

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-541121
(P2024-541121A)

(43)公表日 令和6年11月6日(2024.11.6)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 H	15/18 (2006.01)	C 0 7 H	15/18	C S P 4 C 0 5 7
A 6 1 K	31/7028(2006.01)	A 6 1 K	31/7028	4 C 0 8 6
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全54頁)				
(21)出願番号	特願2024-547816(P2024-547816)	(71)出願人	524158209	
(86)(22)出願日	令和4年10月25日(2022.10.25)		陳令儀	
(85)翻訳文提出日	令和6年4月24日(2024.4.24)		台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0	
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/127414		1 号	
(87)国際公開番号	WO2023/072085	(74)代理人	100091683	
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)		弁理士 ▲吉▼川 俊雄	
(31)優先権主張番号	63/271,411	(74)代理人	100179316	
(32)優先日	令和3年10月25日(2021.10.25)		弁理士 市川 寛奈	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	陳令儀	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0	
			1 号	
		(72)発明者	王翊	
			台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0	
			1 号	
		(72)発明者	廖▲ぶん▼玲	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イソプロピル－D－グルコピラノシド誘導体、製造方法及びその用途

(57)【要約】
イソプロピル－D－グルコピラノシド誘導体及びその合成方法に関する。且つ、当該誘導体は、脳神経及び網膜神経の再生と、脳神経及び網膜神経の損傷修復を有効に促進可能とする。
【選択図】 図 4 A

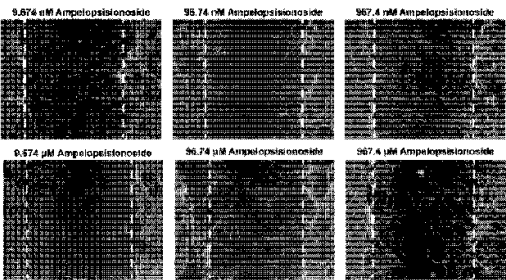


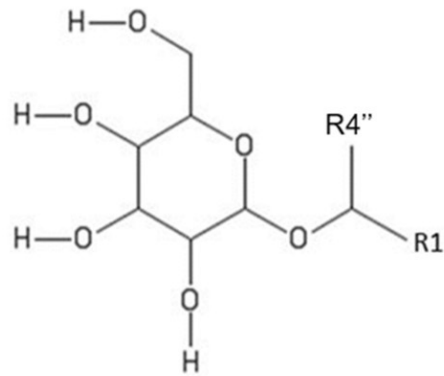
図 4A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学構造式が化学式（１）の通りであり、

【化 １】

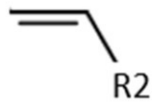


10

化学式(1)

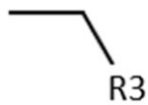
R 1 は、置換又は非置換の化学式（２）又は化学式（３）の構造であり、

【化 ２】



20

化学式(2)



30

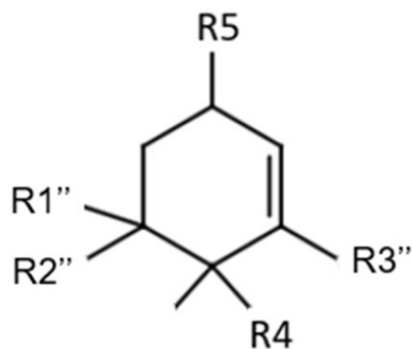
化学式(3)

R 2 及び R 3 は、置換又は非置換の化学式（４）又は化学式（５）の構造であり、

40

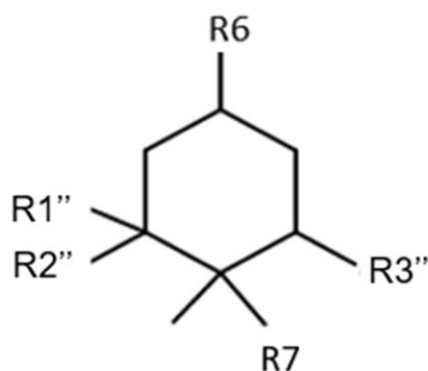
50

【化 3】



10

化学式(4)



20

化学式(5)

R 4 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンであり、

R 5 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンであり、

R 6 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンであり、

30

R 7 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンであり、

R 1 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R 2 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R 3 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

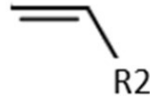
R 4 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであることを特徴とするイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体。

40

【請求項 2】

前記 R 1 が化学式 (2) の場合、

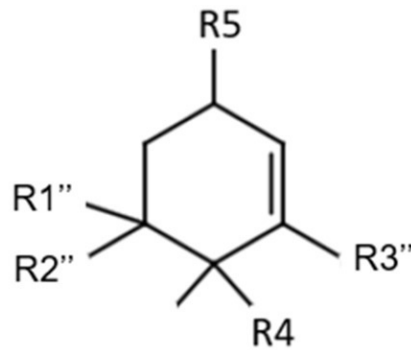
【化 4】



化学式(2)

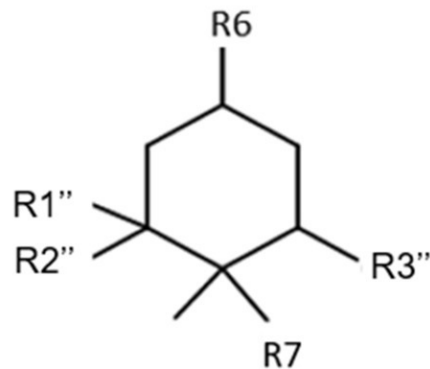
10

前記 R 2 及び R 3 は、置換又は非置換の化学式 (4) 又は化学式 (5) の構造であり、
【化 5】



化学式(4)

20



化学式(5)

30

前記 R 4 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンであり、
前記 R 5 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハ
ロゲンであり、

40

前記 R 6 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハ
ロゲンであり、

前記 R 7 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンであり、
前記 R 1 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム
又はヒドロキシ基であり、

前記 R 2 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム
又はヒドロキシ基であり、

前記 R 3 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウ
ムであり、

前記 R 4 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウ

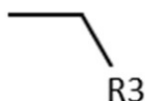
50

ムであることを特徴とする請求項 1 に記載のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体。

【請求項 3】

前記 R 1 が化学式 (3) の場合、

【化 6】

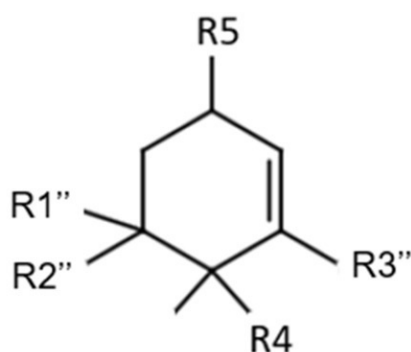


10

化学式(3)

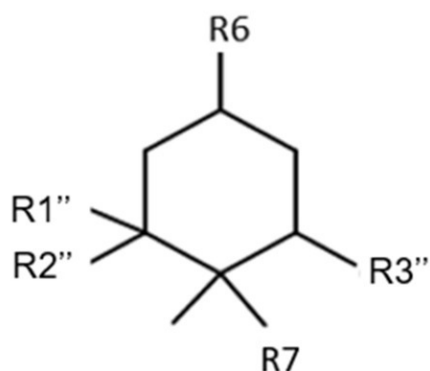
前記 R 2 及び R 3 は、置換又は非置換の化学式 (4) 又は化学式 (5) の構造であり、

【化 7】



20

化学式(4)



30

化学式(5)

40

前記 R 4 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンであり、

前記 R 5 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンであり、

前記 R 6 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンであり、

前記 R 7 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンであり、

前記 R 1 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

前記 R 2 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム

50

又はヒドロキシ基であり、

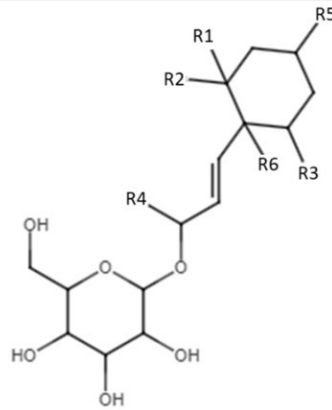
前記 R 3 ” は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

前記 R 4 ” は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであることを特徴とする請求項 1 に記載のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体。

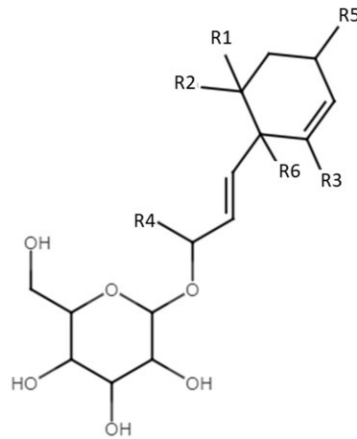
【請求項 4】

前記誘導体は、下記化学式の化合物を含み、

【化 8】

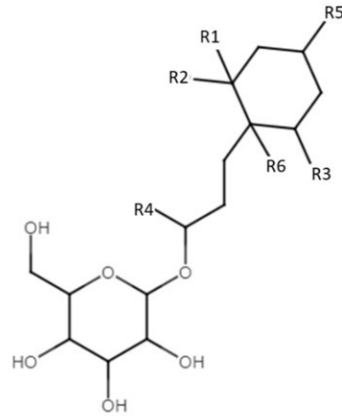


化学式 A



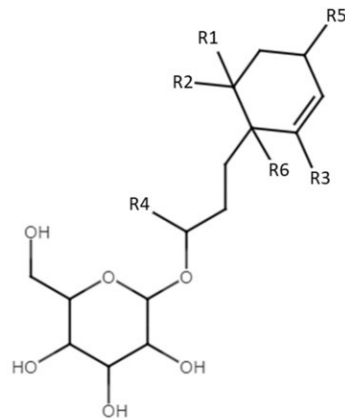
化学式 B

【化 9】



10

化学式 C



20

化学式 D

30

前記 R 1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

前記 R 2 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

前記 R 3 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

前記 R 4 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

前記 R 5 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンであり、

40

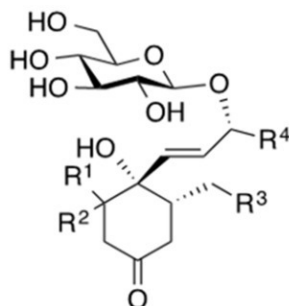
前記 R 6 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンであることを特徴とする請求項 1 に記載のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体。

【請求項 5】

化学式 (6) で表されるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の製造方法であって、

50

【化 1 0】

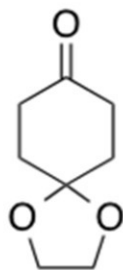


化学式 (6)

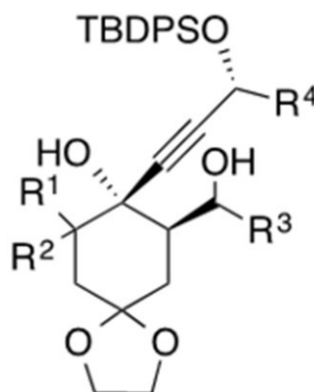
10

(A) ビスアルキル化反応、アシル化反応及びアルキン求核付加反応によって、化学式 (7) で表される化合物を化学式 (8) で表される化合物に変換し、

【化 1 1】



化学式 (7)



化学式 (8)

20

30

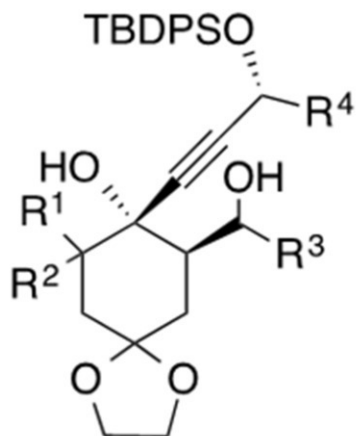
R 1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、R 2 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、R 3 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、R 4 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、前記ビスアルキル化反応は求電子剤 1 により行い、前記求電子剤 1 は、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、MeOTf、EtOTf、PrOTf、臭化プロピル／ヨウ化ナトリウム又は硫酸ジメチルを含み、前記アシル化反応の試薬は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド又はプロピオンアルデヒドを含み、この中間体について、更に、アルキン求核付加反応を行うことで化合物 (8) を取得し、当該アルキン求核付加の試薬は、R 4 の官能基を有するアルキン及び塩基を含み、この塩基は、nブチルリチウム (nBuLi)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LHMDS) を含み、当該 R 4 の官能基は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

40

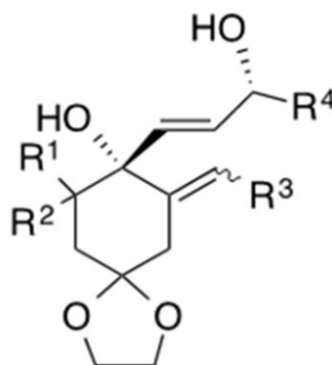
(B) オレフィン化反応、還元反応及び脱保護反応によって、化学式 (8) で表される化合物を化学式 (9) で表される化合物に変換し、

50

【化 1 2】



化学式 (8)



化学式 (9)

前記化学式 (8) で表される化合物は、前記オレフィン化反応において、まず、求電子剤 2 及びアミン系試薬を利用して低温条件で反応することで、前記化学式 (9) で表される化合物を生成し、前記求電子剤 2 には、メシルクロリド (mesyl chloride)、トシルクロリド (tosyl chloride)、無水酢酸、無水安息香酸、ヨウ化メチル又は硫酸ジメチルを選択し、前記アミン系試薬には、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、ピロリジン (pyrrolidine)、ジイソプロピルエチルアミン (ethyldisioisopropyl amine)、2, 6-ルチジン (2, 6-lutidine)、又は、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (1, 4-diazabicyclo [2, 2, 2] octane) を選択し、前記低温条件は -30 ~ 25 °C であり、続いて、完了後に、第 2 の塩基を加えてオレフィン化を完了させ、前記第 2 の塩基は、カリウム tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、又は、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク-7-エン (1, 8-diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7-ene) であり、続いて、完了後に、還元反応を行い、前記還元反応では、還元剤として還元剤 1 を用い、前記還元剤 1 は、水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムヒドライド (diisobutyl aluminum hydride (DIBAL))、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (NaB(OAc)₃H)、水素化トリエチルホウ素リチウム (Lithium triethylborohydride)、又は、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (sodium bis (2-methoxyethoxy) aluminumhydride) であり、前記還元反応の反応温度は -50 ~ 25 °C であり、続いて、完了後に、脱保護ステップを行い、前記脱保護ステップでは、脱保護試薬 1 を用いて脱保護反応を行うことで、化学式 (9) で表される化合物を取得し、前記脱保護試薬 1 は、テトラブチルアンモニウムフルオリド (tetrabutyl ammonium fluoride (TBAF))、無水フッ化水素酸-ピリジン (HF-py)、塩酸又はカリウム tert-ブトキシドであり、前記脱保護反応の反応温度は -35 ~ 25 °C であり、

