

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7198221号
(P7198221)

(45)発行日 令和4年12月28日(2022.12.28)

(24)登録日 令和4年12月20日(2022.12.20)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 317/54 (2006.01)	F I	C 0 7 D 317/54
C 0 7 H 15/26 (2006.01)		C 0 7 H 15/26
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 407/04 (2006.01)		C 0 7 D 407/04
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/12

請求項の数 15 (全70頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-556888(P2019-556888)
 (86)(22)出願日 平成30年4月19日(2018.4.19)
 (65)公表番号 特表2020-519568(P2020-519568
 A)
 (43)公表日 令和2年7月2日(2020.7.2)
 (86)国際出願番号 PCT/IN2018/050237
 (87)国際公開番号 WO2018/193476
 (87)国際公開日 平成30年10月25日(2018.10.25)
 審査請求日 令和3年4月13日(2021.4.13)
 (31)優先権主張番号 201621035967
 (32)優先日 平成29年4月20日(2017.4.20)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 インド(IN)
 (31)優先権主張番号 201721045003
 (32)優先日 平成29年12月14日(2017.12.14)
 最終頁に続く

(73)特許権者 511190694
 ゴーダーヴァリ バイオリファイナリーズ
 リミテッド
 インド国 4 0 0 0 0 1 マハラシュトラ
 ムンバイ フォート マハトマ カンジー¹
 ロード ソマイヤ バワン 4 5 / 4 7
 110002952
 弁理士法人鷺田国際特許事務所
 ヤダフ ヴィッタール
 インド国 マハラシュトラ ムンバイ フ
 オート マハトマ ガンジー ロード ソマ
 イヤ バワン 4 5 - 4 7
 アタヴァレ マイティリ
 インド国 マハラシュトラ ムンバイ フ
 オート マハトマ ガンジー ロード ソマ
 最終頁に続く

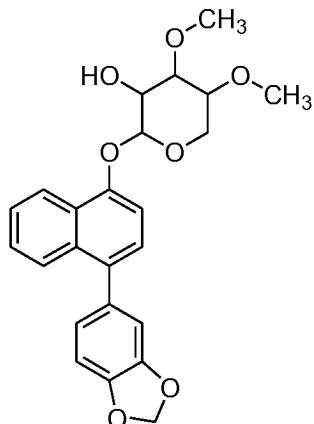
(54)【発明の名称】 抗癌化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式Vで表される化合物。

【化1】

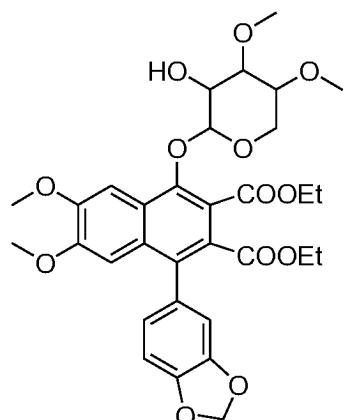


式V

【請求項 2】

下記式 V I で表される化合物。――

【化 2】



式V I

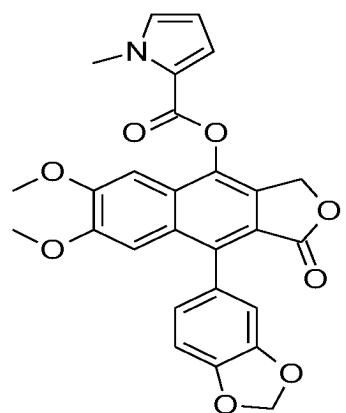
10

【請求項 3】

下記式 V I I で表される化合物。――

20

【化 3】



式V I I

30

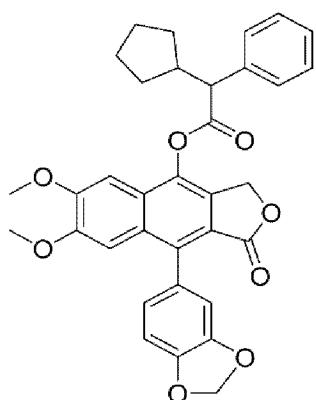
【請求項 4】

下記式 V I I I で表される化合物。――

40

50

【化 4】

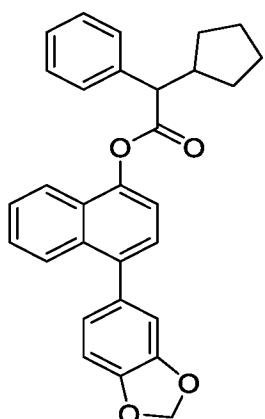
式VIII

【請求項 5】

下記式IXで表される化合物。__

【化 5】

20

式IX

【請求項 6】

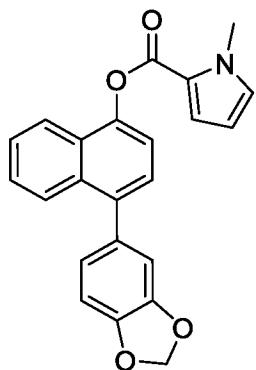
式Xで表される化合物。__

40

40

50

【化 6】



10

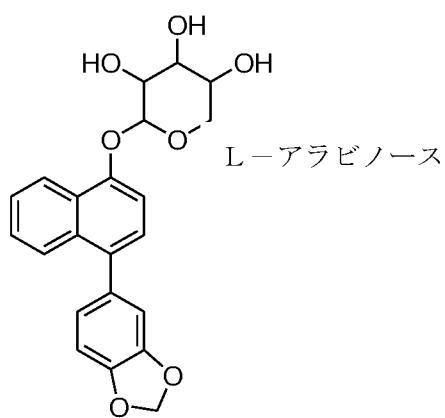
式X

【請求項 7】

下記式 X I で表される化合物。――

【化 7】

20



30

式X I

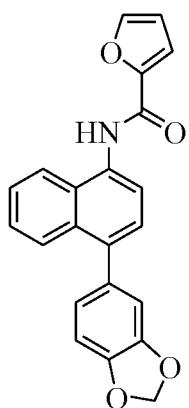
【請求項 8】

下記式 X I I で表される化合物。――

40

50

【化 8】



式X III

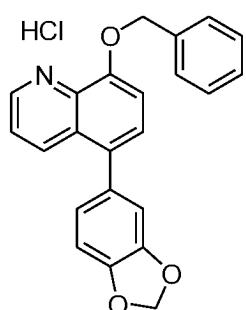
10

【請求項 9】

下記式X IIIで表される化合物。

【化 9】

20



式X III

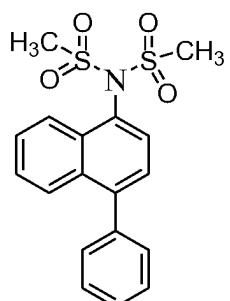
30

【請求項 10】

下記式X IVで表される化合物。

【化 10】

40



式X IV

【請求項 11】

癌の治療用である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

50

前記癌は、乳癌、口腔癌、前立腺癌、脳癌、血液癌、骨髄癌、肝臓癌、脾臓癌、皮膚癌、腎臓癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、胸腺癌、網膜癌、ブドウ膜癌、結膜癌、脾臓癌、頭部癌、頸部癌、気管癌、胆嚢癌、直腸癌、唾液腺癌、副腎癌、咽頭癌、食道癌、リンパ節癌、汗腺癌、皮脂腺癌、筋肉癌、心臓癌及び胃癌である、請求項1_1に記載の化合物。

【請求項 1_3】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物と、担体、アジュバント、媒体又はそれらの混合物を含む薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1_4】

乳癌、口腔癌、前立腺癌、脳癌、血液癌、骨髄癌、肝臓癌、脾臓癌、皮膚癌、腎臓癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、胸腺癌、網膜癌、ブドウ膜癌、結膜癌、脾臓癌、頭部癌、頸部癌、気管癌、胆嚢癌、直腸癌、唾液腺癌、副腎癌、咽頭癌、食道癌、リンパ節癌、汗腺癌、皮脂腺癌、筋肉癌、心臓癌及び胃癌等の癌の治療用である請求項1_3に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1_5】

前記癌は乳癌、前立腺癌である、請求項1_4に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、制御されない細胞増殖、特に癌幹細胞を阻害するための化合物に関する。また、本発明は癌の治療用である化合物にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

癌は異常な細胞が体内のあらゆる場所で増殖し、拡散する病態である。換言すれば、癌は制御されない異常な細胞の増殖である。癌は世界中で死因の第1位である。癌はインドでは2番目に恐ろしい疾患であり、毎年300万人を超える患者が死亡している。インドにおける大きい脅威であり、インドにおける10種の主な死因のうちの1種であると報告されている。

【0003】

分子標的療法を癌の治療に高価格で利用することはできるが、世界の人口の大半は標準的な化学療法に依存している。標準的な抗癌レジメンは、分裂中の癌細胞の殆どを標的とするが、静止状態又はゆっくりと分裂する癌幹細胞（CSC）を標的とはしない。CSCは以前に特定されており、世界中の科学者は CSC 標的剤を探しているが、残念ながら今日まで CSC を特異的に標的とするものが市場には見当たらない。

30

【0004】

CSC 標的剤を単独で、又は標準療法と組み合わせて用いることで、癌患者に有効な治療選択肢を提供する。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、癌の治療、特に癌幹細胞の治療のための化合物であって、悪性細胞、特に乳癌細胞株及び／又は前立腺癌細胞株等の癌細胞株に対して、優先的に毒性を示すものを提供する。

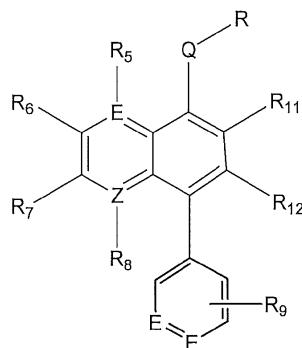
40

【0006】

本発明の一様相では、式IIIで表される化合物を提供する。

50

【化1】



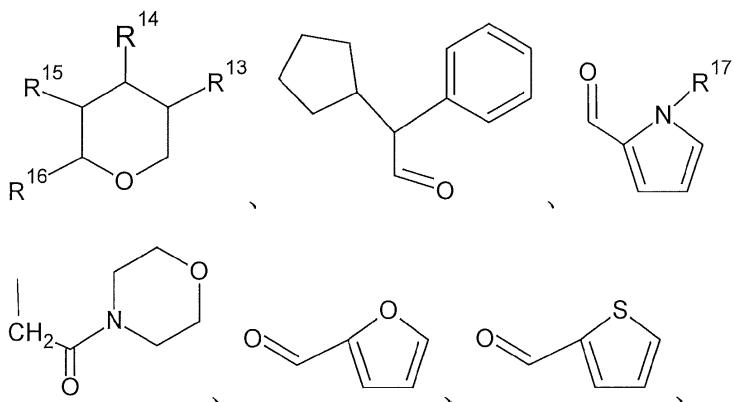
10

(式中、EとZはC、O、N、S、Nの塩(例えばN.HCl)から選択され、QはO、S、-CH₂O-、-NY'であり、Y'は-H、アルキル、SOOC₃Hから選択され、E及び/又はZが-Cの場合、R⁵は-H、または-Clであり、R⁶とR⁷は、各々独立して、-H、アルコキシ、アルキル、置換又は非置換芳香族基、-NH₂、-NO₂、-NHCOCH₃、-CN、-O-、ハロゲン、-OCF₃から選択されるか、又はR⁶とR⁷が一緒になって複素環を形成し、E及び/又はZが-Cの場合、R⁸は-H、または-Clであり、R₉は-CH₂-O-CH₂、-COOH、または-Xであり、XはF、Cl、Br、-CH₃等のアルキル、-OH、-OMe等のアルコキシ、NHCOCH₃、H、NH₂とすることができる、R¹¹とR¹²は、各々独立して、-Hから選択されるか、又はR¹¹とR¹²はラクトン等の置換又は非置換の5員環又は6員環、-C(O)OC₂H₅等の-C(O)O-アルキルとできることができる、

20

Rは、下記から選択され：

【化2】



30

-H、-C(O)CH₂Cl、-SOO-CH₃、-SOOPh、-CH₂C(O)N(C₂H₅)₂、-C(O)NHPH、-C(O)NPhOH、-C(S)NHPH、-CH₂Ph、-COAr、-SOOAr、-CONHAr、-CH₂Ar、-CSNHA_rから選択され、R¹³は-OH、-NH₂、-NHCOCH₃、X=F、Cl、Br、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R¹⁴はアルコキシ、-OMe、-OH、NH₂、-NHCOCH₃、X=F、Cl、Br、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R¹⁵はアルコキシ、-OMe、-OH、-H、Br、NH₂、X=F、Cl、Br、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R¹⁶は-H、-CH₂OH、-OH、アルキル、アルコキシから選択され、R¹⁷はアルキルから選択される。)

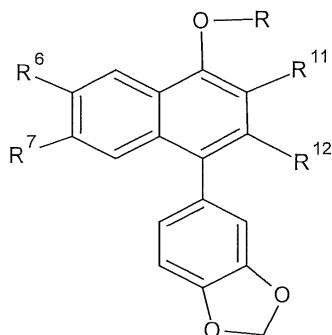
40

【0007】

本発明の他の様相では、式IVで表される化合物を提供する。

50

【化3】

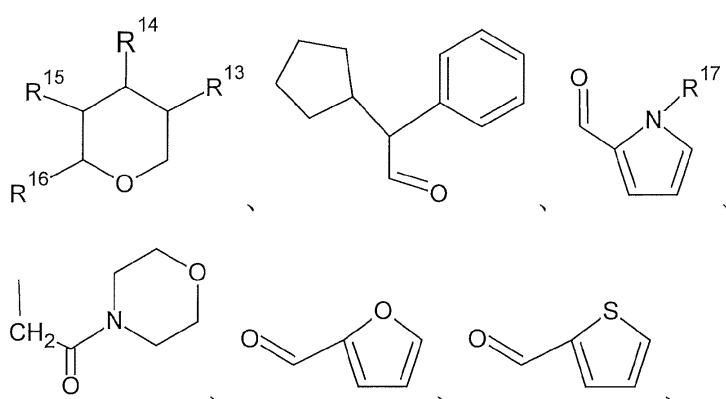


10

(式中、R⁶とR⁷は、各々独立して、-H、アルコキシ、アルキル、置換又は非置換芳香族基、-NH₂、-NO₂、-NHCOCH₃、-CN、-O-、ハロゲン、-OCF₃から選択されるか、又はR⁶とR⁷が一緒に複素環を形成し、

Rは、下記から選択され：

【化4】



20

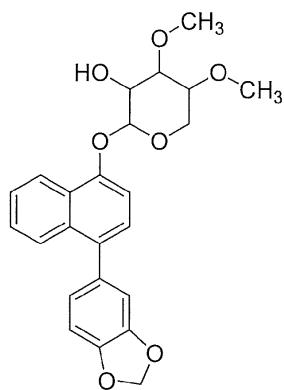
-H、-C(O)CH₂Cl、SOO-CH₃、-SOOPh、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHPH、-C(O)NHPHOH、-C(S)NHPH、-CH₂Ph、-COAr、-SOOA_r、-CONHAr、-CH₂Ar、-CSNHA_rから選択され、R¹¹とR¹²は、各々独立して、-Hから選択されるか、又はR¹¹とR¹²はラクトン等の置換又は非置換の5員環又は6員環、-C(O)OC₂H₅等の-C(O)O-アルキルとすることができます。)の化合物を提供する。

30

【0008】

本発明の好ましい様相では、式Vで表される化合物を提供する。

【化5】



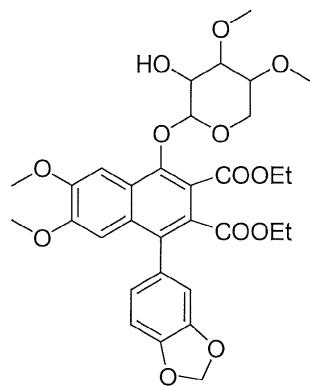
40

【0009】

他の好ましい様相では、式VIで表される化合物を提供する。

50

【化6】

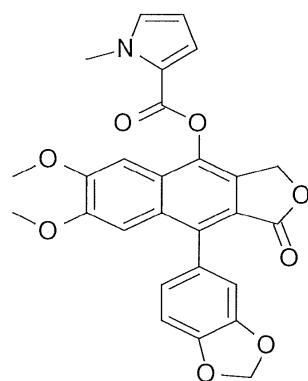


10

【0010】

他の様相では、式VIIで表される化合物を提供する。

【化7】

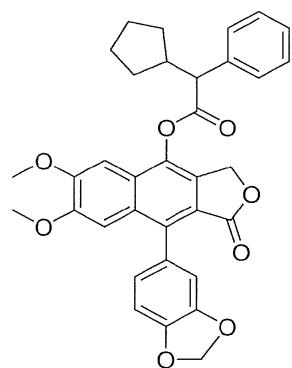


20

【0011】

他の様相では、式VIIIで表される化合物を提供する。

【化8】



30

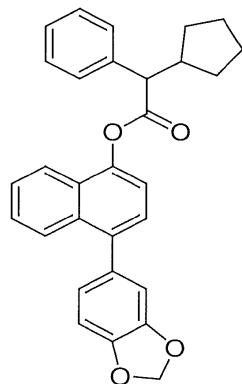
【0012】

更なる様相では、式IXで表される化合物を提供する。

40

50

【化 9】

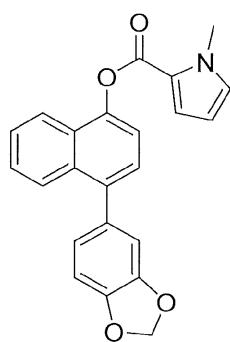


10

【0013】

更なる様相では、式Xで表される化合物を提供する。

【化10】

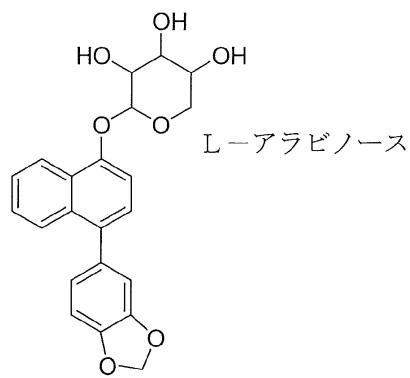


20

【0014】

更なる様相では、式X Iで表される化合物を提供する。

【化11】



30

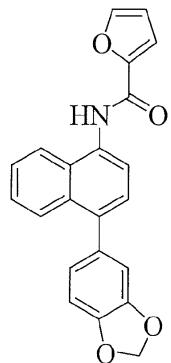
【0015】

更なる様相では、式X I Iで表される化合物を提供する。

40

50

【化12】

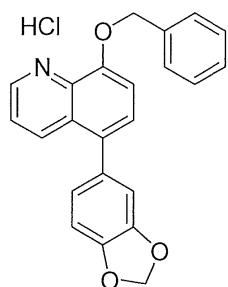


10

【0016】

更なる様相では、式XI-IIIで表される化合物を提供する。

【化13】

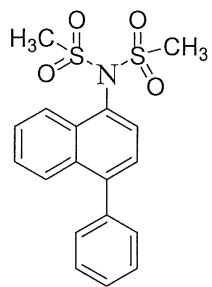


20

【0017】

更なる様相では、式XI-IVで表される化合物を提供する。

【化14】



30

【0018】

本発明は、癌の治療用である化合物V～XI-Vを提供する。

【0019】

本発明の更なる様相では、癌の治療用である式V～XI-Vで表される化合物を提供する。癌は、乳癌、口腔癌、前立腺癌、脳癌、血液癌、骨髄癌、肝臓癌、脾臓癌、皮膚癌、腎臓癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、胸腺癌、網膜癌、ブドウ膜癌、結膜癌、脾臓癌、頭部癌、頸部癌、気管癌、胆嚢癌、直腸癌、唾液腺癌、副腎癌、咽頭癌、食道癌、リンパ節癌、汗腺癌、皮脂腺癌、筋肉癌、心臓癌又は胃癌とすることができます。

