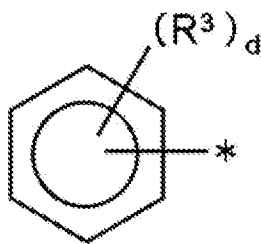


一般式(2B)

前記一般式(2B)中、a、及びbは、それぞれ独立に0～3の整数を表す。該a、及び該bが0ではない整数を表す場合、 R^1 、及び R^2 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^1 、及び前記 R^2 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(2B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はYとの結合手を表し、他の一方はZとの結合手を表す。

[化19]



一般式(3)

前記一般式(3)中、dは0～5の整数を表す。該dが0ではない整数を表す場合、 R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(3)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[0012] 本発明の1つは、前記一般式(1)で表される化合物、前記一般式(5)で表される化合物、及び前記一般式(11)で表される化合物の少なくとも1種を含有してなり、IgEとIgEレセプターとの結合を阻害する結合阻害剤である。

[0013] 本発明の1つは、前記結合阻害剤を含有する抗アレルギー剤、抗喘息剤、抗炎症剤である。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、従来における諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、IgEとIgEレセプター($Fc\epsilon RI$)との結合に対し、優れた結合阻害活性を有する新規化合物、並びに、IgEとIgEレセプター($Fc\epsilon RI$)との結合阻害剤、アレルギー作用、喘息作用、炎症作用に対し、安全性が高く、投薬が安価かつ容易である、優れた抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図1は、本発明の一般式(1)で表される化合物の好ましい一例である構造式(1)で表される化合物のNMRスペクトルである。

[図2A]図2Aは、本発明の一般式(1)で表される化合物の好ましい一例である構造式(1)で表される化合物のLC-MS分析におけるLC(液体クロマトグラフィー)(上段)、及びMS(質量分析)(下段)のクロマトグラム像である。

[図2B]図2Bは、本発明の一般式(1)で表される化合物の好ましい一例である構造式(1)で表される化合物のLC-MS分析におけるリテンションタイム1.296のピーク成分の質量分析の結果を示した図である。

[図3]図3は、本発明の一般式(5)で表される化合物の好ましい一例である構造式(2)で表される化合物のNMRスペクトルである。

[図4A]図4Aは、本発明の一般式(5)で表される化合物の好ましい一例である構造式(2)で表される化合物のLC-MS分析におけるLC(液体クロマトグラフィー)(上段)、及びMS(質量分析)(下段)のクロマトグラム像である。

[図4B]図4Bは、本発明の一般式(5)で表される化合物の好ましい一例である構造式(2)で表される化合物のLC-MS分析におけるリテンションタイム1.613のピーク成分の質量分析の結果を示した図である。

[図5]図5は、本発明の一般式(11)で表される化合物の好ましい一例である構造式(3)で表される化合物のNMRスペクトルである。

[図6A]図6Aは、本発明の一般式(11)で表される化合物の好ましい一例である構造式(3)で表される化合物のLC-MS分析におけるLC(液体クロマトグラフィー)(上段)、及びMS(質量分析)(下段)のクロマトグラム像である。

[図6B]図6Bは、本発明の一般式(11)で表される化合物の好ましい一例である構造式(3)で表される化合物のLC-MS分析におけるリテンションタイム1.796のピーク成分の質量分析の結果を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

[0016] (新規化合物)

<一般式(1)で表される化合物>

本発明の第1の新規化合物は、下記一般式(1)で表されることを特徴とする。

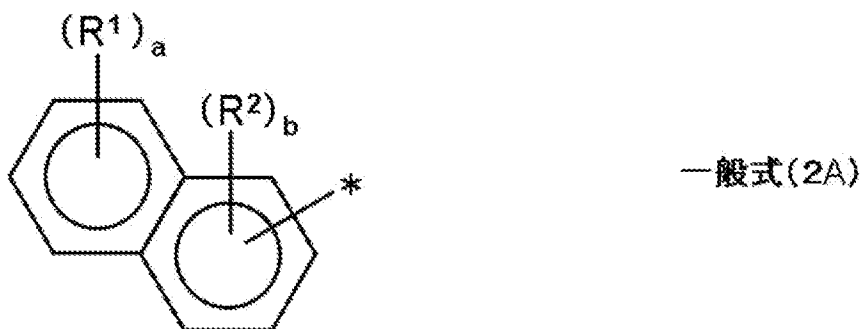
[化20]



前記一般式(1)中、Zは炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該Zは2個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Zは側鎖 $(Z^1)_k$ を有していてもよい。 Z^1 は、炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、kは0～2の整数を表す。該kが0ではない整数を表す場合、該Zと該 Z^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Eは下記一般式(2A)で表される2つの6員環が縮合した芳香環を表す。Fは下記一般式(3)で表される芳香族6員環を表す。

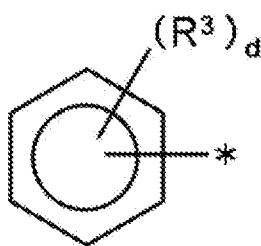
[化21]



前記一般式(2A)中、aは0～4の整数を表し、bは0～3の整数を表す。該a、及び該bが0ではない整数を表す場合、 R^1 、及び R^2 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記 R^1 、及び前記 R^2 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(2A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[化22]



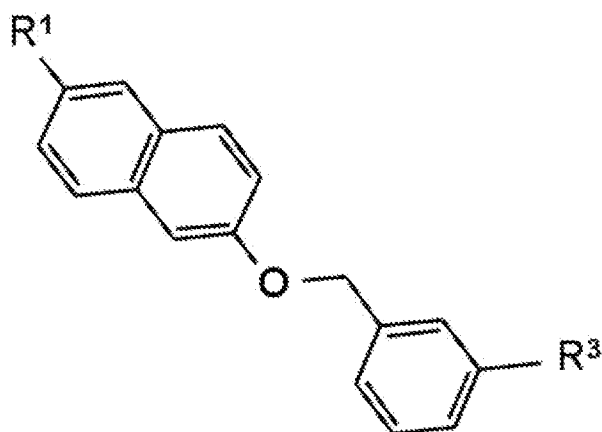
一般式(3)

前記一般式(3)中、 d は0～5の整数を表す。該 d が0ではない整数を表す場合、 R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(3)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[0017] 前記一般式(1)で表される化合物としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、下記一般式(4)で表される化合物が好ましく、下記構造式(1)で表される化合物がより好ましい。

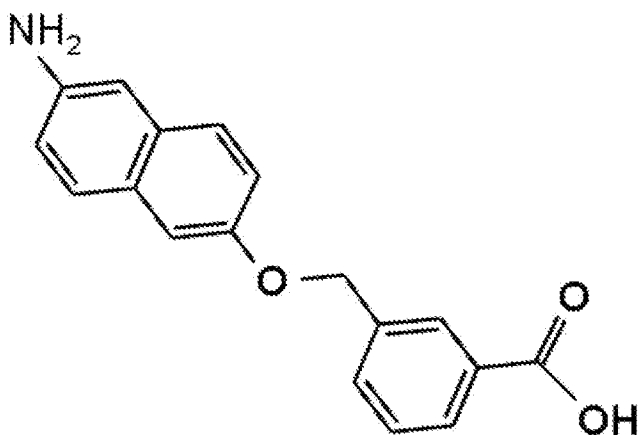
[化23]



一般式(4)

前記一般式(4)中、 R^1 、及び R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記 R^1 、及び前記 R^3 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

[0018] [化24]



構造式(1)

[0019] ー物理化学的性状ー

前記一般式(1)で表される化合物のうち、前記構造式(1)で表される化合物の物理化学的性状は、

- (1) 分子式は、 $C_{18}H_{15}NO_3$ で表される。
- (2) プロトン核磁気共鳴スペクトルとしては、400MHzにおいて6重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)中で25℃にて測定した。プロトンNMRスペクトルとしては、図1に示す通りである。
- (3) マススペクトル(LC-MS: 正イオンモード)による、実験値は、 m/z 293. 9(M + H)⁺であり、Mの計算値は、 m/z 293. 1($C_{18}H_{15}NO_3$)である。図2Aの上段に、LC(液体クロマトグラフィー)のクロマトグラフ像、及び下段に、MS(質量分析)のクロマトグラフ像を示す。図2Bに、リテンションタイム1. 296のピーク成分の質量分析の結果を示す。

[0020] 前記新規化合物が、前記一般式(1)で表される構造を有するか否かは、適宜選択した各種の分析方法により確認することができ、例えば、前記プロトン核磁気共鳴スペクトル、前記マススペクトル、炭素13核磁気共鳴スペクトル、赤外部吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィーなどの分析を行うことにより確認できる。

[0021] なお、本願発明においては、前記一般式(1)で表される化合物は互変異性体を含むものとする。

[0022] ー製造方法ー

前記一般式(1)で表される化合物の製造方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、化学合成による方法などを用いることができる。

。

以下に、前記構造式(1)で表される化合物を例に挙げ、前記一般式(1)で表される化合物の製造方法の一例を説明する。

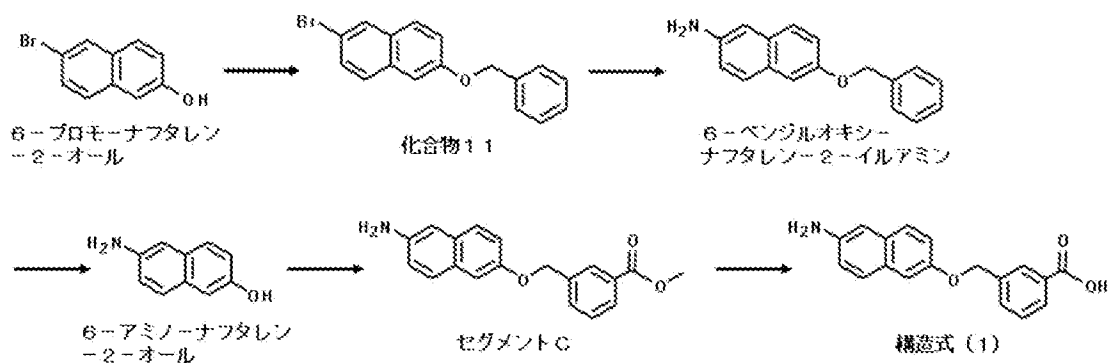
[0023] 前記構造式(1)で表される化合物を化学合成により得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、出発物質として下記6-ブロモナフタレン-2-オールを用い、中間体を経て、前記構造式(1)で表される化合物を製造することができる。

前記出発物質6-ブロモナフタレン-2-オールを用いて、前記構造式(1)で表される化合物を製造する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、中間体を4つ経る方法などが挙げられる。

前記中間体としては、例えば、第1に、下記化合物11(以下、「中間体1」と称することがある。)、第2に、下記6-ベンジルオキシナフタレン-2-イルアミン(以下、「中間体2」と称することがある。)、第3に、下記6-アミノナフタレン-2-オール(以下、「中間体3」と称することがある。)、及び第4に、下記セグメントC(以下、「中間体4」と称することがある。)が挙げられる。

前記中間体1~4を得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、化学合成による方法などが挙げられる。また、化学合成によらず、市販品を用いることもできる。

[0024] [化25]



[0025] 前記化学合成の反応温度、反応時間、合成方法、及び化合物の使用量としては、特に制限はなく、目的とする中間体に応じて適宜選択することができる。

前記化学合成に用いる化合物の状態としては、特に制限はなく、目的に応じて適

宜選択することができ、例えば、液体の状態、固体の状態、乾燥した状態、油状物の状態、再結晶化した状態などが挙げられる。

前記中間体を確認する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、プロトン核磁気共鳴スペクトル、マススペクトル、炭素13核磁気共鳴スペクトル、赤外部吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィーなどの方法を用いることができる。

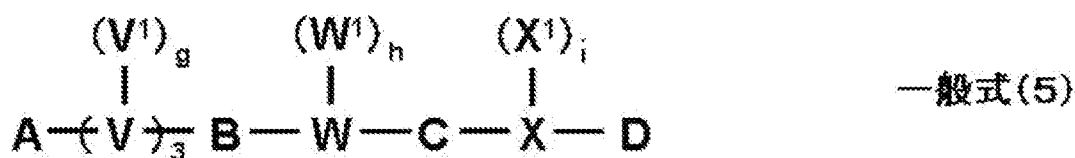
[0026] また、前記化学合成により得た生成物は、必要に応じて精製することができる。

前記精製の方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、順層系又は逆層系充填剤を使用したカラム、prep-TLC、prep-HPLCなどの方法を用いることができる。

[0027] <一般式(5)で表される化合物>

本発明の第2の新規化合物は、下記一般式(5)で表されることを特徴とする。

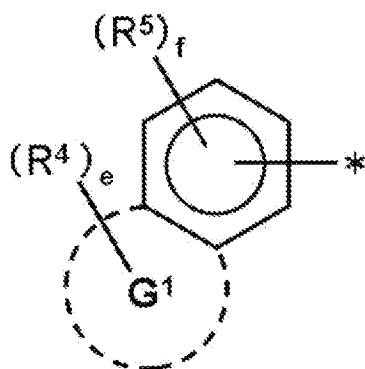
[化26]



前記一般式(5)中、V、W、及びXはそれぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該Vは3個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Vは側鎖 $(V^1)_g$ を、該Wは側鎖 $(W^1)_h$ を、該Xは側鎖 $(X^1)_i$ を有している。該 V^1 、該 W^1 、及び該 X^1 は、それぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、g、h、及びiは、それぞれ独立に0～2の整数を表す。該g、該h、及び該iが0ではない整数を表す場合、該Vと該 V^1 、該Wと該 W^1 、及び該Xと該 X^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Aは下記一般式(6A)で表される5員環、及び6員環の少なくともいずれかと、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(6B)で表される芳香族6員環のいずれかを表す。Bは下記一般式(7)で表される飽和6員環を表す。Cは下記一般式(8A)で表される5員環と、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(8B)で表される芳香族5員環のいずれかを表す。Dは下記一般式(9A)で表される芳香族6員環を表す。

[化27]

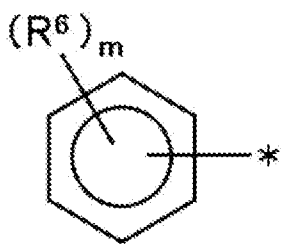


一般式(6A)

前記一般式(6A)中、 G^1 は、6員環、及び5員環の少なくともいずれかを表す。 e は0～4の整数を表し、 f は0～3の整数を表す。該 e 、及び該 f が0ではない整数を表す場合、 R^4 、及び R^5 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記 R^4 、及び前記 R^5 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(6A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化28]

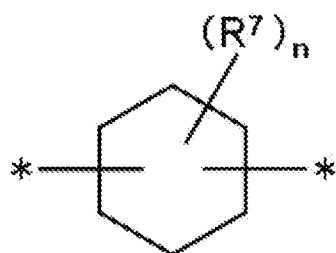


一般式(6B)

前記一般式(6B)中、 m は0～5の整数を表す。該 m が0ではない整数を表す場合、 R^6 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(6B)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化29]

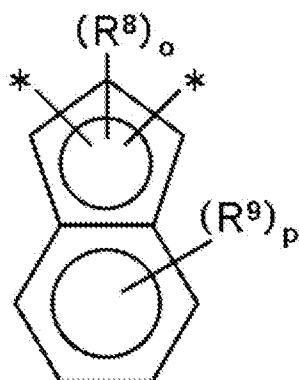


一般式(7)

前記一般式(7)中、 n は0～4の整数を表す。該 n が0ではない整数を表す場合、 R^7 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(7)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はVとの結合手を表し、他の一方はWとの結合手を表す。

[化30]

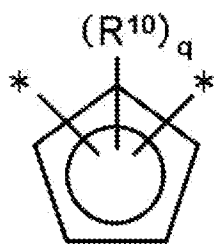


一般式(8A)

前記一般式(8A)中、 o は0～1の整数を表し、 p は0～4の整数を表す。該 o 、及び該 p が0ではない整数を表す場合、 R^8 、及び R^9 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記 R^8 、及び前記 R^9 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(8A)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化31]

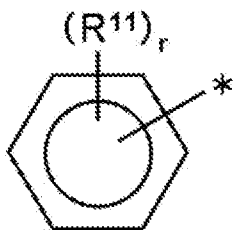


一般式(8B)

前記一般式(8B)中、 q は0～3の整数を表す。該 q が0ではない整数を表す場合、 R^{10} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(8B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化32]



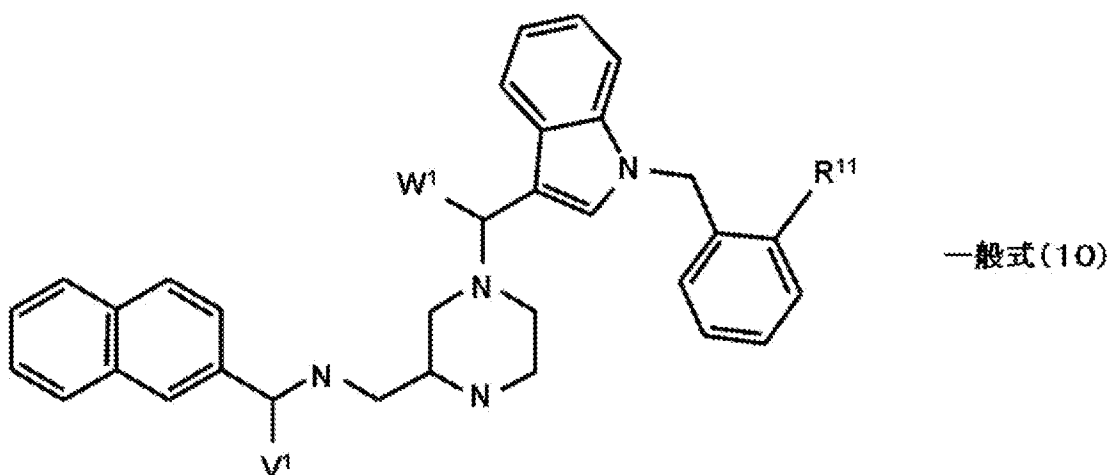
一般式(9A)

前記一般式(9A)中、 r は0～5の整数を表す。該 r が0ではない整数を表す場合、 R^{11} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メチレンカルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(9A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はXとの結合手を表す。