(C) 糖結合反応によって、化学式 (9) で表される化合物を化学式 (10) で表される化合物に結合することで、化学式 (11) で表される化合物を形成し、

10

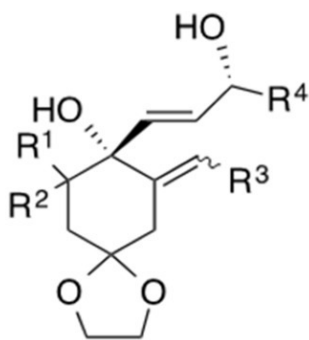
20

30

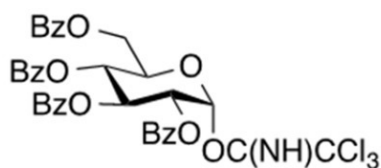
40

50

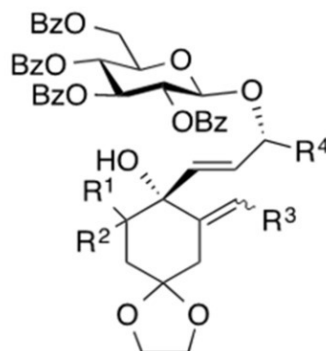
【化 1 3】



化学式 (9)



化学式 (10)



化学式 (11)

10

前記化学式 (9) で表される化合物が、糖結合試薬 1 を利用して前記糖結合反応を行うことで、化学式 (11) で表される化合物が得られ、前記糖結合試薬 1 は、硫化ニッケル／トリフルオロメタンスルホン酸銀 (NIS / AgOTf)、ブモスルホフタレイン／トリ-tert-ブチルフェノール／トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (BSP / TTBP / Tf₂O)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル／硫化ニッケル (TMSOTf / NIS)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシ (TMSOTf)、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (AgOTf) 又は CuOTf であり、前記糖結合反応の反応温度は -78 ~ 0 °C であり、

20

(D) 脱ケタール化、異性化、脱ベンゾイル及び 1, 4-還元反応によって、前記化学式 (11) で表される化合物を化学式 (6) で表される化合物に変換し、

化学式 (11) で表される化合物は、まず、脱ケタール化及び異性化反応を行い、前記脱ケタール化及び異性化反応は試薬 1 により行い、前記試薬 1 は、酢酸水溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸水溶液、TsOH と H₂O、HCl を 1, 4-dioxane に溶解した混合溶液 (HCl in 1, 4-dioxane) 又は硫酸水溶液であり、続いて、脱ベンゾイルを行い、前記脱ベンゾイルは脱ベンゾイル試薬を用いて行い、前記脱ベンゾイル試薬は、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウム、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、塩化水素-メタノール溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸 (TFA) と H₂O、又は硫酸水溶液であり、続いて、1, 4-還元反応を行って、目標とする化学式 (6) の化合物を取得し、前記 1, 4-還元反応は 1, 4-還元反応試薬により行い、前記 1, 4-還元反応試薬は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (NaB(OAc)₃H)、NaBCNH₃、L-selectride (リチウムトリ-sec-ブチルボロヒドリド)、[CuH(PPh₃)]₆、diisobutyl aluminum hydride (DIBAL, ジイソブチルアルミニウムヒドリド) 又は H₂ / Pd / C であり、前記 1, 4-還元反応の反応温度は -78 ~ 25 °C であり、

30

R1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

40

R2 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R3 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

R4 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである、

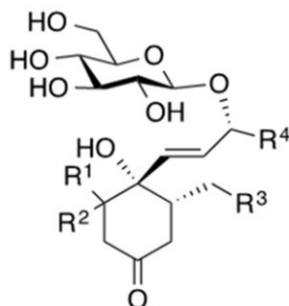
との合成ステップを含むことを特徴とする製造方法。

【請求項 6】

前記ステップ (B) のあと、更に、

50

【化 1 4】

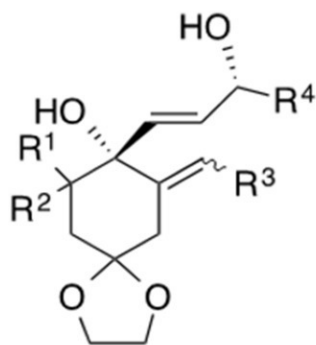


化学式 (6)

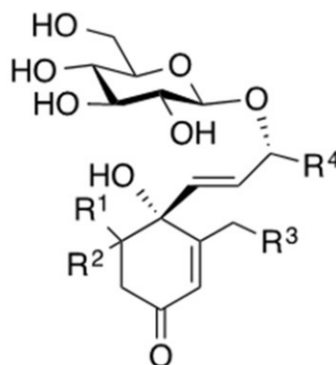
10

(B1) 化学式 (9) で表される化合物について、脱ケタール化、異性化、脱ベンゾイル保護反応を行って、化学式 (15) で表される化合物に変換し、

【化 1 5】



化学式 (9)



化学式 (15)

20

前記化学式 (9) で表される化合物は、まず、脱ケタール化及び異性化反応を行い、前記脱ケタール化及び前記異性化反応は、脱ケタール化及び異性化反応試薬を用いて行い、前記脱ケタール化及び異性化反応試薬は、酢酸水溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸水溶液、TsOHとH₂O、HClを1,4-dioxaneに溶解した混合溶液(HCl in 1,4-dioxane)又は硫酸水溶液であり、前記脱ベンゾイル保護反応は脱ベンゾイル保護試薬を用いて行い、前記脱ベンゾイル保護試薬は、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウム、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、塩化水素-メタノール溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸(TFA)とH₂O、又は塩酸水溶液であり、

30

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである、

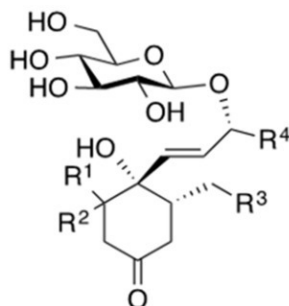
との合成ステップを含んでもよいことを特徴とする請求項5に記載の化学式(6)で表されるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の製造方法。

【請求項7】

前記製造方法のあと、更に、

50

【化 1 6】

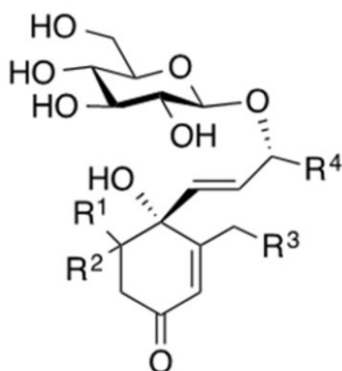


化学式 (6)

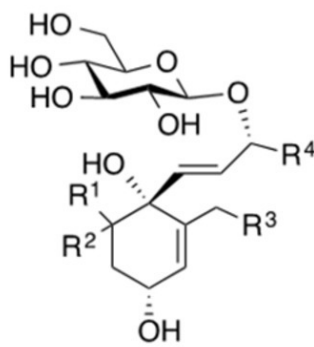
10

(B2) 選択的還元反応により、化学式(15)で表される化合物を化学式(16)で表される化合物及び化学式(17)で表される化合物に変換し、

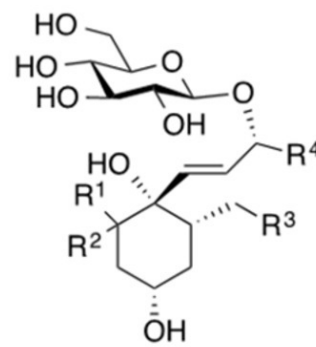
【化 1 7】



化学式(15)



化学式(16)



化学式(17)

20

前記化学式(15)で表される化合物が、選択的還元反応試薬を用いて選択的還元反応を行うことで、化学式(16)で表される化合物及び化学式(17)で表される化合物が得られ、前記選択的還元反応試薬は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$)、 NaBCNH_3 、リチウムトリセーブチルボロヒドリド(L-selectride)、 $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$ 、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(diisobutylaluminum hydride(DIBAL))又は $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ であり、前記選択的還元反応の反応温度は $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ であり、

30

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

40

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである、

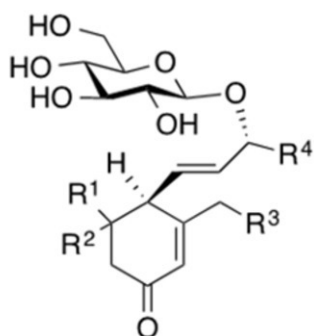
との合成ステップを含むことを特徴とする請求項6に記載の化学式(6)で表される化合物であるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の製造方法。

【請求項8】

化学式(12)で表される化合物であるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の製造方法であって、

50

【化 1 8】

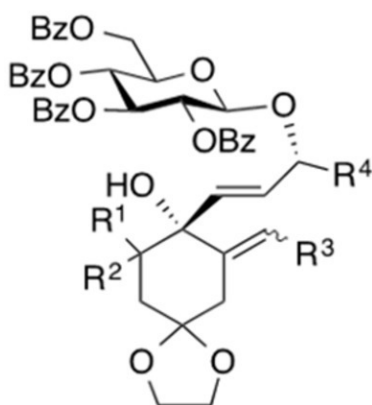


化学式(12)

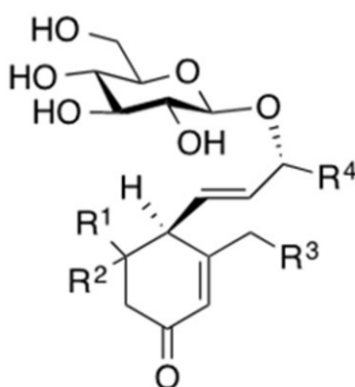
10

(A) 変換反応によって、化学式(11)で表される化合物を化学式(12)で表される化合物に変換し、

【化 1 9】



化学式(11)



化学式(12)

20

前記変換反応は、アセタールの脱保護、異性化、立体選択的脱酸化及びベンゾイル基の脱保護反応を含み、前記アセタールの脱保護及び前記異性化は酸性試薬により行い、前記酸性試薬は、酢酸水溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸(TFA)とH₂O、TsOHとH₂O、HClを1,4-ジオキサン(1,4-dioxane)に溶解した混合溶液(HCl in 1,4-dioxane)又は硫酸水溶液であり、その後、第1低温条件で、還元剤2を用いて立体選択的脱酸化反応を行い、前記還元剤2は、NaBH₄、LiAlH₄、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(NaB(OAc)₃H)、NaBCNH₃、Et₃SiH/BF₃·Et₂O、リチウムトリセーブチルボロヒドリド(L-selectride)、[CuH(PPh₃)]₆又は水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)であり、前記還元剤2の量は、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0又は5.0当量であり、前記立体選択的脱酸化ステップにおける第1低温条件の温度は-78~25℃であり、続いて、脱保護試薬2で中間体のベンゾイル基を除去して、化学式(11)で表される化合物を生成し、前記脱保護試薬2は、NaOH、NaOMe、NaOEt、KOH、KOMe、KOEt、塩化水素-メタノール溶液、HCl水溶液、トリフルオロ酢酸(TFA)とH₂O、又は、H₂SO₄水溶液であり、

30

40

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであ

50

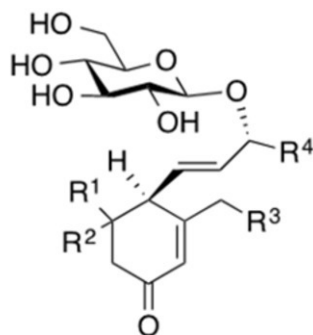
る、

との合成ステップを含むことを特徴とする製造方法。

【請求項 9】

更に、

【化 2 0】

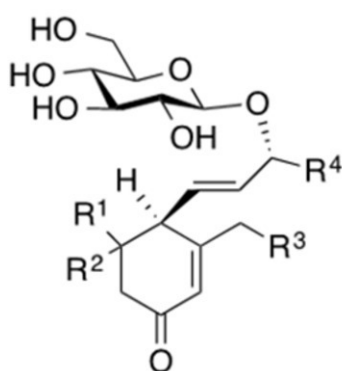


化学式(12)

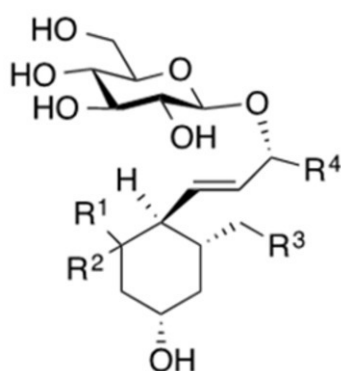
10

(B) 変換反応によって、化学式(12)で表される化合物を化学式(13)で表される化合物に変換し、

【化 2 1】



化学式(12)



化学式(13)

20

30

前記変換反応は、位置選択的及び立体選択的な1, 4-還元／カルボニル還元ステップを含み、前記位置選択的及び前記立体選択的な1, 4-還元／カルボニル還元ステップは、還元剤3により第2低温条件で行い、前記還元剤3は、 NaBH_4 、 LiAlH_4 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$)、 NaBCNH_3 、リチウムトリセーブチルボロヒドリド(L-selectride)、 $[\text{CuH(PPh}_3)_6]$ 、DIBAL又は $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ であり、且つ、前記還元剤3の当量は、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0又は5.0当量であり、前記位置選択的及び前記立体選択的な1, 4-還元／カルボニル還元ステップにおける前記第2低温条件の温度は $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ であり、

40

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである、

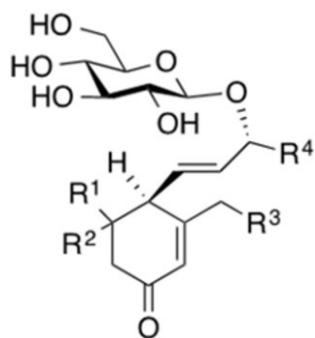
との合成ステップを含むことを特徴とする請求項8に記載の化学式(12)で表されるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の製造方法。

50

【請求項 10】

更に、

【化 2 2】

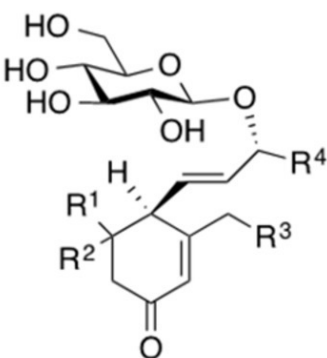


化学式(12)

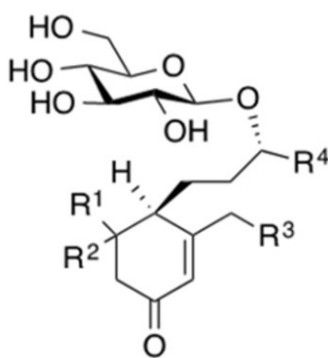
10

(A) 選択的アルケン還元反応によって、化学式(12)で表される化合物を化学式(14)で表される化合物に変換し、

【化 2 3】



化学式(12)



化学式(14)

20

前記選択的アルケン還元反応は還元剤4を用いて行い、前記還元剤4は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$)、 NaBCNH_3 、リチウムトリセーブチルボロヒドリド (Li-selectride)、 $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$ 、ジイソブチルアルミニウムヒドリド ($\text{diisobutyl aluminum hydride (DIBAL)}$)、 $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 又は $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3/\text{H}_2$ であり、前記選択的アルケン還元反応の反応温度は $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ であり、