40

【0020】

本発明の好ましい様相では、式V又はVIで表される化合物を乳癌及び/又は前立腺癌の治療に使用することができます。

【0021】

本発明の更に他の様相では、式V～式XI-Vで表される化合物と、担体、アジュバント

50

、媒体又はそれらの混合物等の薬学的に許容し得る賦形剤とを有する医薬組成物を提供する。本発明の組成物は癌の治療に使用することができる。癌としては、乳癌、口腔癌、前立腺癌、脳癌、血液癌、骨髄癌、肝臓癌、脾臓癌、皮膚癌、腎臓癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、胸腺癌、網膜癌、ブドウ膜癌、結膜癌、脾臓癌、頭部癌、頸部癌、気管癌、胆嚢癌、直腸癌、唾液腺癌、副腎癌、咽頭癌、食道癌、リンパ節癌、汗腺癌、皮脂腺癌、筋肉癌、心臓癌又は胃癌が挙げられる。好ましい様相では、組成物を乳癌及び／又は前立腺癌の治療に使用することができる。

【0022】

本発明の更なる様相では、本発明の化合物の少なくとも1種の有効量を投与して癌を治療する方法を提供する。好ましい様相では、式V又はVIで表される化合物の有効量を投与することを含む癌の治療方法を提供する。式V又はVIで表される化合物の有効量を投与することを含む治療方法は、乳癌及び／又は前立腺癌を治療するためのものとすることができます。

10

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】MTTアッセイにおける、標準化学療法薬シスプラチンと比較した、式Vで表される化合物の癌細胞株MDAMB231及びPC3に対する効果を示す。

【図2】軟寒天アッセイにおける、標準化学療法薬シスプラチンと比較した、式Vで表される化合物の癌細胞株MDAMB231及びPC3に対する効果を示す。

【図3】標準化学療法薬と比較した、式Vで表される化合物の存在下でのMDAMB231のスフェアの生存率を示す。

20

【図4】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式Vで表される化合物の存在下でPC3のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図5】MTTアッセイにおける、標準化学療法薬シスプラチンと比較した、式VIで表される化合物のMDAMB231及びPC3癌細胞株に対する効果を示す。

【図6】軟寒天アッセイにおける、標準化学療法薬シスプラチンと比較した、式VIで表される化合物のMDAMB231及びPC3癌細胞株に対する効果を示す。

【図7】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIで表される化合物の存在下でMDAMB231のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図8】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIで表される化合物の存在下でPC3のスフェアの生存率が低下していることを示す。

30

【図9】MTTアッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIの化合物はMCF7、MDAMB231、PC3及びDU145細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図10】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIで表される化合物はMDAMB231、PC3細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図11】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIで表される化合物の存在下でMDAMB231のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図12】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIで表される化合物の存在下でPC3のスフェアの生存率が低下していることを示す。

40

【図13】は、MTTアッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIで表される化合物はMCF7、MDAMB231、PC3及びDU145細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図14】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIの化合物はMDAMB231、PC3細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図15】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIで表される化合物の存在下でMDAMB231のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図16】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIで表される化合物の存在下でPC3のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図17】MTTアッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式IXで

50

表される化合物はMCF7、MDAMB231、PC3及びDU145細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図18】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式IXで表される化合物はMDAMB231、PC3細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図19】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式IXで表される化合物の存在下でMDAMB231のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図20】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式IXで表される化合物の存在下でPC3のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図21】MTTアッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式Xで表される化合物はMCF7、MDMB231、PC3及びDU145細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。 10

【図22】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式Xで表される化合物はMDMB231、PC3細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図23】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式Xで表される化合物の存在下でMDAMB231のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図24】MTTアッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIで表される化合物はMCF7、MDMB231、PC3及びDU145細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図25】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIで表される化合物はMDMB231、PC3細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。 20

【図26】MTTアッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIで表される化合物はMCF7、MDMB231、PC3及びDU145細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図27】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIで表される化合物はMDMB231、PC3細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図28】式XIIで表される化合物の存在下でのMDAMB231のスフェアの生存率が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、同等であることを示す。

【図29】式XIIで表される化合物の存在下でのPC3のスフェアの生存率が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、高いことを示す。

【図30】MTTアッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIで表される化合物はMDMB231、PC3、DU145細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。 30

【図31】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIで表される化合物はMDMB231、PC3細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図32】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIIで表される化合物の存在下でMDAMB231のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図33】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIIで表される化合物の存在下でPC3のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図34】軟寒天アッセイにおいて、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIVで表される化合物はMDMB231細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。 40

【図35】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIVで表される化合物の存在下でMDAMB231のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図36】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIVで表される化合物の存在下でPC3のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【発明を実施するための形態】

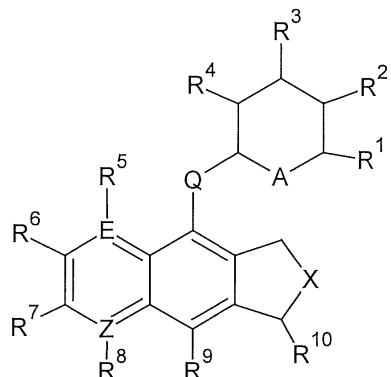
【0024】

本発明は、様々な病態を治療するため、特に、制御されない細胞増殖を阻害するための化合物に関する。特に、この化合物は、癌幹細胞や癌の治療に対して有効である。

【0025】

本発明は、下記式Iで表される化合物に関する。

【化 1 5】

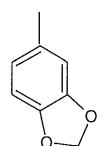


10

(式中、R¹は-H、-CH₂OHから選択され、R²は-H、-OH、アルコキシ、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R³はアルコキシ、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R⁴は-OH、F、-NH₂、-NHCOCH₃、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R⁵はH、C₁であり、R⁶とR⁷は、各々独立して、H、アルキル、置換又は非置換芳香族基、アルコキシ、NH₂、NO₂、-NHCOCH₃、-CN、-O-、ハロゲン、-OCF₃から選択されるか、又はR⁶とR⁷が一緒になって複素環を形成し、R⁸はH、C₁であり、R⁹は置換又は非置換の5員環又は6員環、-CH₂-O-CH₂-COOHから選択され、R¹⁰は=O又はHであり、AはO、-NH、-N-アルキルであり、QはO、S、-CH₂O-であり、XはCH₂、O、N、Sから選択され、EはCH、O、N、Sから選択され、ZはCH、O、N、Sから選択される。)一実施形態では、R⁹基は、下記式で表される。

20

【化 1 6】

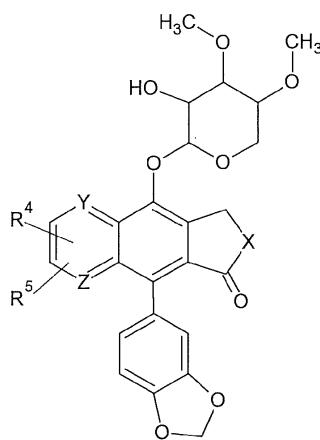


【0026】

30

本発明の他の実施形態では、式IIの化合物を提供する。

【化 1 7】



40

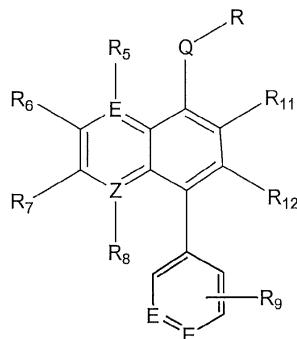
式II

【0027】

一実施形態では、本発明は、様々な病態を治療するため、特に、制御されない細胞増殖を阻害するための、式IIで表される化合物又はその塩を提供する。特に、この化合物は癌幹細胞に対して有効である。

50

【化18】



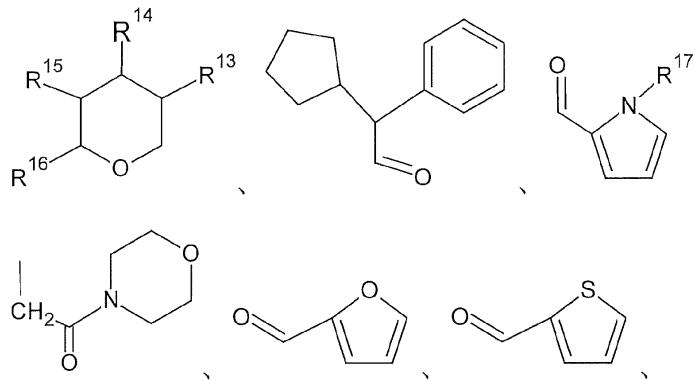
10

式 III

(式中、EとZはC、O、N、S、Nの塩(例えばN.HCl)から選択され、QはO、S、-CH₂O-、または-NY'であり、Y'は-H、アルキル、SOOC₂Hから選択され、E及び/又はZが-Cの場合、R⁵は-H、または-Clであり、R⁶とR⁷は、各々独立して、-H、アルコキシ、アルキル、置換又は非置換芳香族基、-NH₂、-NO₂、-NHCOC₂H₃、-CN、-O-、ハロゲン、-OCF₃から選択されるか、又はR⁶とR⁷が一緒になって複素環を形成し、E及び/又はZが-Cの場合、R⁸は-H、または-Clであり、R⁹は-CH₂-O-CH₂、-COOH、または-Xであり、XはF、Cl、Br、-CH₃等のアルキル、-OH、-OME等のアルコキシ、NHCOC₂H₃、H、NH₂とすることができ、R¹¹とR¹²は、各々独立して、-Hから選択されるか、又はR¹¹とR¹²はラクトン等の置換又は非置換の5員環又は6員環、-C(O)OC₂H₅等の-C(O)O-アルキルとすることができます、Rは、下記から選択され：

20

【化19】



30

-H、-C(O)CH₂Cl、-SOO-CH₃、-SOOPh、-CH₂C(O)N(C₂H₅)₂、-C(O)NHPH、-C(O)NPhOH、-C(S)NHPH、-CH₂Ph、-COAr、-SOOAr、-CONHAr、-CH₂Ar、-CSNHA_rから選択され、R¹³は-OH、-NH₂、-NHCOC₂H₃、X=F、Cl、Br、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R¹⁴はアルコキシ、-OME、-OH、NH₂、-NHCOC₂H₃、X=F、Cl、Br、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R¹⁵はアルコキシ、-OME、-OH、-H、Br、NH₂、X=F、Cl、Br、アルキル、アセチル、C₃-C₈アシル基から選択され、R¹⁶は-H、-CH₂OH、-OH、アルキル、アルコキシから選択され、R¹⁷はアルキルから選択される。)

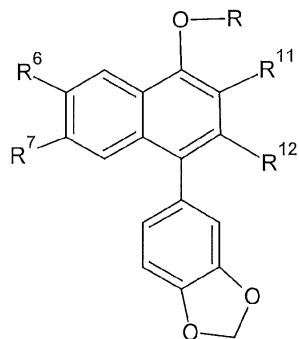
40

【0028】

本発明の一実施形態では、細胞増殖を防止するための式IVで表される化合物又はその塩を提供する。

50

【化 2 0】



10

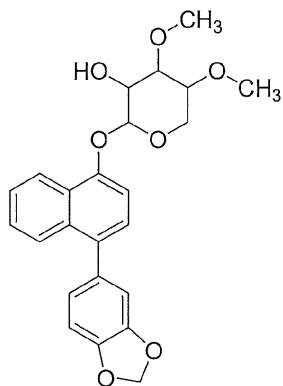
式 I V

(式中、R、R⁶、R⁷、R¹¹及びR¹²は上述の意味を有する。)

【0 0 2 9】

本発明の好ましい実施形態では、細胞増殖を防止するための式Vで表される化合物又はその塩を提供する。

【化 2 1】



20

式 V

30

【0 0 3 0】

本発明の式Vで表される化合物は、乳癌細胞株と前立腺癌細胞株に対して活性がある。更に、式Vで表される化合物は、標準化学療法薬シスプラチンに比べて強力である。式Vで表される化合物は正常なリンパ球に対しては活性を示さない。

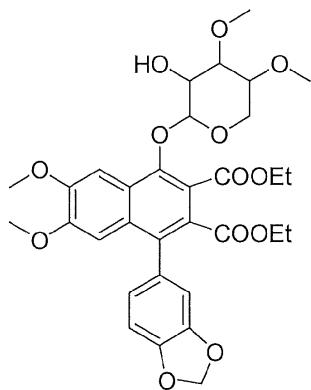
【0 0 3 1】

本発明の他の好ましい実施形態では、細胞増殖を防止するための式VIで表される化合物又はその塩を提供する。

40

50

【化 2 2】



式V I

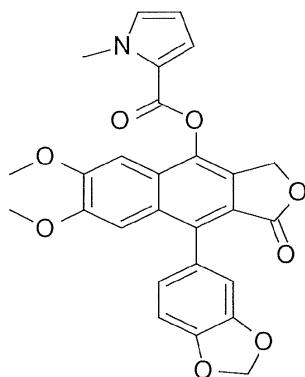
【0 0 3 2】

式V Iで表される化合物は、乳癌細胞株と前立腺癌細胞株において活性を示す。更に、式V Iで表される化合物は標準化学療法薬シスプラチンに比べて強力である。式V Iで表される化合物は、正常なリンパ球に対しては活性を示さない。

【0 0 3 3】

一実施形態では、本発明は、特に乳癌細胞株と前立腺癌細胞株において抗癌活性と抗癌幹細胞活性を示す化合物を提供する。一実施形態では、式V I Iで表される化合物を提供する。

【化 2 3】



式V I I

式V I Iで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株で活性を示す。式V I Iで表される化合物は正常なリンパ球に対して活性を示さない。

【0 0 3 4】

他の実施形態では、本発明は細胞増殖を防止する式V I I Iで表される化合物を提供する。

10

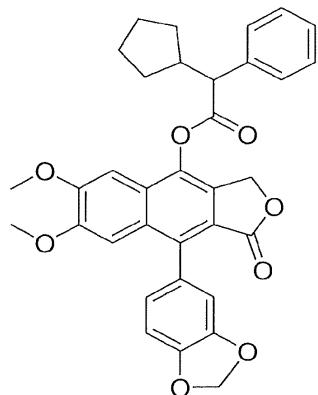
20

30

40

50

【化 2 4】



10

式VII

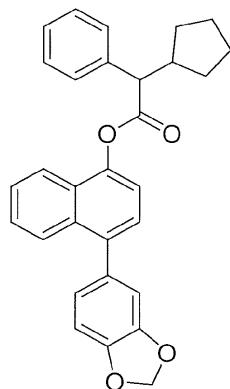
【0035】

式VIIで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株では活性を示すが、正常なリンパ球に対しては活性を示さない。

【0036】

本発明の更なる実施形態では、細胞増殖を防止する式IXで表される化合物を提供する。

【化 2 5】



20

30

式IX

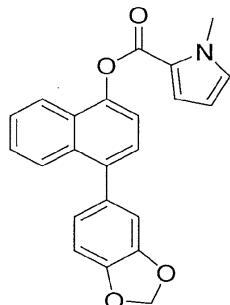
【0037】

本発明の化合物IXは乳癌細胞株と前立腺癌細胞株で活性を示す。

【0038】

本発明の更に他の実施形態では、細胞増殖を防止する式Xで表される化合物を提供する。

【化 2 6】



40

式X

50

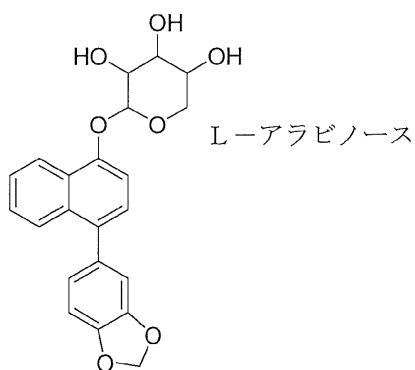
【0039】

式Xで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株では活性を示すが、正常なリンパ球では活性を示さない。