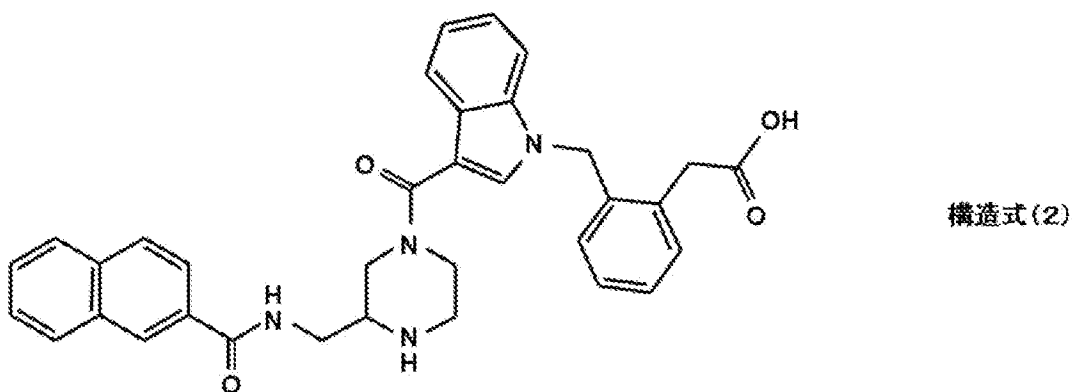
[0028] 前記一般式(5)で表される化合物としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、下記一般式(10)で表される化合物が好ましく、下記構造式(2)で表される化合物がより好ましい。

[化33]



前記一般式(10)中、 V^1 、及び W^1 は、炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかを表し、 V^1 、及び W^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。 R^{11} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、メチレンカルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

[0029] [化34]



[0030] ー物理化学的性状ー

前記一般式(5)で表される化合物のうち、前記構造式(2)で表される化合物の物理化学的性状は、

(1) 分子式は、 $C_{34}H_{32}N_4O$ で表される。

(2) プロトン核磁気共鳴スペクトルとしては、400MHzにおいて6重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)中で25℃にて測定した。プロトンNMRスペクトルとして

は、図3に示す通りである。

(3) マススペクトル(LC-MS: 正イオンモード)による、実験値は、 m/z 561. 1 ($M + H$)⁺であり、Mの計算値は、 m/z 560. 24 ($C_{34}H_{32}N_4O_4$)である。図4Aの上段に、LC(液体クロマトグラフィー)のクロマトグラフ像、及び下段に、MS(質量分析)のクロマトグラフ像を示す。図4Bにリテンションタイム1. 613のピーク成分の質量分析の結果を示す。

[0031] 前記新規化合物が、前記一般式(5)で表される構造を有するか否かは、適宜選択した各種の分析方法により確認することができ、例えば、前記プロトン核磁気共鳴スペクトル、前記マススペクトル、炭素13核磁気共鳴スペクトル、赤外部吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィーなどの分析を行うことにより確認できる。

[0032] なお、本願発明においては、前記一般式(5)で表される化合物は互変異性体を含むものとする。

[0033] ー製造方法ー

前記一般式(5)で表される化合物の製造方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、化学合成による方法などを用いることができる。

以下に、前記構造式(2)で表される化合物を例に挙げ、前記一般式(5)で表される化合物の製造方法の一例を説明する。

[0034] 前記構造式(2)で表される化合物を化学合成により得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、出発物質として下記化合物3を用い、中間体を経て、前記構造式(2)で表される化合物を製造することができる。

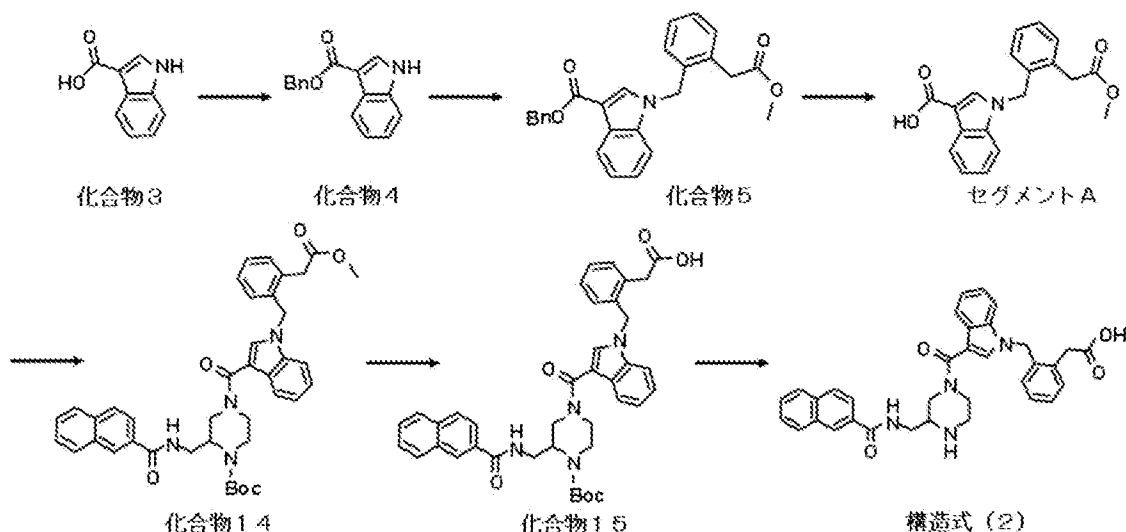
前記出発物質化合物3を用いて、前記構造式(2)で表される化合物を製造する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、下記に示すように、中間体を5つ経る方法などが挙げられる。

前記中間体としては、例えば、第1に、下記化合物4(以下、「中間体5」と称することがある。)、第2に、下記化合物5(以下、「中間体6」と称することがある。)、第3に、下記セグメントA(以下、「中間体7」と称することがある。)、第4に、下記化合物14(以下、「中間体8」と称することがある。)、及び第5に、下記化合物15(以下、「中間体9」と

称することがある。)が挙げられる。

前記中間体5～9を得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、化学合成による方法などが挙げられる。また、化学合成によらず、市販品を用いることもできる。

[0035] [化35]



[0036] 前記化学合成の反応温度、反応時間、合成方法、及び化合物の使用量としては、特に制限はなく、目的とする中間体に応じて適宜選択することができる。

前記化学合成に用いる化合物の状態としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、液体の状態、固体の状態、乾燥した状態、油状物の状態、再結晶化した状態などが挙げられる。

前記中間体を確認する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、プロトン核磁気共鳴スペクトル、マスペクトル、炭素13核磁気共鳴スペクトル、赤外部吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィーなどの方法を用いることができる。

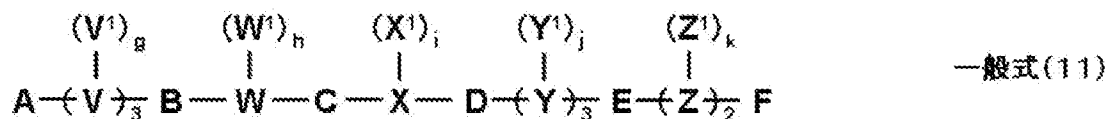
[0037] また、前記化学合成により得た生成物は、必要に応じて精製することができる。

前記精製の方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、順層系又は逆層系充填剤を使用したカラム、prep-TLC、prep-HPLCなどの方法を用いることができる。

[0038] <一般式(11)で表される化合物>

本発明の第3の新規化合物は、下記一般式(11)で表されることを特徴とする。

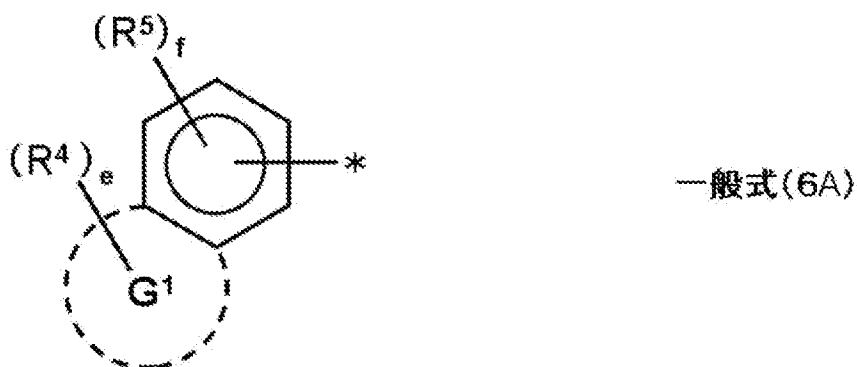
[化36]



前記一般式(11)中、V、W、X、Y、及びZはそれぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該V、及び該Yは3個直鎖状に結合し、それぞれ互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Zは2個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Vは側鎖 $(V^1)_g$ を、該Wは側鎖 $(W^1)_h$ を、該Xは側鎖 $(X^1)_i$ を、該Yは側鎖 $(Y^1)_j$ を、該Zは側鎖 $(Z^1)_k$ を有していてもよい。該 V^1 、該 W^1 、該 X^1 、該 Y^1 、及び該 Z^1 は、それぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、g、h、i、j、及びkは、それぞれ独立に0～2の整数を表す。該g、該h、該i、該j、及び該kが0ではない整数を表す場合、該Vと該 V^1 、該Wと該 W^1 、該Xと該 X^1 、該Yと該 Y^1 、及び該Zと該 Z^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Aは下記一般式(6A)で表される5員環、及び6員環の少なくともいずれかと、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(6B)で表される芳香族6員環を表す。Bは下記一般式(7)で表される飽和6員環を表す。Cは下記一般式(8A)で表される5員環と、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(8B)で表される芳香族5員環のいずれかを表す。Dは下記一般式(9B)で表される芳香族6員環を表す。Eは下記一般式(2B)で表される2つの6員環が縮合した芳香環を表す。Fは下記一般式(3)で表される芳香族6員環を表す。

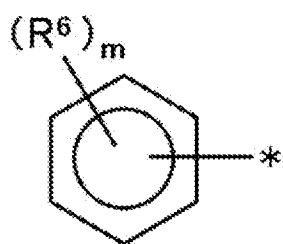
[化37]



前記一般式(6A)中、 G^1 は、6員環、及び5員環の少なくともいずれかを表す。 e は0～4の整数を表し、 f は0～3の整数を表す。該 e 、及び該 f が0ではない整数を表す場合、 R^4 、及び R^5 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記 R^4 、及び前記 R^5 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(6A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化38]

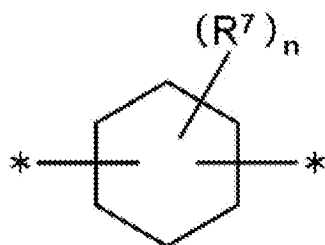


一般式(6B)

前記一般式(6B)中、 m は0～5の整数を表す。該 m が0ではない整数を表す場合、 R^6 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(6B)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化39]



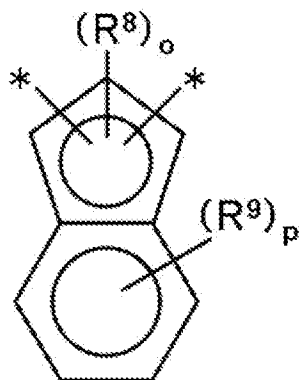
一般式(7)

前記一般式(7)中、 n は0～4の整数を表す。該 n が0ではない整数を表す場合、 R^7 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択

することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(7)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はVとの結合手を表し、他の一方はWとの結合手を表す。

[化40]

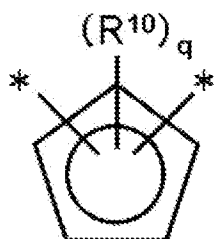


一般式(8A)

前記一般式(8A)中、 o は0～1の整数を表し、 p は0～4の整数を表す。該 o 、及び該 p が0ではない整数を表す場合、 R^8 、及び R^9 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記 R^8 、及び前記 R^9 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(8A)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化41]

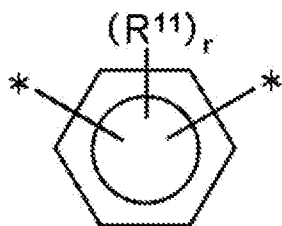


一般式(8B)

前記一般式(8B)中、 q は0～3の整数を表す。該 q が0ではない整数を表す場合、 R^{10} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(8B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化42]

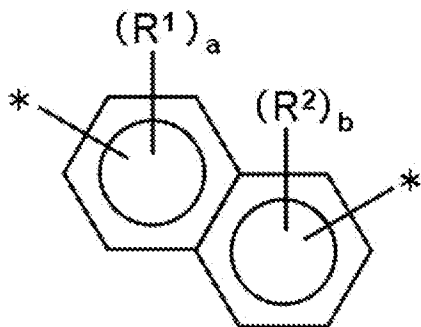


一般式(9B)

前記一般式(9B)中、 r は0～4の整数を表す。該 r が0ではない整数を表す場合、 R^{11} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(9B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はXとの結合手を表し、他の一方はYとの結合手を表す。

[化43]

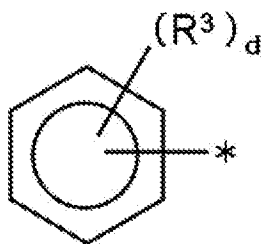


一般式(2B)

前記一般式(2B)中、 a 、及び b は、それぞれ独立に0～3の整数を表す。該 a 、及び該 b が0ではない整数を表す場合、 R^1 、及び R^2 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。前記 R^1 、及び前記 R^2 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(2B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はYとの結合手を表し、他の一方はZとの結合手を表す。

[化44]



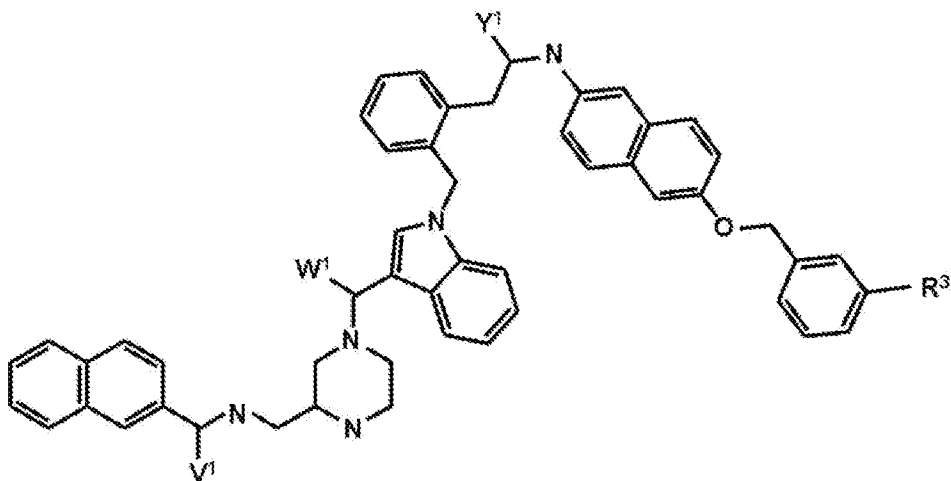
一般式(3)

前記一般式(3)中、 d は0～5の整数を表す。該 d が0ではない整数を表す場合、 R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

前記一般式(3)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[0039] 前記一般式(11)で表される化合物としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、下記一般式(12)で表される化合物が好ましく、下記構造式(3)で表される化合物がより好ましい。

[化45]

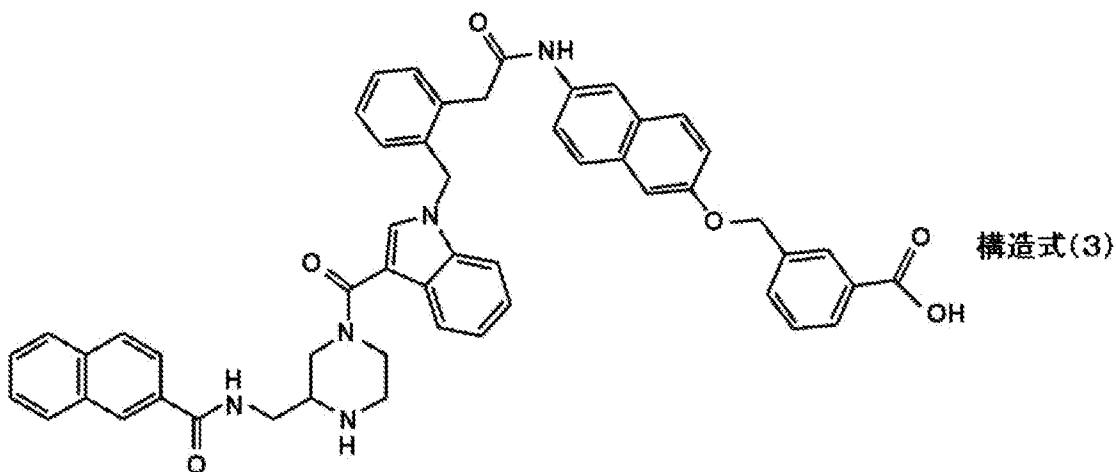


一般式(12)

前記一般式(12)中、 V^1 、 W^1 、及び Y^1 は、炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかを表し、該 V^1 、該 W^1 、及び該 Y^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。 R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記ハロゲン原子としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択

することができ、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

[0040] [化46]



[0041] ー物理化学的性状ー

前記一般式(11)で表される化合物のうち、前記構造式(3)で表される化合物の物理化学的性状は、

(1) 分子式は、 $C_{52}H_{45}N_5O_6$ で表される。

(2) プロトン核磁気共鳴スペクトルとしては、400MHzにおいて6重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)中で25℃にて測定した。プロトンNMRスペクトルとしては、図5に示す通りである。

(3) マススペクトル(LC-MS: 正イオンモード)による、実験値は、 m/z 836.34 ($M+H$)⁺であり、Mの計算値は、 m/z 835.34 ($C_{52}H_{45}N_5O_6$)である。図6Aの上段に、LC(液体クロマトグラフィー)のクロマトグラフ像、及び下段に、MS(質量分析)のクロマトグラフ像を示す。図6Bにリテンションタイム1.796のピーク成分の質量分析の結果を示す。

[0042] 前記新規化合物が、前記一般式(11)で表される構造を有するか否かは、適宜選択した各種の分析方法により確認することができ、例えば、前記プロトン核磁気共鳴スペクトル、前記マススペクトル、炭素13核磁気共鳴スペクトル、赤外部吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィーなどの分析を行うことにより確認できる。

[0043] なお、本願発明においては、前記一般式(11)で表される化合物は互変異性体を含むものとする。

[0044] ー製造方法ー

前記一般式(11)で表される化合物の製造方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、化学合成による方法などを用いることができる。