30

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、

40

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである、

との合成ステップを含むことを特徴とする請求項8に記載の化学式(12)で表される化合物であるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の製造方法。

【請求項 11】

神経損傷を治療する医薬品を製造するための請求項1に記載のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途。

【請求項 12】

50

前記神経損傷は中枢神経又は末梢神経の損傷であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の神経損傷を治療する医薬品を製造するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途。

【請求項 1 3】

前記神経損傷はニューロンの損傷であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の神経損傷を治療する医薬品を製造するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途。

【請求項 1 4】

前記神経損傷は、皮質ニューロン (c o r t i c a l n e u r o n s) 又は海馬ニューロン (h i p p o c a m p a l n e u r o n s) の損傷であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の神経損傷を治療する医薬品を製造するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途。

10

【請求項 1 5】

前記治療とは、神経の再生、神経数の増加又は神経の修復であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の神経損傷を治療する医薬品を製造するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途。

【請求項 1 6】

前記イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、血液脳関門 (b l o o d - b r a i n b a r r i e r) を通過して大脳に進入することを特徴とする請求項 1 1 に記載の神経損傷を治療する医薬品を製造するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途。

20

【請求項 1 7】

前記イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の有効用量は、9 . 6 7 4 n M ~ 1 3 4 2 μ Mであることを特徴とする請求項 1 1 に記載の神経損傷を治療する医薬品を製造するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、イソプロピル-D-グルコピラノシド (I s o p r o p y l - D - g l u c o p y r a n o s i d e) 誘導体及びその合成方法と、神経修復を促進するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途を提供する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

現在、外傷性脳損傷 (T B I) のような神経損傷については、世界中で毎年約 7 千万人がその病症に悩まされている。一般的な治療法は、物理療法、高気圧酸素治療、経頭蓋磁気刺激及び経頭蓋直流電気刺激といった非侵襲的な治療法であり、T B I 後の抑うつや認知機能を改善可能である。しかし、現在のところ、脳損傷後の神経再生を促進可能とする有効な薬物は存在しない。

【0 0 0 3】

外傷性脳損傷は、外力が脳部に衝撃を与えることで生じる損傷であり、世界中で毎年約 7 0 0 0 万近くの診断事例がある。外傷性脳損傷は、脳神経を損傷させることで、患者の行動又は認知機能の欠損を招来する。中枢神経系は損傷すると再生や回復が難しいため、現在の医学では、外傷性脳損傷について神経再生を有効に促進する治療法が存在しない。また、脳外傷患者は、一定期間後に脳部に病変が生じたり、将来的に脳神経変性疾患が生じたりすることが多い。そのため、脳損傷後にいち早く脳神経の再生を促進する薬物を使用することが、治療における解決手法となる。

40

【0 0 0 4】

上記だけでなく、治療薬の選択においては、大脳は血液脳関門を有しているため、一般的な薬物は自在に血液脳関門を通過して有効用量に達することができない。よって、脳部の疾患を治療する際には、有効薬物の投与が重要な課題となる。

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

以上に鑑みて、現在、神経損傷を治療可能な薬物の開発が極めて必要とされているほか、血液脳関門を通過可能な投薬方式も極めて必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の概要は、閲覧者が本開示の内容について基本的な理解を持ち得るよう、本開示の内容のあらましを提供することを主旨としている。この発明の概要は、本開示の内容を完全にとりまとめるものではなく、本発明の実施例の重要／主要アセンブリを指摘したり、本発明の範囲を規定したりすることを意図していない。

10

【0007】

人体の神経系統は中枢神経と末梢神経に分けられるが、これらはいずれもニューロンで構成される。三叉神経は、末梢神経のうちの脳神経であって、橋（中枢神経）につながっている。よって、本発明の化合物は、鼻腔粘膜を通じて嗅上皮細胞を通過し、嗅覚及び三叉神経周辺の経路に入って大脳に進入すると同時に、末梢神経を通じて全身の神経を修復するとの効果を達成可能である。

【0008】

以上に鑑みて、本発明では、修復が容易でない脳神経を実験対象とする。こうすることで、神経系統内の中枢神経及び末梢神経をいずれも修復可能にするとの効果が達成される。

20

【0009】

「中枢神経」は脳と脊髄からなる。本発明で言うところの「中枢神経」は、嗅脳、扁桃体、海馬、新皮質、側脳室、視床上部、視床、視床下部、視床腹部、脳下垂体、松果体、第三脳室、中脳蓋、大脳脚、視蓋前野、中脳水道、橋、小脳延髄、脊髄を含むが、これらに限らない。

【0010】

「末梢神経」は、体性神経系及び自律神経系からなる。本発明で言うところの「末梢神経」は、知覚神経、運動神経、脳神経、脊髄神経、交感神経、副交感神経、腸管神経系を含むが、これらに限らない。

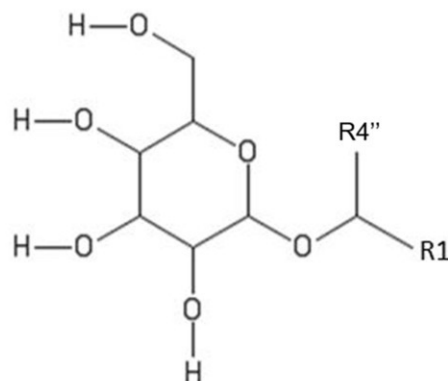
【0011】

本発明は、化学式（1）で表される化学構造を有するイソプロピル-D-グルコピラノシド（Isopropyl-D-glucopyranoside）誘導体を提供する。

30

【0012】

【化1】



40

化学式（1）

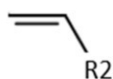
【0013】

R1は、置換又は非置換の化学式（2）又は化学式（3）で表される化学構造である。

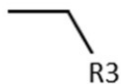
【0014】

50

【化 2】



化学式 (2)



化学式 (3)

10

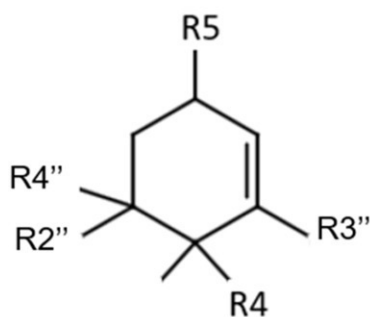
【0015】

R 2 及び R 3 は、置換又は非置換の化学式 (4) 又は化学式 (5) で表される化学構造である。

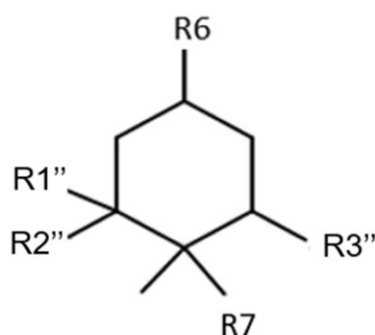
【0016】

【化 3】

20



化学式 (4)



化学式 (5)

30

【0017】

R 4 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンである。

【0018】

R 5 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンである。

【0019】

R 6 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンである。

40

【0020】

R 7 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンである。

【0021】

R 1 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0022】

R 2 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0023】

R 3 '' は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムで

50

ある。

【 0 0 2 4 】

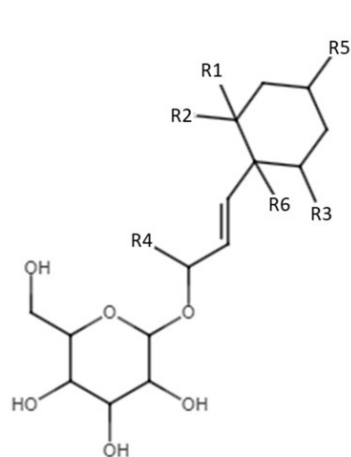
R 4 ” は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【 0 0 2 5 】

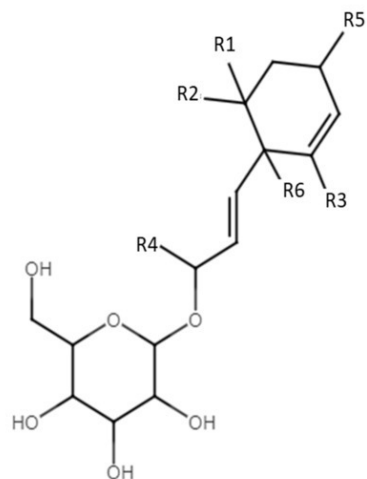
いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、下記化学式の化合物を含む。

【 0 0 2 6 】

【 化 4 】



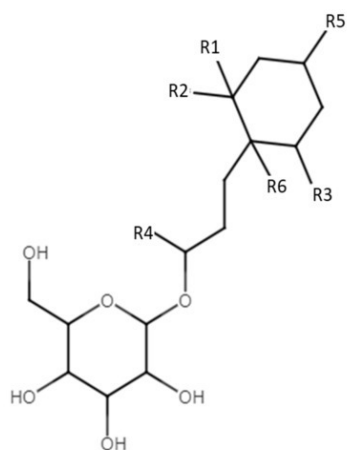
化学式 A



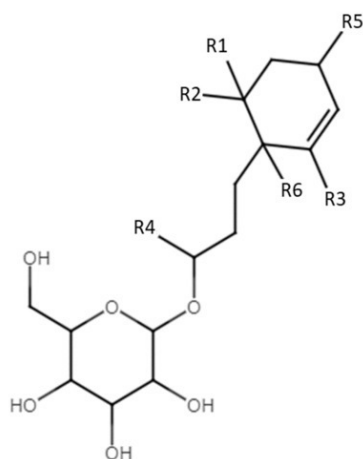
化学式 B

【 0 0 2 7 】

【 化 5 】



化学式 C



化学式 D

【 0 0 2 8 】

前記 R 1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【 0 0 2 9 】

前記 R 2 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【 0 0 3 0 】

前記 R 3 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【 0 0 3 1 】

前記 R 4 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【 0 0 3 2 】

前記 R 5 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基、カルボニル基又はハロゲンである。

【 0 0 3 3 】

前記 R 6 は、水素、デューテリウム、トリチウム、ヒドロキシ基又はハロゲンである。

10

【 0 0 3 4 】

本発明で使用する「イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体」は、「神経損傷の治療」に用いられる。出願する本件特許の発明の内容を当業者が理解できるよう、本発明では、「イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体」における「アンペロプシシオノシド (Ampe l o p s i s i o n o s i d e)」、「ビザンチオノシド B (B y z a n t i o n o s i d e B)」及び「ロセオシド (R o s e o s i d e)」を実施例として使用する。

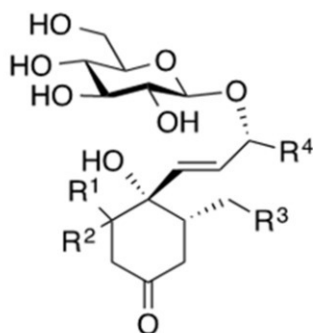
【 0 0 3 5 】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体における下記化学式 (6) の化合物は、以下の化学合成ステップで得られる

20

【 0 0 3 6 】

【化 6】



30

化学式 (6)

【 0 0 3 7 】

(A) 下記のフロー 1 に示すように、ビスアルキル化反応、アシル化反応及びアルキン求核付加反応によって、化学式 (7) の化合物を化学式 (8) の化合物に変換する。

【 0 0 3 8 】

40

50

【化 7】



フロー 1

10

【0039】

化学式 (8) で表される化合物の置換基については、それぞれ、R 1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、R 2 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基であり、R 3 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムであり、R 4 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである可能性がある。

20

【0040】

前記ビスアルキル化反応は求電子剤 1 により行う。前記求電子剤 1 は、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、MeOTf、EtOTf、PrOTf、臭化プロピル／ヨウ化ナトリウム又は硫酸ジメチルである。前記アシル化反応の試薬は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド又はプロピオンアルデヒドである。この中間体について、更に、アルキン求核付加反応を行うことで化合物 (8) を取得する。当該アルキン求核付加の試薬は、R 4 の官能基を有するアルキン及び塩基を含む。この塩基は、n ブチルリチウム (n BuLi)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (LHMDS) を含む。また、当該 R 4 の官能基は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

30

【0041】

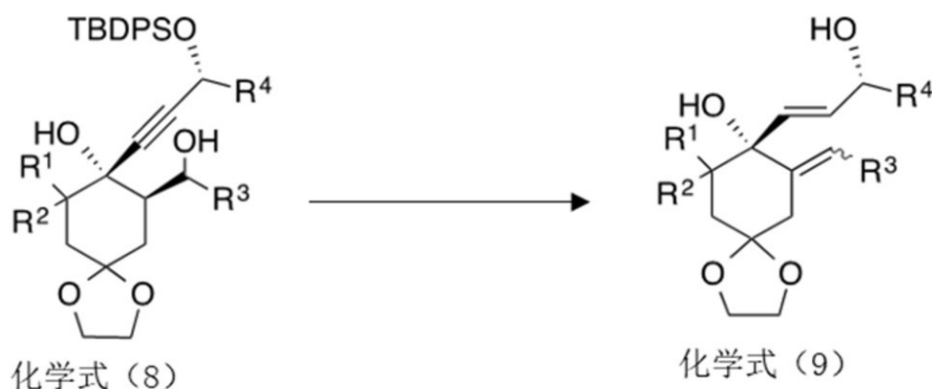
(B) 下記のフロー 2 に示すように、オレフィン化反応、還元反応及び脱保護反応によって、化学式 (8) で表される化合物を化学式 (9) で表される化合物に変換する。

【0042】

40

50

【化 8】



フロー 2

【0043】

化学式 (8) で表される化合物は、オレフィン化反応において、まず、求電子剤 2 及びアミン系試薬を利用して低温条件で反応することで、化学式 (9) で表される化合物を生成する。前記求電子剤 2 は、メシルクロリド (mesyl chloride)、トシルクロリド (tosyl chloride)、無水酢酸、無水安息香酸、ヨウ化メチル又は硫酸ジメチルである。前記アミン系試薬は、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、ピロリジン (pyrrolidine)、ジイソプロピルエチルアミン (ethyldisopropylamine)、2, 6-ルチジン (2, 6-lutidine)、又は、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (1, 4-diazabicyclo [2, 2, 2] octane) である。また、前記低温条件の温度は $-30 \sim 25^{\circ}\text{C}$ である。続いて、完了後に、第 2 の塩基を加えてオレフィン化を完了させる。前記第 2 の塩基は、カリウム *tert*-ブトキシド (Potassium *tert*-butoxide)、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、又は、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデケ-7-エン (1, 8-diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7-ene) である。続いて、完了後に、還元反応を行う。前記還元反応では、還元剤として還元剤 1 を用いる。前記還元剤 1 は、水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムヒドライド (diisobutylaluminum hydride (DIBAL))、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$)、水素化トリエチルホウ素リチウム (Lithium triethylborohydride)、又は、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (sodium bis (2-methoxyethoxy) aluminumhydride) である。前記還元反応の反応温度は $-50 \sim 25^{\circ}\text{C}$ である。続いて、完了後に、脱保護ステップを行う。前記脱保護ステップでは、脱保護試薬 1 を用いて脱保護反応を行うことで、化学式 (9) で表される化合物を取得する。前記脱保護試薬 1 は、テトラブチルアンモニウムフルオリド (tetrabutylammonium fluoride (TBAF))、無水フッ化水素酸-ピリジン (HF-py)、塩酸又はカリウム *tert*-ブトキシド (Potassium *tert*-butoxide) である。前記脱保護反応の反応温度は $-35 \sim 25^{\circ}\text{C}$ である。