【0040】

更に他の実施形態では、本発明は細胞増殖を防止する式X Iで表される化合物を提供する。

【化27】



式X I

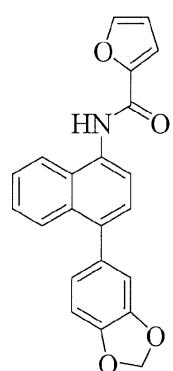
10

式X Iで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株で活性を示す。

【0041】

更に他の実施形態では、本発明は細胞増殖を防止する式X I Iで表される化合物を提供する。

【化28】



式X I I

30

【0042】

式X I Iで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株で活性を示す。

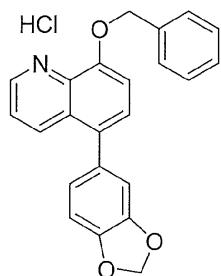
40

【0043】

更なる実施形態では、本発明は細胞増殖を防止する式X I I Iで表される化合物を提供する。

50

【化29】



式X III

10

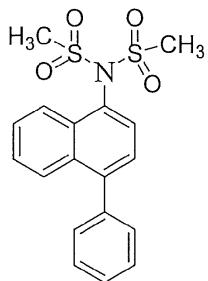
【0044】

式X IIIで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株で活性を示す。

【0045】

更なる様相では、式X IVで表される化合物を提供する。

【化30】



20

式X IV

式X IVで表される化合物は乳癌細胞株で活性を示す。

【0046】

本発明の一実施形態では、癌の治療用である本発明の式V～X IVで表される化合物を提供する。好ましくは、式V及びVIで表される化合物を癌の治療に使用するために提供する。癌は、乳癌、口腔癌、前立腺癌、脳癌、血液癌、骨髄癌、肝臓癌、肺臓癌、皮膚癌、腎臓癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、胸腺癌、網膜癌、ブドウ膜癌、結膜癌、脾臓癌、頭部癌、頸部癌、気管癌、胆嚢癌、直腸癌、唾液腺癌、副腎癌、咽頭癌、食道癌、リンパ節癌、汗腺癌、皮脂腺癌、筋肉癌、心臓癌又は胃癌とすることができます。

30

【0047】

好ましい実施形態では、乳癌及び/又は前立腺癌の治療用である式V及びVIで表される化合物を提供する。

【0048】

更なる実施形態では、本発明の化合物と、担体、アジュバント、媒体又はそれらの混合物等の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。好ましくは、式V及びVIで表される化合物と、担体、アジュバント、媒体又はそれらの混合物等の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。薬学的な賦形剤としては、1種以上の結合剤、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤、潤滑剤、安定剤、界面活性剤又はpH調整剤を更に挙げることができる。

40

【0049】

ある実施形態では、組成物中の化合物の量は、それを必要とする対象の癌を治療するのに有效な量とすることができます。ある実施形態では、組成物は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、エステル、又はエステルの塩を生物学的有効用量と最大耐量との範囲内で含むことができる。

50

【 0 0 5 0 】

ある実施形態では、本発明の組成物をそれを必要とする対象への投与のために処方することができる。本発明の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、吸入噴霧投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、頸側投与、腔内投与、又は埋め込みリザーバーを介した投与に適した剤形に処方することができる。本発明の組成物は、液体剤形、固体剤形及び半固体剤形等の剤形に処方することができる。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射又は輸注の技法を包含する。好ましくは、組成物を経口投与、静脈内投与又は腹腔内投与する。

【 0 0 5 1 】

10

また、本発明は、乳癌、口腔癌、前立腺癌、脳癌、血液癌、骨髄癌、肝臓癌、脾臓癌、皮膚癌、腎臓癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、胸腺癌、網膜癌、ブドウ膜癌、結膜癌、脾臓癌、頭部癌、頸部癌、気管癌、胆嚢癌、直腸癌、唾液腺癌、副腎癌、咽頭癌、食道癌、リンパ節癌、汗腺癌、皮脂腺癌、筋肉癌、心臓癌又は胃癌等の癌の治療用である式V～XIVで表される本発明の化合物、好ましくは式V又はVIで表される化合物を含む組成物も包含する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は乳癌及び／又は前立腺癌の治療用である。

【 0 0 5 2 】

本発明のある実施形態では、本発明の化合物を他の活性剤又は薬学的に許容し得る賦形剤等と共に含む製剤を開示する。

20

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、医薬組成物は上述の化合物と他の活性剤を含み、このような活性剤としては、イマチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、スニチニブ、カルフィルゾミブ、サリノスボラミドA、レチノイン酸、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシリ、イホスファミド、アザチオプリン、メルカブトプリン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、チオグアニン、ビンクリスチシン、ビンブラスチシン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシド、タフルポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、アクチノマイシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、プリカマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、メルファラン、ブスルファン、カペシタビン、ペメトレキセド、エポチロン、13-시스-レチノイン酸、2-CdA、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、5-FU、6-メルカブトプリン、6-MP、6-TG、6-チオグアニン、アブラキサン、アキュテイン、アクチノマイシン-D、アドリアマイシン、アドルシル、アフィニトール、アグリリン、アラ-コート、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリムタ、アリトレチノイン、アルカバン-AQ、アルケラン、オールトランスレチノイン酸、アルファインターフェロン、アルトレタミン、アメトブテリン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アナンドロン、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、Arax-C、アラネスプ、アレディア、アリミデックス、アロマシン、アラノン、三酸化ヒ素、アルゼラ、アスパラギナーゼ、ATRA、アバスチン、アザシチジン、BCG、BCNU、ベンダムスチシン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ベキサール、ビカルタミド、BICNUアロマシン、ブレノキサン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブスルフェクス、C225、カルシウムロイコボリン、カンパス、カンプトサール、カンプトテシン-11、カペシタビン、カラック、カルボプラチン、カルムスチン、カルムスチンウェバー、カソデックス、CC-5013、CC1-779、CCNU、CDDP、CeeNU、セルビジン、セツキシマブ、クロラムブシリ、シトロボラム因子、クラドリビン、コルチゾン、コスメゲン、CPT-11、シタドレン、シトサール-U、シトキサン、ダカルバジン、ダコゲン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、ダウノルビシンリポソーム、ダウノキサム、デカドロン、デシタビン、デルタ-コルテフ

30

40

50

、デルタゾン、デニロイキン、ジフチトックス、デポサイト、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、デキサゾン、デクスラゾキサン、D H A D、D I C、ディオデクス、ドセタキセル、ドキシル、ドキソルビシン、ドキソルビシンリポソーム、ドロキシア、D T I C、D T I C - ドーム、デュラロン、エフデクス、エリガード、エレンス、エロキサチン、エルスパー、エムシット、エピルビシン、エポエチンアルファ、エルビタックス、エルロチニブ、エルヴィニアL - アスパラギナーゼ、エストラムスチン、エチオール、エトポフォス、エトポシド、エトポシドリン酸塩、ユーレキシン、エベロリムス、エピスタ、エキセメスタン、ファレストン、ファスロデックス、フェマーラ、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラ、フルダラビン、フルオロプレックス、フルオロウラシル、フルオロウラシル(クリーム)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォリン酸、F U D R、フルベストラント、G - C S F、グフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、ジェムザールグリベック、グリアデルウェハー、G M - C S F、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ハロテスチン、ハーセプチン、ヘキサドロール、ヘキサレン、ヘキサメチルメラミン、H M M、ハイカムチン、ハイドレア、酢酸ヒドロコルト、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ハイドロコートン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、チウキセタン、イダマイシン、イダルビシンI f e x、I F N - アルファ、イホスファミド、I L - 1 1、I L - 2、メシリ酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ - 2 b (P E Gコンジュゲート)、インターロイキン - 2、インターロイキン - 1 1、イントロンA(インターフェロンアルファ - 2 b)、イレッサ、イリノテカン、イソトレチノイン、イキサベピロン、イクセンプラ、キドロラーゼ、ラナコルト、ラバチニブ、L - アスパラギナーゼ、L C R、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイケラン、ロイキン、ロイプロリド、ロイロクリスチン、ロイスタチン、リポソームA r a - C、液体P r e d、ロムスチン、L - P A M、L - サルコリシン、リュープロン、リュープロンデポ、マツラン、マキシデックス、メクロレタミン、メクロレタミン塩酸塩、メドラロン、メドロール、メガース、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メスネクス、メトレキサート、メトレキサートナトリウム、メチルプレドニゾロン、メチコルテン、マイトイシン、マイトイシン - C、ミトキサントロン、M - プレドニゾール、M T C、M T X、ムスターーゲン、ムスタイン、ムタマイシン、ミレラン、ミロセル、ミロターグ、ナベルビン、ネララビン、ネオサール、ニューラスタ、ニューメガ、ニューポゲン、ネクサバール、ニランドロン、ニロチニブ、ニルタミド、ニペント、窒素マスターード、ノバルデックス、ノバントロン、エヌブレート、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オファツムマブ、オンコスパー、オンコビン、オンタック、オンキサール、オプレルベキン、オラブレド、オラソン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合、パミドロネート、パニツムマブ、パンレチン、パラプラチン、パゾパニブ、ペディアブレド、P E Gインターフェロン、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグイントロン、P E G - L - アスパラギナーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、フェニルアラニンマスターード、プラチノール、プラチノール - A Q、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレロン、プロカルバジン、プロクリット、プロロイキン、カルムスチンインプラント含有プロリフェプロスパン2 0、ブリネットール、ラロキシフェン、レブリミド、リウマトレクス、リツキサン、リツキシマブ、ロフェロン - A(インターフェロンアルファ - 2 a)、ロミプロスチム、ルベックス、ルビドマイシン塩酸塩、サンドスタチン、サンドスタチンL A R、サルグラモスチム、ソルコーテフ、ソルメドロール、ソラフェニブ、スプリセル、S T I - 5 7 1、ストレプトゾシン、S U 1 1 2 4 8、スニチニブ、ステント、タモキシフェン、タルセバ、タルグレチン、タシグナ、タキソール、タキソテール、テモダール、テモゾロマイド、テムシロリムス、テニポシド、テスパ、サリドマイド、サロミド、テラシス、チオグアニン、チオグアニンタブロイド、チオホスホアミド、チオブレックス、チオテパ、タイス、トポサール、トポテカン、トレミフェン、トリセル、トシツモマブ、トラスツズマブ、トリアンダ、
10
20
30
40
50

トレチノイン、トレキサール、トリセノックス、T S P A、タイカーブ、V C R、ベクチビックス、ベルバン、ベルケイド、ベプシド、ベサノイド、ビアズール、ビダーザ、ビンプラスチン、硫酸ビンプラスチン、ビンカサルP f s、ビンクリスチン、ビノレルビン、酒石酸ビノレルビン、V L B、V M - 2 6、ボリノスタット、ヴォトリエント、V P - 1 6、ブモン、ゼローダ、ザノサー、ゼバリン、ジンカード、ゾラデックス、ゾレドロン酸、ゾリンザ、ゾメタ又は上述のものの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 4 】

更に他の実施形態では、本発明の化合物V ~ X I Vの有効量を投与して癌を治療する方法を提供する。好ましい実施形態では、式V又はV Iで表される化合物の有効量を投与することを含む癌の治療方法を提供する。癌は、乳癌、口腔癌、前立腺癌、脳癌、血液癌、骨髄癌、肝臓癌、脾臓癌、皮膚癌、腎臓癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、精巣癌、陰茎癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、胸腺癌、網膜癌、ブドウ膜癌、結膜癌、脾臓癌、頭部癌、頸部癌、気管癌、胆嚢癌、直腸癌、唾液腺癌、副腎癌、咽頭癌、食道癌、リンパ節癌、汗腺癌、皮脂腺癌、筋肉癌、心臓癌又は胃癌とすることができます。好ましい実施形態では、式V又はV Iの化合物の有効量を投与することを含む本発明の治療方法は、乳癌及び/又は前立腺癌の治療用とすることができます。

10

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、本発明の化合物の有効量を投与して制御されない細胞増殖を阻害する方法を提供する。

20

【 0 0 5 6 】

更なる実施形態では、本発明の化合物を標準治療薬と共に投与するか、又は癌の治療に利用可能な他の薬物と組み合わせて投与して癌を治療する方法を提供する。

【 0 0 5 7 】

本発明の他の実施形態では、制御されない細胞増殖、マラリア、デング熱の治療における化合物の使用を提供する。

【 0 0 5 8 】

本発明の上述の記載は単に本発明を説明するためのものであり、本発明を限定することを意図していない。本発明の精神と内容が組み込まれた開示の実施形態の修正は当業者であれば思い付くことができるため、本発明は開示の範囲内の全てを包含するものと解釈されるべきである。以下は、本発明を実施するための最良の形態を含む例示的且つ非限定的な実施例である。

30

【 実施例 1 】

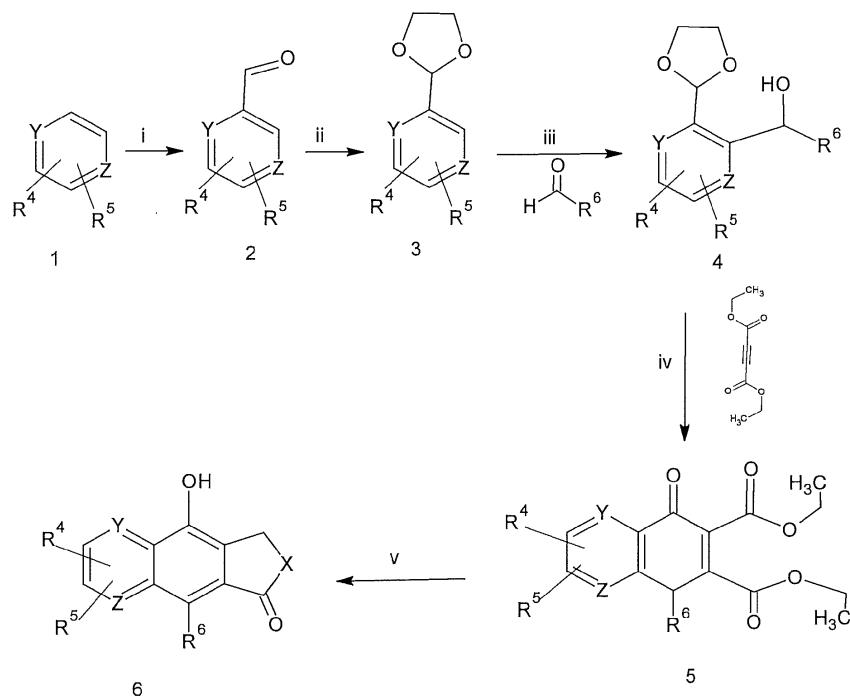
【 0 0 5 9 】

ジフィリン誘導体の合成スキーム

40

50

【化31】



【0060】

スキームI

スキームI) : i) Br_2 、 AcOH 、室温、ii) エチレングリコール、トルエン、 p -トルエンスルホン酸(PTSA)、還流、iii) $n\text{-BuLi}$ 、アルデヒド、iv) DEADC 、二塩化メチレン(MDCO)、140℃、v) LiAlH_4 、テトラヒドロフラン(THF)。

【0061】

手順:

2の合成: 置換芳香族アルデヒド(0.3モル)を AcOH (200mL)に入れ、添加漏斗から Br_2 (0.6モル)をゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間攪拌した後、氷(100g)に注ぎ、30分間激しく攪拌した。スラリーを濾過し、残渣を冷メタノールで洗浄し、真空下で吸引乾燥して純粋な生成物2を得た。収量は0.25モル(85%)。

【0062】

3の合成: 化合物2(0.11モル)を350mLのトルエンに分散させた。エチレングリコール70mLと p -トルエンスルホン酸(0.5g)を添加し、ディーン・スタークアセンブリを用いて混合物を5時間還流させた。TLC(3:7、酢酸エチル:ヘキサン)で反応をモニターした。反応終了後、飽和 NaHCO_3 溶液を反応物に添加し、層を分離した。トルエン層を飽和食塩水(brine)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。乾燥トルエン層を真空で蒸発させて純粋な生成物3を得た(0.11モル、97%)。

【0063】

4の合成: 窒素を充填した不活性反応アセンブリにおいて、化合物3(0.034モル)を乾燥THF(150mL)に溶解した。次に、混合物をドライアイス/アセトン浴中で-65℃まで冷却した。移し針を通して50mLの $n\text{-BuLi}$ (1.6Mヘキサン溶液)を慎重にゆっくりと30分かけて上述の溶液に添加した。混合物を-65℃で1時間攪拌した。別の添加漏斗で、 $R^6\text{-CHO}$ のTHF溶液を-65℃でリチオ化溶液に滴下した。混合物を同じ温度で30分間攪拌し、室温で2時間放置した。10mLの飽和 NH_4Cl 溶液で混合物の反応を停止させ、酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水溶液で洗浄し(100mL×2)、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させて粗生成物を単離した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢

10

20

30

40

50

酸エチル：ヘキサン）で精製して、純粋な生成物 4 を得た（0.008 モル、24%）。

【0064】

5 の合成： 化合物 4（0.012 モル）、酢酸（6.7 mL）、DEAD C（0.016 モル）及び MDC（100 mL）を高圧密閉容器に入れた。混合物を 140° で 2 時間加熱した。加熱を停止し、混合物を飽和 NaHCO₃ で洗浄した。MDC 層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル：ヘキサン）によって精製した。純粋な生成物 5 をオフホワイトの固体として得た（0.016 モル、93%）。

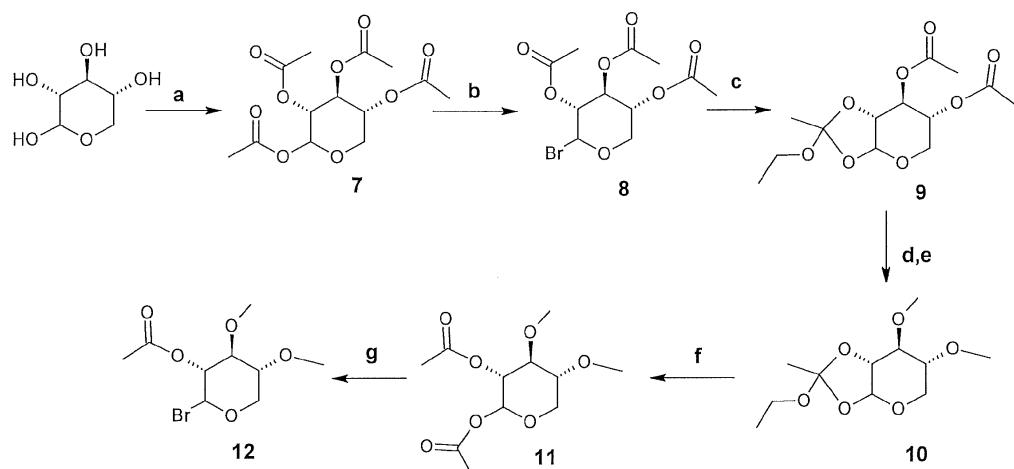
【0065】

6 の合成： エステル 5（0.0021 モル）を乾燥 THF に溶解し、0° で LiAlH₄（0.0042 モル）の THF 分散液にゆっくりと添加した。混合物を 0° で 2 時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。飽和 NH₄Cl で反応を停止させ、生成物を MDC で抽出した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して純粋な生成物 6 を得た（0.0011 モル）。