以下に、前記構造式(3)で表される化合物を例に挙げ、前記一般式(11)で表される化合物の製造方法の一例を説明する。

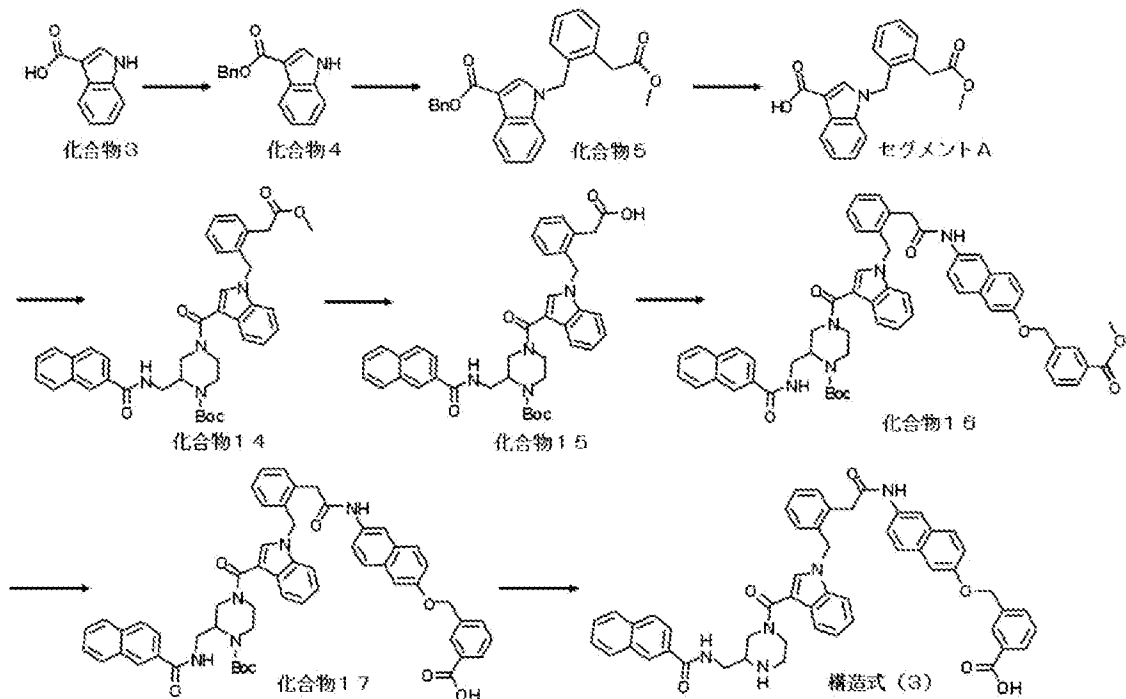
[0045] 前記構造式(3)で表される化合物を化学合成により得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、出発物質として下記化合物3を用い、中間体を経て、前記構造式(3)で表される化合物を製造することができる。

前記出発物質化合物3を用いて、前記構造式(3)で表される化合物を製造する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、下記に示すように、中間体を7つ経る方法などが挙げられる。

前記中間体としては、例えば、第1に、下記化合物4(以下、「中間体5」と称することがある。)、第2に、下記化合物5(以下、「中間体6」と称することがある。)、第3に、下記セグメントA(以下、「中間体7」と称することがある。)、第4に、下記化合物14(以下、「中間体8」と称することがある。)、第5に、下記化合物15(以下、「中間体9」と称することがある。)、第6に、下記化合物16(以下、「中間体10」と称することがある。)、及び第7に、下記化合物17(以下、「中間体11」と称することがある。)を得ることができる。

前記中間体5～11を得る方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、化学合成による方法などが挙げられる。また、化学合成によらず、市販品を用いることもできる。

[0046] [化47]



[0047] 前記化学合成の反応温度、反応時間、合成方法、及び化合物の使用量としては、特に制限はなく、目的とする中間体に応じて適宜選択することができる。

前記化学合成に用いる化合物の状態としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、液体の状態、固体の状態、乾燥した状態、油状物の状態、再結晶化した状態などが挙げられる。

前記中間体を確認する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、プロトン核磁気共鳴スペクトル、マスペクトル、炭素13核磁気共鳴スペクトル、赤外部吸収スペクトル、高速液体クロマトグラフィーなどの方法を用いることができる。

[0048] また、前記化学合成により得た生成物は、必要に応じて精製することができる。

前記精製の方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、順層系又は逆層系充填剤を使用したカラム、prep-TLC、prep-HPLCなどの方法を用いることができる。

[0049] <IgEとIgEレセプター(FcεRI)との結合阻害活性>

前記一般式(1)、前記一般式(5)、及び前記一般式(11)で表される新規化合物は、IgEとIgEレセプター(FcεRI)との結合阻害活性を有する化合物である(後述する試験例1に記載する。)。

前記結合阻害活性を確認する方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、免疫学的測定法により確認する方法などが挙げられる。

前記免疫学的測定法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、免疫染色法、免疫沈降法、ウェスタンブロット法、ELISA法などの測定方法が挙げられる。

[0050] <用途>

前記一般式(1)、前記一般式(5)、及び前記一般式(11)で表される新規化合物は、例えば、後述する本発明のIgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合阻害剤や、抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤として、好適に利用可能である。

[0051] (結合阻害剤、抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤)

<結合阻害剤>

本発明のIgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合阻害剤(以下、「結合阻害剤」と称することがある。)は、上述した本発明の前記一般式(1)、前記一般式(5)、及び前記一般式(11)で表される新規化合物の少なくとも1種を含み、更に、必要に応じて適宜選択したその他の成分を含む。

[0052] 前記結合阻害剤中に含まれる前記新規化合物は、塩の状態であってもよい。前記塩としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、カルボン酸塩、無機酸塩、アミノ酸塩、スルホン酸塩などが挙げられる。

前記カルボン酸塩としては、例えば、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、マレイン酸塩、プロピオン酸塩、蟻酸塩、リンゴ酸塩などが挙げられる。

前記無機酸塩としては、例えば、ハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などが挙げられる。

前記アミノ酸塩としては、例えば、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられる。

前記スルホン酸塩としては、例えば、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

[0053] 前記結合阻害剤中に含まれる、前記新規化合物乃至その塩の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。また、前記結合阻害剤は、前記新規化合物乃至その塩そのものであってもよい。

[0054] 前記その他の成分としては、特に制限はなく、薬理的に許容される担体の中から目的に応じて適宜選択することができ、例えば、エタノール、水、デンプンなどが挙げられる。

前記結合阻害剤中の、その他の成分の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0055] <抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤>

本発明の抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤は、上述した結合阻害剤を含有し、必要に応じて適宜その他の成分を含む。

[0056] 前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤中の、前記結合阻害剤の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。また、前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤は、前記結合阻害剤そのものであってもよい。

[0057] 前記その他の成分としては、特に制限はなく、薬理的に許容される担体の中から目的に応じて適宜選択することができ、例えば、エタノール、水、デンプンなどが挙げられる。

前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤中の、その他の成分の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

[0058] <使用>

前記結合阻害剤、前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤は、1種単独で使用されてもよいし、他の成分を有効成分とする医薬と併せて使用されてもよい。また、前記結合阻害剤、前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤は、他の成分を有効成分とする医薬中に、配合された状態で使用されてもよい。

[0059] <剤型>

前記結合阻害剤、前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤の剤型としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、経口固

形剤、経口液剤、注射剤、吸入散剤などが挙げられる。

[0060] 一経口固形剤一

前記経口固形剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などが挙げられる。

前記経口固形剤の製造方法としては、特に制限はなく、常法を使用することができ、例えば、前記新規化合物に、賦形剤、及び必要に応じて各種添加剤を加えることにより、製造することができる。ここで、前記賦形剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸などが挙げられる。また、前記添加剤としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味／矯臭剤などが挙げられる。

前記結合剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

前記崩壊剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖などが挙げられる。

前記滑沢剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

前記着色剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、酸化チタン、酸化鉄などが挙げられる。

前記矯味／矯臭剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などが挙げられる。

[0061] 一経口液剤一

前記経口液剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤などが挙げられる。

前記経口液剤の製造方法としては、特に制限はなく、常法を使用することができ、例えば、前記新規化合物に添加剤を加えることにより、製造することができる。ここで、前記添加剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、矯味／矯臭剤、緩衝剤、安定化剤などが挙げられる。

前記矯味／矯臭剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などが挙げられる。

前記緩衝剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

前記安定化剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、トラガント、アラビアゴム、ゼラチンなどが挙げられる。

[0062] ー注射剤ー

前記注射剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、溶液、懸濁液、用事溶解用固形剤などが挙げられる。

前記注射剤の製造方法としては、特に制限はなく、常法を使用することができ、例えば、前記新規化合物に、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤などを添加することにより、製造することができる。ここで、前記pH調節剤及び前記緩衝剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。また、前記安定化剤としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸などが挙げられる。前記等張化剤としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、塩化ナトリウム、ブドウ糖などが挙げられる。前記局所麻酔剤としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、塩酸プロカイン、塩酸リドカインなどが挙げられる。

[0063] <投与>

前記結合阻害剤、前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤の投与方法、投与量、投与時期、及び投与対象としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

前記投与方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、経口投与方法、注射による方法、吸入による方法などが挙げられる。これらの中でも経口投与方法が好ましい。前記結合阻害剤、前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤中に含まれる、本発明の新規化合物は、非タンパク性低分子化合物であることから、経口投与方法を用いても抗原性を有さない点で有利である。

前記投与量としては、特に制限はなく、投与対象個体の年齢、体重、体質、症状、他の成分を有効成分とする医薬の投与の有無など、様々な要因を考慮して適宜選択することができる。

前記投与対象となる動物種としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ヒト、サル、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、トリなどが挙げられるが、中でもヒトに好適に用いられる。

- [0064] また、前記結合阻害剤、前記抗アレルギー剤、前記抗喘息剤、及び前記抗炎症剤は、医薬品の成分のみならず、化粧品、食品、浴用剤などにも好適に用いることができ、前記化粧品などに抗アレルギー作用、抗喘息作用、及び抗炎症作用を付加することが可能である点で有利である。

実施例

- [0065] 以下、本発明の実施例を説明するが、本発明は、これらの実施例に何ら制限されるものではない。また、以下の製造例1～3中、化合物の収率「%」は、特に明記のない限り、「モル%」を表す。

- [0066] (製造例1:構造式(1)で表される化合物の製造)

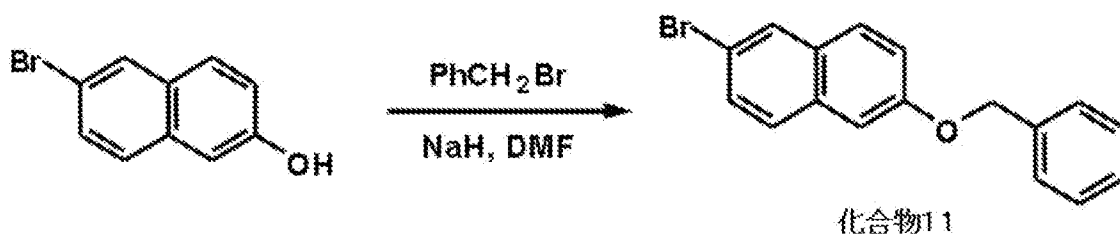
<合成方法>

ー化合物11の合成ー

下記反応式に示すようにして、6-ブロモ-ナフタレン-2-オール(アルドリッチ社製)(20g)を乾燥N, N-ジメチルホルムアミド(乾燥DMF)(150mL)に溶解後、0℃にて、この溶液に水素化ナトリウム(NaH)(4.0g)を少量ずつ添加し、1時間攪拌した。次いで、臭化ベンジル(PhCH_2Br)(16.0g)を添加し、反応混合物を常温にて一晩攪拌した。得られた反応混合溶液に水(100mL)を加え、常温にて1時間攪拌した。次いで、この溶液を濾過し、得られた濾過ケーキをメタノールで洗浄した。前

記濾過ケーキを回収し、乾燥させ、下記化合物11を28g得た。前記化合物11の収率は100%であった。

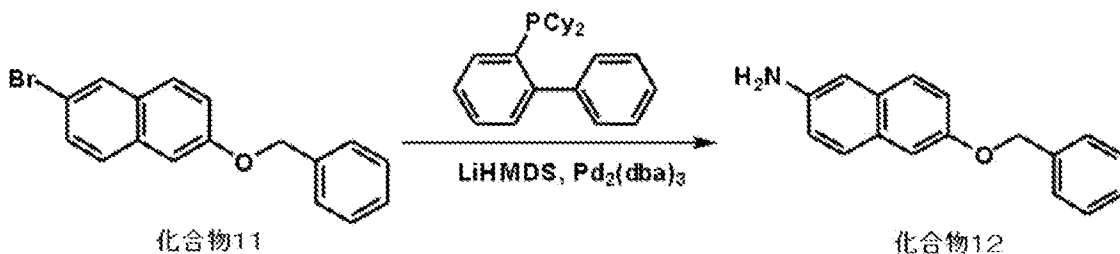
[化48]



[0067] ー化合物12の合成ー

窒素雰囲気下、 -78°C にて、ヘキサメチルジシラザン($(\text{CH}_3)_3\text{SiNH}_2$) (11.17g)を乾燥テトラヒドロフラン(乾燥THF) (180mL)に溶解後、2.5M *n*-ブチルリチウム(27.7mL)を滴下し、 -78°C にて1時間攪拌することにより、リチウムヘキサメチルジシラザン(LiHMDS)を得た。この溶液を室温に戻し、次いで、下記反応式に示すようにして、前記化合物11(18g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (0.28g)、及びビフェニル-2-イルジシクロヘキシルホスフィン(0.32g)を添加した。この混合物を 65°C にて一晩攪拌し、常温に戻した後、得られた反応混合物を1N塩酸水溶液(100mL)と共に数分間攪拌し、酢酸エチルで洗浄した。水層を水酸化ナトリウムで中和し、pHを9とした後、ジクロロメタン(DCM)で抽出した。次いで、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮することにより、下記化合物12を10.1g得た。前記化合物12の収率は68%であった。

[化49]

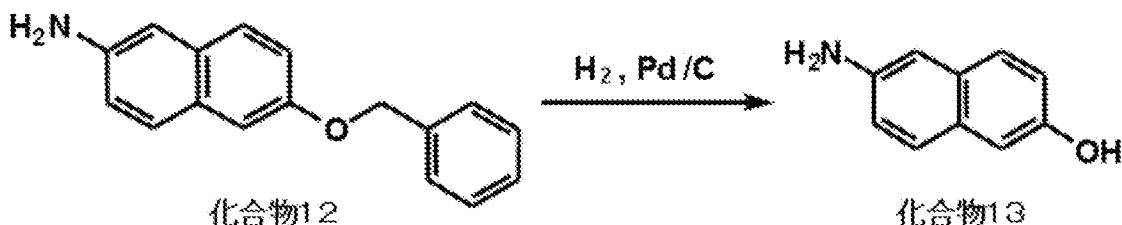


[0068] ー化合物13の合成ー

下記反応式に示すようにして、前記化合物12(6-ベンジルオキシナフタレン-2-イルアミン) (9.8g)をエタノール(100mL)に溶解後、パラジウム/炭素(Pd/C

)(3g)を添加した。次いで、水素(H_2)雰囲気下、混合物を室温にて一晩攪拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮することにより、下記化合物13を5.0g得た。前記化合物13の収率は80%であった。

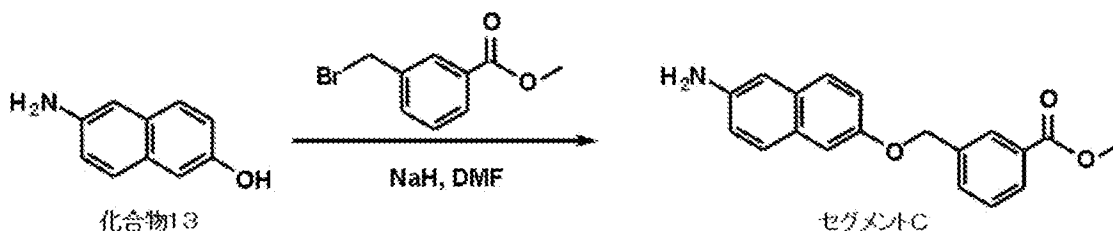
[化50]



[0069] —セグメントCの合成—

下記反応式に示すようにして、前記化合物13(6-アミノ-ナフタレン-2-オール)(500mg)をDMF(15mL)に溶解後、常温にて水素化ナトリウム(125mg)を添加し、得られた溶液を室温にて45分間攪拌した。次いで、3-ブロモメチルー安息香酸メチルエステル(720mg)をDMF(10mL)に溶解した溶液を、この溶液に滴下した。続いて、この混合溶液を室温にて3時間攪拌後、得られた溶液に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を食塩水で数回洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製)(溶離液:石油エーテル:酢酸エチル=10:1~5:1(V/V))で2回精製することにより、下記セグメントCを150mg得た。前記セグメントCの収率は16%であった。

[化51]

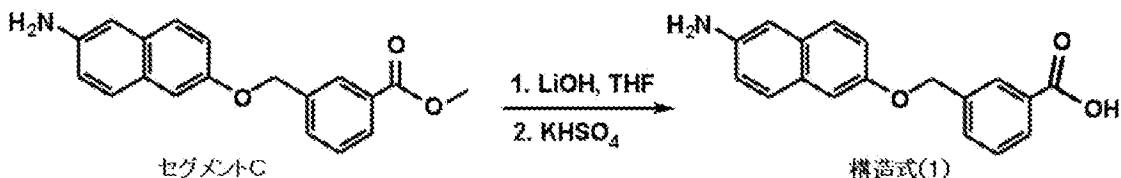


[0070] 一構造式(1)で表される化合物の合成一

下記反応式に示すようにして、メチルエステル化している前記セグメントC(157mg、0.51mmol)を、THFと2M水酸化リチウム水(LiOH)(1:1(V/V))混合溶液物(20mL)に懸濁し、25℃にて一晩攪拌した。次いで、10質量%硫酸水素カリウム(KHSO₄)水溶液(30mL)を添加し、酸性に調整した。混合物を酢酸エチル(50mL)

で抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥させ、濃縮することにより、下記構造式(1)で表される化合物を100mg得た。前記構造式(1)で表される化合物の収率は67%であった。

[化52]



[0071] <物理化学的性状>

前記化学反応で得られた構造式(1)で表される化合物について、マスペクトル、及びプロトン核磁気共鳴スペクトルを用いて、分子量、及び構造を確認した。これらの結果を以下に示す。

(1) 分子式は、 $C_{18}H_{15}NO_3$ で表される。

(2) プロトン核磁気共鳴スペクトルとしては、400MHzにおいて6重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)中で25℃にて測定したところ、以下の通りであった。

図1に、プロトンNMRスペクトルのチャートを示す。

δ 8.00(1H, s), 7.84(1H, d, 7.6Hz), 7.69(1H, dd, 2.8, 8.8Hz), 7.49–7.40(2H, m), 7.33(1H, t, 7.2Hz), 7.16(1H, bs), 7.01(1H, d, 9.2Hz), 6.86(1H, 8.8Hz), 6.76(1H, bs), 5.11(2H, s), 5.10(2H, bs).