【0044】

(C) 下記のフロー 3 に示すように、糖結合反応によって、化学式 (9) で表される化合物を化学式 (10) で表される化合物に結合することで、化学式 (11) で表される化合物を形成する。

【0045】

10

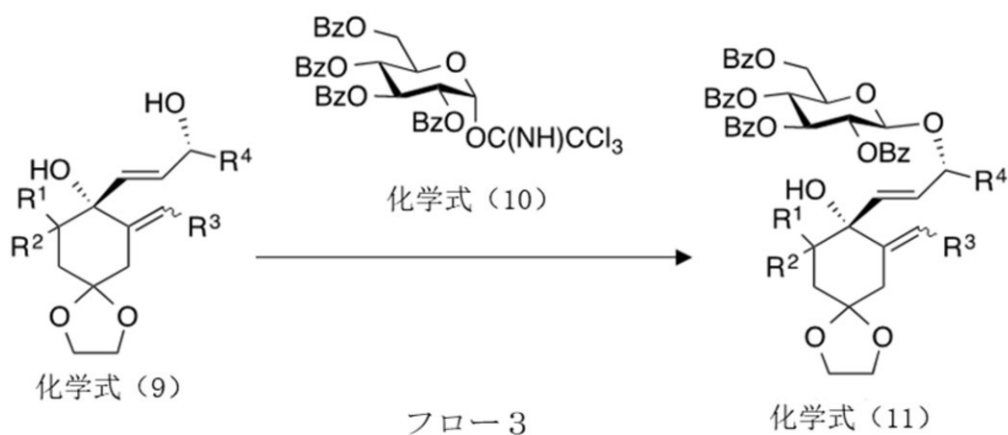
20

30

40

50

【化 9】



10

【0046】

化学式 (9) で表される化合物が、前記糖結合反応により、糖結合試薬 1 を利用して反応することで、化学式 (10) で表される化合物が得られる。前記糖結合試薬 1 は、硫化ニッケル／トリフルオロメタンスルホン酸銀 (NIS / AgOTf)、プロモスルホフタレイン／トリ-tert-ブチルフェノール／トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (BSP / TTBP / Tf₂O)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル／硫化ニッケル (TMSOTf / NIS)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシ (TMSOTf)、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (AgOTf) 又は CuOTf である。また、前記糖結合反応の反応温度は -78 ~ 0 °C である。

20

【0047】

(D) 脱ケタール化、異性化、脱ベンゾイル及び 1, 4-還元によって、化学式 (11) で表される化合物を化学式 (6) で表される化合物に変換する。

【0048】

化学式 (11) で表される化合物は、まず、脱ケタール化及び異性化反応を行う。前記脱ケタール化及び異性化反応は試薬 1 により行う。前記試薬 1 は、酢酸水溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸水溶液、TsOH と H₂O、HCl を 1, 4-dioxane に溶解した混合溶液 (HCl in 1, 4-dioxane) 又は硫酸水溶液である。続いて、前記脱ベンゾイル反応を行う。前記脱ベンゾイル反応は脱ベンゾイル試薬を用いて行う。前記脱ベンゾイル試薬は、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウム、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、塩化水素-メタノール溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸 (TFA) と H₂O、又は硫酸水溶液である。続いて、前記 1, 4-還元反応を行って、化学式 (6) で表される化合物を取得する。前記 1, 4-還元反応は 1, 4-還元反応試薬により行う。前記 1, 4-還元反応試薬は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (NaB(OAc)₃H)、NaBCNH₃、リチウムトリ-sec-ブチルボロヒドリド (L-selectride)、[CuH(PPh₃)]₆、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (diisobutyl aluminum hydride (DIBAL)) 又は H₂ / Pd / C である。前記 1, 4-還元反応の反応温度は -78 ~ 25 °C である。

30

40

【0049】

R1 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0050】

R2 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

50

【 0 0 5 1 】

R 3 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【 0 0 5 2 】

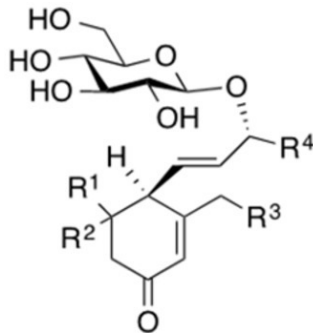
R 4 は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体における下記化学式（ 1 2 ）で表される化合物は、以下の化学合成ステップで得られる。

【 0 0 5 4 】

【化 1 0 】



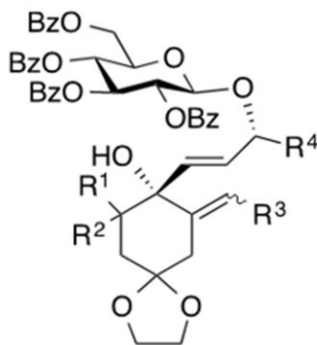
化学式(12)

【 0 0 5 5 】

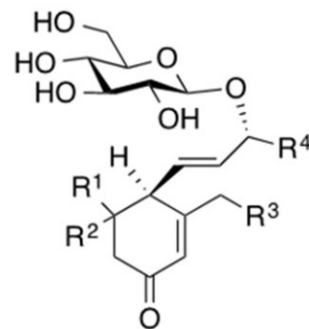
(A) 下記のフロー 4 に示すように、化学式（ 1 1 ）で表される化合物を化学式（ 1 2 ）で表される化合物に変換する。

【 0 0 5 6 】

【化 1 1 】



化学式(11)



化学式(12)

フロー 4

【 0 0 5 7 】

前記変換は、アセタールの脱保護、異性化、立体選択的脱酸化及びベンゾイル基の脱保護反応を含む。前記アセタールの脱保護及び前記異性化は酸性試薬により行う。前記酸性試薬は、酢酸水溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸（TFA）とH₂O、TsOHとH₂O、HClを1，4-ジオキサン（1，4-dioxane）に溶解した混合溶液（HCl in 1，4-dioxane）又は硫酸水溶液である。その後、第1低温条件で、還元剤2を用いて立体選択的脱酸化を行う。前記還元剤2は、NaBH₄、LiAlH₄、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（NaB(OAc)₃H）、NaBCNH₃、Et₃SiH/BF₃-Et₂O、リチウムトリセーブチルボロヒドリド（L-

selectride)、 $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$ 又は水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)である。前記還元剤2の量は、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0又は5.0当量である。また、前記立体選択的脱酸化ステップにおける前記第1低温条件の温度は $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ である。続いて、脱保護試薬2で中間体のベンゾイル基を除去して、化学式(11)で表される化合物を生成する。前記脱保護試薬2は、NaOH、NaOMe、NaOEt、KOH、KOMe、KOEt、塩化水素-メタノール溶液、HCl水溶液、トリフルオロ酢酸(TFA)と H_2O 、又は H_2SO_4 水溶液である。

【0058】

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

10

【0059】

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0060】

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0061】

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

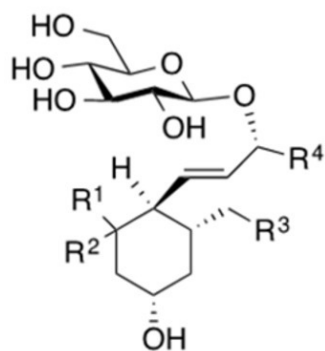
【0062】

20

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体における下記化学式(13)で表される化合物は、以下の化学合成ステップで得られる。

【0063】

【化12】



30

化学式(13)

【0064】

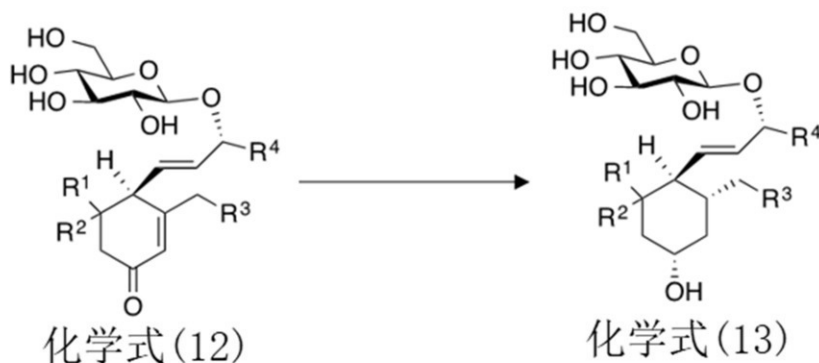
(A) 下記のフロー5に示すように、変換反応によって、化学式(12)で表される化合物を化学式(13)で表される化合物に変換する。

【0065】

40

50

【化 1 3】



フロー 5

【0066】

前記変換は、位置選択的及び立体選択的な1, 4-還元／カルボニル還元を含む。前記位置選択的及び立体選択的な1, 4-還元は、還元剤3により第2低温条件で行う。前記還元剤3は、 NaBH_4 、 LiAlH_4 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$)、 NaBCNH_3 、リチウムトリセーブチルボロヒドリド(Li-selectride)、 $[\text{CuH(PPh}_3)]_6$ 、 DIBAL 又は H_2 、 Pd/C である。前記還元剤3の当量は、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0又は5.0当量である。前記位置選択的及び前記立体選択的な1, 4-還元ステップにおける前記第2低温条件の温度は $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ である。

【0067】

$\text{R}1$ は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0068】

$\text{R}2$ は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0069】

$\text{R}3$ は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0070】

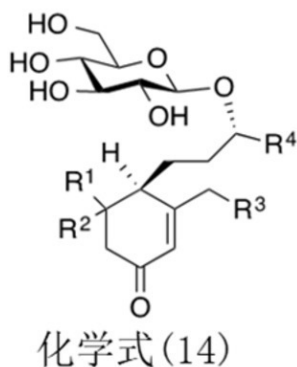
$\text{R}4$ は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0071】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体における下記化学式(14)で記載される化合物は、以下の化学合成ステップで得られる。

【0072】

【化 1 4】

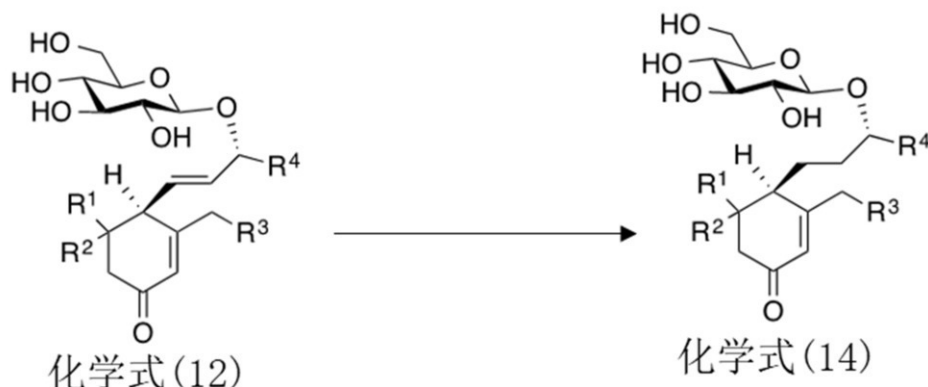


【0073】

(A) 下記のフロー6に示すように、選択的アルケン還元によって、化学式(12)で表される化合物を化学式(14)で表される化合物に変換する。

【0074】

【化15】



フロー6

10

【0075】

前記選択的アルケン還元は還元剤4を用いて行う。前記還元剤4は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$)、 NaBCNH_3 、リチウムトリセーブチルボロヒドリド (L-selectride)、 $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$ 、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (diisobutyl aluminum hydride (DIBAL))、 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ 又は $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3/\text{H}_2$ である。前記選択的アルケン還元反応の反応温度は $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ である。

20

【0076】

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0077】

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

30

【0078】

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0079】

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0080】

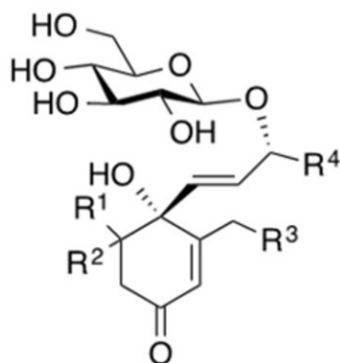
いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体における下記化学式(15)で表される化合物は、以下の化学合成ステップで得られる。

40

【0081】

50

【化 1 6】



化学式(15)

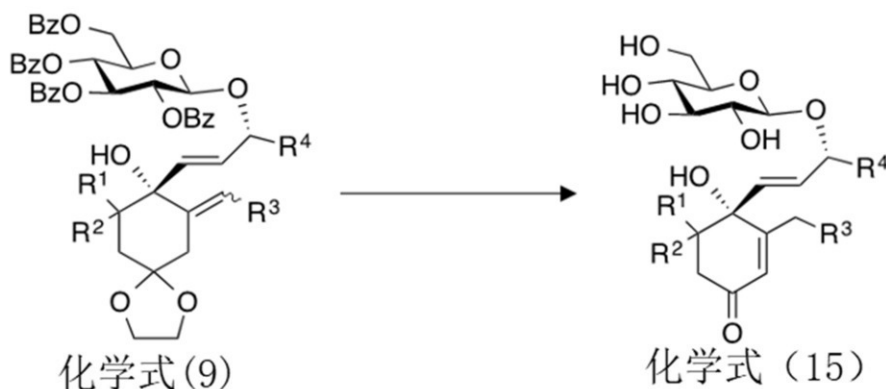
10

【0082】

(A) 下記のフロー7に示すように、脱ケタール化、異性化、脱ベンゾイル保護により、化学式(9)で表される化合物を化学式(15)で表される化合物に変換する。

【0083】

【化 1 7】



化学式(9)

化学式(15)

フロー7

20

30

【0084】

前記化学式(9)で表される化合物は、まず、前記脱ケタール化及び前記異性化反応を行う。前記脱ケタール化及び前記異性化反応は、脱ケタール化及び異性化反応試薬を用いて行う。前記脱ケタール化及び異性化反応試薬は、酢酸水溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸水溶液、TsOHとH₂O、HClを1,4-dioxaneに溶解した混合溶液(HCl in 1,4-dioxane)又は硫酸水溶液である。また、続く前記脱ベンゾイル保護反応は脱ベンゾイル保護試薬を用いて行う。前記脱ベンゾイル保護試薬は、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウム、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、塩化水素-メタノール溶液、塩酸水溶液、トリフルオロ酢酸(TFA)とH₂O、又は硫酸水溶液である。