【0066】

グリコシド部分の合成

【化32】



10

20

30

【0067】

スキーム II

スキーム II、グリコシドの合成： a) Ac - Cl、ピリジン、室温、b) HBr / AcOH、0°、c) TBA B、2,6 - ルチジン、EtOH、d) NaOME、MeOH、e) NaH、DMF、MeI、f) i) AcOH、ii) ACCl、ピリジン、g) HBr / AcOH、MDC

【0068】

テトラアシリ化 d - キシロース（7）の合成： D - キシロース（0.13 モル）を室温で MDC（100 mL）とピリジンに混合した。混合物を 0° に冷却し、激しく攪拌しながら塩化アセチル（0.78 モル）をゆっくりと添加した。混合物を 0° で 1 時間攪拌した後、室温で 3 時間攪拌した。50 g m の碎いた氷を混合物に添加した後、200 mL の MDC を添加した。層を分離し、MDC 抽出物を飽和食塩水溶液（100 mL × 2）と 10% CuSO₄ 水溶液で洗浄し、これを元の CuSO₄ 溶液の色が残るまで行った。MDC 層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで真空蒸発させてシロップ状の生成物 7 を得た（0.129 モル、97%）。

40

【0069】

8 の合成： 窒素注入口を有するきれいな乾燥丸底フラスコ内で、化合物 7（0.129 モル）を 200 mL の乾燥 MDC に溶解した。混合物を氷浴中で 0° に冷却し、100 mL の HBr / AcOH（33% 溶液）を 30 分かけて滴下した。これらの材料を 0° で

50

2時間攪拌し、50gの氷で反応停止させ、10分間攪拌した。MDC層を分離し、飽和NaHCO₃(100mL×3)と飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで真空蒸発させてオフホワイトの固体生成物8を得た(0.097モル、76%)。

【0070】

9の合成：TBAAB(0.040モル)、2,6-ルチジン(0.129モル)及びMDC200mLを含む別の丸底フラスコに上述の化合物8を直接入れ、室温で1時間攪拌した。1時間攪拌した後、6.5mLのEtOHをゆっくりと添加し、攪拌を一晩続けた。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を酢酸エチル(200mL)中で粉碎した。固体を濾過によって除去し、濾液を蒸発させた。シロップ状の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン)によって精製し、半固体の純粋な生成物9を得た(0.049モル、51%)。

10

【0071】

10の合成：一口丸底フラスコ内で、化合物9(0.049モル)を室温でMeOHに溶解した。この混合物を15~10に冷却し、NaOMe(600mg)を10分かけて少しづつ添加した後、室温で2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー(TLC)によって脱アシル化生成物の形成を確認した。メタノールをロータリーエバポレーターで蒸発させ、残渣を乾燥DMF(100mL)に溶解した。0に冷却したDMF溶液とNaH(6g、60%懸濁液)を窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら少しづつ添加した。懸濁液を同じ温度で15分間攪拌し、ヨウ化メチルをゆっくりと添加した。懸濁液全体を室温で一晩攪拌した。TLCで生成物の形成を確認すると、2mLのMeOHと碎いた氷(150g)をゆっくりと添加した。反応混合物を酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。混合した酢酸エチル抽出物を飽和飽和食塩水溶液(50mL×4)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発させて油状の液体生成物10を得た(0.048モル、98%)。

20

【0072】

11の合成：化合物10(0.048モル)を0で氷AcOH(50mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。酢酸を蒸発させ、得られたシロップ状の残渣をピリジン(100mL)に溶解し、0まで冷却した。冷却した溶液にAc-CIをゆっくりと添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に50mLの冷水を添加し、ジエチルエーテル(100mL×2)で抽出した。エーテル抽出物を飽和CuSO₄溶液(50mL×4)と飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発させて生成物11を単離した(0.038モル、79%)。

30

【0073】

12の合成：100mLの乾燥MDCに11(0.015モル)を添加し、0まで冷却した。10mLのHBr/AcOH(33%溶液)をゆっくりと添加し、混合物を0で1時間攪拌した。碎いた氷(20g)を反応物に添加し、5分間攪拌した。MDC層を飽和NaHCO₃溶液(50mL×4)と飽和食塩水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、得られた溶液をそのまま13の合成に使用した(スキームIIIを参照)。

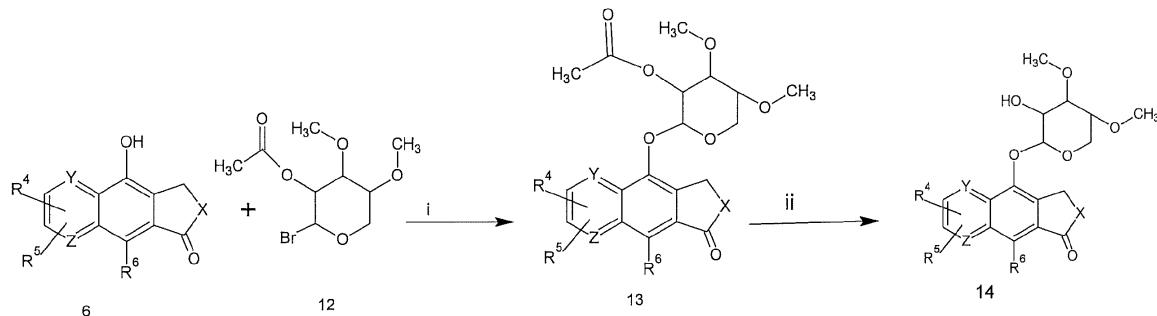
40

【0074】

ジフィリン誘導体(6)とグリコシド部分(12)のカップリング

50

【化33】



【0075】

スキームIII

スキームIII： i) 2 N NaOH、TBAB、MDC、ii) MeOH、K₂CO₃

13の合成：ジフィリン誘導体（6、0.0065モル）、TBAB（0.006モル）及び2N NaOH（25mL）を0℃でMDC（50mL）に混合した。これに上で調製した13のMDC溶液をゆっくりと添加した。反応物を1.5時間攪拌し、TLCによって生成物の形成を確認した。反応物に25mLの氷冷水を添加して激しく攪拌した後、有機相を分離した。MDC層を2N NaOH、水、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発させて粗製13を得た（2.3g）。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）によって精製し、そこから純粋な化合物13（0.0020モル）を単離した。

20

【0076】

14の合成：グリコシドとジフィリン誘導体から得た縮合生成物13（0.0020モル）をMeOHに溶解し、溶液を0℃まで冷却した。この溶液に無水K₂CO₃を添加し、室温で1時間攪拌した。TLCによって13が生成物14へ完全に転化したことが分かる。水性HCl（1N）を添加してpHを中性に調整し、MDCを添加して生成物を抽出した。MDC層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーターでMDCを蒸発させて粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン）によって精製した。純粋な生成物14（0.00092モル、46%）を98%超の純度で得た。

30

【実施例2】

【0077】

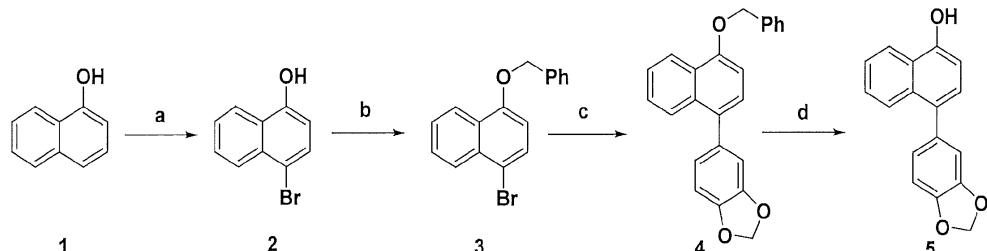
式Vの化合物（スキーム3の番号14）の合成

段階I：4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ナフタレン-1-オールの合成

【0078】

スキーム1

【化34】



試薬及び条件：a) NBS (N-ブロモスクシンイミド)、ACN (アセトニトリル)、室温、1.5時間、b) PhCH₂Br、K₂CO₃、DMF (ジメチルホルムアミド)、c) Pd (PPh₃)₄、3,4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸、Na₂CO₃

50

3、DME(ジメトキシエタン)、d) 10%Pd/C、EtOH:EtOAc(1:1)
）、60、60~80psi。

【0079】

実験：

4-ブロモナフタレン-1-オール(2)の合成：

1(5g、34.7mmol)のACN(180mL)溶液にNBS(6.18g、34.7mmol)を1時間かけて添加した。反応混合物を室温で更に30分間攪拌し、TLCを用いてモニターした。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルと水に分配した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。

【0080】

10

1-(ベンジルオキシ)-4-ブロモナフタレン(3)の合成：

2(7g、31.4mmol)のDMF溶液にK₂CO₃(8.9g、64.4mmol)を添加した後、臭化ベンジル(3.98mL、33.5mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で攪拌し、TLCを用いてモニターした。終了後、反応を飽和食塩水で停止させ、残渣を酢酸エチルによって抽出し、水で洗浄した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc、98:2)によって精製した。

【0081】

20

5-(4-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール(4)の合成：

3(1g、3.2mmol)のDME溶液にPd(PPh₃)₄(0.184g、5mol%)を添加し、室温で30分間攪拌した。3,4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸(0.635g、3.82mmol)のDME懸濁液を上述の溶液に添加した後、2M Na₂CO₃(0.676g)溶液を添加した。反応混合物を一晩還流させ、TLCを用いてモニターし、終了後、室温に冷却し、溶媒を留去した。残渣をNH₄Cl水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:DCM、95:5)によって精製した。

【0082】

4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ナフタレン-1-オール(5)の合成：

30

50mLのEtOH:EtOAc(1:1)混合液中の4(1g、2.82mmol)と10%Pd/Cの混合物を振盪水素化装置に60及び60~80psiで投入した。TLCを用いて反応をモニターした。終了後、Pd/Cを濾別し、濾液を蒸発させた。得られた固体をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH、99:1)によって精製した。

【0083】

段階II：2-O-アセチル-3,4-ジメトキシ--D-ブロモキシロピラノース(12)の合成：

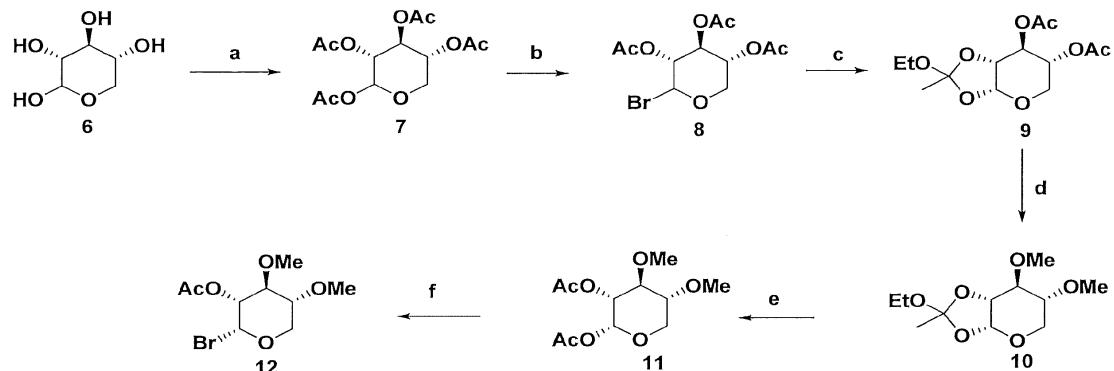
【0084】

40

スキーム2

50

【化 3 5】



試薬及び条件： a) Ac_2O 、ピリジン、 b) $\text{HBr} \cdot \text{AcOH}$ 、DCM(ジクロロメタン)、 c) 2,6-ルチジン、 Bu_4NBr 、 EtOH 、DCM、d) 1. MeONa 、 MeOH 、2. NaH 、 MeI 、DMF(ジメチルホルムアミド)、e) AcOH 、 Ac_2O 、ピリジン、f) $\text{HBr} \cdot \text{AcOH}$ 、DCM

【0085】

テトラ-O-アセチル-D-キシロピラノース(7)の合成：

ガード管とストッパーを備えた500mLの三口丸底フラスコに6(40.0g、0.266mol)、ピリジン(200mL)を添加し、0℃に冷却した。無水酢酸(200mL)を上述の混合物に0℃で滴下した。得られた反応混合物を0℃で5時間攪拌した。TLC(5:5、 EtOAc :ヘキサン)によって出発材料の消費を判断した後、反応混合物を氷水(500mL)に注ぎ、エーテル(200mL)を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル(2×250mL)で抽出した。有機層を混合し、ピリジンがなくなるまで飽和第二銅塩溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粘着性の固体化合物7を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃) : δ = 6.27(d, 1H, J = 3.6Hz), 5.70(t, 1H, J = 9Hz), 5.06(m, 2H), 3.97(dd, 1H, J = 6.0, 11.1Hz), 3.72(t, 1H, J = 11.0Hz), 2.18(s, 3H), 2.07(s, 6H), 2.03(s, 3H)。

【0086】

2,3,4-トリ-O-アセチル-D-ブロモキシロピラノース(8)の合成：

ガード管を備えた1Lの丸底フラスコに7(25.0g、78.54mol)とジクロロメタン(500mL)を投入し、混合物を氷浴中で0℃に冷却した。上述の冷溶液に臭化水素(33%酢酸溶液、56mL)を1時間に亘って攪拌し続けながら添加し、反応混合物を室温で更に1時間攪拌した。TLC(4:6、 EtOAc :ヘキサン)によって反応の終了を判断した後、反応混合物を氷水(1×500mL)、1% NaHCO_3 溶液(1×500mL)、10% NaHCO_3 溶液(2×500mL)で洗浄し、最後に飽和食塩水溶液(1×500mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して8の白色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃) : δ = 6.59(d, 1H, J = 3.9Hz), 5.60(t, 1H, J = 9.9Hz), 5.05-5.03(m, 1H), 4.77(dd, 1H, J = 3.9, 9.6Hz), 4.07(dd, 1H, J = 6.3, 11.4Hz), 3.88(t, 1H, J = 11.1Hz), 2.10(s, 3H), 2.06(s, 6H)。

【0087】

3,4-ジ-O-アセチル-1,2-O-(1-エトキシエチリデン)-D-キシロピラノース(9)の合成：

1. 二口丸底フラスコに8(25.0g、73.71mmol)、2,6-ルチジン(11.07mL、95.82mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム(9.50g

10

20

30

40

50

、29.48 mmol) 及び無水ジクロロメタン(147mL)を投入した。上述の混合物に無水エタノール(4.7mL、81.08 mmol)を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。TLC(5:5、EtOAc:ヘキサン)によって反応の終了を判断した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。溶離液としてEtOAc:ヘキサンを使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、9を淡黄色液体として得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 5.57(d, 1H, J = 4.2Hz), 5.24(t, 1H, J = 3.6Hz), 4.84-4.82(m, 1H), 4.20(t, 1H, J = 1.8Hz), 3.89(dd, 1H, J = 5.1, 12.3Hz), 3.71(dd, 1H, J = 6.9, 12.3Hz), 3.59(q, 2H, J = 6.9Hz), 2.10(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.19(t, 3H, J = 6.9Hz)。

【0088】

2. 乾燥した丸底フラスコ(250mL)に9(10g、32.86 mmol)を投入し、無水メタノール(157mL)を添加した。上述の溶液に触媒量のナトリウムメトキシド(300mg)を添加し、室温で1時間攪拌した。TLCによって反応の終了を判断した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を高真空下で乾燥させた。得られた残渣を無水DMF(100mL)に溶解し、氷浴中で0℃に冷却した。上述の冷溶液に水素化ナトリウム(3.94g、油中60%分散液、164.3mmol)を添加し、得られた懸濁液を1時間攪拌した。ヨウ化メチル(12.4mL、197.6mmol)を0℃で滴下した後、反応混合物を1時間かけてゆっくりと室温にし、室温で12時間更に攪拌した。反応終了後、メタノール(10mL)を添加して反応を停止させ、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(2×50mL)、飽和食塩水溶液(1×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。無機塩を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、EtOAc:ヘキサン(10:90)を用いたカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、10を淡黄色液体として得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 5.56(d, 1H, J = 4.8Hz), 4.29-4.26(m, 1H), 3.89(dd, 1H, J = 3.3, 12.1Hz), 3.82-3.69(m, 5H), 3.54(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.26(m, 1H), 1.19(t, 3H, 6.9Hz)。

【0089】

1,2-ジ-O-アセチル-3,4-ジメトキシ-D-キシロピラノース(11)の合成：

10(7.5g、30.20 mmol)を酢酸(55mL)に溶解し、得られた溶液を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を無水酢酸(26mL)とピリジン(26mL)で処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌しながら維持した。TLC(3:7、EtOAc:ヘキサン)で反応の終了を判断した後、反応混合物を冷水(100mL)に注ぎ、エーテル(4×100mL)で抽出した。有機層を混合し、ピリジンが除去されるまで飽和硫酸銅溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。無機固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、溶離液としてEtOAc:ヘキサン(20:80)を用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、淡黄色の11を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 5.62(d, 1H, J = 12Hz), 4.95(t, 1H, J = 7.8Hz), 4.11(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.39-3.31(m, 3H), 2.10(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

【0090】

2-O-アセチル-3,4-ジメトキシ--D-ブロモキシロピラノース(12)の合成：

50mLのきれいな乾燥丸底フラスコ内で、11(1.0g、3.81mmol)をジ

10

20

30

40

50

クロロメタン(25 mL)に溶解し、氷浴中で0℃に冷却した。上述の冷溶液に臭化水素のAcOH溶液(33%溶液、2.5 mL)を1時間攪拌し続けながら添加し、室温で更に1時間攪拌した。TLC(3:7、EtOAc:ヘキサン)で反応の終了を判断した後、反応混合物をジクロロメタン(50 mL)で希釈し、氷水(50 mL)で洗浄した後、飽和NaHCO₃溶液(50 mL)で洗浄し、最後に飽和食塩水溶液(50 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の液体12を生成物として得た。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 6.56(d, 1H, J = 3.9 Hz), 4.56(dd, 1H, J = 3.9, 9.6 Hz), 4.00(dd, 1H, J = 6.3, 11.7 Hz), 3.72(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.38(m, 2H), 2.13(s, 3H)。