(3) マスペクトル(LC-MS: Shim-pack ODS 内径3.0×30mm(島津製作所社製)、正イオンモード)による、実験値は、 m/z 293.9(M+H)⁺であり、Mの計算値は、 m/z 293.1($C_{18}H_{15}NO_3$)であった。

図2Aの上段に、LC(液体クロマトグラフィー)のクロマトグラフ像、及び下段に、MS(質量分析)のクロマトグラフ像を示す。

図2Bに、リテンションタイム1.296のピーク成分の質量分析の結果を示す。

[0072] (製造例2: 構造式(2)で表される化合物の製造)

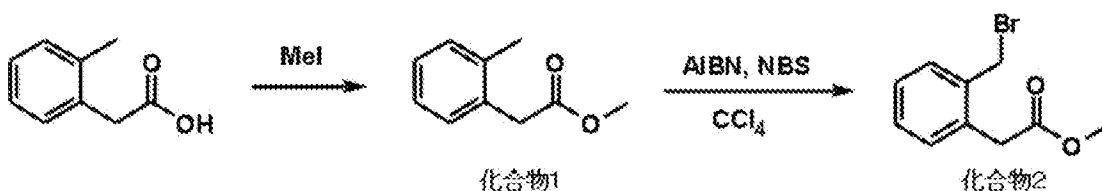
<合成方法>

—化合物1、及び化合物2の合成—

下記反応式に示すようにして、2-メチルフェニル酢酸(Princeton社製)(9. 3g、62mmol)と炭酸カリウム(21. 4g、155mmol)をDMF(75mL)に加えた後、混合物にヨウ化メチル(MeI)(17. 6g、124mmol)を滴下した。その後、得られた混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、ジクロロメタン(DCM)(150mL)で希釈し、水(70mL、3回)、及び食塩水(70mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濃縮することにより、褐色液体として下記化合物1の粗生成物10. 1gを得た。前記化合物1の収率は98%であった。前記化合物1は、精製は行わずに次段階に用いた。

下記反応式に示すようにして、前記化合物1 (10.9g、66.5mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) (2.3g、13mmol)、及びN-ブロモスクシンイミド (NBS) (11.8g、67mmol)を四塩化炭素 (CCl_4) (100mL)に溶解し、混合物を3時間還流した。得られた反応混合物を濾過し、濾液を水、及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濃縮することにより、褐色液体として下記化合物2の粗生成物14.2gを得た。前記化合物2の収率は88%であった。前記化合物2の精製は行わずに次段階に用いた。

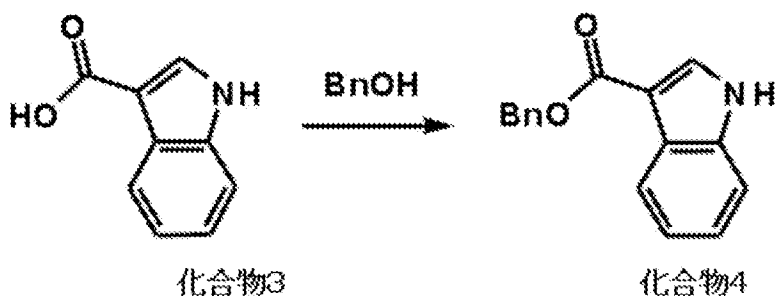
[化53]



[0073] ー化合物4の合成ー

化合物3(アルドリッチ社製)(100mg、0.62mmol)をトルエン(1mL)に溶解し、窒素雰囲気下、トリフルオロ酢酸無水物($(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$)(157mg、0.73mmol)を滴下した。得られた混合物を、室温にて、反応物が赤変するまで、3時間攪拌した。下記反応式に示すようにして、ベンジルアルコール(BnOH)(80mg、0.7mmol)を添加し、反応混合物を、更に2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(2mL)で希釈し、2M水酸化ナトリウム水(1mL、2回)、及び食塩水(1mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濃縮し、prep-TLC(メルク社製)で精製することにより、白色固体として下記化合物4を64mg得た。前記化合物4の収率は43%であった。

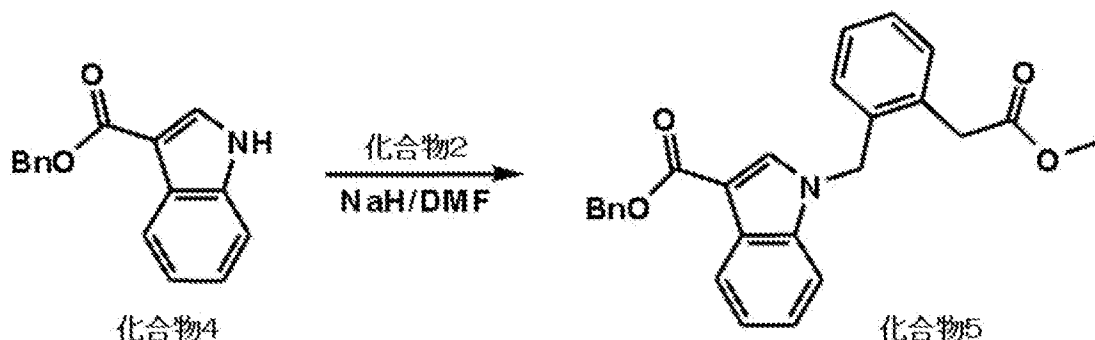
[化54]



[0074] ー化合物5の合成ー

下記反応式に示すようにして、水冷浴中にて、前記化合物4(8.27g、33mmol)をDMF(80mL)に溶解し、水素化ナトリウム(1.98g、50mmol)を少量ずつ添加した。添加後、得られた混合物を3時間攪拌した後、前記化合物2(12g、50mmol)を添加した。次いで、この混合物を室温にて一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(70mL、3回)、及び食塩水(70mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム(メルク社製)(溶離液:石油エーテル:酢酸エチル=20:1~15:1(V/V))で精製することにより、赤色油状物として、下記化合物5を4.3g得た。前記化合物5の収率は33%であった。

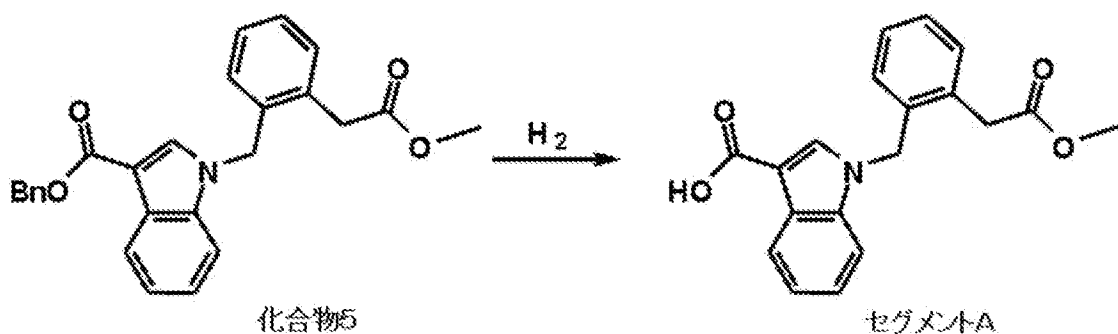
[化55]



[0075] ーセグメントAの合成ー

下記反応式に示すようにして、前記化合物5(2.5g、6mmol)、及びパラジウム/炭素(Pd/C)(250mg)を酢酸エチル(20mL)に加え、水素(H₂)雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。Pd/Cを濾去し、濾液を濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(2:1(V/V))を用いて再結晶することにより、灰色固体として、下記セグメントAを1.5g得た。前記セグメントAの収率は77%であった。

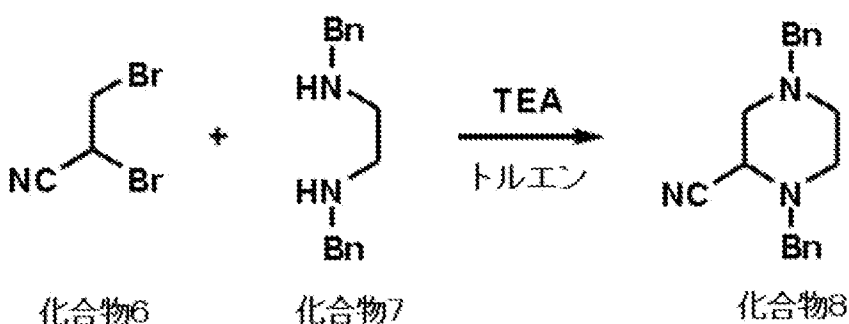
[化56]



[0076] ー化合物8の合成ー

下記反応式に示すようにして、化合物7(アルドリッチ社製)(21.4g、89mmol)、及びトリエチルアミン(TEA)(22mL、159mmol)をトルエン(200mL)に溶解し、80℃にて化合物6(アルドリッチ社製)(15.0g、63.4mmol)を滴下した。この混合物を80℃にて3時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を炭酸水素ナトリウム水、及び食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラム(メルク社製)で精製することにより、下記化合物8を15.0g得た。前記化合物8の収率は82%であった。

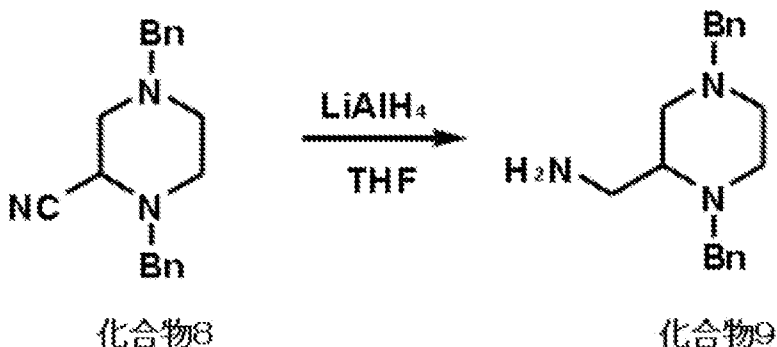
[化57]



[0077] ー化合物9の合成ー

下記反応式に示すようにして、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH_4)(2.7g、71mmol)をTHF(150mL)に懸濁した。この溶液に、前記化合物8(7.0g、24mmol)をTHF(50mL)に溶解した溶液を、0℃にて滴下した。得られた混合物を25℃にて一晩攪拌した。10質量%水酸化ナトリウム水(2.7mL)を滴下した後、水(2.7mL)を添加した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮することにより、無色油状物として下記化合物9を6.0g得た。前記化合物9の収率は85%であった。前記化合物9は、精製は行わずに次段階に用いた。

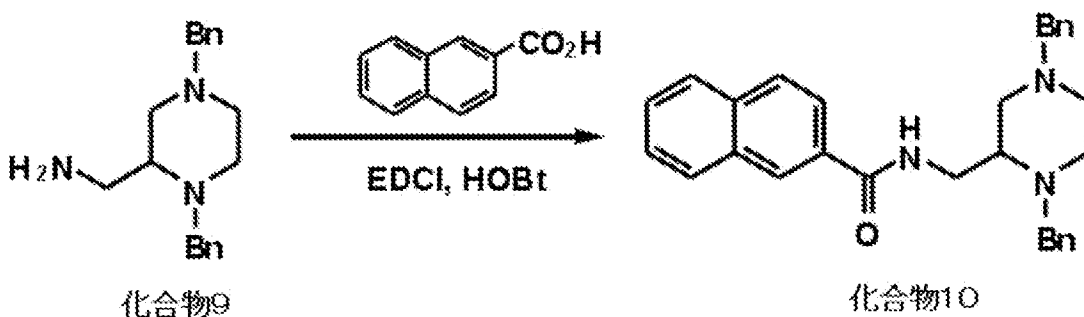
[化58]



[0078] ー化合物10の合成ー

前記化合物9(3.0g、10mmol)、2-ナフタレンカルボン酸(2.1g、12.2mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(2.1g、15.5mmol)、及びN-メチルモルホリン(NMM)(3.1g、31mmol)をDMF/THF(1:1(V/V))混合溶媒(80mL)に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(3.5g、18.3mmol)を添加し、得られた混合物を、25℃にて一晩攪拌した。次いで、水(100mL)を添加し、酢酸エチル(50mL、3回)にて抽出した。合わせた有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム水、及び食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチルから析出させることにより、白色固体として、下記化合物10を3.5g得た。前記化合物10の収率は66%であった。

[化59]



[0079] ーセグメントBの合成ー

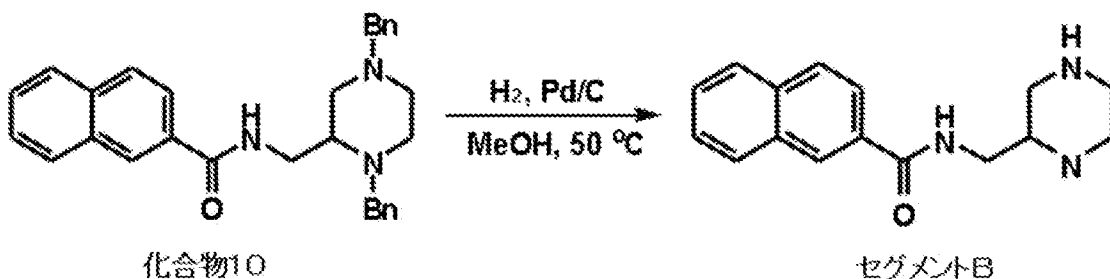
下記反応式に示すようにして、前記化合物10(1.0g、2.2mmol)をメタノール(25mL)に溶解させ、濃塩酸(1mL)を添加した後、10質量%ウェットPd/C(100mg)を添加し、得られた混合物を50℃、50psiの圧力下にて一晩水素化した。この混合物を濾過し、濃縮することにより、白色固体として、下記セグメントBを約800mg得た。

。前記セグメントBは、精製は行わずに次段階に用いた。

なお、前記セグメントBの粗生成物は過還元された副生成物を含有していた(LC-MSによれば、ベンジル基の約10質量%がシクロヘキサニル基に還元されていた。)

。前記副生成物はprep-HPLC(メルク社製)で精製した。

[化60]



[0080] ー化合物14の合成ー

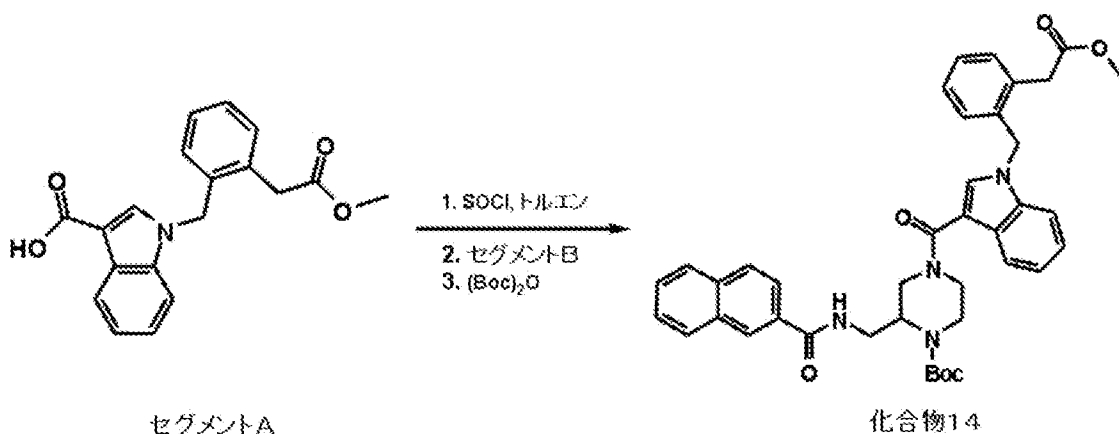
前記セグメントA(200mg、0.62mmol)の無水トルエン(5mL)懸濁液に塩化チオニル(SOCl_2)(0.8mL)を添加し、得られた混合物を25℃にて4時間攪拌した。その後、濃縮し、残渣を無水THF(15mL)に溶解させた。

この溶液を、前記セグメントB(390mg、1.14mmol)のトリエチルアミン(TEA)(0.5g、4.9mmol)溶液に、0℃にて、ゆっくり滴下し、得られた混合物を25℃にて一晩攪拌した。次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水(30mL)を添加し、酢酸エチル(100mL)で抽出し、乾燥させ、濃縮した。

残渣を、ジクロロメタン(DCM)(15mL)、及び二炭酸ジ-*t*-ブチル($(\text{Boc})_2\text{O}$)(500mg、2.29mmol)の混合溶液に溶解させた後、トリエチルアミン(TEA)(0.5g、2.29mmol)を添加し、得られた混合物を25℃にて一晩攪拌した。

この混合物をジクロロメタン(DCM)(50mL)で希釈し、食塩水で洗浄後、乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を、トリフルオロ酢酸(TFA)を添加した溶媒にてprep-HPLC(メルク社製)で分取し、下記化合物14を含むフラクションを飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。抽出液の乾燥、濃縮を行うことにより、下記化合物14を340mg得た。前記化合物14の収率はセグメントAを基準として82%であった。

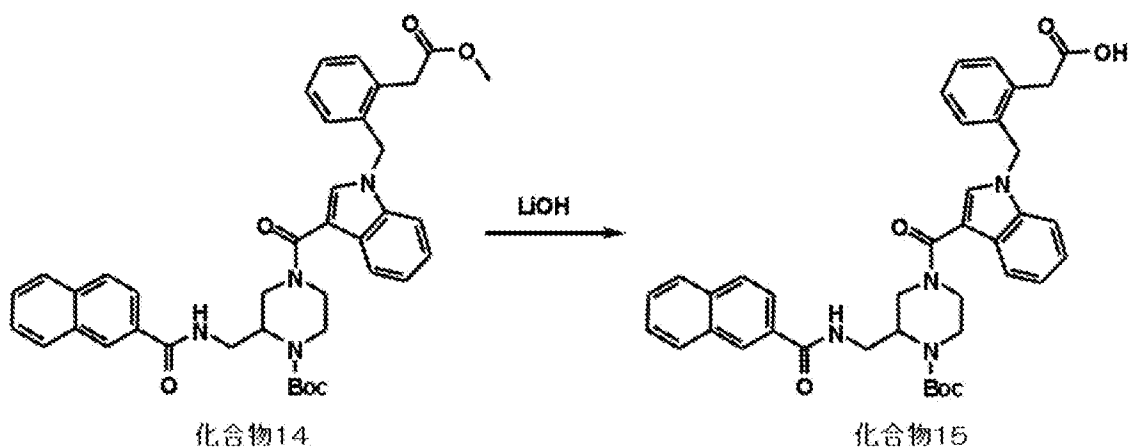
[化61]