40

【0085】

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0086】

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0087】

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

50

【0088】

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0089】

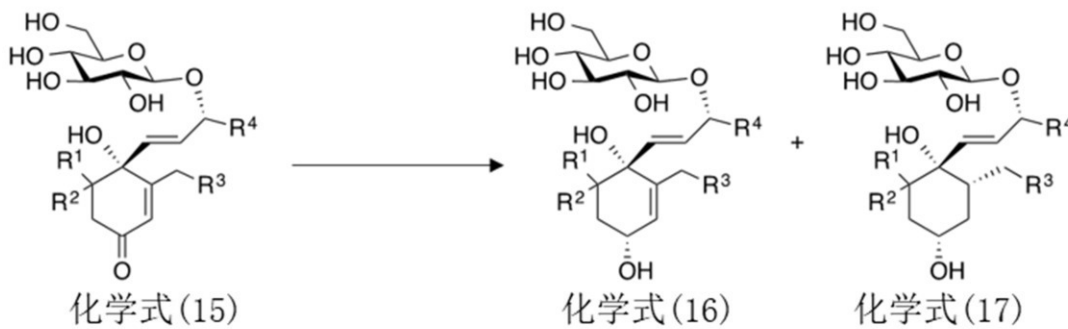
いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体における下記化学式(16)で表される化合物及び化学式(17)で表される化合物は、以下の化学合成ステップで得られる。

【0090】

下記のフロー8に示すように、選択的還元反応により、化学式(15)で表される化合物を化学式(16)で表される化合物及び化学式(17)で表される化合物に変換する。

【0091】

【化18】



フロー8

【0092】

化学式(15)で表される化合物が、前記選択的還元反応を行うことで、選択的還元反応試薬により、化学式(16)で表される化合物及び化学式(17)で表される化合物が得られる。前記選択的還元反応試薬は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$)、 NaBCN H_3 、リチウムトリセーブチルボロヒドリド (L-selectride)、 $[\text{CuH}(\text{PPh}_3)]_6$ 、ジイソブチルアルミニウムヒドリド ($\text{diisobutyl aluminum hydride (DIBAL)}$) 又は $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ である。また、前記選択的還元反応の反応温度は $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ である。

【0093】

R1は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0094】

R2は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム、トリチウム又はヒドロキシ基である。

【0095】

R3は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0096】

R4は、メチル基、エチル基、プロピル基、水素、デューテリウム又はトリチウムである。

【0097】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、Neuro2a細胞に対する毒性が非常に低い。

【発明の効果】

【0098】

本発明は、更に、神経修復を促進するためのイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の用途を提供する。

【0099】

いくつかの実施例において、イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体を単独で使用的場合、損傷した海馬ニューロン (injured hippocampal neurons) の再生促進及び3次元の脳組織切片の神経再生促進が可能となる。このことは、当該化合物がニューロンの再生を有効に促進可能とし、且つ、神経損傷の修復に使用可能であることを証明している。

【0100】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、網膜神経の修復を促進可能とする。

【0101】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、鼻腔から投与すると、使用者の血液脳関門 (blood-brain barrier) を通過して大脳に進入することで、当該損傷ニューロンの修復を促進可能とする。

【0102】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、血液脳関門 (blood-brain barrier) を通過して大脳に進入することで、脳神経の修復、再生又は神経数の増加を促進可能とする。

【0103】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、脳外傷後の皮質ニューロン (cortical neurons) の再生を促進可能とする。

【0104】

いくつかの実施例において、本発明で使用するイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の有効用量・濃度は、9.674 nM~1342 μMである。

【0105】

いくつかの実施例において、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、神経修復について顕著な効果を有する。鼻腔から投与された化合物は、血液脳関門 (blood-brain barrier) を通過して大脳に進入すると、損傷したニューロンの修復促進、脳神経の修復、再生又は神経数の増加促進、及び、脳外傷後の皮質ニューロン (cortical neurons) 及び海馬ニューロン (hippocampal neurons) の軸索の再生促進を可能とする。

【0106】

以下の実施形態を参照することで、当業者は、本発明の基本的精神及びその他の発明の目的と、本発明で用いる技術手段及び実施形態を容易に理解可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0107】

【図1A】図1Aは、本発明におけるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の細胞毒性実験の結果である。

【図1B】図1Bは、本発明におけるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の細胞毒性実験の結果である。

【図1C】図1Cは、本発明におけるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の細胞毒性実験の結果である。

【図2】図2は、本発明におけるインビトロ (in vitro) での神経修復試験のフローチャートである。

【図3】図3は、本発明における相対的な軸索の再生を定量化するための隙間閉塞率 (gap closure rate) の計算の概略図である。

【図4A】図4Aは、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペ

10

20

30

40

50

ロブシシオノシドによるインビトロ (in vitro) での海馬神経細胞の神経修復実験の結果である。

【図 4 B】図 4 B は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによるインビトロ (in vitro) での海馬神経細胞の神経修復実験の結果である。

【図 5】図 5 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによるインビトロ (in vitro) での皮質神経細胞の神経修復実験の結果である。

【図 6】図 6 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシド B によるインビトロ (in vitro) での海馬神経細胞の神経修復実験の結果である。

【図 7】図 7 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシド B によるインビトロ (in vitro) での皮質神経細胞の神経修復実験の結果である。

【図 8】図 8 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるインビトロ (in vitro) での海馬神経細胞の神経修復実験の結果である。

【図 9】図 9 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるインビトロ (in vitro) での皮質神経細胞の神経修復実験の結果である。

【図 10】図 10 は、本発明におけるエキスピボ (ex vivo) での脳組織切片実験のフローチャートである。

【図 11】図 11 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによるエキスピボ (ex vivo) での 3 次元脳組織切片実験の結果である。

【図 12】図 12 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシド B によるエキスピボ (ex vivo) での 3 次元脳組織切片実験の結果である。

【図 13】図 13 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるエキスピボ (ex vivo) での 3 次元脳組織切片実験の結果である。

【図 14】図 14 は、本発明における制御的皮質衝撃脳外傷モデル実験のフローチャートと、イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによる脳外傷後のラットの運動能力回復促進実験の結果である。

【図 15】図 15 は、本発明における制御的皮質衝撃脳外傷モデル実験のフローチャートと、イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによる脳外傷後のラットの環境探索能力回復促進 (圧力測定) 実験の結果である。

【図 16】図 16 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによる制御的皮質衝撃脳外傷モデル実験のフローチャートである。

【図 17】図 17 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによる制御的皮質衝撃脳外傷モデル実験の水平棒 (horizontal bar) テストの結果である。

【図 18】図 18 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシド B によるエキスピボ (ex vivo) での網膜神経修復促進のフローチャートである。

【図 19】図 19 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシド B によるエキスピボ (ex vivo) での網膜神経修復促進実験の結果である。

【図 20】図 20 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるエキスピボ (ex vivo) での網膜神経修復促進のフローチャートである。

【図 21】図 21 は、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるエキスピボ (ex vivo) での網膜神経修復促進実験の結果である。

【図 22】図 22 は、本発明におけるイソプロピル-D-グルコピラノシドの各誘導体の

10

20

30

40

50

合成フローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0108】

本開示の内容の記載をより詳細且つ十分とするために、以下では、本発明の実施形態及び具体的実施例について説明的に述べる。ただし、これは本発明の具体的実施例を実施又は運用するための唯一の形式ではない。実施形態では複数の具体的実施例の特徴と、それらの具体的実施例を操作するための方法及び用途を網羅しているが、その他の具体的実施例によっても同じ又は均等な効果を達成可能である。理解すべき点として、これらの実施例は本発明を説明するためのものであって、本発明の範囲を制限するものではない。

【実施例1】

【0109】

イソプロピル-D-グルコピラノシド (Isopropyl-D-glucopyranoside) 誘導体の細胞毒性実験

【0110】

CellTiter-Glo cell viability assayを用いて、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシド (Ampelopsinonoside)、ビザンチオノシドB (Byzantionoside B) 及びロセオシド (Roseoside) のNeuro2a細胞に対する毒性を検査した。CellTiter-Glo cell viability assayにより細胞中のATP含有量を測定することで、化合物添加後の細胞の生存率を定量化可能であった。

【0111】

図1A～図1Cに示すように、実験結果から明らかなように、Neuro2a細胞に対するアンペロプシシオノシド、ビザンチオノシドB及びロセオシドのIC50は、約4.175mM～32.658mMの範囲であった。これより、イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体は、細胞に対する毒性が非常に低いことが分かった。

【実施例2】

【0112】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシドによるインビトロ (in vitro) での海馬神経細胞の神経修復試験

【0113】

図2に示すように、本実験のフローでは、妊娠18日目のラットの胎児を取り出して、胎児の脳を大脳皮質 (cortex) と海馬 (hippocampus) に分けた。次に、大脳皮質と海馬を皮質神経細胞 (cortical neurons) と海馬神経細胞 (hippocampal neurons) に分離し、海馬神経細胞を48ウェルプレートに移した。この日をDay In Vitro 0 (DIV0) とし、DIV2時点でシトシンアラビノシド (Cytosine beta-D-arabinoside, AraC) を添加してグリア細胞 (glial cell) の増殖を阻害した。そして、DIV8時点で、マイクロピペットチップを用いて神経細胞を傷付け、アンペロプシシオノシド (濃度9.674nM～967.4μM) を添加した。また、0.1%ジメチルスルホキシド (DMSO) をアンペロプシシオノシドの溶媒とした。アンペロプシシオノシドを添加してから72時間後に、免疫蛍光染色法を用い、TUJ1抗体で神経細胞を標識して神経再生の状況を観察した。この実験は、Zeiss Observer Z1 microscopeで撮影した。

【0114】

図3に示すように、隙間閉塞率 (gap closure rate) から軸索の再生度合いを定量化した。白色の点線は、マイクロピペットチップで擦って神経細胞を傷付けた際に生じた境界であり、中央の黒色部分はマイクロピペットチップで擦られた領域である。再生した神経突起は、点線の両側から中央に向かって成長した。計算方法としては、損傷領域の50μmごとに、隙間に線を1本引いて隙間の幅を計算し、合計10本の線を

10

20

30

40

50

引いたあとに、平均値である損傷境界間の隙間長 (Length of gap between injured borders, L_g) を求めた。また、一定時間後に、同様の損傷領域の $50\mu\text{m}$ ごとに線を1本引き、再生により延伸した軸索を結んでから長さを計算した。そして、10本の線を引いたあとに、平均値である再生神経間の隙間長 (Length of gap between regenerated neurons, L_n) を求め、 $(L_g - L_n) / L_g$ から隙間閉塞率を計算した。なお、縮尺は $100\mu\text{m}$ とした。この実験は、Zeiss Observer Z1 microscope で撮影した。

【0115】

図4A～図4Bに示すように、隙間閉塞率 (gap closure rate) から軸索の再生度合いを定量化した。この実験結果は、アンペロプシシオノシドが海馬の神経突起の増殖を有効に促進可能とすることを示していた。

【実施例3】

【0116】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシドによるインビトロ (in vitro) での損傷皮質神経細胞の神経再生促進実験

【0117】

本実験では、妊娠18日目のラットの胎児を取り出して、胎児の脳を大脳皮質と海馬に分けてから、皮質神経細胞及び海馬神経細胞に分離し、皮質神経細胞を48ウェルプレートに移した。この日をDay In Vitro 0 (DIV0) とし、DIV2時点でシトシンアラビノシド (AraC) を添加してグリア細胞の増殖を阻害した。そして、DIV8時点で、マイクロピペットチップを用いて神経細胞を傷付け、アンペロプシシオノシド ($9.674\text{nM} \sim 96.74\mu\text{M}$) をそれぞれ添加した。また、 0.1% DMSOを溶媒コントロール群とした。図中の結果は、いずれもDMSO群に対し標準化したものである。アンペロプシシオノシドを添加してから72時間後に、免疫蛍光染色法を用い、TUJ1抗体で神経細胞を標識して神経再生の状況を観察した。この実験は、Zeiss Observer Z1 microscopeで撮影した。なお、縮尺は $100\mu\text{m}$ とした。

【0118】

図5に示すように、 0.1% DMSOに対する隙間閉塞率 (gap closure rate) を計算して、軸索の再生度合いを定量化した。なお、免疫蛍光画像の2本の点線間は損傷領域を表している。この実験結果は、アンペロプシシオノシドが皮質の神経突起の増殖を有効に促進可能とすることを示していた。

【実施例4】

【0119】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシドBによるインビトロ (in vitro) での海馬神経細胞の神経修復試験

【0120】

本実験では、妊娠18日目のラットの胎児を取り出して、胎児の脳を大脳皮質と海馬に分けてから、皮質神経細胞及び海馬神経細胞に分離し、海馬神経細胞を48ウェルプレートに移した。この日をDay In Vitro 0 (DIV0) とし、DIV2時点でシトシンアラビノシド (AraC) を添加してグリア細胞の増殖を阻害した。そして、DIV8時点で、マイクロピペットチップを用いて神経細胞を傷付け、ビザンチオノシドB ($0.13\mu\text{M} \sim 1342\mu\text{M}$) をそれぞれ添加した。なお、 ddH_2O を溶媒コントロール群とした。図中の結果は、いずれも ddH_2O 群に対し標準化したものである。ビザンチオノシドBを添加してから72時間後に、免疫蛍光染色法を用い、TUJ1抗体で神経細胞を標識して神経再生の状況を観察した。この実験は、Zeiss Observer Z1 microscopeで撮影した。なお、縮尺は $100\mu\text{m}$ とした。

【0121】

図6に示すように、 ddH_2O に対する隙間閉塞率 (gap closure rate

e) を計算して、軸索の再生度合いを定量化した。なお、免疫蛍光画像の2本の点線間は損傷領域を表している。また、下側の図の点線は ddH₂O 群を表している。この実験結果は、ビザンチオノシド B が海馬の神経突起の増殖を有効に促進可能とすることを示していた。

【実施例 5】

【0122】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシド B によるインビトロ (in vitro) での皮質神経細胞の神経修復試験

【0123】

本実験では、妊娠18日目のラットの胎児を取り出して、胎児の脳を大脳皮質 (cortex) と海馬 (hippocampus) に分けた。次に、大脳皮質と海馬を皮質神経細胞 (cortical neurons) と海馬神経細胞 (hippocampal neurons) に分離し、皮質神経細胞を48ウェルプレートに移した。この日を Day In Vitro 0 (DIV0) とし、DIV2 時点でシトシンアラビノシド (AraC) を添加してグリア細胞 (glial cell) の増殖を阻害した。そして、DIV8 時点で、マイクロピペットチップを用いて神経細胞を傷付け、ビザンチオノシド B (1.34 μ M ~ 26.84 μ M) をそれぞれ添加した。なお、二次蒸留水 (ddH₂O) をビザンチオノシド B の溶媒とした。ビザンチオノシド B を添加してから72時間後に、免疫蛍光染色法を用い、TUJ1 抗体で神経細胞を標識して神経再生の状況を観察した。この実験は、Zeiss Observer Z1 microscope で撮影した。なお、2本の点線間は損傷領域を表している。

10

20

【0124】

図7に示すように、隙間閉塞率 (gap closure rate) から軸索の再生度合いを定量化した。この実験結果は、ビザンチオノシド B が皮質の神経突起の増殖を有効に促進可能とすることを示していた。

【実施例 6】

【0125】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるインビトロ (in vitro) での海馬神経細胞の神経修復試験