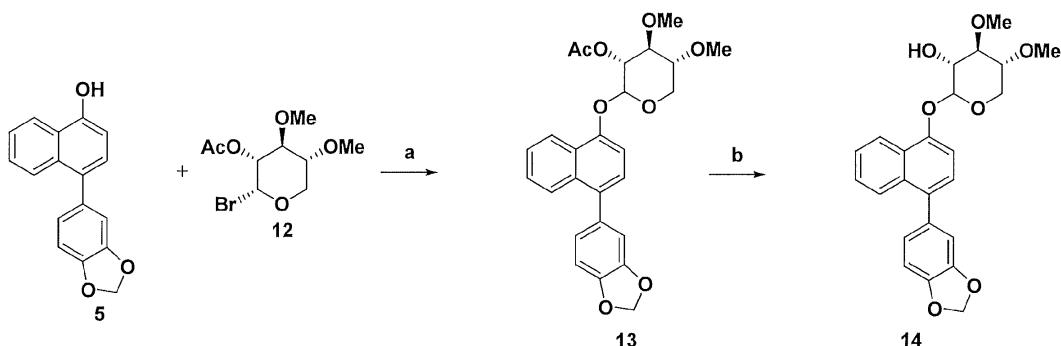
【0091】

段階III: (3R,4R,5R)-2-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ナフタレン-1-イルオキシ)-4,5-ジメトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(14)の合成:

【0092】

スキーム3

【化36】



試薬及び条件: a) Bu₄NBr、2M NaOH、DCM(ジクロロメタン)、室温
、b) K₂CO₃、MeOH、室温、b) K₂CO₃、MeOH、室温。

【0093】

酢酸(3R,4S,5R)-2-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ナフタレン-1-イルオキシ)-4,5-ジメトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート(13)の合成:

50 mLの丸底フラスコ内で、5(0.208 g、0.788 mmol)、12(0.446 g、1.576 mmol)及び臭化テトラブチルアンモニウム(0.254 g、0.788 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に攪拌しながら入れた。この懸濁液に2M NaOH(3 mL)溶液を添加し、室温で2時間攪拌を続けた。TLC(1:9、EtOAc:DCM)によって反応の終了を判断した後、反応混合物をジクロロメタン(4×20 mL)で抽出した。混合した有機層を10%NaOH溶液(3×15 mL)で洗浄した後、水(2×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。無機塩を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、溶離液としてEtOAc:ジクロロメタン(4:96)を使用したカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製して13を白色固体として得た。

【0094】

(3R,4R,5R)-2-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ナフタレン-1-イルオキシ)-4,5-ジメトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(14)の合成:

13(0.160 g、0.343 mmol)のメタノール(7.5 mL)溶液に固体の無水K₂CO₃(0.0925 g、0.675 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。TLC(5:5、EtOAc:ヘキサン)で反応の終了を判断した後

10

20

30

40

50

、メタノールを減圧下で除去し、水を添加し、CH₂Cl₂(2×25mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して14を白色の綿毛状の固体として得た。

%純度：99%、LC-MS(ESI)m/z:425[M+H]⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)：δ=8.35(d, 1H, J=8Hz), 7.89(d, 1H, J=8Hz), 7.51-7.46(m, 2H), 7.31(d, 1H, J=7.6Hz), 7.14(d, 1H, J=8.0Hz), 6.94(m, 3H), 6.03(s, 2H), 5.52(d, 1H, J=3.6Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.3, 11.7Hz), 4.05(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.61(m, 2H), 3.51(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.38(m, 1H)。

10

【実施例3】

【0095】

式V Iの化合物(スキーム4の番号26)の合成：

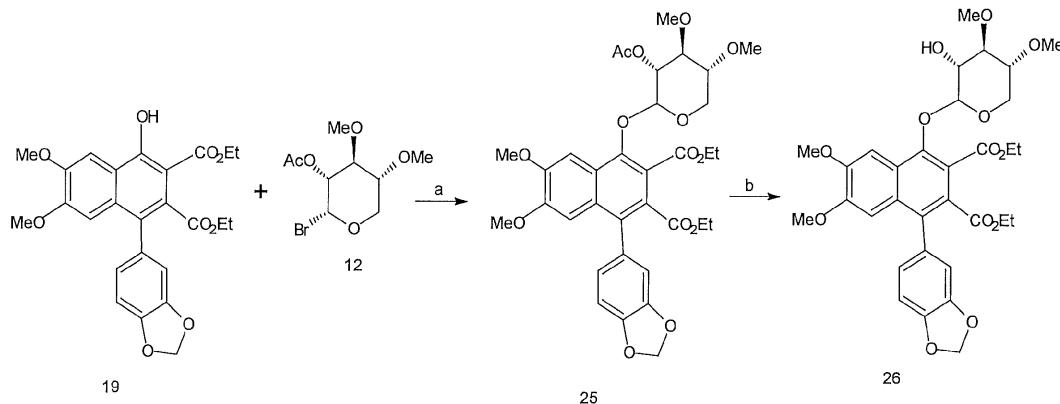
1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-4-((3R,4R,5R)-3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-6,7-ジメトキシナフタレン-2,3-ジカルボン酸ジエチル(26)の合成：

【0096】

スキーム4

【化37】

20



30

試薬及び条件：a) Bu₄NBr、2M NaOH、DCM(ジクロロメタン)、室温
、b) K₂CO₃、MeOH、室温。

【0097】

実験：

クレイアセテート(25)：

50mLの丸底フラスコ内で、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-4-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシナフタレン-2,3-ジカルボン酸ジエチル(19、0.30g、0.638mmol)、2-O-アセチル-3,4-ジメトキシ-D-ブロモキシロピラノース(12、0.446g、1.276mmol)及び臭化テトラブチルアンモニウム(0.254g、0.638mmol)を攪拌しながらジクロロメタン(20mL)に入れた。この懸濁液に2M NaOH(3mL)溶液を添加し、室温で2時間攪拌を続けた。TLC(1:9、EtOAc:DCM)で反応の終了を判断した後、反応混合物をジクロロメタン(4×20mL)で抽出した。混合した有機層を10%NaOH溶液(3×15mL)で洗浄した後、水(2×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。無機塩を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、溶離液としてEtOAc:ジクロロメタン(0.4:9.6)を使用したカラムクロマトグラフィー4によって粗製塊を精製してクレイアセテート(25)を油状物として得た。

40

【0098】

50

1 - (ベンゾ[*d*][1,3]ジオキソール-5-イル)-4-((3*R*,4*R*,5*R*)-3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ-テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イルオキシ)-6,7-ジメトキシナフタレン-2,3-ジカルボン酸ジエチル(26)の合成：
【0099】

25(0.20g、0.298mmol)のメタノール(7.5mL)溶液に固体の無水K₂CO₃(0.0825g、0.597mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。TLC(5:5、EtOAc:ヘキサン)で反応の終了を判断した後、メタノールを減圧下で除去し、水を添加し、CH₂Cl₂(2×25mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して26をオフホワイトの綿毛状固体として得た。

収量：179mg(96%)、%純度：99%、LC-MS(ESI)m/z: 629[M+H]⁺

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ = 8.17(s, 1H), 7.05(d, 1H, J = 1.5Hz), 6.94(dd, 1H, J = 1.2, 7.8Hz), 6.98(d, 2H, J = 1.6Hz), 6.92(d, 1H, J = 1.2Hz), 6.80(d, 1H, J = 8Hz), 6.12(s, 2H), 5.73(m, 1H), 5.50(q, 2H, J = 3.6Hz), 5.00(d, 1H, J = 5.2Hz), 4.80(t, 1H, J = 6.8Hz), 4.72(d, 1H, J = 4.4Hz), 3.94(s, 3H), 3.86-3.81(m, 3H), 3.70(s, 3H), 3.51(m, 1H), 3.46(m, 1H)。

【実施例4】

【0100】

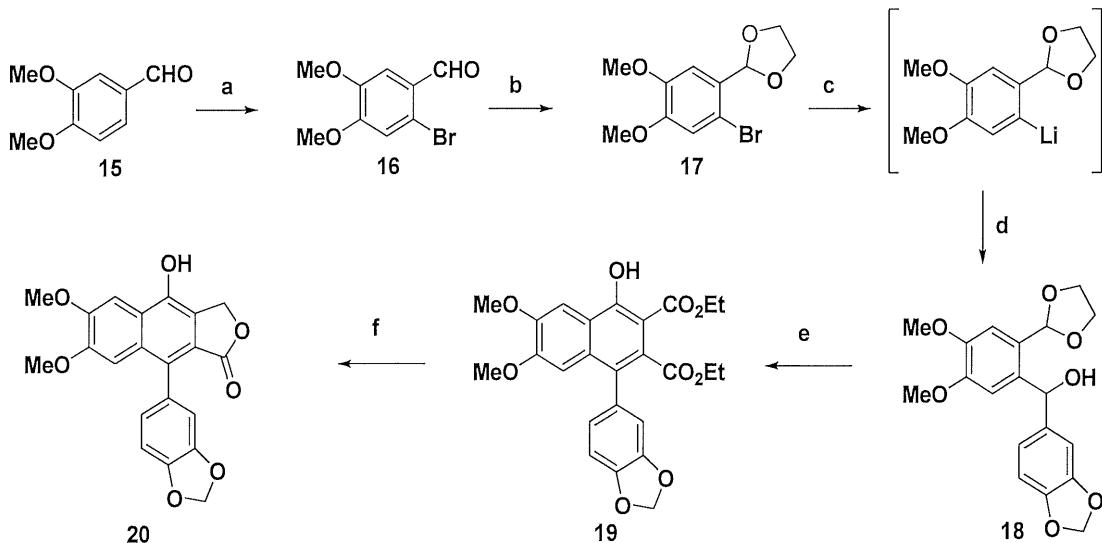
式VIIの化合物(スキーム6の番号21)と式VIIIの化合物(スキーム7の番号22)の合成

段階I：ジフィリンの合成

【0101】

スキーム5

【化38】



試薬及び条件：a) Br₂、AcOH, 3時間、b) エチレングリコール、p-TSA(トルエンスルホン酸)、トルエン、c) n-BuLi、THF(テトラヒドロフラン)、d) ピペロナール、THF、e) アセチレンジカルボン酸ジエチル、AcOH、DCM、f) LiAlH₄、THF。

【0102】

実験：

10

20

30

40

50

2 - プロモ - 4 , 5 - ジメトキシベンズアルデヒド (1 6) の合成 :

滴下漏斗、マグネチックスターラー及びストッパーを備えた三口丸底フラスコ (5 0 0 mL) にベラトルムアルデヒド又は 4 , 5 - ジメトキシベンズアルデヒド (1 5 , 1 5 g 、 0 . 0 9 0 mol) と酢酸 (2 1 0 mL) を投入した。この溶液に臭素 (9 . 6 7 mL) の酢酸 (6 0 mL) 溶液を半時間に亘って攪拌し続けながら滴下し、攪拌を室温で更に 3 時間続けた。この間に全ての出発材料が消費され、それを TLC (3 : 7 , EtOAc : ヘキサン) で確認した。水 (2 5 0 mL) を反応混合物に添加し、0 に冷却した。沈殿した固体を濾別し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて白色固体 1 6 を得た。

¹H - NMR (CDCl₃ , 3 0 0 MHz) : δ = 1 0 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) 。 10

【 0 1 0 3 】

2 - (2 - プロモ - 4 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン (1 7) の合成 :

三口丸底フラスコ (2 5 0 mL) にディーンスターク装置と還流凝縮器を取り付け、1 6 (1 9 . 0 g 、 0 . 0 7 mol) 、トルエン (2 0 0 mL) 、エチレングリコール (1 . 8 mL 、 0 . 2 1 mol) 及び触媒量の p - トルエンスルホン酸を投入した。この反応フラスコを油浴に浸漬し、還流下で 9 時間加熱 (9 0 ~ 9 5) した (水が全て除去されるまで行った)。TLC (2 : 8 , EtOAc : ヘキサン) で反応の終了を判断した後、反応混合物を室温まで冷却し、重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 mL) で抽出した。全ての有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。溶離液として酢酸エチル (5 ~ 1 0 %) のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製し、1 7 を白色固体として得た。 20

¹H - NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : δ = 7 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 5 . 9 9 (s , 1 H) , 4 . 1 8 (t , 2 H , J = 6 . 9 Hz) , 4 . 0 8 (t , 2 H , J = 6 . 9 Hz) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) 。

【 0 1 0 4 】

(2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジメトキシフェニル) (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - メタノール (1 8) の合成 :

火炎乾燥した三口丸底フラスコ (1 0 0 mL) に窒素雰囲気下で 1 6 (1 . 0 g 、 0 . 0 0 3 4 mol) と無水 THF (2 5 mL) を添加した。フラスコをドライアイス - アセトン浴で - 7 8 に冷却し、n - BuLi (5 . 3 mL 、 0 . 0 0 5 mol) を - 7 8 で攪拌しながら滴下し、1 5 分間攪拌した。別の火炎乾燥したフラスコにピペロナール (0 . 5 1 7 g 、 0 . 0 0 3 4 mol) と乾燥 THF (6 mL) を投入した。ピペロナール溶液を反応混合物に 3 0 分間カニューレ挿入し、添加後、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、更に 2 . 5 時間攪拌した。TLC (5 : 5 , EtOAc : ヘキサン) で全てのプロモ化合物が消費されたことを確認した後、飽和塩化アンモニウム溶液を添加して反応混合物を反応停止させ、酢酸エチル (3 × 2 0 mL) で抽出した。全ての有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタンを用いた滴定によって粗生成物を精製し、1 8 は次の段階に進むのに十分に純粋であった。 30

¹H - NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : δ = 7 . 1 4 (s , 1 H) , 6 . 9 0 - 6 . 7 8 (m , 4 H) , 6 . 1 1 (s , 1 H) , 5 . 9 6 (s , 2 H) , 5 . 9 0 (s , 1 H) , 4 . 1 9 (t , 2 H , J = 6 . 6 Hz) , 4 . 1 6 (t , 2 H , J = 6 . 8 Hz) , 4 . 0 2 (s , 3 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 1 7 (s , 1 H) 。

¹³C - NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : δ = 1 4 9 . 4 2 , 1 4 8 . 1 1 , 1 4 7 . 5 7 , 1 4 6 . 5 8 , 1 3 6 . 9 5 , 1 3 5 . 4 3 , 1 2 6 . 8 3 , 1 2 1 . 0 4 , 1 1 9 . 6 9 , 1 1 1 . 4 8 , 1 0 9 . 5 0 , 1 0 7 . 9 2 , 1 0 7 . 2 6 , 1 0 1 . 6 5 , 1 0 0 . 9 3 , 7 1 . 3 4 , 6 5 . 0 5 , 5 5 . 9 4 , 5 5 . 8 9 。

【 0 1 0 5 】

1 - (3 ' , 4 ' - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジメトキシ 50

- ナフタレン - 2 , 3 - ジカルボン酸ジエチル (19) の合成 :

密閉管に 18 (0 . 30 g、 0 . 833 mmol) 、アセチレンジカルボン酸ジエチル (0 . 141 g、 0 . 833 mol) 、ジクロロメタン (0 . 4 mL) 及び冰酢酸 (0 . 242 mL) を投入し、混合物を 140 °C で 1 時間加熱した。TLC (5 : 5 、 EtOAc : ヘキサン) で反応の終了を判断した後、反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン (10 mL) で希釈し、5 % 重炭酸ナトリウム溶液 (3 × 10 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。EtOAc : ヘキサン (15 : 8 5) を使用したシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって粗反応塊を精製し、19 を白色固体として得た。

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7 . 73 (s, 1 H), 6 . 89 (d, 1 H, J = 7 . 8 Hz), 6 . 81 - 6 . 75 (m, 3 H), 6 . 05 (d, 2 H, J = 14 . 4 Hz), 4 . 44 (q, 2 H, J = 7 . 2 Hz), 4 . 07 (q, 2 H, J = 6 . 9 Hz), 4 . 05 (s, 3 H), 3 . 77 (s, 3 H), 1 . 38 (t, 3 H, J = 7 . 2 Hz), 1 . 08 (t, 3 H, J = 6 . 9 Hz)。¹³C - NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 170 . 30, 168 . 74, 159 . 62, 152 . 37, 149 . 68, 147 . 22, 147 . 06, 132 . 21, 130 . 60, 128 . 99, 127 . 48, 124 . 37, 119 . 81, 111 . 42, 107 . 97, 105 . 73, 102 . 76, 101 . 09, 61 . 95, 60 . 81, 56 . 08, 55 . 79, 13 . 87, 13 . 82。

【 0106 】

9 - (3' , 4' - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジメトキシナフト [2 , 3 - c] フラン - 1 (3 H) - オン (20) の合成 :

二口丸底フラスコ (25 mL) に LAH (0 . 032 g、 0 . 852 mmol) と無水 THF (4 mL) を投入し、混合物を攪拌しながら 0 °C に冷却した。この懸濁液に 19 (0 . 200 g、 0 . 426 mmol) の THF (4 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、同じ温度で攪拌を 2 時間続けた。TLC (1 : 9 、 MeOH : DCM) で反応の終了を判断した後、反応混合物を飽和硫酸ナトリウム溶液で反応停止させ、t - ブタノール (4 × 20 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって粗残渣を精製し、黄色固体 20 を得た。

¹H - NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 10 . 39 (s, 1 H), 7 . 61 (s, 1 H), 7 . 00 (d, 1 H, J = 8 . 1 Hz), 6 . 94 (s, 1 H), 6 . 85 (d, 1 H, J = 1 . 5 Hz), 6 . 75 (dd, 1 H, J = 1 . 5, 8 . 4 Hz), 6 . 10 (s, 2 H), 5 . 35 (s, 2 H), 3 . 93 (s, 3 H), 3 . 64 (s, 3 H)。¹³C - NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 169 . 81, 150 . 66, 149 . 89, 147 . 01, 146 . 76, 145 . 05, 129 . 71, 129 . 65, 128 . 95, 123 . 94, 123 . 45, 121 . 85, 118 . 86, 111 . 22, 108 . 02, 105 . 63, 101 . 19, 100 . 92, 66 . 71, 55 . 78, 55 . 29。