[0081] ー化合物15の合成ー

下記反応式に示すようにして、前記化合物14(340mg、0. 51mmol)を、2M水酸化リチウム(LiOH)水溶液(10mL)をTHF(10mL)に加えて調整した混合溶液(20 mL)に懸濁し、この混合物を25℃にて一晩攪拌した。10質量%硫酸水素カリウム水(30mL)を添加した後、混合物を酢酸エチル(50mL)で抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥させ、濃縮することにより、オフホワイトの固体として下記化合物15を230mg得た。前記化合物の収率は69%であった。前記化合物15は、精製は行わずに次段階に用いた。

[化62]

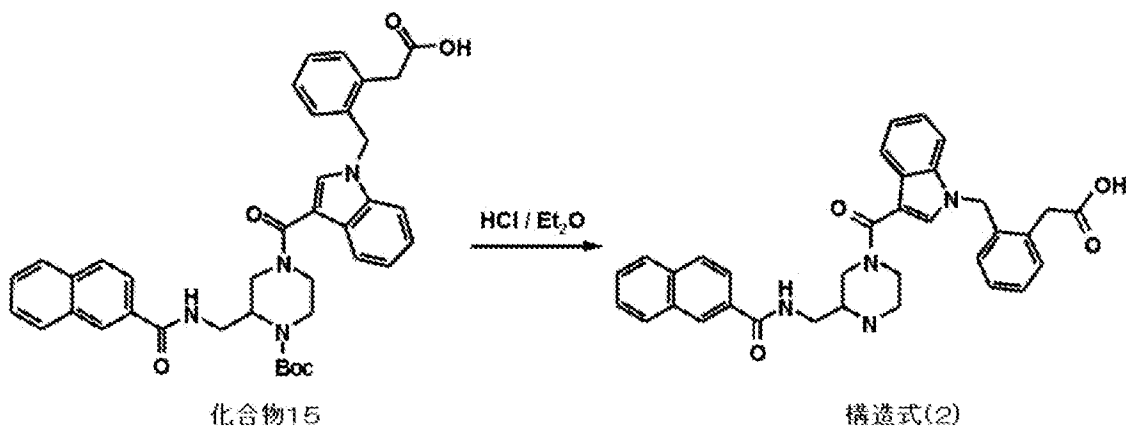


[0082] ー構造式(2)で表される化合物の合成ー

前記化合物15(66mg、0. 1mmol)をジクロロメタン(DCM)(5mL)に懸濁し、この混合物に塩酸／エーテル(Et₂O)(約5M、2mL)を添加し、25℃にて一晩攪拌後、混合物を濃縮した。残渣をアセトニトリル(2mL)に懸濁し、粗生成物をprep-HPL

C(メルク社製)で精製することにより、下記構造式(2)で表される化合物の純物質を30mg得た。前記構造式(2)で表される化合物の収率は54%であった。

[化63]



[0083] <物理化学的性状>

前記化学反応で得られた構造式(2)で表される化合物について、マスペクトル、及びプロトン核磁気共鳴スペクトルを用いて、分子量、及び構造を確認した。これらの結果を以下に示す。

(1) 分子式は、 $C_{34}H_{32}N_4O_4$ で表される。

(2) プロトン核磁気共鳴スペクトルとしては、400MHzにおいて6重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)中で25℃にて測定したところ、以下の通りであった。図3に、プロトンNMRスペクトルのチャートを示す。

δ 12.53(1H, bs), 9.37(1H, bs), 9.15(1H, bs), 8.96(1H, bs), 8.46(1H, s), 8.01–7.90(4H, m), 7.76(1H, d, 7.2Hz), 7.65–7.58(2H, m), 7.30–7.26(2H, m), 7.20–7.04(4H, m), 6.44(1H, d, 7.2Hz), 5.47(2H, s), 4.50(1H, d, 13.6Hz), 4.32(1H, d, 10Hz), 3.78(2H, s), 3.69–3.56(3H, m), 3.45(2H, m), 3.23–3.14(2H, m).

(3) マスペクトル(LC-MS: Shim-pack XR-ODS 内径3.0×30mm(島津製作所社製)、正イオンモード)による、実験値は、 m/z 561.1 ($M+H$)⁺であり、Mの計算値は、 m/z 560.24($C_{34}H_{32}N_4O_4$)であった。

図4Aの上段に、LC(液体クロマトグラフィー)のクロマトグラフ像、及び下段に、MS(質量分析)のクロマトグラフ像を示す。

図4Bに、リテンションタイム1.613のピーク成分の質量分析の結果を示す。

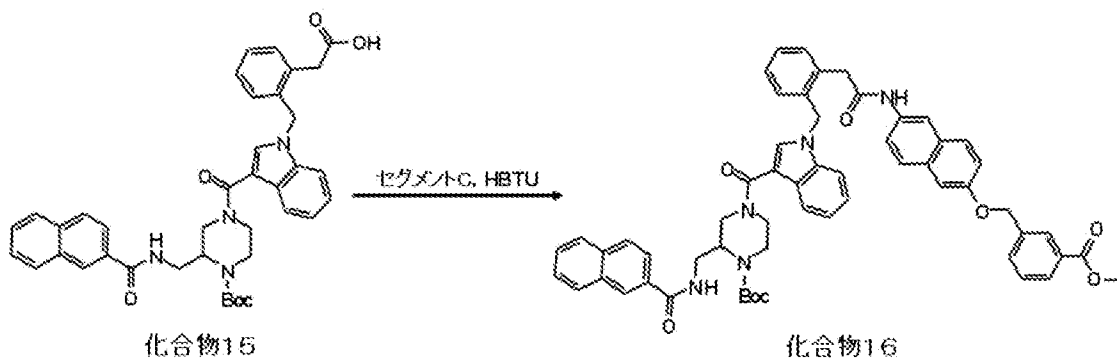
[0084] (製造例3:構造式(3)で表される化合物の製造)

<合成方法>

ー化合物16の合成ー

下記反応式に示すようにして、前記化合物15(193mg、0.29mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(188mg、1.5mmol)、及び前記セグメントC(90mg、0.29mmol)をジクロロメタン(DCM)(5mL)に溶解し、この溶液にO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(HBTU)(133mg、0.35mmol)を添加後、得られた混合物を25℃にて一晩攪拌した。この混合物をジクロロメタン(DCM)(25mL)で希釈し、食塩水で洗浄後、乾燥させ、濃縮することにより、灰色固体の粗生成物として、下記化合物16を300mg得た。前記化合物16は、精製は行わずに次段階に用いた。

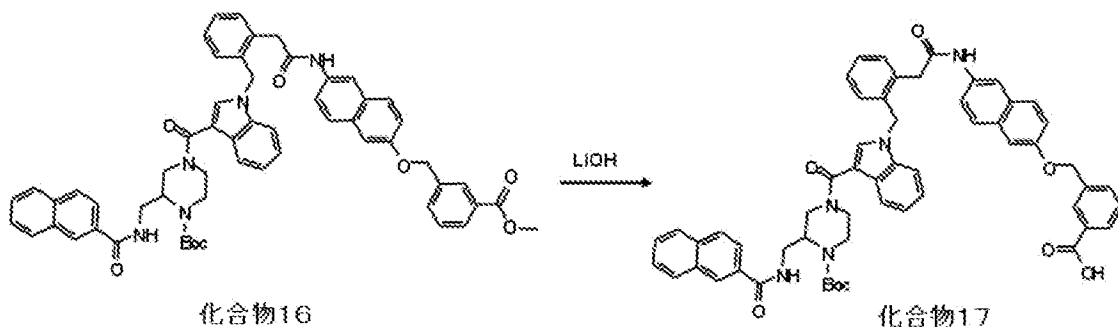
[化64]



[0085] ー化合物17の合成ー

下記反応式に示すようにして、前記化合物16(300mg、0.315mmol)を、THF/2M水酸化リチウム水(LiOH)(1:1(V/V))混合溶液(20mL)に懸濁し、25℃にて一晩攪拌した後、40℃にて2時間攪拌した。pHが3~4になるまで10質量%硫酸水素カリウム水を添加し、この混合物を酢酸エチル(50mL)で抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥させ、濃縮した。残渣をprep-HPLC(メルク社製)(中性)で精製することにより、桃色固体として、下記化合物17を100mg得た。前記化合物17の収率は化合物15を基準として36.6%であった。

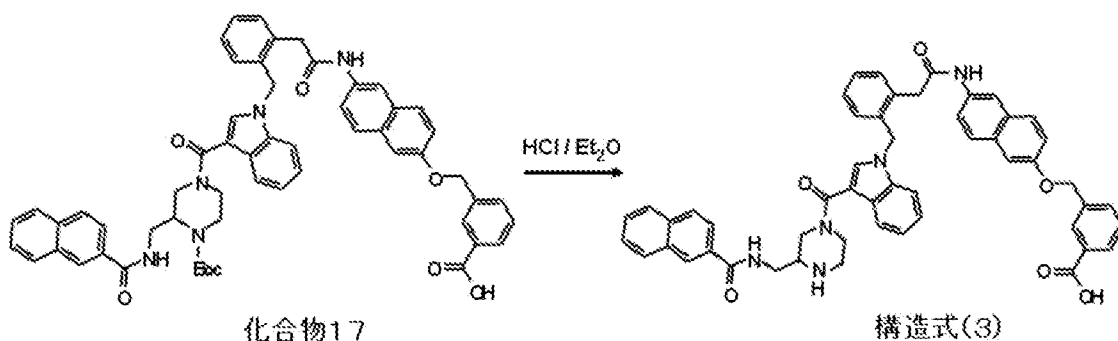
[化65]



[0086] 一構造式(3)で表される化合物の合成—

下記反応式に示すようにして、前記化合物17(45mg、0.048mmol)をジクロロエタン(DCE)(5mL)に溶解させ、塩酸／エーテル(HCl/Et₂O)(約5M、2mL)を添加し、この混合物を25℃にて一晩攪拌した後、濃縮した。アセトニトリル(2mL)を添加し、残渣を溶解させ、真空下濃縮することにより、下記構造式(3)で表される化合物を35mg得た。前記構造式(3)で表される化合物の収率は87%であった。

[化66]



[0087] <物理化学的性状>

前記化学反応で得られた構造式(3)で表される化合物について、マスペクトル、及びプロトン核磁気共鳴スペクトルを用いて、分子量、及び構造を確認した。これらの結果を以下に示す。

(1) 分子式は、C₅₂H₄₅N₅O₆で表される。

(2) プロトン核磁気共鳴スペクトルとしては、400MHzにおいて6重水素化ジメチルスルホキシド中(DMSO-d₆)で25℃にて測定したところ、以下の通りであった。図5に、プロトンNMRスペクトルのチャートを示す。

δ 9.70(1H, bs), 8.50(1H, s), 8.24(1H, s), 8.06(1H, s), 7.99—7.93(5H, m), 7.90(1H, d, 7.6Hz), 7.73—7.74(4H, m), 7.64(1H, d, 8.

4Hz), 7.61–7.51 (3H, m), 7.42 (1H, d, 7Hz), 7.38–7.34 (2H, m), 7.22–7.00 (6H, m), 6.47 (1H, d, 8Hz), 5.64 (2H, s), 5.26 (2H, s), 4.48 (1H, bd, 12.8Hz), 4.30 (1H, bd, 16.8Hz), 3.94 (2H, s), 3.72–3.50 (5H, m), 3.15–3.12 (2H, m).

(3) マススペクトル(LC-MS: Shim-pack XR-ODS 内径3.0×30mm(島津製作所社製)、正イオンモード)による、実験値は、 m/z 836.34 ($M+H$)⁺であり、Mの計算値は、 m/z 835.34 ($C_{52}H_{45}N_5O_6$)である。

図6Aの上段に、LC(液体クロマトグラフィー)のクロマトグラフ像、及び下段に、MS(質量分析)のクロマトグラフ像を示す。

図6Bに、リテンションタイム1.796のピーク成分の質量分析の結果を示す。

[0088] (試験例1: IgEとIgEレセプター(FcεRI)との結合阻害活性の測定)

前記製造例1で合成した構造式(1)で表される化合物、前記製造例2で合成した構造式(2)で表される化合物、及び前記製造例3で合成した構造式(3)で表される化合物の、IgEとIgEレセプター(FcεRI)との結合阻害活性を、以下の方法を用いて確認した。

[0089] <組換えヒトIgEレセプター(FcεRI)の作製>

ーヒトIgEレセプター(FcεRI) DNAのクローニングー

ヒトIgEレセプター(FcεRI)のDNA(NCBI Nucleotide: ACCESSION L14075、全長7,659bp)中、77bp–603bpの遺伝子領域を、PCRにより増幅し、pAB-Beeベクター(AB Vector LLC社製)の制限酵素NotI–EcoRI部位に、クローニングした。

[0090] ートランスフェクション、及びウイルスの増幅ー

Sf9細胞(Invitrogen社製)をSf-900 II(Invitrogen社製)無血清培地で維持した。前記Sf9細胞は、BacPAK Baculovirus Expression System試薬(Clon tech社製)を用いて行い、取扱説明書に記載の通り0.45 μgの前記pAB-Beeベクターを、各ウェルについて使用した。ウイルスの産生、及び増幅を行うため、前記Sf9細胞を前記pAB-Beeベクターと共に、96時間インキュベーションし、ウイルスを含む上清(P0)を回収した。次いで、5質量%FCS(Calf Serum)を含有するSf-9

00 II (Invitrogen社製) 培地を使用し、前記P0を更にSf9細胞に再感染させることを繰り返し、ウイルスを増幅させた(P1、P2、P3、P4)。

[0091] ー組換えヒトIgEレセプター(Fc ε RI)タンパク質の産生ー

HighFive細胞(Invitrogen社製)をExpress Five SFM培地で維持した。前記HighFive細胞をフラスコに播種し、前記ウイルス(P4)を含む上清を添加することにより感染させた。前記ウイルスに感染させたHighFive細胞を4日間培養することにより、組換えヒトIgEレセプター(Fc ε RI)タンパク質を産生させた。

[0092] ー組換えヒトIgEレセプター(Fc ε RI)タンパク質の精製ー

前記4日間培養後のHighFive細胞の上清を回収し、前記上清と等量のPhosphate Buffered Saline(PBS) Dulbecco's Formula(w/o カルシウム、マグネシウム)(DSファーマバイオメディカル株式会社製)で希釈した。前記希釈した上清を、Ni-NAT agarose(QIAGEN社製)を用いて精製し、組換えヒトIgEレセプター(Fc ε RI)のタンパク質(26AA-201AA)を得た。

[0093] <ELISA法による測定>

前記精製した組換えヒトIgEレセプター(Fc ε RI) 1.3ngをコーティングバッファー(0.1M炭酸ナトリウム)に懸濁し、96ウェルプレートに添加した。4℃でインキュベートすることにより、前記組換えヒトIgEレセプターを前記プレートに固着させた。

前記組換えヒトIgEレセプターを固着させたプレートに添加するサンプルは、下記表1のように調整した。

[0094] [表1]

No.	ヒトIgE抗体	サンプル
1	ー	ー
2	+	ー
3	+	製造例1
4	+	製造例2
5	+	製造例3
6	+	zeta-peptide(e131)

表1のNo. 1は、ヒトIgE抗体、及びサンプルのいずれも添加していない溶液(20mM HEPES(pH7.4)、140mM塩化ナトリウム)のみのものである。表1のNo. 2～

6において、ヒトIgE抗体(SCIPAC社製)は、前記20mM HEPES(pH7.4)、140 mM塩化ナトリウムに懸濁することにより、0.3nMに調製した。表1のNo. 3～5は、前記ヒトIgE抗体を調製した溶液に、製造例1で合成した構造式(1)で表される化合物、製造例2で合成した構造式(2)で表される化合物、及び製造例3で合成した構造式(3)で表される化合物を、それぞれ最終濃度が0.1 μ M～200 μ Mとなるように添加した。表1のNo. 6は、前記ヒトIgE抗体溶液に、zeta-peptide(e131)を、最終濃度が0.078 μ M～200 μ Mとなるように添加した。

なお、zeta-peptide(e131)は、IgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合を阻害することが知られている既知のペプチドであり、Nakamura GR et al., PNAS, vol. 99, no. 3, 2002, p. 1303–1308に基づいて固相合成、及び精製を行った。

[0095] 前記表1のNo. 1～6を、それぞれ前記ヒトIgEレセプター(Fc ϵ RI)を固着させたプレートの各ウェルに添加し、25℃にて2時間インキュベーションした後、前記No. 1～6を含む溶液を除去した。次いで、洗浄バッファー(PBS/0.05質量% Tween 20)を用いて洗浄することにより、遊離の前記表1の各サンプル、及び前記ヒトIgE抗体を除去した。

次に、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)を結合した抗ヒトIgE抗体(Southern Biotech社製)を10% Blocking one(ナカライテスク社製)に懸濁し、濃度が0.4 μ g/mLとなるように、前記各ウェルへ添加し、25℃にて2時間インキュベーションした後、前記HRPを結合した抗ヒトIgE抗体を含む溶液を除去した。次いで、前記洗浄バッファーを用いて洗浄することにより、遊離の前記HRPを結合した抗ヒトIgE抗体を除去した。

次に、HRPの基質としてTMB(SIGMA社製)を前記各ウェルに添加し、前記HRPと反応させた後、反応停止液として塩酸を添加し、反応を停止した。

[0096] 前記反応後の各ウェルの450nmにおける吸光度を、プレートリーダー(Wallac 1420 ARVO sx マルチラベルカウンター:パーキンエルマー社製)を用いて測定し、得られた吸光度の値に基づいて、前記ヒトIgE抗体と前記組換えヒトIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合阻害活性を算出した。結果を表2に示す。

なお、前記結合阻害活性の算出方法としては、前記ヒトIgE抗体を添加しなかった場合(表1、No. 1)の吸光度を発色率0%、前記ヒトIgE抗体のみを添加し、前記各サンプルを加えなかった場合(表1、No. 2)の吸光度を発色率100%とし、前記各サンプル(表1、No. 3~6)の各濃度における吸光度より発色率を算出し、前記発色率を100%から差し引いた値を、前記組換えヒトIgEレセプター(Fc ϵ RI)の結合阻害活性(%)とした。前記結合阻害活性(%)のデータを基に、前記各化合物のIC₅₀(μ M)を算出した。

ここで、前記IC₅₀(μ M)とは、前記ヒトIgE抗体と前記組換えヒトIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合を50%阻害したときの活性とする。前記IC₅₀(μ M)の値が低いほど、結合阻害活性が高いことを示す。

[0097] [表2]

No.	サンプル	IC ₅₀ (μ M)
3	製造例1	1.76
4	製造例2	60.74
5	製造例3	15.93
6	zeta-peptide(e131)	0.16