【0126】

本実験では、妊娠18日目のラットの胎児を取り出して、胎児の脳を大脳皮質と海馬に分けてから、皮質神経細胞及び海馬神経細胞に分離し、海馬神経細胞を48ウェルプレートに移した。この日を Day In Vitro 0 (DIV0) とし、DIV2 時点でシトシンアラビノシド (AraC) を添加してグリア細胞の増殖を阻害した。そして、DIV8 時点で、マイクロピペットチップを用いて神経細胞を傷付け、ロセオシド (0.013 μ M ~ 1294 μ M) をそれぞれ添加した。なお、ddH₂O を溶媒コントロール群とした。図中の結果は、いずれも ddH₂O 群に対し標準化したものである。ロセオシドを添加してから72時間後に、免疫蛍光染色法を用い、TUJ1 抗体で神経細胞を標識して神経再生の状況を観察した。この実験は、Zeiss Observer Z1 microscope で撮影した。なお、縮尺は100 μ m とした。

30

40

【0127】

図8に示すように、ddH₂O に対する隙間閉塞率 (gap closure rate) を計算して、軸索の再生度合いを定量化した。なお、免疫蛍光画像の2本の点線間は損傷領域を表している。また、下側の図の点線は ddH₂O 群を表している。この実験結果は、ロセオシドが海馬の神経突起の増殖を有効に促進可能とすることを示していた。

【実施例 7】

【0128】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるインビトロ (in vitro) での皮質神経細胞の神経修復試験

【0129】

50

本実験では、妊娠18日目のラットの胎児を取り出して、胎児の脳を大脳皮質と海馬に分けてから、皮質神経細胞及び海馬神経細胞に分離し、皮質神経細胞を48ウェルプレートに移した。この日をDay In Vitro 0 (DIV0)とし、DIV2時点でシトシンアラビノシド (AraC) を添加してグリア細胞の増殖を阻害した。そして、DIV8時点で、マイクロピペットチップを用いて神経細胞を傷付け、ロセオシド (1.29 μ M ~ 25.88 μ M) をそれぞれ添加した。なお、ddH₂Oをロセオシドの溶媒とした。ロセオシドを添加してから72時間後に、免疫蛍光染色法を用い、TUJ1抗体で神経細胞を標識して神経再生の状況を観察した。この実験は、Zeiss Observer Z1 microscopeで撮影した。

【0130】

図9に示すように、隙間閉塞率 (gap closure rate) から軸索の再生度合いを定量化した。この実験結果は、ロセオシドが皮質の軸索の再生を有効に促進可能とすることを示していた。

【実施例8】

【0131】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロブシシオノシドによるエキスピボ (ex vivo) での3次元脳組織切片実験

【0132】

図10に示すように、本実験のフローでは、まず、ラットの胎児の脳を取り出して、脳を低融点アガロースゲル内に包埋してから、ライカミクロトーム (Leica microtome) VT100で脳を厚さ350 μ mの切片組織にスライスした。次に、メスで脳切片を傷付けたあと培養するとともに、ddH₂O又はアンペロブシシオノシドを毎日添加した。そして、96時間培養したあと、蛍光免疫染色法により、TUJ1抗体で神経細胞を標識し、GFAP抗体でグリア細胞を標識し、DAPI試薬で細胞核を標識した。なお、この実験の縮尺は100 μ mとした。また、この実験では、Zeiss LSM800 confocal microscopeを用いて撮影した。

【0133】

図11に示すように、白色の点線はメスで傷付けた切り口であり、点線の右側は新生された軸索である。この実験より、アンペロブシシオノシドが神経再生を促進する効果を有することが明らかとなった。

【実施例9】

【0134】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシドBによるエキスピボ (ex vivo) での脳組織切片実験

【0135】

図10に示すように、本実験のフローでは、まず、ラットの胎児の脳を取り出して、脳を低融点アガロースゲル内に包埋してから、ライカミクロトームVT100で脳を厚さ350 μ mの切片組織にスライスした。次に、メスで脳切片を傷付けたあと培養するとともに、ddH₂O又はビザンチオノシドBを毎日添加した。そして、96時間培養したあと、蛍光免疫染色法により、TUJ1抗体で神経細胞を標識し、GFAP抗体でグリア細胞を標識し、DAPI試薬で細胞核を標識した。なお、この実験の縮尺は100 μ mとした。また、この実験では、Zeiss LSM800 confocal microscopeを用いて撮影した。

【0136】

図12に示すように、白色の点線はメスで傷付けた切り口であり、点線の右側は新生された神経突起である。この実験より、ビザンチオノシドBが神経再生を促進する効果を有することが明らかとなった。

【実施例10】

【0137】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるエキスピボ (ex

10

20

30

40

50

v i v o)での脳組織切片実験

【0138】

図10に示すように、本実験のフローでは、まず、ラットの胎児の脳を取り出して、脳を低融点アガロースゲル内に包埋してから、ライカミクロトームVT100で脳を厚さ350 μ mの切片組織にスライスした。次に、メスで脳切片を傷付けたあと培養するとともに、ddH₂O又はロセオシドを毎日添加した。そして、96時間培養したあと、蛍光免疫染色法により、TUJ1抗体で神経細胞を標識し、GFAP抗体でグリア細胞を標識し、DAPI試薬で細胞核を標識した。なお、この実験の縮尺は100 μ mとした。また、この実験では、Zeiss LSM800 confocal microscopeを用いて撮影した。

10

【0139】

図13に示すように、白色の点線はメスで傷付けた切り口であり、点線の右側は新生された神経突起である。この実験より、ロセオシドが神経再生を促進する効果を有することが明らかとなった。

【実施例11】

【0140】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシドによる脳外傷後のラットの運動能力回復促進試験

【0141】

本実験では、マウスを開頭したが脳損傷させなかった場合と、脳損傷させた場合、及び、脳損傷後に14 μ g/kgのアンペロプシシオノシドを毎日投与した場合についてオープンフィールド試験を用いて測定し、1日後又は5日後(1 day post injury: 1 dpi、5 day post injury: 5 dpi)の運動能力を比較した。本実験の実験モデルは図14に示す通りであった。0 dpi時点で、制御的皮質衝撃脳外傷モデル(controlled cortical impact model)を用いてマウスを脳損傷させ、0、2、4、6、8、10、12 dpi(day post injury)時点で、鼻腔から投与する方式で14 μ g/kgのアンペロプシシオノシドを投与した。

20

【0142】

図14に示すように、A部分は、本テストにおいて、4等分した白色の大きなアクリルボックスにマウスを入れて5分間自由に行動させたものである。また、5分間、Microsoft LifeCam Cinemaカメラでマウスの運動状況を記録するとともに、Anubis track追跡ソフトで分析した。

30

【0143】

図14に示すように、B部分は、この実験により、アンペロプシシオノシド群と未損傷群の動作経路長はほぼ同じであったが、未投与の脳損傷群は半分の経路長しか有さなかったことを示すものである。これにより、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシドが脳外傷後のラットの運動能力回復を促進する効果を有することが明らかとなった。

【実施例12】

40

【0144】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシドによる脳外傷後のラットの探索能力回復促進

【0145】

本実験では、マウスを開頭したが脳損傷させなかった場合と、脳損傷させた場合、及び、脳損傷後に14 μ g/kgのアンペロプシシオノシドを投与した場合について、5日後(5 day post injury: 5 dpi)の領域に対する探索能力と、中央開放領域での滞在時間をオープンフィールド試験により測定した。本実験の実験モデルは図17に示す通りであった。0 dpi時点で、制御的皮質衝撃脳外傷モデル(controlled cortical impact model)を用いてマウスを脳損傷させ、

50

0、2、4、6、8、10、12 dpi (day post injury) 時点で、鼻腔から投与する方式で $14 \mu\text{g}/\text{kg}$ のアンペロプシシオノシドを投与した。

【0146】

図15に示すように、A部分は、本テストにおいて、4等分した白色の大きなアクリルボックスにマウスを入れて5分間自由に行動させたものである。また、5分間、Microsoft LifeCam Cinemaカメラでマウスの運動状況を記録するとともに、Anubis track 追跡ソフトで分析した。

【0147】

図15に示すように、B部分は、この実験により、アンペロプシシオノシド群と未損傷群は中央領域にいる時間が長かったが、未投与の脳損傷群はほとんど中央で行動しなかったことを示すものである。図15を組み合わせることで、本発明のイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシドが脳外傷後のラットの探索能力回復を促進する効果を有することが明らかとなった。

【実施例13】

【0148】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるアンペロプシシオノシドによる脳外傷後のラットの運動協調性回復促進

【0149】

水平棒実験によって、地上から49 cmに位置する長さ38 cm、直径2 mm、4 mm、6 mmの黄銅棒上にマウスを置いて、前足で黄銅棒を掴ませた。そして、黄銅棒上でのマウスの滞在時間を計算するとともに、黄銅棒末端の台上に到達したか否かより、マウスの運動協調性を評価した。評価基準は、1～5秒を1点、5～10秒を2点、10～20秒を3点、20～30秒を4点、30秒以上又は台上への到達を5点とした。

【0150】

図16に示すように、本実験の実験モデルについては、それぞれ、-5、-3、-1 dpi (day post injury) (脳損傷の5日前、3日前、1日前) に予備訓練 (pre-training) を行った。且つ、0 dpi 時点で、制御的皮質衝撃脳外傷モデル (controlled cortical impact model) を用いてマウスを脳損傷させ、0、2、4、6、8、10、12 dpi 時点で、鼻腔から投与する方式で $14 \mu\text{g}/\text{kg}$ 又は $140 \mu\text{g}/\text{kg}$ のアンペロプシシオノシドを投与した。また、1、3、6、10、13 dpi 時点で水平棒実験を行った。

【0151】

図17に示すように、脳損傷後に水 (ddH₂O) のみを投与した群では運動協調性の喪失が見られたが、アンペロプシシオノシドを投与した群では、運動協調性が Sham 群と類似しており、運動協調性の回復が明らかに促進されることが分かった。

【実施例14】

【0152】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるビザンチオノシド B によるエキスビボ (ex vivo) での網膜神経修復促進

【0153】

実験のデザイン及びフローは図18に示す通りであった。網膜組織 (retinal explants) は生後8日目のC57BL/6系統マウスから取り出した。殺処理後に目を取り出して、ピンセット及びマイクロ剪刀で眼球と網膜を分離するとともに、硝子体を除去した。最後に、分離した網膜を4片に分け、マイクロ剪刀で組織の辺縁を整えて傷付けた。各片は、18 mmの円形ガラス上で培養してから12ウェルプレートに投入し、インキュベーターに入れて、5% CO₂ 及び35℃条件で5日間培養した。各網膜組織については、新鮮な培養液に毎日交換するとともに、13.5 μM 又は135 μM のビザンチオノシド B を添加するものとした。そして、網膜組織を5日目まで培養した時点で、0.1% グルタルアルデヒド溶液 (glutaraldehyde solution) 及び4% パラホルムアルデヒド (paraformaldehyde) 混合溶液を用い、

10

20

30

40

50

室温で1時間固定 (F i x) した。且つ、一次抗体である a x o n a l m a r k e r b e t a - I I I - t u b u l i n (T U J 1) 及び D A P I を用いて染色し、神経細胞と細胞核を標識してから、超解像正立型共焦点顕微鏡 (L S M - 8 0 0 , カール・ツァイス) で撮影した。そして、画像解析プログラム I m a g e J を用い、組織境界を選択して周長及び組織外の神経繊維面積を計算した。これにより、神経繊維面積を組織境界の周長で割って、周長あたりの神経繊維長を求めた。

【0154】

図19に示すように、網膜組織の損傷後に、ビザンチオノシドBを投与した群は、水 (d d H₂O) のみを投与した群に比べて明らかな損傷後回復効果を有していた。

【実施例15】

【0155】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体であるロセオシドによるエクスピボ (e x v i v o) での網膜神経修復促進

【0156】

実験のデザイン及びフローは図20に示す通りであった。網膜組織 (r e t i n a l e x p l a n t s) は生後8日目のC57BL/6系統マウスから取り出した。殺処理後に目を取り出して、ピンセット及びマイクロ剪刀で眼球と網膜を分離するとともに、硝子体を除去した。最後に、分離した網膜を4片に分け、マイクロ剪刀で組織の辺縁を整えて傷付けた。各片は、18mmの円形ガラス上で培養してから12ウェルプレートに投入し、インキュベーターに入れて、5%CO₂及び35℃条件で5日間培養した。各網膜組織については、新鮮な培養液に毎日交換するとともに、13μM又は130μMのロセオシドを添加するものとした。そして、網膜組織を5日目まで培養した時点で、0.1%グルタルアルデヒド溶液及び4%パラホルムアルデヒド混合溶液を用い、室温で1時間固定した。且つ、一次抗体である a x o n a l m a r k e r b e t a - I I I - t u b u l i n (T U J 1) 及び D A P I を用いて染色し、神経細胞と細胞核を標識してから、超解像正立型共焦点顕微鏡 (L S M - 8 0 0 , カール・ツァイス) で撮影した。そして、画像解析プログラム I m a g e J を用い、組織境界を選択して周長及び組織外の神経繊維面積を計算した。これにより、神経繊維面積を組織境界の周長で割って、周長あたりの神経繊維長を求めた。