LC - MS (ESI) m/z : 381 [M + H] +

【 0107 】

段階 II : ジフィリンエステルの合成

エステル誘導体用の一般的手順 :

50 mL の丸底フラスコに 20 (1 当量) 、対応するカルボン酸 (1 当量) 、 DMAAP (10 当量) の DCM (20 mL) 溶液を添加して (0 °C で) 冷却した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、DCC (1 . 1 当量、冷 DCM に溶解) を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。TLC (2 : 98 、 MeOH : DCM) を用いて反応をモニターした。終了後、得られた固体を濾別し、濾液を DCM で希釈し、水で 2 回洗浄した。混合した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH, 98 : 2) で精製した。

10

20

30

40

50

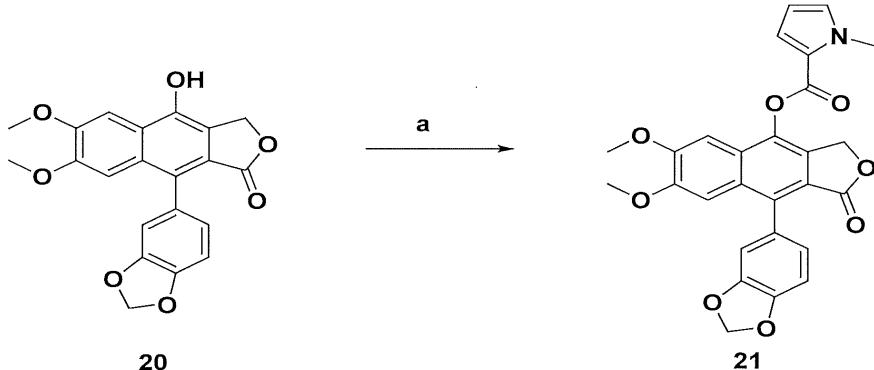
【0108】

1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 9 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロナフト [2 , 3 - c] フラン - 4 - イル (21) の合成

【0109】

スキーム 6

【化 39】



試薬及び条件 : a) 1 - メチル - 2 - ピロールカルボン酸、 D M A P (4 - ジメチルアミノピリジン) 、 D C C (N , N ' - ジシクロヘキシリカルボジイミド) 、 D C M (ジクロロメタン) 、 0 で一晩。

20

【0110】

1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 9 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロナフト [2 , 3 - c] フラン - 4 - イル (21) の合成 :

【0111】

50 mL の丸底フラスコにジフィリン (200 mg 、 5.26 mmol) 、 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (65.78 mg 、 5.26 mmol) 、 D M A P (642 mg 、 52.6 mmol) の D C M (10 mL) 溶液を添加して (0 で) 冷却した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、 D C C (119 mg 、 5.78 mmol 、 冷 D C M に溶解) を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。 T L C (98 : 2 、 D C M : M e O H) を用いて反応をモニターした。終了後、得られた固体を濾別し、濾液を D C M で希釈し、水で 2 回洗浄した。混合した有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H 、 98 : 2) で精製した。

30

% 純度 : 99 % 、 L C - M S (E S I) m / z : 488 [M + H] +

¹ H - N M R (400 M H z , C D C 13) : δ = 7.41 - 7.39 (m , 1 H) , 7.32 (s , 1 H) , 7.26 (s , 1 H) , 7.13 (s , 1 H) , 6.99 (m , 2 H) , 6.86 (m , 2 H) , 6.30 (m , 1 H) , 6.10 (d , 2 H , J = 17.6 H z) , 5.32 (s , 2 H) , 4.01 (s , 3 H) , 3.98 (s , 3 H) , 3.81 (s , 3 H) 。

40

【0112】

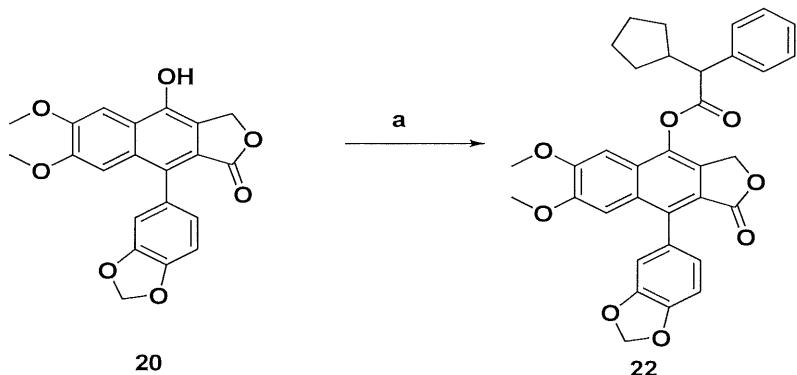
2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸 9 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロナフト [2 , 3 - c] フラン - 4 - イル (22) の合成 :

【0113】

スキーム 7

50

【化40】



10

試薬及び条件： a) - フェニルシクロペンタン酢酸、 D M A P (4 - ジメチルアミノピリジン) 、 D C C (N , N ' - ジシクロヘキシリカルボジイミド) 、 D C M (ジクロロメタン) 、 0 °C で一晩。

【0114】

2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸 9 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロナフト [2 , 3 - c] フラン - 4 - イル (22) の合成：

【0115】

50 mL の丸底フラスコにジフィリン (200 mg 、 5.26 mmol) 、 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸 (107 mg 、 5.26 mmol) 、 D M A P (642 mg 、 52.6 mmol) の D C M (10 mL) 溶液を添加して (0 °C で) 冷却した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、 D C C (119 mg 、 5.78 mmol 、 冷 D C M に溶解) を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。 T L C (98 : 2 、 D C M : M e O H) を用いて反応をモニターした。終了後、得られた固体を濾別し、濾液を D C M で希釈し、水で 2 回洗浄した。混合した有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H 、 98 : 2) で精製した。

% 純度： 99 % 、 L C - M S (E S I) m / z : 567 [M + H] +

¹ H - N M R (400 M H z , C D C 13) : δ = 7.55 - 7.53 (m , 2 H) , 7.42 (m , 2 H) , 7.35 (m , 2 H) , 7.05 (s , 1 H) , 6.96 (m , 1 H) , 6.80 (m , 2 H) , 6.66 (s , 1 H) , 6.06 (d , 1 H , J = 1.6 Hz) , 6.04 (d , 1 H , J = 1.2 Hz) , 5.07 (s , 2 H) , 3.76 (s , 3 H) , 3.52 (s , 3 H) , 2.89 - 2.79 (m , 1 H) , 2.20 - 2.14 (m , 1 H) , 1.78 (m , 1 H) , 1.71 (m , 4 H) , 1.65 (m , 4 H) 。

20

【実施例 5】

【0116】

式 I X の化合物 (スキーム 8 の番号 23) の合成

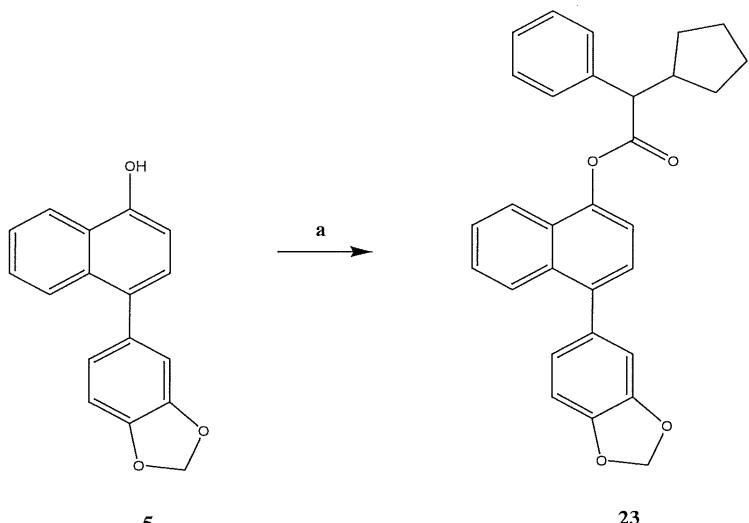
スキーム 8

30

40

50

【化 4 1】



試薬及び条件： a) - フェニルシクロヘキサン酢酸、D M A P (4 - ジメチルアミノピリジン) 、 D C C (N , N ' - ジシクロヘキシリカルボジイミド) 、 D C M (ジクロロメタン) 、 0 ° で一晩。

(0 1 1 7)

実験

2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ナフタレン - 4 - イル (23) の合成 :

50 mL の丸底フラスコに 5 (200 mg、7.5 mmol)、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (93.6 mg、7.5 mmol)、D MAP (924 mg、7.5 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を添加して (0 度) 冷却した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、DCC (171.6 mg、8.33 mmol、冷 DCM に溶解) を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。TLC (98:2、DCM:MeOH) を用いて反応をモニターした。終了後、得られた固体を濾別し、濾液を DCM で希釈し、水で 2 回洗浄した。混合した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH、98:2) で精製した。

%純度：99%、LC-MS(ESI)m/z:451[M+H]⁺
¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):7.91-7.83(m,1H),7.53(d,J=7.0Hz,3H),7.48(d,J=7.4Hz,1H),7.46-7.38(m,6H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.15(d,J=7.7Hz,1H),6.91(dd,J=2.3,6.7Hz,3H),6.04(s,2H),3.74(d,J=11.2Hz,1H),2.81(d,J=9.4Hz,1H),1.92(d,J=9.9Hz,1H),1.81-1.65(m,1H),1.63-1.47(m,1H),1.29(d,J=25.2Hz,3H)。

【实施例 6】

[0 1 1 8]

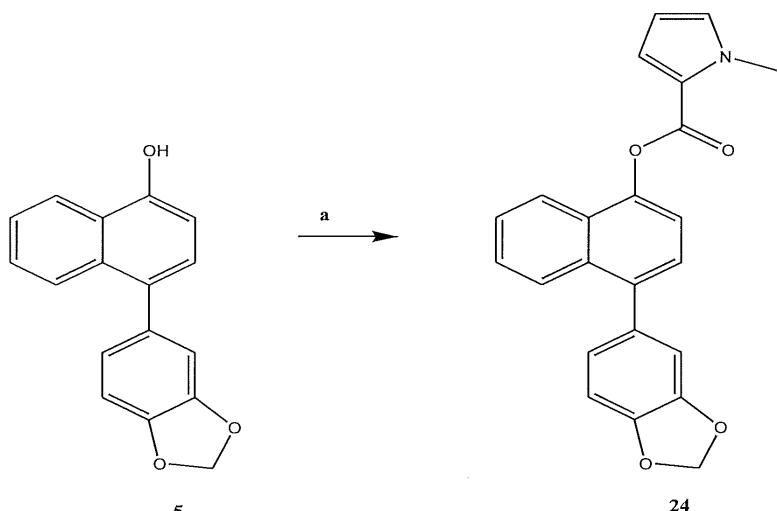
式 X の化合物（スキーム 9 の番号 2~4）の合成

1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ナフタレン - 4 - イル (24) の合成 :

〔 0 1 1 9 〕

スキーム9

【化 4 2】



試薬及び条件： a) 1 - メチル - 2 - ピロールカルボン酸、 D M A P 、 D C C 、 D C M 、 0 ° で一晩。

[0 1 2 0]

実験

1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソニル - 5 - イル) ナフタレン - 4 - イル (2,4) の合成 :

[0 1 2 1]

50 mL の丸底フラスコに 5 (200 mg, 7.5 mmol) 、 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸 (154.5 mg, 7.5 mmol) 、 DMAP (924 mg, 7.5 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を添加して (0 度) 冷却した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、 DCC (171.6 mg, 8.33 mmol 、冷 DCM に溶解) を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。 TLC (98 : 2 、 DCM : MeOH) を用いて反応をモニターした。終了後、得られた固体を濾別し、濾液を DCM で希釈し、水で 2 回洗浄した。混合した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH, 98 : 2) で精製した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.08-8.00 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 4H), 6.29 (dd, J = 2.5, 4.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

% 純度 : 9 9 % 、 L C - M S (E S I) m / z : 372 [M + H]⁺

【实施例 7】

[0 1 2 2]

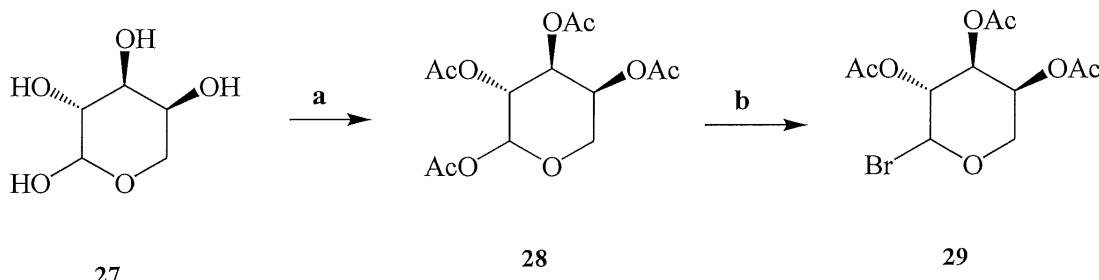
式 X-I の化合物（スキーム 1-1 の番号 3-1）の合成

(3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ナフタレン - 4 - イルオキシ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール (3 1) の合成：

[0 1 2 3]

スキーム10

【化43】



試薬及び条件： a) Ac_2O 、ピリジン、 b) $\text{HBr} \cdot \text{AcOH}$ 、DCM（ジクロロメタン）

【0124】

実験：

テトラ-O-アセチル-L-アラビノース(28)の合成：

ガード管とストッパーを備えた500mLの三口丸底フラスコに27(40.0g、0.266mol)、ピリジン(200mL)を添加し、0で冷却した。無水酢酸(200mL)を上述の混合物に0で滴下した。得られた反応混合物を0で5時間攪拌した。TLC(5:5、EtOAc:ヘキサン)で出発材料の消費を判断した後、反応混合物を氷水(500mL)に注ぎ、エーテル(200mL)を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル(2×250mL)で抽出した。有機層を混合し、ピリジンがなくなるまで飽和第二銅塩溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粘着性の固体化合物28を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃) : δ = 6.27(d, 1H, J = 3.6Hz), 5.70(t, 1H, J = 9Hz), 5.06(m, 2H), 3.97(dd, 1H, J = 6.0, 11.1Hz), 3.72(t, 1H, J = 11.0Hz), 2.18(s, 3H), 2.07(s, 6H), 2.03(s, 3H)。

【0125】

2-ブロモ-3,4,5-トリ-O-アセチル-L-アラビノース(29)の合成：

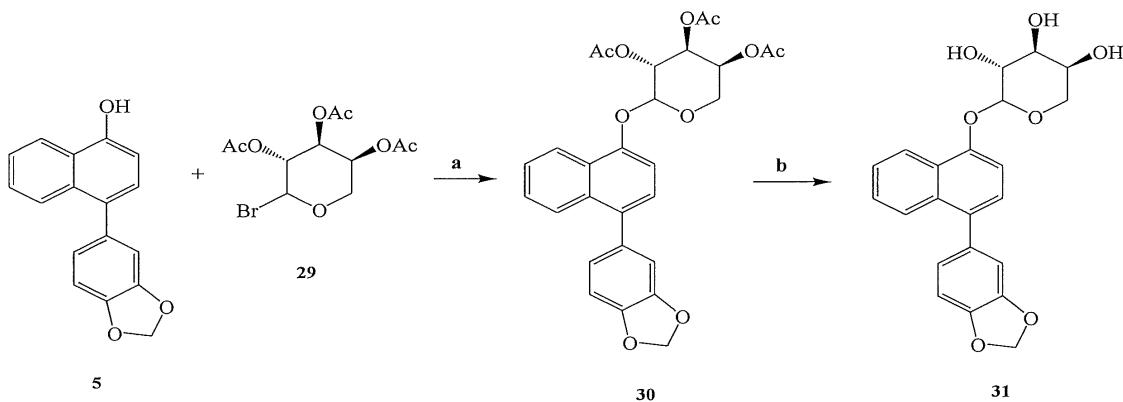
ガード管を備えた1Lの丸底フラスコに28(20.0g、62.9mmol)とジクロロメタン(500mL)を投入し、混合物を氷浴中で0に冷却した。上述の冷溶液に臭化水素(33%酢酸溶液、46mL)を1時間攪拌し続けながら添加し、反応混合物を室温で1時間更に攪拌した。TLC(4:6、EtOAc:ヘキサン)で反応の終了を判断した後、反応混合物を氷水(1×500mL)、1%NaHCO₃溶液(1×500mL)、10%NaHCO₃溶液(2×500mL)で洗浄し、最後に飽和食塩水溶液(1×500mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して29の白色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃) : δ = 6.59(d, 1H, J = 3.9Hz), 5.60(t, 1H, J = 9.9Hz), 5.05-5.03(m, 1H), 4.77(dd, 1H, J = 3.9, 9.6Hz), 4.07(dd, 1H, J = 6.3, 11.4Hz), 3.88(t, 1H, J = 11.1Hz), 2.10(s, 3H), 2.06(s, 6H)。

【0126】

スキーム11

【化44】



試薬及び条件： a) Bu_4NBr 、2 M NaOH、DCM(ジクロロメタン)、室温
、b) K_2CO_3 、MeOH、室温。

【0127】

(3S, 4R, 5R)-2-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)
ナフタレン-4-イルオキシ)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリアセ
テート(30)の合成：

50 mL の丸底フラスコ内で、5(0.4 g、1.5 mmol)、29(0.826 g
、3.0 mmol)及び臭化テトラブチルアンモニウム(0.9 g、1.5 mmol)を
攪拌しながらジクロロメタン(20 mL)に入れた。この懸濁液に2 M NaOH(3 m
L)溶液を添加し、室温で2時間攪拌を続けた。TLC(4:6、EtOAc:ヘキサン)
によって反応の終了を判断した後、反応混合物をジクロロメタン(4×20 mL)
で抽出した。混合した有機層を10%NaOH溶液(3×15 mL)で洗浄した後、水(2×
10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。無機塩を濾別し、濾液を減圧下
で濃縮し、溶離液としてEtOAc:ヘキサン(40:60)を使用したカラムクロマト
グラフィーによって粗製塊を精製して30を白色固体として得た。