表2より、製造例1~3(No. 3~5)で得られた本発明の構造式(1)で表される化合物、構造式(2)で表される化合物、及び構造式(3)で表される化合物は、IgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合阻害活性を有することが確認された。

zeta-peptide(e131)は、IC₅₀(μ M)の値が低いことから、前記阻害活性は高いものの、ペプチドであるため、抗原性を有する。一方、本発明の構造式(1)で表される化合物、構造式(2)で表される化合物、及び構造式(3)で表される化合物(No. 3~5)は、抗原性を有さない非タンパク性低分子化合物であるため、抗アレルギー剤、抗喘息剤、及び抗炎症剤として、好適に利用可能である。

産業上の利用可能性

[0098] 本発明の新規化合物はIgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合に対し、優れた結合阻害活性を有することから、IgEとIgEレセプター(Fc ϵ RI)との結合を阻害する、結合阻害剤として好適に利用できる。また、前記結合阻害剤は、抗アレルギー剤、抗

喘息剤、及び抗炎症剤として有用である。

請求の範囲

[1] 下記一般式(1)で表されることを特徴とする化合物。

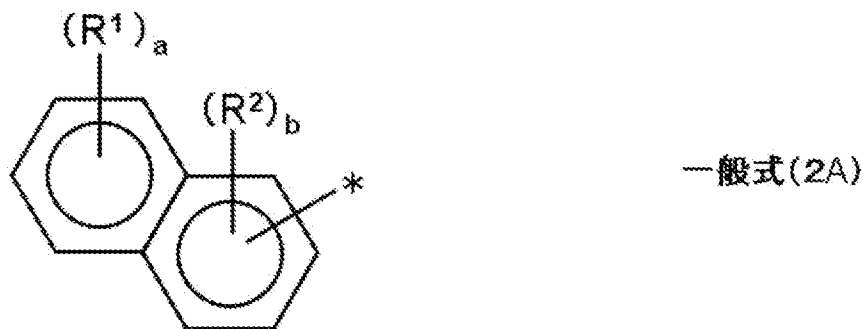
[化67]



前記一般式(1)中、Zは炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該Zは2個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Zは側鎖 $(Z^1)_k$ を有していてもよい。 Z^1 は、炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、kは0～2の整数を表す。該kが0ではない整数を表す場合、該Zと該 Z^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Eは下記一般式(2A)で表される2つの6員環が縮合した芳香環を表す。Fは下記一般式(3)で表される芳香族6員環を表す。

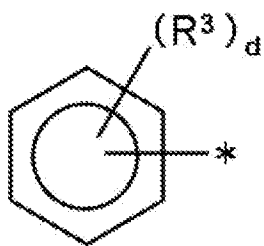
[化68]



前記一般式(2A)中、aは0～4の整数を表し、bは0～3の整数を表す。該a、及び該bが0ではない整数を表す場合、 R^1 、及び R^2 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^1 、及び前記 R^2 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(2A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[化69]



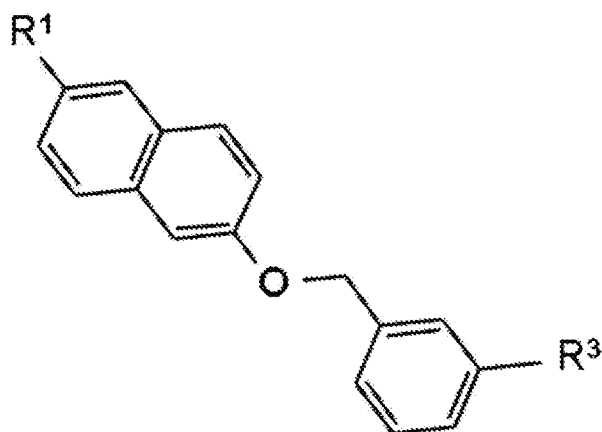
一般式(3)

前記一般式(3)中、 d は0～5の整数を表す。該 d が0ではない整数を表す場合、 R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(3)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

- [2] 一般式(1)で表される化合物が、下記一般式(4)で表される請求項1に記載の化合物。

[化70]

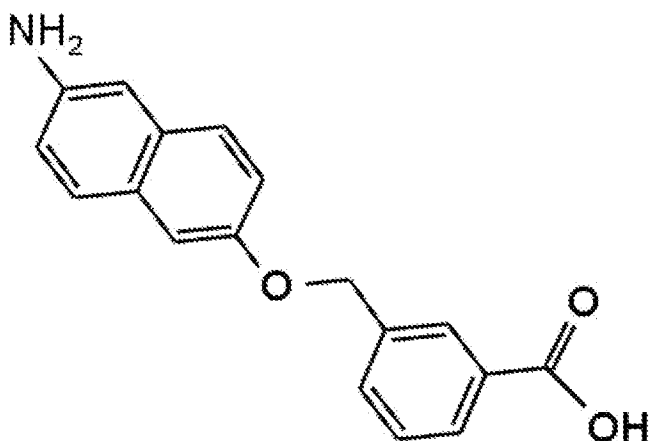


一般式(4)

前記一般式(4)中、 R^1 、及び R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^1 、及び前記 R^3 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

- [3] 一般式(1)で表される化合物が、下記構造式(1)で表される請求項1から2のいずれかに記載の化合物。

[化71]



構造式(1)

[4] 下記一般式(5)で表されることを特徴とする化合物。

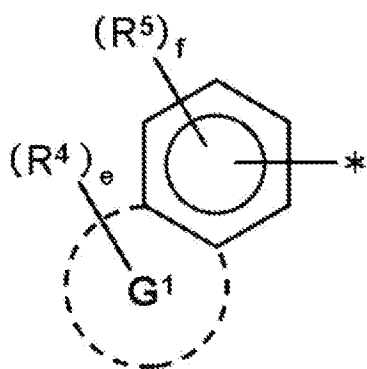
[化72]



前記一般式(5)中、V、W、及びXはそれぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該Vは3個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Vは側鎖(V^1)_gを、該Wは側鎖(W^1)_hを、該Xは側鎖(X^1)_iを有している。該V¹、該W¹、及び該X¹は、それぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、g、h、及びiは、それぞれ独立に0～2の整数を表す。該g、該h、及び該iが0ではない整数を表す場合、該Vと該V¹、該Wと該W¹、及び該Xと該X¹は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Aは下記一般式(6A)で表される5員環、及び6員環の少なくともいずれかと、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(6B)で表される芳香族6員環のいずれかを表す。Bは下記一般式(7)で表される飽和6員環を表す。Cは下記一般式(8A)で表される5員環と、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(8B)で表される芳香族5員環のいずれかを表す。Dは下記一般式(9A)で表される芳香族6員環を表す。

[化73]

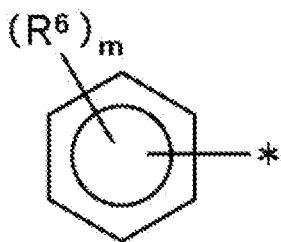


一般式(6A)

前記一般式(6A)中、 G^1 は、6員環、及び5員環の少なくともいずれかを表す。 e は0～4の整数を表し、 f は0～3の整数を表す。該 e 、及び該 f が0ではない整数を表す場合、 R^4 、及び R^5 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^4 、及び前記 R^5 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(6A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化74]

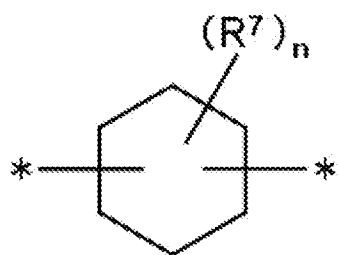


一般式(6B)

前記一般式(6B)中、 m は0～5の整数を表す。該 m が0ではない整数を表す場合、 R^6 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(6B)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化75]

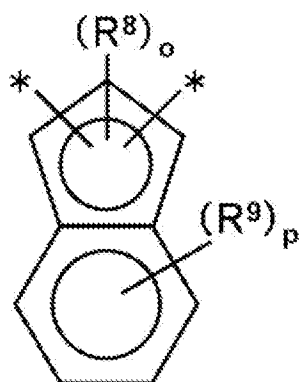


一般式(7)

前記一般式(7)中、 n は0～4の整数を表す。該 n が0ではない整数を表す場合、 R^7 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(7)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はVとの結合手を表し、他の一方はWとの結合手を表す。

[化76]

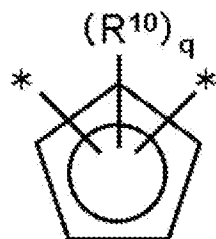


一般式(8A)

前記一般式(8A)中、 o は0～1の整数を表し、 p は0～4の整数を表す。該 o 、及び該 p が0ではない整数を表す場合、 R^8 、及び R^9 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^8 、及び前記 R^9 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(8A)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化77]

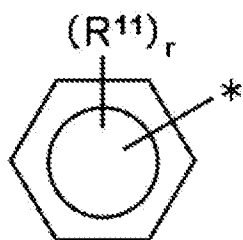


一般式(8B)

前記一般式(8B)中、 q は0～3の整数を表す。該 q が0ではない整数を表す場合、 R^{10} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(8B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化78]



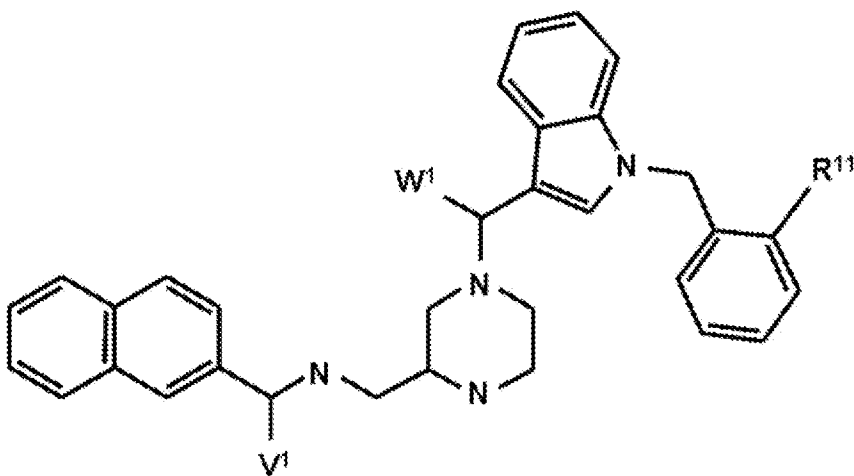
一般式(9A)

前記一般式(9A)中、 r は0～5の整数を表す。該 r が0ではない整数を表す場合、 R^{11} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、メチレンカルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(9A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はXとの結合手を表す。

- [5] 一般式(5)で表される化合物が、下記一般式(10)で表される請求項4に記載の化合物。

[化79]



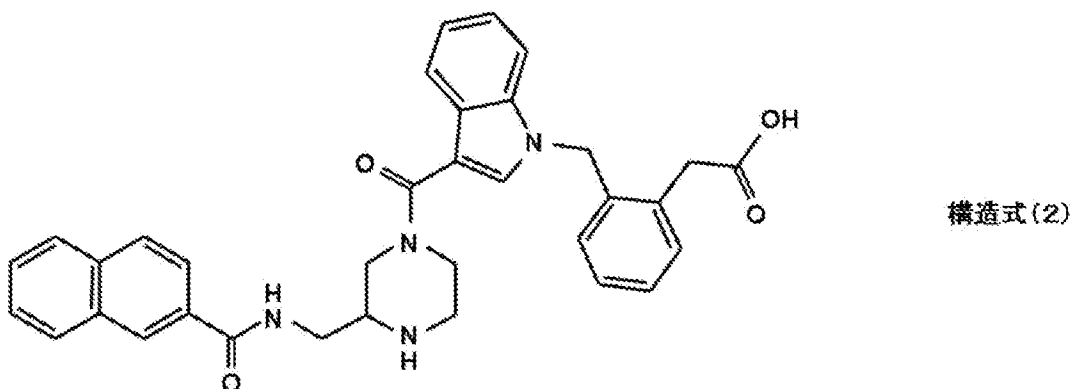
一般式(10)

前記一般式(10)中、 V^1 、及び W^1 は、炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかを表し、該 V^1 、及び該 W^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。 R^{11} は、メチ

ル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、メチレンカルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

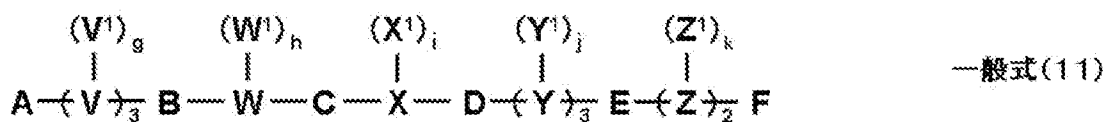
- [6] 一般式(5)で表される化合物が、下記構造式(2)で表される請求項4から5のいずれかに記載の化合物。

[化80]



- [7] 下記一般式(11)で表されることを特徴とする化合物。

[化81]

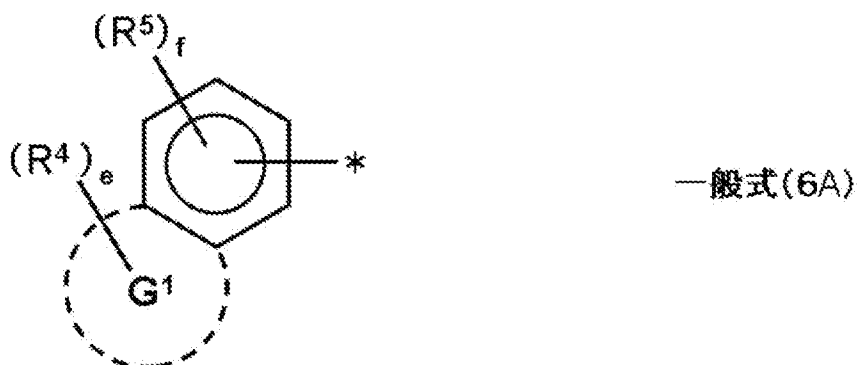


前記一般式(11)中、V、W、X、Y、及びZはそれぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかの原子を表す。該V、及び該Yは3個直鎖状に結合し、それぞれ互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Zは2個直鎖状に結合し、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該Vは側鎖(V^1)_gを、該Wは側鎖(W^1)_hを、該Xは側鎖(X^1)_iを、該Yは側鎖(Y^1)_jを、該Zは側鎖(Z^1)_kを有していてもよい。該V¹、該W¹、該X¹、該Y¹、及び該Z¹は、それぞれ炭素、窒素、酸素、硫黄、水素のいずれかを表し、g、h、i、j、及びkは、それぞれ独立に0～2の整数を表す。該g、該h、該i、該j、及び該kが0ではない整数を表す場合、該Vと該V¹、該Wと該W¹、該Xと該X¹、該Yと該Y¹、及び該Zと該Z¹は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

Aは下記一般式(6A)で表される5員環、及び6員環の少なくともいずれかと、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(6B)で表される芳香族6員環を表す。Bは下記一般式(7)で表される飽和6員環を表す。Cは下記一般式(8A)で表される5員

環と、6員環との縮合した芳香環、及び下記一般式(8B)で表される芳香族5員環のいずれかを表す。Dは下記一般式(9B)で表される芳香族6員環を表す。Eは下記一般式(2B)で表される2つの6員環が縮合した芳香環を表す。Fは下記一般式(3)で表される芳香族6員環を表す。

[化82]



前記一般式(6A)中、 G^1 は、6員環、及び5員環の少なくともいずれかを表す。 e は0～4の整数を表し、 f は0～3の整数を表す。該 e 、及び該 f が0ではない整数を表す場合、 R^4 、及び R^5 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^4 、及び前記 R^5 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(6A)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はVとの結合手を表す。

[化83]

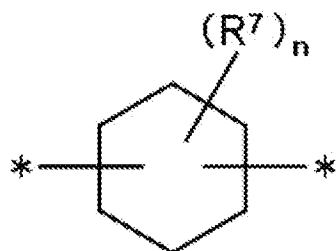


前記一般式(6B)中、 m は0～5の整数を表す。該 m が0ではない整数を表す場合、 R^6 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(6B)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結

合手はVとの結合手を表す。

[化84]

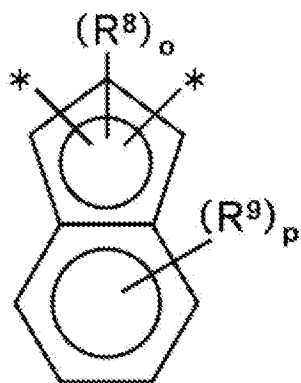


一般式(7)

前記一般式(7)中、 n は0～4の整数を表す。該 n が0ではない整数を表す場合、 R^7 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(7)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はVとの結合手を表し、他の一方はWとの結合手を表す。

[化85]

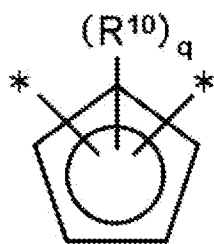


一般式(8A)

前記一般式(8A)中、 o は0～1の整数を表し、 p は0～4の整数を表す。該 o 、及び該 p が0ではない整数を表す場合、 R^8 、及び R^9 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^8 、及び前記 R^9 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(8A)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化86]

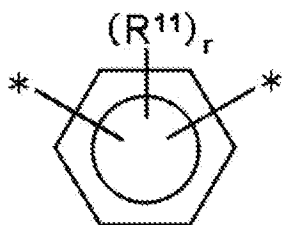


一般式(8B)

前記一般式(8B)中、 q は0～3の整数を表す。該 q が0ではない整数を表す場合、 R^{10} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(8B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はWとの結合手を表し、他の一方はXとの結合手を表す。

[化87]

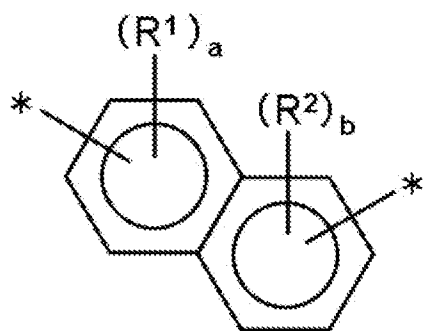


一般式(9B)

前記一般式(9B)中、 r は0～4の整数を表す。該 r が0ではない整数を表す場合、 R^{11} は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(9B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はXとの結合手を表し、他の一方はYとの結合手を表す。

[化88]



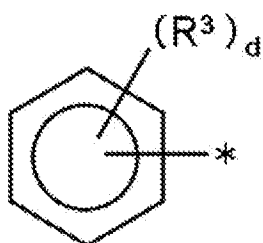
一般式(2B)