【0157】

図21に示すように、網膜組織の損傷後に、ロセオシドを投与した群は、水 (d d H₂O) のみを投与した群に比べて明らかな損傷後回復効果を有していた。

【実施例16】

【0158】

イソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の連続合成ステップ

【0159】

本発明におけるイソプロピル-D-グルコピラノシド誘導体の連続合成ステップは、以下の通りであった。

【0160】

10

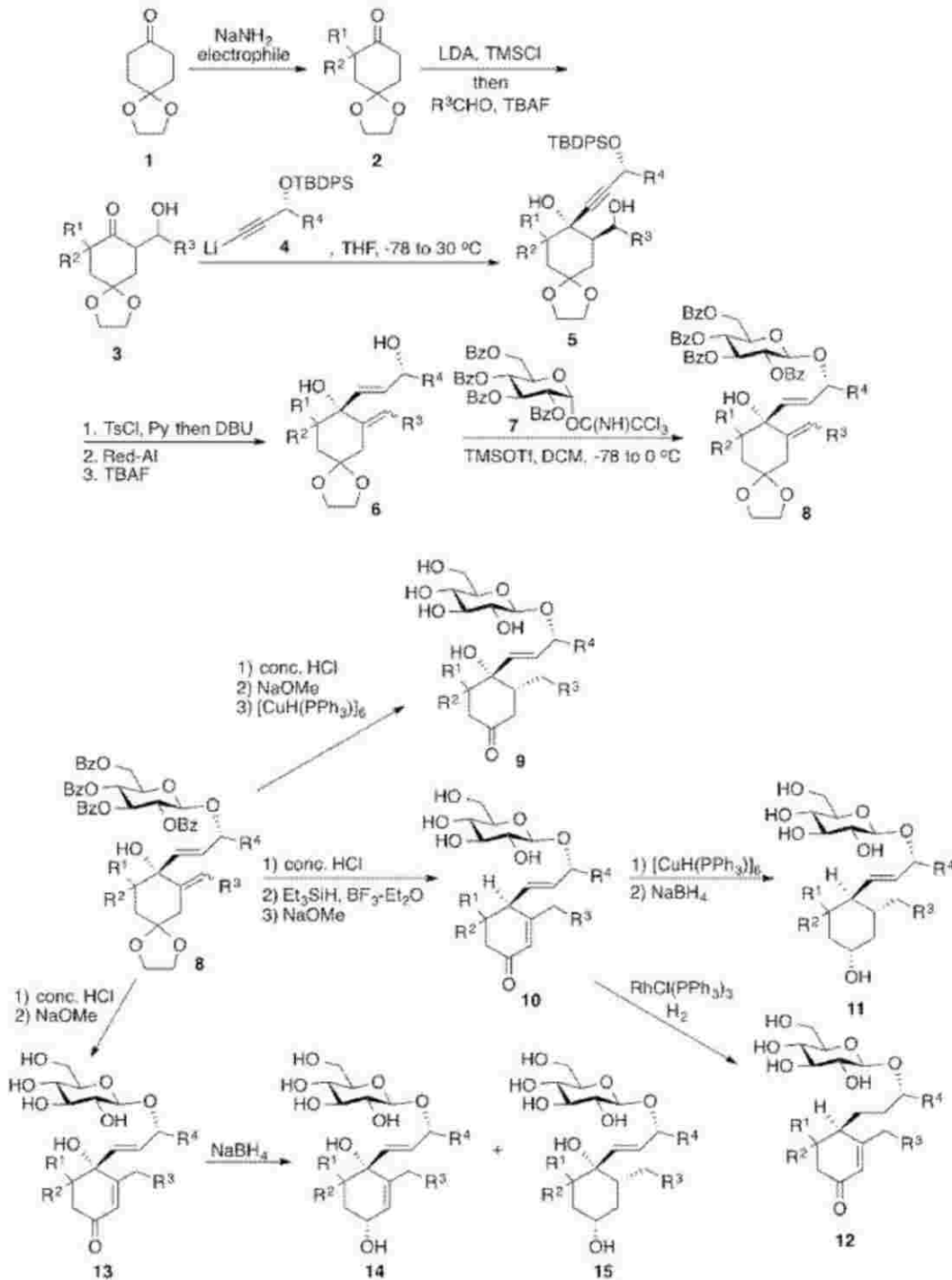
20

30

40

50

【化 1 9】



【0161】

上記の実験データは、特定条件で取得した初歩的な実験結果であって、本発明の技術内容の理解又は参照を容易とするためのものにすぎず、更にその他の関連実験を行う必要がある。当該実験データ及び結果は本発明の権利範囲を制限するためのものではない。

【0162】

上記の好ましい実施例は、本発明とその技術的特徴を例示的に説明したものにすぎず、当該実施例の技術は、各種の実質的な等価の改変及び／又は置き換えを適切に行って実施してもよい。従って、本発明の権利範囲は、請求項で規定される範囲に準じる。

10

20

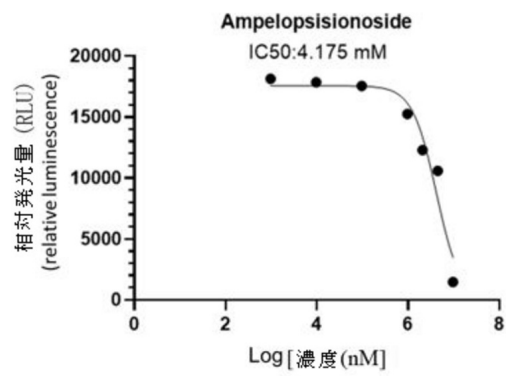
30

40

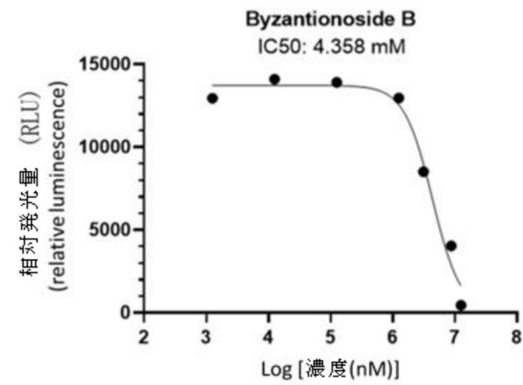
50

【図面】

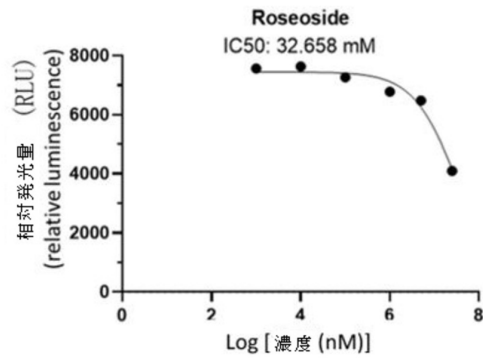
【図 1 A】



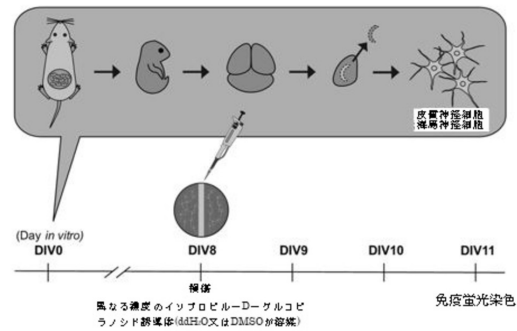
【図 1 B】



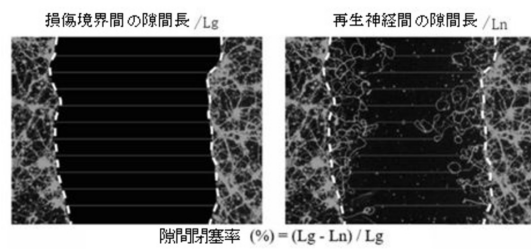
【図 1 C】



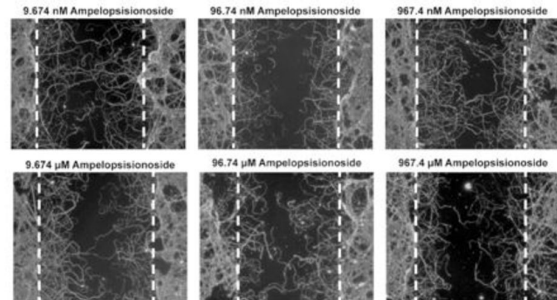
【図 2】



【図 3】



【図 4 A】



10

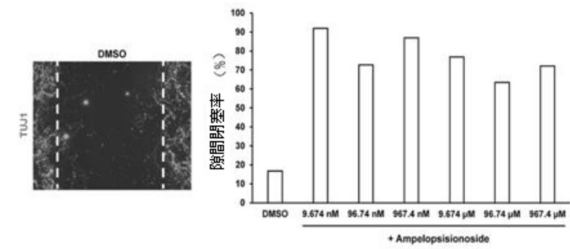
20

30

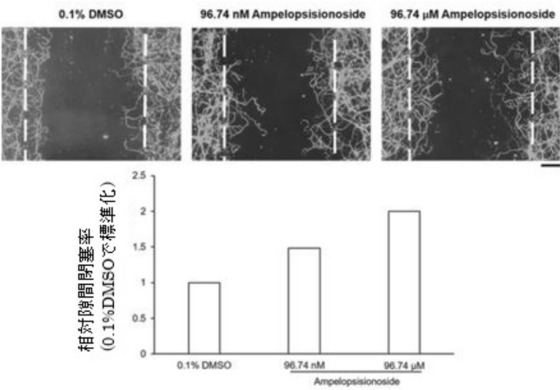
40

50

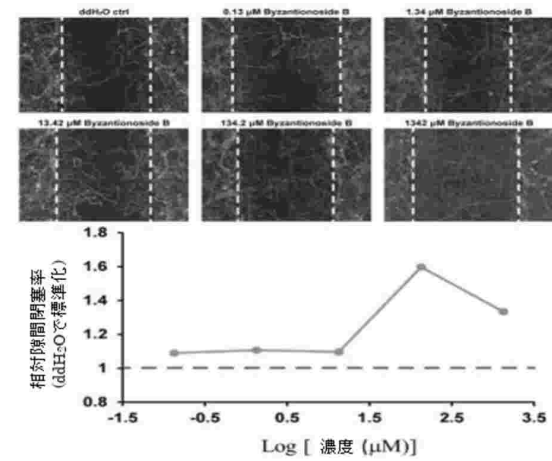
【図 4 B】



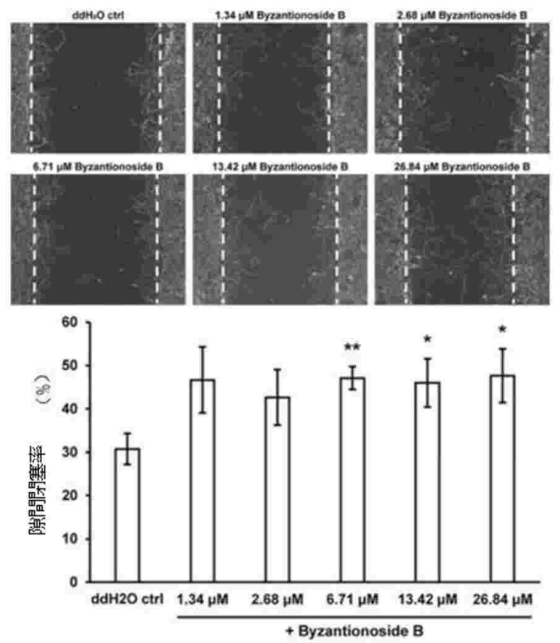
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