【0128】

(3S, 4R, 5R)-2-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)
ナフタレン-4-イルオキシ)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオール(31)
の合成：

30(0.416 g、0.797 mmol)のメタノール(20 mL)溶液に固体無水
 K_2CO_3 (0.440 g、3.188 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分
間攪拌した。TLC(5:95、MeOH:EtOAc)で反応の終了を判断した後、メ
タノールを減圧下で除去し、水を添加し、CH₂Cl₂(2×25 mL)で抽出した。有
機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して31を白色の綿毛状の固体と
して得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)： δ = 8.43(m, 1 H), 7.81(m,
1 H), 7.54–7.48(m, 2 H), 7.31(d, 1 H, J = 7.6 Hz),
7.14(d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.94(m, 3 H), 6.03(s, 2 H),
5.37(d, 1 H, J = 5.2 Hz), 5.10(d, 1 H, J = 6 Hz), 4.89(d,
1 H, J = 5.2 Hz), 4.68(d, 1 H, J = 4.4 Hz), 3.86(m,
3 H), 3.61(m, 2 H)。

【実施例8】

【0129】

式XIIの化合物(スキーム13の番号40)の合成：

N-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)
ナフタレン-4-イル)
フラン-2-カルボキサミドの合成：

【0130】

10

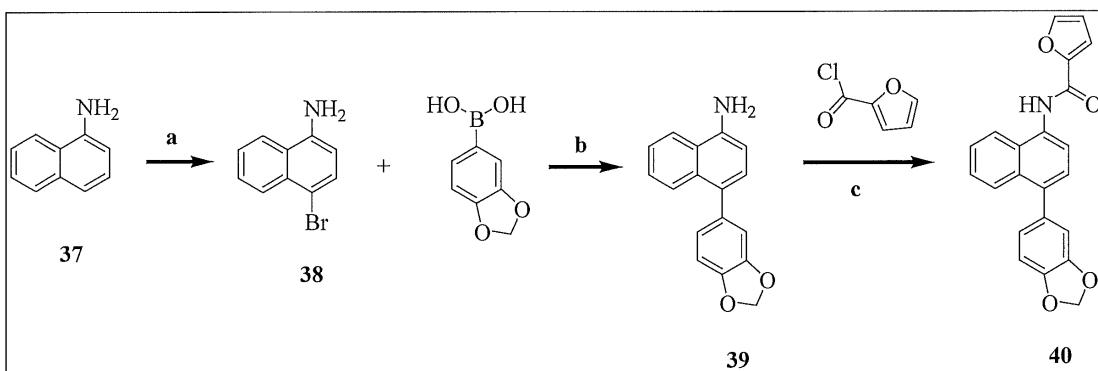
20

30

40

50

スキーム 13：
【化 45】



試薬及び条件：a) N B S、 D C M , 0 °C 、 1 時間、 b) テトラキスパラジウム (0) 、 N a ₂ C O ₃、 H ₂ O、 D M E (ジメトキシエタン) 、 還流、 1 2 時間、 c) フラン - 2 - カルボニルクロリド、トリエチルアミン、 D C M 、 室温、 1 2 時間

【0131】

4 - ブロモナフタレン - 1 - アミン (38) の合成：

マグネチックスターーラーとガード管を備えた一口丸底フラスコ (5 0 0 m L) にナフチルアミン (37 、 1 0 g 、 0 . 0 6 9 m o l) と D C M (3 0 0 m L) を投入した。この溶液に N - ブロモコハク酸イミド (1 2 . 4 3 g m 、 0 . 0 6 9 8 m o l) を少しづつ 0 で半時間に亘って攪拌し続けながら添加し、攪拌を室温で更に 1 時間続けた。この間に全ての出発材料が消費されたことを T L C (3 : 7 、 E t O A c : ヘキサン) で確認した。反応混合物を冷水 (1 5 0 m L) に添加した。反応混合物をジクロロメタン (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶離液として酢酸エチル (5 ~ 2 0 %) のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製して、 38 を白色固体として得た (収量 = 3 . 5 g m)。

【0132】

4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - アミン (3 9) の合成：

マグネチックスターーラー、凝縮器及びガード管を備えた一口丸底フラスコ (2 5 0 m L) に 4 - ブロモナフタレン - 1 - アミン (38 、 0 . 5 g 、 2 . 9 0 m m o l) と 3 , 4 (メチレンジオキシ) フェニルボロン酸 (0 . 5 7 8 g m 、 3 . 4 8 m m o l) の D M E (7 m L) 溶液を投入した。この溶液に水 (2 . 5 m L) に溶解した炭酸ナトリウム (0 . 6 1 5 g m 、 5 . 8 0 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 0 分間攪拌した後、テトラキスパラジウム (0) (0 . 1 6 8 g m 、 0 . 1 4 5 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 2 時間還流させた。この間に全ての出発材料が消費されたことを T L C (2 : 8 、 E t O A c : ヘキサン) で確認した。反応混合物を水 (1 0 0 m L) に添加した。反応混合物を酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶離剤として酢酸エチル (5 ~ 2 0 %) のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製して、 39 を白色固体として得た (収量 = 0 . 5 g m)。

【0133】

N - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ナフタレン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド (4 0) の合成：

マグネチックスターーラーとガード管を備えた一口丸底フラスコ (5 0 0 m L) に 4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ナフタレン - 1 - アミン (39 、 0 . 2 g 、 0 . 7 6 m m o l) 、トリメチルアミン (0 . 2 2 m L 、 1 . 5 2 m m o l) 及び D C M (1 0 m L) を投入した。この溶液にフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 1 1

m L、1.14 mmol)を0°で半時間に亘って攪拌し続けながら滴下し、攪拌を室温で更に12時間続けた。この間に全ての出発材料が消費されたことをTLC(3:7、EtOAc:ヘキサン)で確認した。反応混合物を冷水(100mL)に添加した。反応混合物をジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶離液として酢酸エチル(10~30%)のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製して、40を白色固体として得た(収量=0.1g)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ = 8.54(s, 1H), 8.13(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.98(t, 2H, J = 8.8Hz), 7.61(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.26(s, 1H), 6.96(m, 3H), 6.63(m, 1H), 6.05(s, 2H)。

10

【実施例9】

【0134】

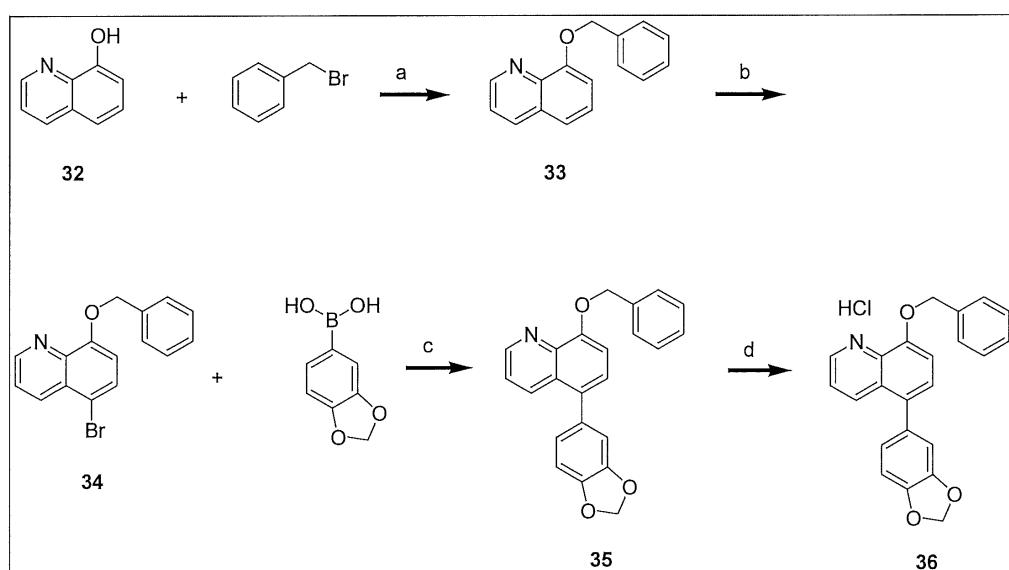
式XIIの化合物(スキーム12で番号36)の合成

5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-8-(ベンジルオキシ)キノリン塩酸塩の合成:

【0135】

スキーム12:

【化46】



20

試薬及び条件: a) K_2CO_3 、DMF(ジメチルホルムアミド), 室温、16時間、
b) NBS、DCM、0°、1時間、c) テトラキスパラジウム(0)、 Na_2CO_3 、 H_2O 、DME(ジメトキシエタン)、還流、12時間、d) MeOH、HCl、室温、2時間

30

【0136】

40

実験:

8-(ベンジルオキシ)キノリン(33)の合成:

滴下漏斗、マグネチックスターーラー及びガード管を備えた三口丸底フラスコ(500mL)に8-ヒドロキシキノリン(32、5g、0.0344mol)、炭酸カリウム(9.5g)、0.0688mol)及びDMF(100mL)を投入した。この溶液に臭化ベンジル(6.13mL、0.0516mol)を半時間に亘って攪拌し続けながら滴下し、攪拌を室温で更に12時間続けた。この間に全ての出発材料が消費されたことをTLC(3:9、EtOAc:ヘキサン)で確認した。反応混合物を冷水(250mL)に添加した。反応混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。全ての有機層を混合し、水(3×100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で

50

濃縮した。溶離液として酢酸エチル(5~10%)のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製して、33を白色固体として得た(収量=5.2g)。

【0137】

8-(ベンジルオキシ)-5-ブロモキノリン(34)の合成:

マグネチックスター-ラ-とガード管を備えた一口丸底フラスコ(250mL)に8-ベンジルオキシキノリン(33、4g、0.016mol)のDCM(100mL)溶液を投入した。この溶液にN-ブロモコハク酸イミド(3.02g、0.016mol)を10で半時間に亘って攪拌し続けながら少しづつ添加し、攪拌を室温で更に1時間続けた。この間に全ての出発材料が消費されたことをTLC(2:8、EtOAc:ヘキサン)で確認した。反応混合物を冷水(150mL)に添加した。反応混合物をジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶離液として酢酸エチル(5~10%)のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製して、34を白色固体として得た(収量=3.9g)。

【0138】

5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-8-(ベンジルオキシ)キノリン(35)の合成:

マグネチックスター-ラ-、凝縮器及びガード管を備えた一口丸底フラスコ(250mL)に8-(ベンジルオキシ)-5-ブロモキノリン(34、1g、0.00318mol)と3,4(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸(0.79g、0.00477mol)のDME(20mL)溶液を投入した。この溶液に水(3.2mL)に溶解した炭酸ナトリウム(0.673g、0.00636mol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、テトラキスパラジウム(0)(0.183g、0.000159mol)を添加した。反応混合物を12時間還流させた。この間に全ての出発材料が消費されたことをTLC(3:7、EtOAc:ヘキサン)で確認した。反応混合物を水(100mL)に添加した。反応混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶離液として酢酸エチル(10~20%)のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製塊を精製して、35を白色固体として得た(収量=0.94g)。

【0139】

5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-8-(ベンジルオキシ)キノリン塩酸塩(36)の合成:

マグネチックスター-ラ-とガード管を備えた一口丸底フラスコ(250mL)に5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-8-(ベンジルオキシ)キノリン(35、0.2g)の乾燥DCM(10mL)溶液を投入した。この溶液にメタノール性HClを0で添加した。反応混合物を0で2時間攪拌した。反応混合物をTLCでモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチルと石油エーテルを使用して粗化合物を結晶化させて、36を白色固体として得た(収量=0.1g)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ = 9.11(d, 1H, J = 4.4Hz), 8.74(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.93(m, 1H), 7.63(m, 4H), 7.41(m, 3H), 7.14(m, 2H), 7.06(m, 1H), 6.12(s, 2H), 5.51(s, 2H)。

【実施例10】

【0140】

式XIVの化合物(スキーム14の番号41)の合成:

4-フェニルナフタレン-N,N-ジ-メチルスルホンアミドの合成:

【0141】

スキーム14:

10

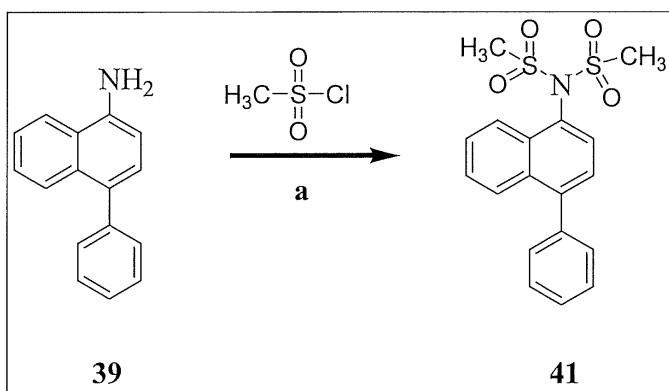
20

30

40

50

【化 4 7】



試薬及び条件： a) トリエチルアミン、 D C M、 0 、 1 時間、 室温で 2 時間

[0 1 4 2]

実験

4 - フェニルナフタレン - N , N - ジ - メチルスルホニアミド (化合物 4 1) の合成 :
マグネチックスター - ラーとガード管を備えた一口丸底フラスコ (1 0 0 m L) に 4 - フ
エニルナフタレン - 1 - アミン (3 9 、 0 . 1 g 、 0 . 4 5 m m o l) 、 トリメチルアミ
ン (0 . 5 m L 、 0 . 9 0 m m o l) 及び D C M (1 0 m L) を投入した。この溶液に塩
化メタンスルホニル (0 . 5 m L 、 0 . 6 7 m m o l) を 0 °C で半時間に亘って攪拌し続
けながら滴下し、攪拌を室温で更に 2 時間続けた。この間に全ての出発材料が消費された
ことを T L C (1 : 9 、 E t O A c : ヘキサン) で確認した。反応混合物を冷水 (1 0 0
m L) に添加した。反応混合物をジクロロメタン (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層
を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶離液として酢酸エチル (5 ~ 2
0 %) のヘキサン溶液を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製
塊を精製し、 4 1 を白色固体として得た (収量 = 0 . 1 5 g m) 。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O) : δ = 8 . 1 5 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 9 4 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 5 1 (m , 7 H) , 3 . 5 6 (s , 6 H) 。

【寒施例 1.1】

(0 1 4 3)

癌細胞アッセイ

インビトロ抗増殖アッセイ（MTTアッセイ）

MTTアッセイは細胞の代謝抑制活性を測定する簡易で高感度のアッセイである。時間単位でのこの活性の増加は細胞増殖のパラメータとされる。薬物による治療によってこの増加が弱まる場合、その作用は増殖阻害、細胞殺傷又はその両方の結果である可能性がある。乳癌細胞株と前立腺癌細胞株を使用して、本発明の式V～XIVの化合物と標準的な細胞毒性薬（例えば、シスプラチニン）を様々な濃度（1、0.1、0.01、0.001 mM）で試験した。全ての細胞株は5%CO₂環境の37℃インキュベーターで培養した。化合物を濃度0.1MのDMSOに溶解した（原液）。細胞を適切なプレーティング効率で96ウェルプレートに播種した。

(0 1 4 4)

以下のプレーティング効率をMTTアッセイ用に標準化した。

(0 1 4 5)

【表1】

細胞株	細胞株の名称	ブレーティング効率 (細胞数／ウェル又は200μl)
乳癌	MCF7	7500
	MDAMB231	10000
前立腺癌	PC3	10000
	DU145	5000

10

【0146】

統くMTTの手順は以下の通りであった。即ち、所定のブレーティング効率に従って、細胞を96ウェルプレートに播種した(表1)。次にプレートを37にて5%CO₂雰囲気下で24時間インキュベートした。次に適切な濃度の薬物をプレートに添加し、更に48時間インキュベートを行った(5%CO₂雰囲気、37)。次にアッセイプレートを3000rpmで3分間2回遠心分離し、上清を廃棄した。次に100μlのMTT溶液(0.5mg/ml)をプレートの各ウェルに添加し、更に4時間インキュベートした(5%CO₂雰囲気、37)。インキュベーションを4時間行った後、プレートを2回遠心分離し、上清を非常に慎重に吸引除去した。次に200μlのDMSOを各ウェルに添加して可溶化した。プレートを振盪させてMTT結晶を十分に混合した。次に対数生存率のXYグラフを対数薬物濃度に対してプロットした。次にIC50(細胞集団の50%を阻害する薬物濃度)を回帰分析によって計算した。

20

【0147】

軟寒天アッセイ

軟寒天コロニー形成アッセイは、軟寒天における足場非依存性の増殖アッセイであり、細胞の悪性形質転換を検出するための最も厳密なアッセイの1種である。このアッセイでは、悪性細胞を軟寒天培地で1~2週間、適切な対照と共に培養する。このインキュベーション期間の後、形成されたコロニーを細胞染色によって形態学的に解析し、形成されたコロニーの数を定量化することができる。このアッセイの結果はヌードマウスに腫瘍形成細胞を注入した後に得られる結果に匹敵し、インビトロでの細胞の腫瘍形成性(癌幹細胞(CSC)の重要な特徴の1種)を試験するための「至適基準」と見なされる。

30

【0148】

即ち、軟寒天アッセイでは、50μlの2×培地(細胞株毎に適切に採取)と50μlの1.2%Bactoアガーハイブリッドを96ウェルのマイクロタイターアッセイプレートの各ウェルに播種した。10μlの細胞(それぞれの細胞株に対して事前に標準化された特定のブレーティング効率のもの)を20μlの2×培地、30μlの0.8%Bactoアガーハイブリッド及び1.6μlの薬物(適切な濃度)とバイアルにて混合し、アッセイプレートの固化したプレ層に移した。次に細胞を37、5%CO₂で1週間増殖させてコロニーを形成させた。実験設定を3日間行った後、50μlの適切な2×培地を断続的に供給した。次に16μlのアラマーブルー(1.5mg/ml)を全てのウェルに添加し、発生したコロニーを定量した。プレートを37で24時間インキュベートした。次に630nmで吸光度を測定した。次に対数生存率のXYグラフを対数薬物濃度に対してプロットした。次にIC50(細胞集団の50%を阻害する薬物濃度)を回帰分析によって計算した。