前記一般式(2B)中、 a 、及び b は、それぞれ独立に0～3の整数を表す。該 a 、及び該 b が0ではない整数を表す場合、 R^1 、及び R^2 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基

、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。前記 R^1 、及び前記 R^2 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

前記一般式(2B)で表される化合物は「*」で表される2つの結合手を有し、前記結合手の一方はYとの結合手を表し、他の一方はZとの結合手を表す。

[化89]



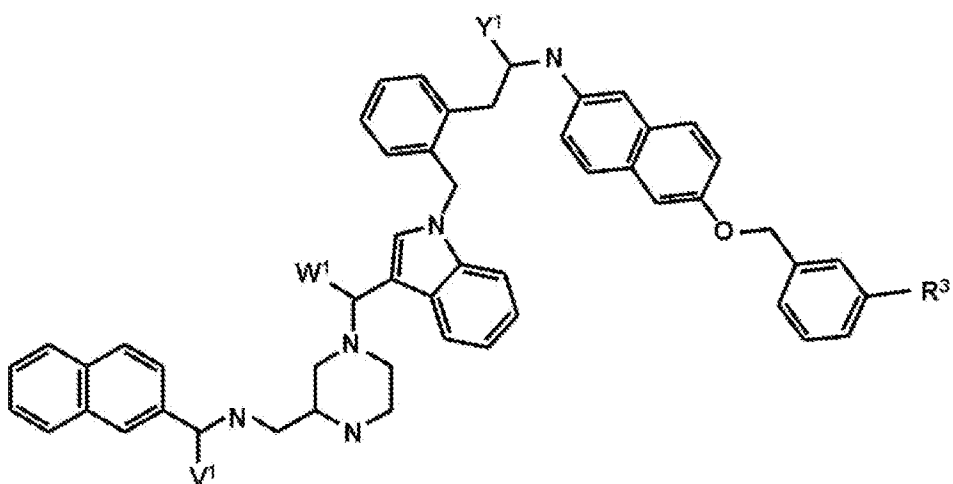
一般式(3)

前記一般式(3)中、 d は0～5の整数を表す。該 d が0ではない整数を表す場合、 R^3 は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

前記一般式(3)で表される化合物は「*」で表される1つの結合手を有し、前記結合手はZとの結合手を表す。

[8] 一般式(11)で表される化合物が、下記一般式(12)で表される請求項7に記載の化合物。

[化90]



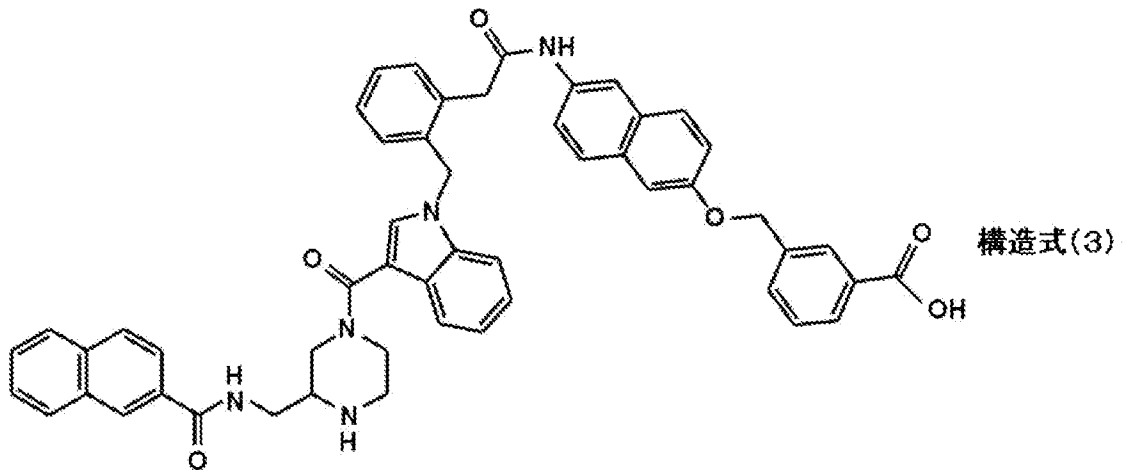
一般式(12)

前記一般式(12)中、 V^1 、 W^1 、及び Y^1 は、炭素、窒素、酸素、硫黄のいずれかを表し、該 V^1 、該 W^1 、及び該 Y^1 は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。 R

³は、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ハロゲン原子のいずれかを表す。

- [9] 一般式(11)で表される化合物が、下記構造式(3)で表される請求項7から8のいずれかに記載の化合物。

[化91]



- [10] 請求項1から9のいずれかに記載の化合物の少なくとも1種を含有してなり、IgEとIgEレセプターとの結合を阻害することを特徴とする結合阻害剤。
- [11] 請求項10に記載の結合阻害剤を含有することを特徴とする抗アレルギー剤、抗喘息剤、抗炎症剤。

Nc1ccc2cc3ccccc3cc2c1COc4ccc(cc4)C(=O)O

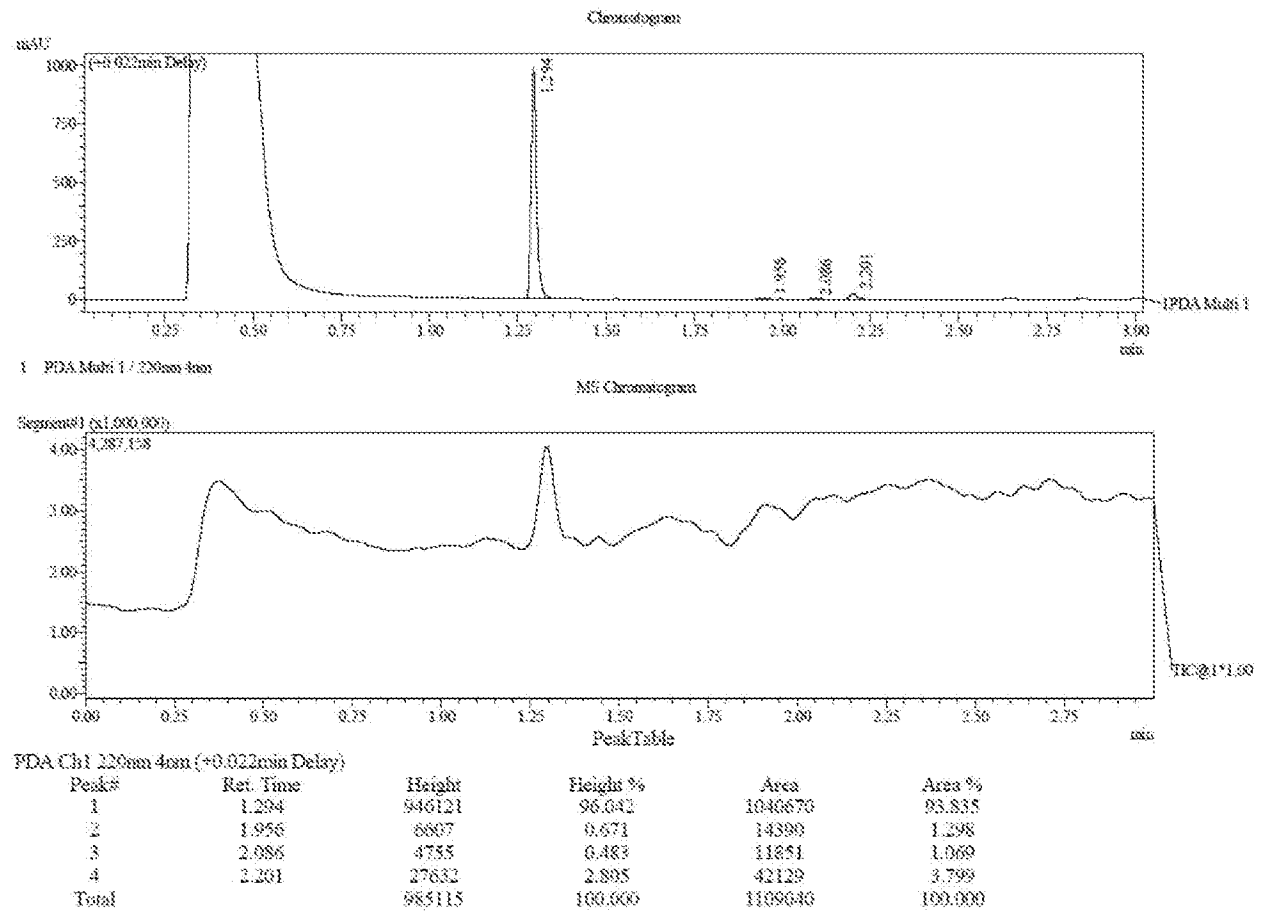
10.08
 7.467
 7.328
 7.297
 7.590
 7.531
 7.524
 7.713
 7.706
 7.691
 7.681
 7.665
 7.654
 7.639
 7.482
 7.450
 7.434
 7.423
 7.401
 7.346
 7.329
 7.328
 7.309
 7.155
 7.024
 7.001
 6.995
 6.878
 6.856
 6.836
 6.781

1.003
 1.156
 1.016
 1.076
 1.064
 2.227
 1.047
 1.018
 1.075

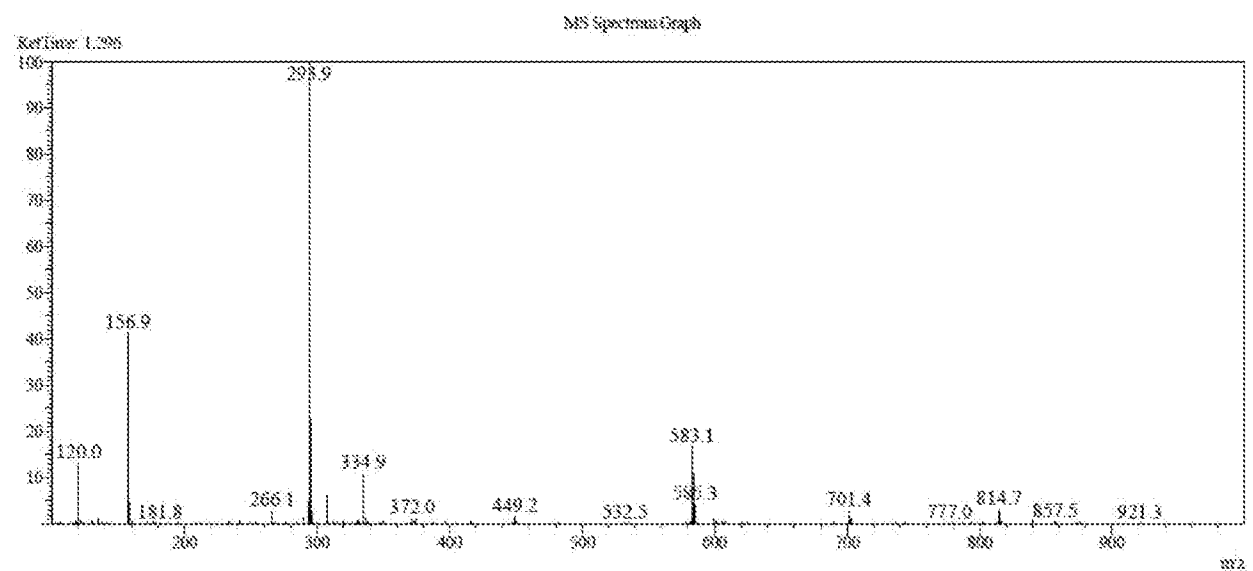
4.254
 5.108

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10.0 ppm

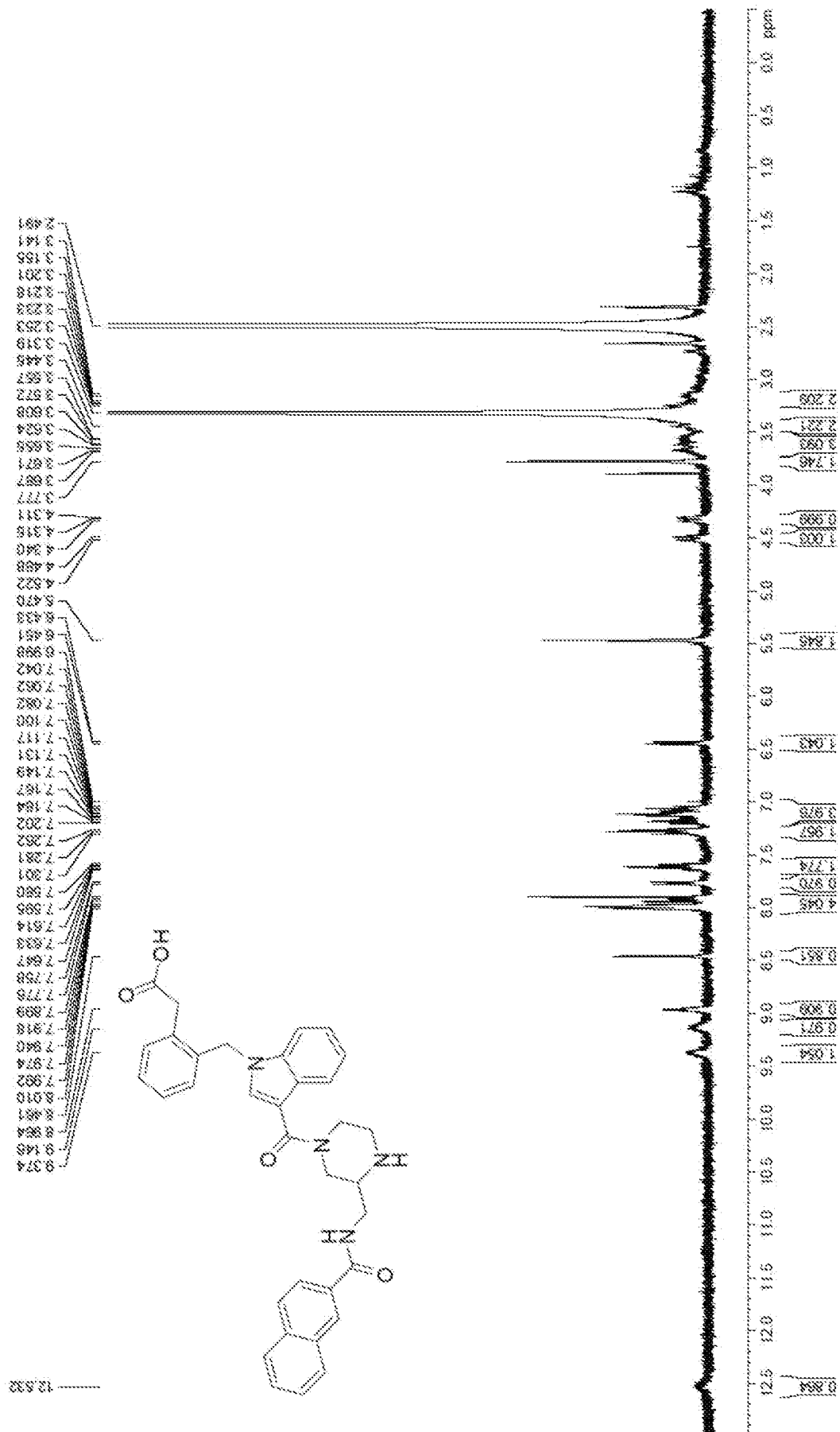
[図2A]



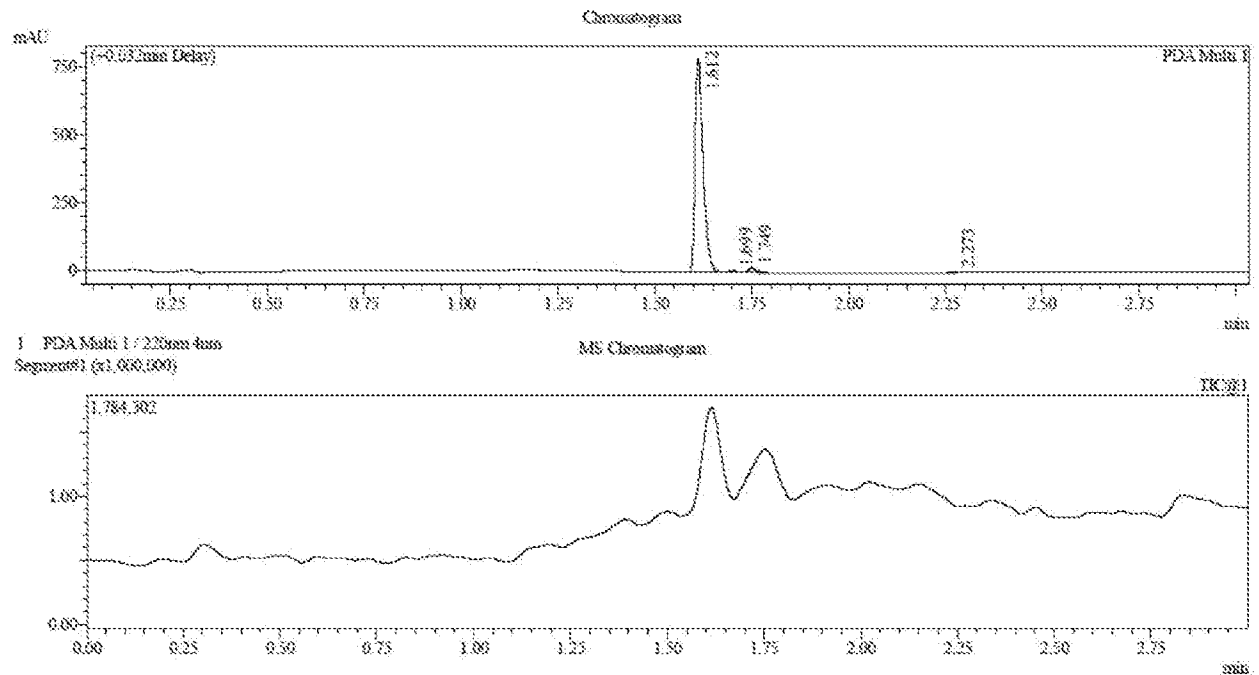
[図2B]



[図3]



[図4A]