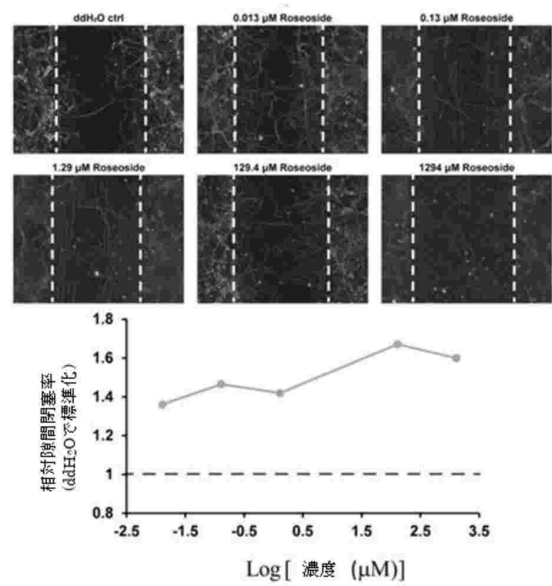
20

30

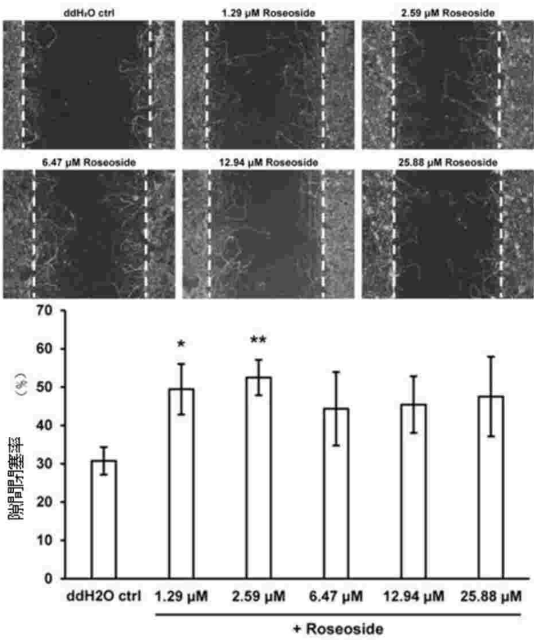
40

50

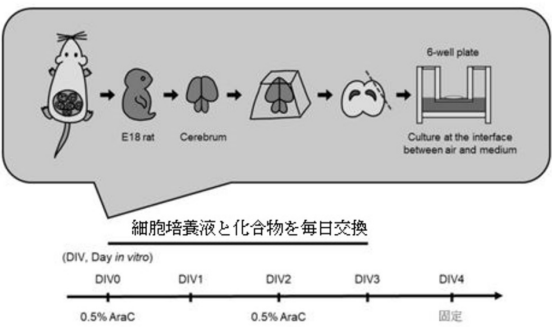
【図 8】



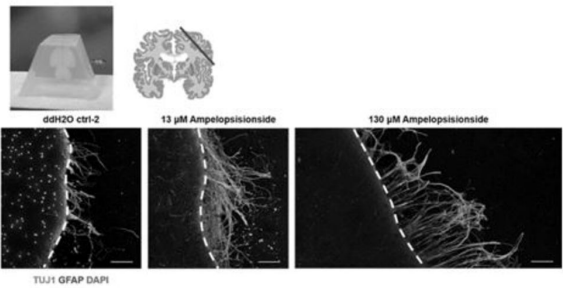
【図 9】



【図 10】



【図 11】



10

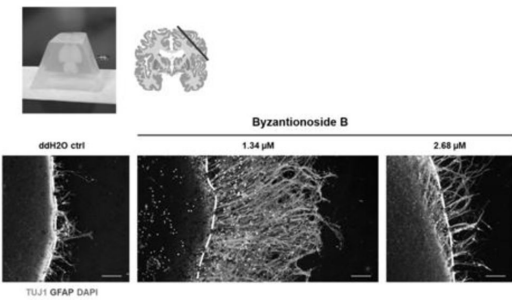
20

30

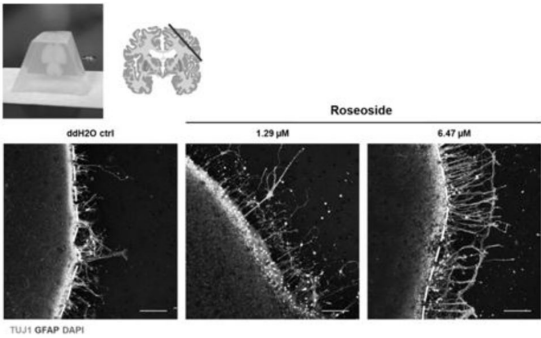
40

50

【図 1 2】

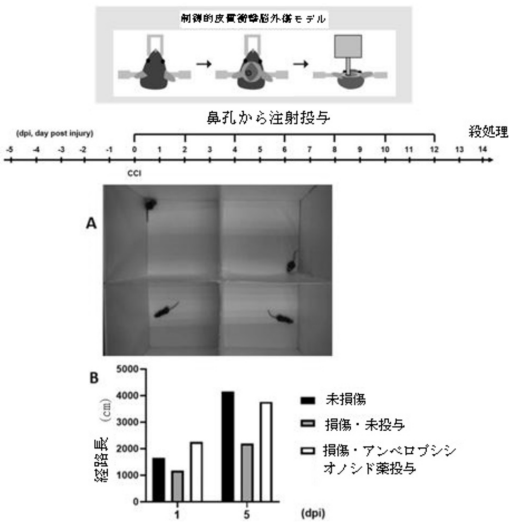


【図 1 3】

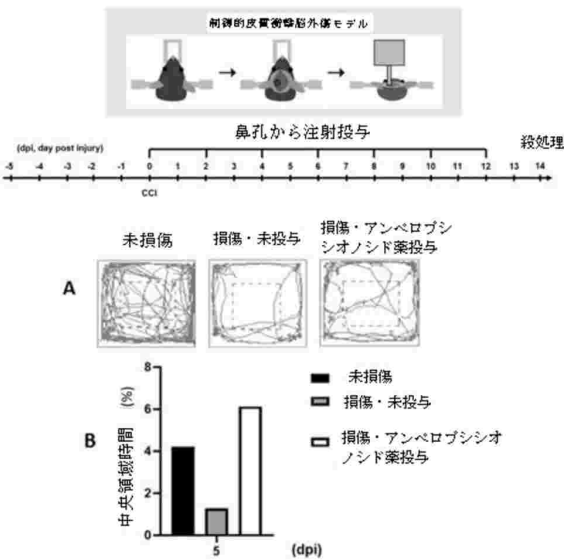


10

【図 1 4】

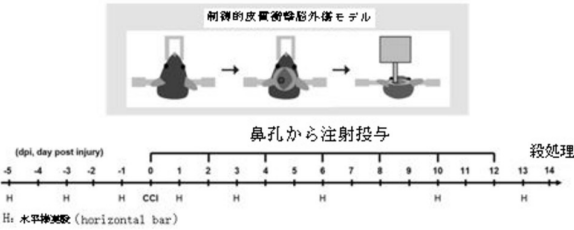


【図 1 5】

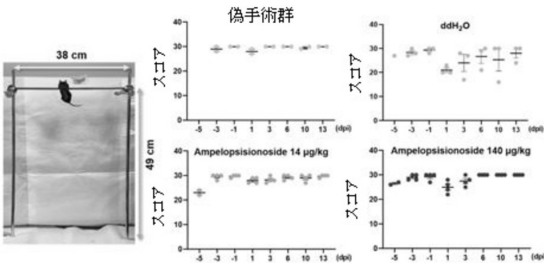


20

【図 1 6】



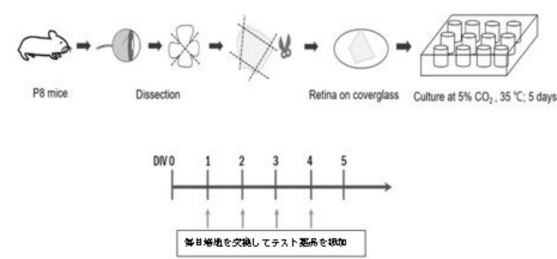
【図 1 7】



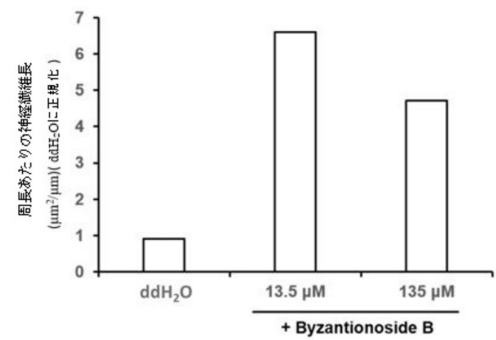
40

50

【 図 1 8 】

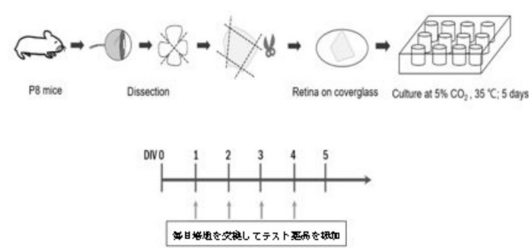


【 図 1 9 】

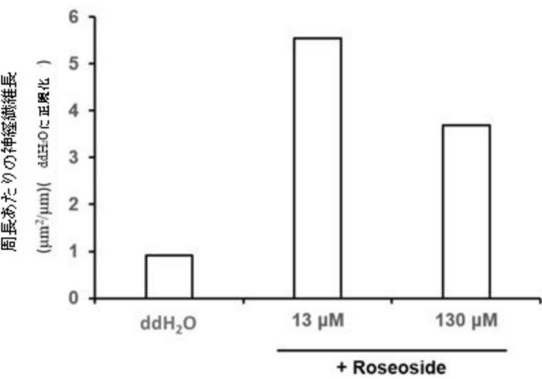


10

【 図 2 0 】



【 図 2 1 】



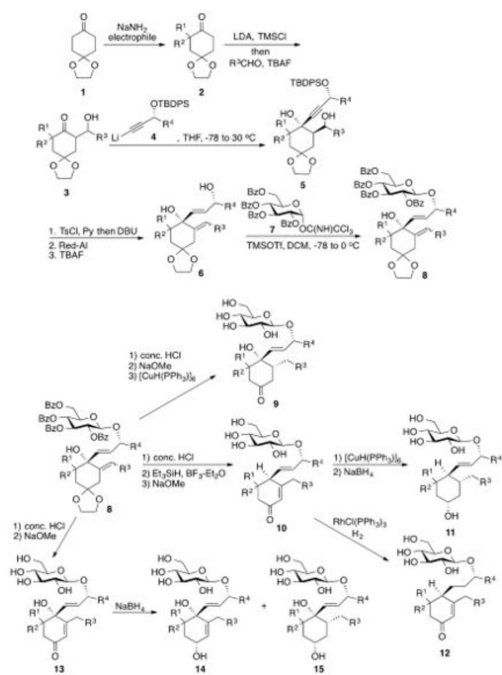
20

30

40

50

【図 22】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/127414

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H 15/00(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61K 31/35(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) C07H A61P A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI EPODOC CNABS CNTXT USTXT STN CNKI: 葡萄糖苷, 异丙基, 吡喃, 神经损伤, Glucoside, Isopropyl, Pyran, Nerve injury, STN structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"RN 943234-63-7" STN REG, 24 July 2007 (2007-07-24), p. 1	1, 2, 4
X	"RN 820986-53-6" STN REG, 27 January 2005 (2005-01-27), p. 2	1, 2, 4
X	"RN 223586-72-9" STN REG, 28 May 1999 (1999-05-28), p. 3	1, 2, 4
X	"RN 169512-17-8" STN REG, 01 November 1995 (1995-11-01), pp. 3-4	1, 2, 4
X	"RN 156199-49-4" STN REG, 08 July 1994 (1994-07-08), pp. 4-5	1, 2, 4
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2022		Date of mailing of the international search report 27 December 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/127414

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"RN 154149-05-0" <i>STN REG</i> , 06 April 1994 (1994-04-06), p. 5	1, 2, 4
X	"RN 1393353-90-6" <i>STN REG</i> , 31 August 2012 (2012-08-31), p. 6	1, 2, 4
X	"RN 1300745-23-6" <i>STN REG</i> , 31 August 2012 (2012-08-31), pp. 6-7	1, 2, 4
X	"RN 172705-15-6" <i>STN REG</i> , 26 January 1996 (1996-01-26), p. 7	1, 2, 4
X	"RN 99049-90-8" <i>STN REG</i> , 16 November 1985 (1985-11-16), p. 8	1, 2, 4
X	"RN 155596-09-1" <i>STN REG</i> , 08 January 1994 (1994-01-08), pp. 8-9	1, 3, 4
X	"RN 177799-46-1" <i>STN REG</i> , 27 January 1996 (1996-01-27), p. 9	1, 3, 4
X	"RN 177799-49-4" <i>STN REG</i> , 27 January 1996 (1996-01-27), pp. 9-10	1, 3, 4
X	"RN 197016-50-5" <i>STN REG</i> , 07 November 1997 (1997-11-07), p. 11	1, 3, 4
X	"RN 346616-70-4" <i>STN REG</i> , 18 July 2001 (2001-07-18), pp. 11-12	1, 3, 4
X	"RN 869541-00-4" <i>STN REG</i> , 08 December 2005 (2005-12-08), p. 12	1, 3, 4
X	"RN 933776-87-5" <i>STN REG</i> , 30 April 2007 (2007-04-30), pp. 12-13	1, 3, 4
X	"RN 1263786-31-7" <i>STN REG</i> , 23 February 2011 (2011-02-23), pp. 13-14	1, 3, 4
X	"RN 347852-11-3" <i>STN REG</i> , 24 July 2001 (2001-07-24), p. 14	1, 3, 4
X	"RN 347852-06-6" <i>STN REG</i> , 24 July 2001 (2001-07-24), p. 15	1, 3, 4
X	"RN 177261-75-5" <i>STN REG</i> , 12 June 1996 (1996-06-12), pp. 15-16	1, 3, 4

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/127414

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106167508 A (SHANGHAI INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 30 November 2016 (2016-11-30) claims 1-5	1, 2, 4
X	MORIKAWA Toshio et al. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII.1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)" <i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , Vol. 55, No. 3, 21 December 2006 (2006-12-21), p. 435	1, 2, 4
X	DE MARINO SIMONA et al. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production" <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , Vol. 52, No. 25, 13 November 2004 (2004-11-13), pp. 7526-7527	1, 2, 4
X	GODA Yukihiro et al. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation" <i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> , Vol. 22, No. 12, 31 December 1999 (1999-12-31), pp. 1319-1321	1, 3, 4
A	CN 106167508 A (SHANGHAI INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 30 November 2016 (2016-11-30) claims 1-5, and description, paragraphs 1-50	5-17
A	MORIKAWA Toshio et al. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII.1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)" <i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , Vol. 55, No. 3, 21 December 2006 (2006-12-21), pp. 435-441	5-17
A	DE MARINO SIMONA et al. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production" <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , Vol. 52, No. 25, 13 November 2004 (2004-11-13), pp. 7525-7531	5-17
A	GODA Yukihiro et al. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation" <i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> , Vol. 22, No. 12, 31 December 1999 (1999-12-31), pp. 1319-1326	5-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International application No. PCT/CN2022/127414	
Patent document cited in search report		Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	106167508	A	30 November 2016	None	

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/127414
A. 主题的分类 C07H 15/00(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61K 31/35(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07H A61P A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI EP0DOC CNABS CNTXT USTXT STN CNKI; 葡萄糖苷, 异丙基, 吡喃, 神经损伤, Glucoside, Isopropyl, Pyran, Nerve injury, STN结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	"RN 943234-63-7" STN REG, 2007年7月24日 (2007 - 07 - 24), 第1页	1、2、4
X	"RN 820986-53-6" STN REG, 2005年1月27日 (2005 - 01 - 27), 第2页	1、2、4
X	"RN 223586-72-9" STN REG, 1999年5月28日 (1999 - 05 - 28), 第3页	1、2、4
X	"RN 169512-17-8" STN REG, 1995年11月1日 (1995 - 11 - 01), 第3-4页	1、2、4
X	"RN 156199-49-4" STN REG, 1994年7月8日 (1994 - 07 - 08), 第4-5页	1、2、4
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。 * 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2022年11月28日		国际检索报告邮寄日期 2022年12月27日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 张英姝 电话号码 86-(10)-53962163

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告		国际申请号
		PCT/CN2022/127414
C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	"RN 154149-05-0" STN REG, 1994年4月6日 (1994 - 04 - 06), 第5页	1、2、4
X	"RN 1393353-90-6" STN REG, 2012年8月31日 (2012 - 08 - 31), 第6页	1、2、4
X	"RN 1300745-23-6" STN REG, 2012年8月31日 (2012 - 08 - 31), 第6-7页	1、2、4
X	"RN 172705-15-6" STN REG, 1996年1月26日 (1996 - 01 - 26), 第7页	1、2、4
X	"RN 99049-90-8" STN REG, 1985年11月16日 (1985 - 11 - 16), 第8页	1、2、4
X	"RN 155596-09-1" STN REG, 1994年1月8日 (1994 - 01 - 08), 第8-9页	1、3、4
X	"RN 177799-46-1" STN REG, 1996年1月27日 (1996 - 01 - 27), 第9页	1、3、4
X	"RN 177799-49-4" STN REG, 1996年1月27日 (1996 - 01 - 27), 第9-10页	1、3、4
X	"RN 197016-50-5" STN REG, 1997年11月7日 (1997 - 11 - 07), 第11页	1、3、4
X	"RN 346616-70-4" STN REG, 2001年7月18日 (2001 - 07 - 18), 第11-12页	1、3、4
X	"RN 869541-00-4" STN REG, 2005年12月8日 (2005 - 12 - 08), 第12页	1、3、4
X	"RN 933776-87-5" STN REG, 2007年4月30日 (2007 - 04 - 30), 第12-13页	1、3、4
X	"RN 1263786-31-7" STN REG, 2011年2月23日 (2011 - 02 - 23), 第13-14页	1、3、4
X	"RN 347852-11-3" STN REG, 2001年7月24日 (2001 - 07 - 24), 第14页	1、3、4
X	"RN 347852-06-6" STN REG, 2001年7月24日 (2001 - 07 - 24), 第15页	1、3、4
X	"RN 177261-75-5" STN REG, 1996年6月12日 (1996 - 06 - 12), 第15-16页	1、3、4

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

国际申请号

PCT/CN2022/127414

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 106167508 A (上海应用技术学院) 2016年11月30日 (2016 - 11 - 30) 权利要求1-5	1、2、4
X	MORIKAWA Toshio等. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII. 1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)" Chem. Pharm. Bull., 第55卷, 第3期, 2006年12月21日 (2006 - 12 - 21), 第435页	1、2、4
X	DE MARINO SIMONA等. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 第52卷, 第25期, 2004年11月13日 (2004 - 11 - 13), 第7526-7527页	1、2、4
X	GODA Yukihiro等. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation" Biol. Pharm. Bull., 第22卷, 第12期, 1999年12月31日 (1999 - 12 - 31), 第1319-1321页	1、3、4
A	CN 106167508 A (上海应用技术学院) 2016年11月30日 (2016 - 11 - 30) 权利要求1-5, 说明书第1-50段	5-17
A	MORIKAWA Toshio等. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII. 1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)" Chem. Pharm. Bull., 第55卷, 第3期, 2006年12月21日 (2006 - 12 - 21), 第435-441页	5-17
A	DE MARINO SIMONA等. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 第52卷, 第25期, 2004年11月13日 (2004 - 11 - 13), 第7525-7531页	5-17
A	GODA Yukihiro等. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation" Biol. Pharm. Bull., 第22卷, 第12期, 1999年12月31日 (1999 - 12 - 31), 第1319-1326页	5-17

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2022/127414	
检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)		同族专利	
公布日 (年/月/日)					
CN	106167508	A	2016年11月30日	无	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,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,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

(72)発明者 李育棠

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

(72)発明者 呂亭萱

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

(72)発明者 黄郁文

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

(72)発明者 李家維

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

(72)発明者 王貞

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

(72)発明者 陳方儀

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

(72)発明者 焦伝金

台湾 3 0 0 1 3 新竹市光復路二段 1 0 1 号

F ターム (参考) 4C057 AA17 BB02 DD01 JJ19

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA07 GA16 MA59 ZA02 ZA20 ZA33