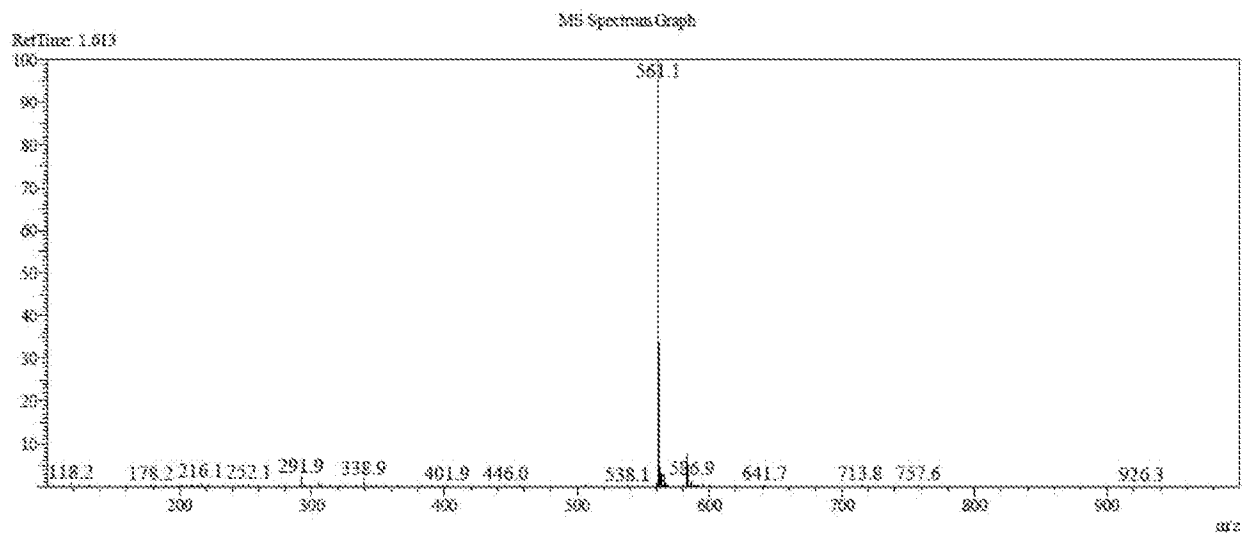


Integration Result

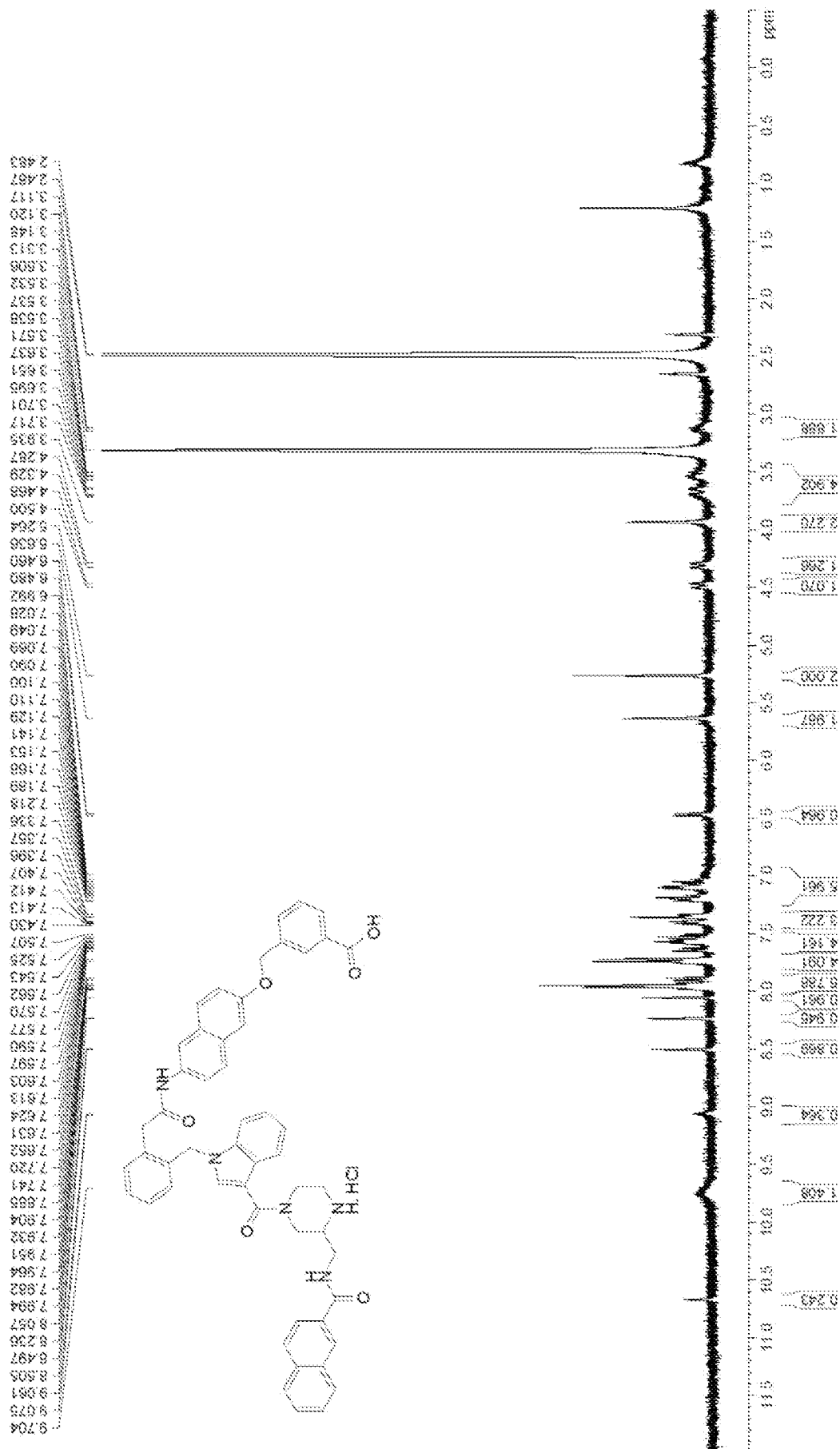
PDA Ch1 220nm 4nm (+0.032min Delay)

Peak#	Ret. Time	Height	Height %	USP Width	Area	Area %
1	1.612	761341	96.652	0.039	1124874	96.614
2	1.699	4674	0.593	0.041	6751	0.580
3	1.749	16719	2.122	0.039	23540	2.022
4	2.273	4981	0.632	0.049	9130	0.784

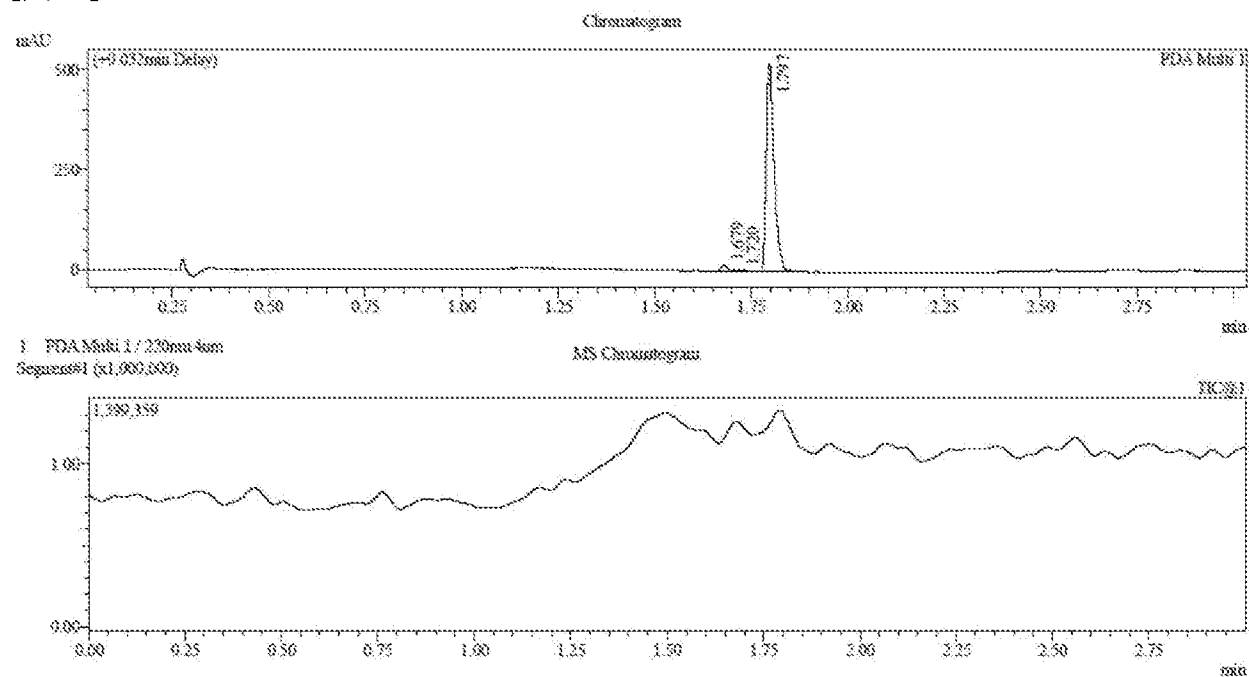
[図4B]



[図5]



[図6A]

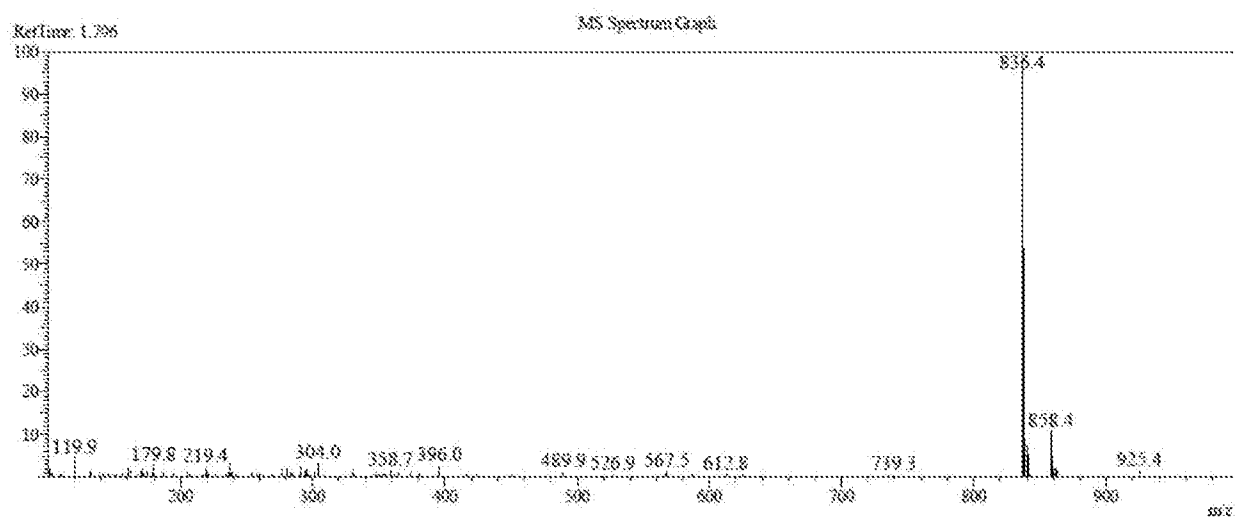


Integration Result

PDA Ch1 220nm 4nm (+0.032min Delay)

Peak#	Ret. Time	Height	Height %	USP Width	Area	Area %
1	1.679	15436	2.877	0.035	20231	2.652
2	1.720	4106	0.765	0.038	6311	0.827
3	1.797	516944	96.357	0.037	736387	96.521

[図6B]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C217/94(2006.01)i, A61K31/196(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, C07C43/225
(2006.01)i, C07D403/06(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)

C07C217/94, A61K31/196, A61K31/496, A61P11/06, A61P29/00, A61P37/08,
C07C43/225, C07D403/06

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2007-277136 A (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.), 25 October, 2007 (25.10.07), Example 5 (Family: none)	1 2-3
X A	JP 2007-507540 A (IRM L.L.C.), 29 March, 2007 (29.03.07), Claims; example 1; Par. No. [0059] & US 2005/0209285 A1 & EP 1670780 A & WO 2005/030151 A2 & CA 2540518 A1 & CN 1860111 A & BRA PI0414869	1 2-3, 10, 11

☒ 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
19 May, 2009 (19.05.09)

Date of mailing of the international search report
26 May, 2009 (26.05.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052837

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2005-501873 A (Bayer Healthcare AG.), 20 January, 2005 (20.01.05), Claims; Par. Nos. [0110] to [0111], [0143] & JP 2003-55209 A & US 2004/0259875 A1 & EP 1414788 A & WO 2003/014064 A1 & CA 2455754 A	1 2-3, 10, 11
X A	JP 2004-531455 A (Abbot Laboratories), 14 October, 2004 (14.10.04), Claims; example 13A & US 2002/0035137 A1 & US 6972340 B2 & US 2002/0169157 A1 & EP 1313696 A & WO 2002/018323 A2 & WO 2003/020688 A1 & WO 2003/072537 A2 & AU 8534501 A & CA 2416740 A1 & AR 31126 A1 & UY 26911 A1	1 2-3, 10, 11
X A	JP 2003-508535 A (Merck & Co., Inc.), 04 March, 2003 (04.03.03), Claims; example 9; Par. No. [0283] & US 6441017 B1 & EP 1214326 A & WO 2001/018006 A1 & AU 7124000 A & CA 2384151 A1	1 2-3, 10, 11
X A	JP 6-247945 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 06 September, 1994 (06.09.94), Claims; Par. Nos. [0123] to [0130]; examples & US 5594016 A & EP 604983 A1 & DE 69306094 C & ES 2097431 T & DK 604983 T & GR 3021746 T & CA 2112331 A1	1-3 10, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052837

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1 - 3 , 10 , 11

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

The claims of the present application include the inventions grouped as follows.

(A) Claims 1-3, 10, 11

A compound represented by general formula (1), and a binding inhibitor comprising the compound.

(B) Claims 4-6, 10, 11

A compound represented by general formula (5), and a binding inhibitor comprising the compound.

(C) Claims 7-9, 10, 11

A compound represented by general formula (7), and a binding inhibitor comprising the compound.

The compounds of groups (A) and (B) share no common skeleton.

On the other hand, the compounds of groups (A) and (C) share such a common skeleton that a naphthyl group and a phenyl group each of which may have a substituent selected from a specified group are linked together via two linear bonds each composed of any atom selected from C, N, O or S. However, this structure is known, as disclosed in Document 1-5 shown below. Therefore, the structure cannot be regarded as a common special technical feature which defines a contribution made over the prior art.

Therefore, there is no technical relationship which involves a common special technical feature that defines a contribution made over the prior art among the inventions of groups (A) to (C), and the inventions of groups (A) to (C) cannot be regarded as being so linked as to form a single general inventive concept.

Document 1: JP 2007-277136 A (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) 25 October, 2007 (25.10.07), Example 5

Document 2: JP 2007-507540 A (IRM L.L.C.) 29 March, 2007 (29.03.07), Example 1, Paragraph [0059]

Document 3: JP 2003-55209 A (Bayer AG.) 26 February, 2003 (26.02.03), Paragraph [0075]

Document 4: JP 2004-531455 A (Abbot Laboratories) 14 October, 2004 (14.10.04), Example 13A

Document 5: JP 2003-508535 A (Merck & Co., Inc.) 04 March, 2003 (04.03.03), Example 9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C217/94(2006.01)i, A61K31/196(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, C07C43/225(2006.01)i, C07D403/06(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 (I P C))

Int.Cl. C07C217/94, A61K31/196, A61K31/496, A61P11/06, A61P29/00, A61P37/08, C07C43/225, C07D403/06

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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)

CAplus (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2007-277136 A (住友ベークライト株式会社) 2007. 10. 25, 実施例 5 (ファミリーなし)	1 2-3
X A	JP 2007-507540 A (アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー) 2007. 03. 29, 特許請求の範囲、実施例 1、段落[0059] & US 2005/0209285 A1 & EP 1670780 A & WO 2005/030151 A2 & CA 2540518 A1 & CN 1860111 A & BRA PI0414869	1 2-3, 10, 11

☒ 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

1 9 . 0 5 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 5 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

関 美祝

4 H

9 0 4 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

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
X A	JP 2005-501873 A (バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼルシャフト) 2005. 01. 20, 特許請求の範囲、段落[0110]～[0111]、段落[0143] & JP 2003-55209 A & US 2004/0259875 A1 & EP 1414788 A & WO 2003/014064 A1 & CA 2455754 A	1 2-3, 10, 11
X A	JP 2004-531455 A (アボット・ラボラトリーズ) 2004. 10. 14, 特許請求の範囲、実施例 13A & US 2002/0035137 A1 & US 6972340 B2 & US 2002/0169157 A1 & EP 1313696 A & WO 2002/018323 A2 & WO 2003/020688 A1 & WO 2003/072537 A2 & AU 8534501 A & CA 2416740 A1 & AR 31126 A1 & UY 26911 A1	1 2-3, 10, 11
X A	JP 2003-508535 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 2003. 03. 04, 特許請求の範囲、実施例 9、段落[0283] & US 6441017 B1 & EP 1214326 A & WO 2001/018006 A1 & AU 7124000 A & CA 2384151 A1	1 2-3, 10, 11
X A	JP 6-247945 A (三菱化成株式会社) 1994. 09. 06, 特許請求の範囲、段落[0123]～[0130]、実施例 & US 5594016 A & EP 604983 A1 & DE 69306094 C & ES 2097431 T & DK 604983 T & GR 3021746 T & CA 2112331 A1	1-3 10, 11

< 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見の続き >

本願の請求の範囲には、以下に分けられる発明が記載されている。

- (A) 請求項 1-3, 10, 11
一般式(1)で表される化合物、及び前記化合物を含有する結合阻害剤
- (B) 請求項 4-6, 10, 11
一般式(5)で表される化合物、及び前記化合物を含有する結合阻害剤
- (C) 請求項 7-9, 10, 11
一般式(7)で表される化合物、及び前記化合物を含有する結合阻害剤

ここで、(A)と(B)の化合物は共通する骨格を有していない。

一方、(A)と(C)の化合物とは、特定の群から選択される置換基を有していてもよいナフチル基とフェニル基とが、C, N, O 又は S のいずれかの原子から構成される 2 個の直鎖状結合を介して連結される、という共通する骨格を有してはいるが、このような構造は、下記文献 1-5 に記載されているように公知の構造である。したがって、この構造を先行技術に対して行う貢献を明示する共通の特別な技術的特徴ということとはできない。

よって、上記(A)～(C)の発明は、先行技術に対して行う貢献を明示する共通の特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

文献 1: JP 2007-277136 A (住友ベークライト株式会社) 2007. 10. 25, 実施例 5

文献 2: JP 2007-507540 A (アイアールエル・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー) 2007. 03. 29, 実施例 1、段落[0059]

文献 3: JP 2003-55209 A (ハニエル アクチェンゲゼルシャフト) 2003. 02. 26, 段落[0075]

文献 4: JP 2004-531455 A (アボット・ラボラトリーズ) 2004. 10. 14, 実施例 13A

文献 5: JP 2003-508535 A (メルク エント カンパニー インコーポレーテッド) 2003. 03. 04, 実施例 9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

請求項 1-3、10、11

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。