40

【0149】

以下のブレーティング効率を軟寒天アッセイ用に標準化した。

【0150】

50

【表2】

細胞株	細胞株の名称	プレーティング効率 (細胞数／ウェル)
乳癌	MDAMB231	7500
前立腺癌	PC3	5000

【0151】

幹細胞アッセイ：

インビトロのスフェア形成アッセイ：スフェアアッセイでは、特別に設計された無血清培地で癌幹細胞がスフィアを形成する能力を測定する。このアッセイを用いて試験化合物の殺傷効率を測定し、標準化学療法薬シスプラチンと比較した。

【0152】

材料及び試薬：50X B27サプリメント(Life Technologies社、Invitrogen社、カタログ番号：17502-044)、線維芽細胞増殖因子(FGF)(Sigma-Aldrich社、カタログ番号：F029125)、上皮増殖因子(EGF)(Sigma-Aldrich社、カタログ番号：E9644)、インスリン(シグマ社、カタログ番号：19278)、ダルベッコ変法イーグル培地/F12(ハイメディア社、カタログ番号：AL139-6)、ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(ハイメディア社、カタログ番号：TL1006)、トリパンブルー(TC193)、前立腺上皮媒体(LONZA社、カタログ番号：CC-3166)、MEGM(LONZA社、カタログ番号：CC-3051)、ヘパリン(Sigma社、カタログ番号：H3393)、ペнстレップ(Himedia社、カタログ番号：A002)

【0153】

マンモスフェア培地の調製(100mLの場合)：マグネチックスターラーと共にオートクレーブ処理した1gのメチルセルロースに、プレーン培地(MEBM)100mLを添加し、磁気攪拌下で溶解する。完全に溶解した後、FGFを80μL、EGFを40μL、ペnstreppを1mL、ヘパリンを400μL添加する。

【0154】

プロストスフェア培地の調製(100mLの場合)：マグネチックスターラーと共にオートクレーブ処理した1gのメチルセルロースに、プレーン培地(前立腺上皮基礎培地)100mLを添加し、磁気攪拌下で溶解する。完全に溶解した後、インスリンを40μL、B27を2mL、EGFを80μL、ペnstreppを1mL添加する。

【0155】

手順：細胞をトリプシン処理し、細胞濾過器を通過させて(それぞれ100μl及び40μl)単一細胞懸濁液を形成した。細胞を2000個/100μLの濃度で希釈し、マンモスフェア培地(乳癌細胞株用)又はプロストスフェア培地(前立腺癌細胞株用)に懸濁した。この懸濁液100μLを96ウェル懸濁液プレートの各ウェルに添加し、37、5%CO₂で24時間インキュベートした。適切な濃度の薬物(2μL)を100μLの幹細胞培地を含む各ウェルに添加した。プレートを37、5%CO₂で72時間インキュベートした。インキュベーション後、各濃度の薬物2.5μLと幹細胞培地50μLを各ウェルに添加し、プレートを37、5%CO₂で更に72時間インキュベートした。インキュベーション後、各濃度の薬物3μLと幹細胞培地50μLを再び添加し、プレートを37、5%CO₂で再度72時間インキュベートした。各濃度で形成された一次スフェアの数をカウントした。形成されたスフェア数の比較グラフを濃度に対してプロットし、増殖曲線を陽性対照と比較した。

【0156】

正常細胞アッセイ：

悪性細胞と正常細胞に対する細胞毒性薬物の感受性が異なることは非常に重要である。

10

20

30

40

50

まず第一に、悪性細胞に対して優先的な毒性を有する薬物の臨床的使用が好ましい。

【0157】

正常細胞に対する細胞毒性薬物の活性を試験するためにMTTを実施した。

【0158】

健常ドナーから得たリンパ球を使用したこれらの細胞毒性薬物のアッセイ

ヒトリンパ球は、末梢血を30分間低速で遠心分離することで容易に単離することができる。即ち、希釈した脱線維素済みの新鮮血をHiSep LSM1077に徐々に重ね、30分間低速で遠心分離した。リンパ球層(バフィーコート)(図)を新しい採取管で慎重に除去した。バフィーコートを希釈緩衝液で更に洗浄して血小板汚染を減らした。上清を廃棄し、ペレットを希釈緩衝液に再懸濁させた。生存率は血球計で確認した。生存率と純度が95%以上の細胞をアッセイで検討した。上述のように、MTTアッセイは、これらの細胞を用いて70万個/mlのブレーティング効率で実施した。

10

【実施例12】

【0159】

式Vの活性に関する結果

【0160】

【表3】

表3：乳癌細胞株に対する式VのMTT結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式V
1	MDAMB231	32.68	4.61

20

【0161】

表3から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式Vの活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0162】

【表4】

表4：前立腺癌細胞株に対する式VのMTT結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式V
1	PC3	27.99	6.19

30

【0163】

この結果から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式Vの活性が、標準化療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0164】

【表5】

表5：乳癌細胞株に対する式Vの軟寒天アッセイ結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式V
1	MDAMB231	41.7	3.45

40

【0165】

表5から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対して式Vが示す抗癌活性が、標準化療法薬シスプラチニよりも高いことが分かる。

【0166】

50

【表 6】

表 6 : 前立腺癌細胞株に対する式Vの軟寒天アッセイ結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式V
1	PC3	20.56	10.6

【0167】

表 6 から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式Vの抗癌活性が高いことが分かる。

【0168】**【表 7】**

表 7 : プレーティング効率が2000個(細胞) / ウェルのときの、マンモスフェア培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数 (n = 6 ± S. D.)

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチン	18(±2)	31(±3)	35(±2)	42(±3)	50(±3)	85(±3)	76(±4)
式V	0(±0)	7(±2)	12(±1)	24(±3)	40(±3)	85(±3)	76(±4)

10

【0169】

表 7 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VがMDAMB231のスフェアに対して有効であることが分かる。

【0170】**【表 8】**

表 8 : プレーティング効率が2000個(細胞) / ウェルのときの、プロストスフェア培地中のPC3の3Dスフェア総数 (n = 6 ± S. D.)

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチン	25(±3)	32(±2)	40(±3)	47(±5)	58(±4)	77(±5)	65(±4)
式V	0(±0)	21(±4)	36(±3)	40(±5)	50(±5)	77(±5)	65(±4)

30

【0171】

表 8 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VがPC3のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【実施例 13】**【0172】**

式VIの活性に関する結果

40

【0173】**【表 9】**

表 9 : 乳癌細胞株に対する式VIのMTT結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式VI
1	MDAMB231	32.68	10.09

50

【0174】

表 9 から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式VIの活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0175】

【表10】

表10：前立腺癌細胞株に対する式V IのMTT結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式V I
1	PC3	27.99	5.65

【0176】

表10から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式V Iの活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

10

【0177】

MTTアッセイの結果から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式V Iの化合物が乳癌細胞株と前立腺癌細胞株に対して高い抗癌活性を示すことが分かる。

【0178】

【表11】

表11：乳癌細胞株に対する式V Iの軟寒天アッセイ結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式V I
1	MDAMB231	24.79	14.22

20

【0179】

表11から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対する式V Iの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0180】

【表12】

表12：前立腺癌細胞株に対する式V Iの軟寒天アッセイ結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式V I
1	PC3	21.30	3.25

30

【0181】

表12から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株PC3に対する式V Iの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0182】

この結果から、軟寒天アッセイにおいて標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式V Iが乳癌細胞株と前立腺癌細胞株に対して高い抗癌活性を示すことが分かる。

【0183】

【表13】

表13：プレーティング効率が2000個(細胞) / ウェルのときの、マンモスフェア培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数 (n = 6 ± S. D.)

40

薬物濃度 (μ M)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	18(±2)	31(±3)	35(±2)	42(±3)	50(±3)	85(±3)	76(±4)
式V I	0(±0)	7(±2)	24(±3)	36(±2)	44(±3)	85(±3)	76(±4)

【0184】

表13から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式V IがMDAMB231のスフェアに対してより有効であることが分かる。

50

【0185】

【表14】

表14： プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、プロストスフェア培地中のPC3の3Dスフェア総数（n = 6 ± S.D.）

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチン	25(±3)	32(±2)	40(±3)	47(±5)	58(±4)	77(±5)	65(±4)
式V I	0(±0)	21(±2)	30(±2)	28(±2)	40(±3)	77(±5)	65(±4)

10

【0186】

表14から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式V I がPC3のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【実施例14】

【0187】

式V I I の活性に関する結果

【0188】

【表15】

表15： 乳癌細胞株に対する式V I I のMTT結果（IC50、マイクロモル）

20

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式V I I
1	MCF-7	29.57	2.78
2	MDAMB231	38.46	2.04

【0189】

表15から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式V I I の活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0190】

【表16】

30

表16： 前立腺癌細胞株に対する式V I I のMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	MSP008-7 (式V I I)
1	PC3	29.02	6.32
2	DU145	23.86	3.57

【0191】

表16から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式V I I の活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

40

【0192】

【表17】

表17： 乳癌細胞株に対する式V I I の軟塞天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式V I I
1	MDAMB231	24.79	7.91

【0193】

表17から、軟塞天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対する式V I I の抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

50

【0194】

【表18】

表18：前立腺癌細胞株に対する式VIIの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式VII
1	PC3	21.30	0.36

【0195】

表18から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株PC3に対する式VIIの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

10

【0196】

インビトロスフェア形成アッセイ：

【0197】

【表19】

表19：プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、マンモスフェア培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数（n=6±S.D.）

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	GC (増殖対照)	GCD (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	23(±5)	38(±8)	51(±5)	69(±7)	89(±4)	86(±6)	78(±2)
式VII	0(±0)	40(±3)	40(±7)	46(±7)	47(±4)	86(±6)	78(±2)

20

【0198】

表19から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式VIIがMDAMB231のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【0199】

【表20】

表20：プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、プロストスフェア培地中のPC3の3Dスフェア総数（n=6±S.D.）

30

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	GC (増殖対照)	GCD (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	30(±5)	31(±5)	41(±4)	49(±7)	47(±4)	68(±8)	62(±2)
式VII	0(±0)	9(±2)	23(±3)	31(±5)	64(±8)	68(±8)	62(±2)

【0200】

表20から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式VIIがPC3のスフェアに対してより有効であることが分かる。

40

【実施例15】

【0201】

式VIIの活性に関する結果

【0202】

【表21】

表21：乳癌細胞株に対する式VIIのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式VII
1	MCF-7	29.57	1.05
2	MDAMB231	38.46	3.14

50

【0203】

表21から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式VIIIの活性が、標準化
学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0204】**【表22】**

表22：前立腺癌細胞株に対する式VIIIのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式VIII
1	PC3	29.02	3.91
2	DU145	23.86	4.28

10

【0205】

表22から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式VIIIの活性が、標準化
学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0206】**【表23】**

表23：乳癌細胞株に対する式VIIIの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式VIII
1	MDAMB231	24.79	1.32

20

【0207】

表23から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対する式VIIIの抗
癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0208】**【表24】**

表24：前立腺癌細胞株に対する式VIIIの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式VIII
1	PC3	21.30	1.96

30

【0209】

表24から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株PC3に対する式VIIIの抗
癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0210】**【表25】**

表25：ブレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、マンモスフェア
培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数（n = 6 ± S.D.）

薬物濃度 (μ M)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	GCD (DMSOに による増殖対照)
シスプラチン	23(±5)	38(±8)	51(±5)	69(±7)	89(±4)	86(±6)	78(±2)
式VIII	0(±0)	8(±2)	13(±2)	29(±4)	36(±3)	86(±6)	78(±2)

40

【0211】

表25から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式VIIIがMDAMB231
のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【0212】

50

【表 2 6】

表 2 6 : プレーティング効率が 2000 個（細胞）／ウェルのときの、プロストスフェア培地中の PC 3 の 3D スフェア総数 ($n = 6 \pm S.D.$)

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	30(± 5)	31(± 5)	41(± 4)	49(± 7)	47(± 4)	68(± 8)	62(± 2)
式 V I I I	0(± 0)	8(± 2)	13(± 3)	24(± 3)	29(± 3)	68(± 8)	62(± 2)

10

【0 2 1 3】

表 2 6 から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式 V I I I が PC 3 のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【実施例 1 6】**【0 2 1 4】**

式 IX の活性に関する結果

【0 2 1 5】**【表 2 7】**

表 2 7 : 乳癌細胞株に対する式 IX の MTT 結果 (IC 50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式 IX
1	MCF-7	29.57	5.24
2	MDAMB231	38.46	5.26

20

【0 2 1 6】

表 2 7 から、MTT アッセイにおいて乳癌細胞株に対する式 IX の活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0 2 1 7】**【表 2 8】**

表 2 8 : 前立腺癌細胞株に対する式 IX の MTT 結果 (IC 50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式 IX
1	PC3	29.02	5.62
2	DU145	23.86	8.91

30

【0 2 1 8】

表 2 8 から、MTT アッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式 IX の活性が、標準化療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0 2 1 9】**【表 2 9】**

表 2 9 : 乳癌細胞株に対する式 IX の軟寒天アッセイ結果 (IC 50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式 IX
1	MDAMB231	24.79	2.12

40

【0 2 2 0】

表 2 9 から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株 MDAMB231 に対する式 IX の抗癌活性が、標準化療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

50

【0221】

【表30】

表30：前立腺癌細胞株に対する式IXの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式IX
1	PC3	21.30	4.81

【0222】

表30から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株PC3に対する式IXの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

10

【0223】

【表31】

表31：プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、マンモスフェア培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数（n=6±S.D.）

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	GCD (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	31(±4)	37(±4)	43(±2)	48(±2)	62(±6)	82(±4)	74(±3)
式IX	0(±0)	22(±3)	26(±3)	40(±5)	52(±4)	82(±4)	74(±3)

20

【0224】

表31から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式IXがMDAMB231のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【0225】

【表32】

表32：プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、プロストスフェア培地中のPC3の3Dスフェア総数（n=6±S.D.）

(0.1Mの原液から)希釈最終濃度	10 250μM	100 25μM	1000 2.5μM	10,000 0.25μM	100,000 0.025μM	G C	GCD
シスプラチニ	22(±4)	33(±3)	46(±2)	55(±5)	62(±5)	68(±2)	56(±2)
式IX	0(±0)	31(±3)	37(±5)	44(±4)	60(±7)	68(±2)	56(±2)

30

【0226】

表32から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式IXがPC3のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【実施例17】

40

【0227】

式Xの活性に関する結果

【0228】

【表33】

表33：乳癌細胞株に対する式XのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式X
1	MCF-7	32.35	3.46
2	MDAMB231	36.98	3.16

50

【0229】

表33から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式Xの活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0230】**【表34】**

表34：前立腺癌細胞株に対する式XのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式X
1	PC3	40.73	2.6
2	DU145	42.95	3.28

10

【0231】

表34から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式Xの活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0232】**【表35】**

表35：乳癌細胞株に対する式Xの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	MSP008-44 (式X)
1	MDAMB231	37.33	2.07

20

【0233】

表35から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対する式Xの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0234】**【表36】**

表36：前立腺癌細胞株に対する式Xの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式X
1	PC3	23.77	2.38

30

【0235】

表36から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株PC3に対する式Xの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0236】

隠微とロスフェア形成アッセイ

【0237】**【表37】**

表37：プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、マンモスフェア培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数（n = 6 ± S.D.）

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	31(±4)	37(±4)	43(±2)	48(±2)	62(±6)	82(±4)	74(±3)
式X	0(±0)	24(±3)	28(±3)	37(±4)	39(±4)	82(±4)	74(±3)

40

【0238】

50

表37から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XがMDAMB231のスフェアに対してもより有効であることが分かる。

【実施例18】

【0239】

式X I の活性に関する結果

【0240】

【表38】

表38：乳癌細胞株に対する式X I のMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式X I
1	MCF-7	32.35	4.36
2	MDAMB231	36.98	9.77

【0241】

表38から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式X I の活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0242】

【表39】

表39：前立腺癌細胞株に対する式X I のMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式X I
1	PC3	40.73	4.16
2	DU145	42.95	10.23

【0243】

表39から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式X I の活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0244】

【表40】

表40：乳癌細胞株に対する式X I の軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式X I
1	MDAMB231	37.33	2.08

【0245】

表40から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対する式X I の抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0246】

【表41】

表41：前立腺癌細胞株に対する式X I の軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式X I
1	PC3	23.77	18.84

【0247】

表41から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株PC3に対する式X I の抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【実施例19】

【0248】

式X II の活性に関する結果

10

20

30

40

50

【0249】

【表42】

表42：乳癌細胞株に対する式XIIのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式XII
1	MCF-7	32.96	4.95
2	MDAMB231	32.73	3.37

【0250】

表42から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式XIIの活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

10

【0251】

【表43】

表43：前立腺癌細胞株に対する式XIIのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式XII
1	PC3	35.81	19.63
2	DU145	34.43	9.82

【0252】

20

表43から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式XIIの活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0253】

【表44】

表44：乳癌細胞株に対する式XIIの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式XII
1	MDAMB231	23.93	2.14

【0254】

30

表44から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対する式XIIの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0255】

【表45】

表45：前立腺癌細胞株に対する式XIIの軟寒天アッセイ結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式XII
1	PC3	21.88	3.36

【0256】

40

表45から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株PC3に対する式XIIの抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0257】

インビトロスフェア形成アッセイ

【0258】

50

【表46】

表46： プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、マンモスフェア培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数（n=6±S.D.）

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOに よる増殖対照)
シスプラチン	26(±3)	35(±2)	46(±3)	58(±3)	67(±2)	72(±3)	64(±2)
式XII	0(±0)	8(±1)	17(±2)	27(±2)	31(±2)	72(±3)	64(±2)

【0259】

10

表46から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIがMDAMB231のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【0260】**【表47】**

表47： プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、プロストスフェア培地中のPC3の3Dスフェア総数（n=6±S.D.）

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOに よる増殖対照)
シスプラチン	21(±2)	32(±3)	39(±2)	42(±3)	45(±2)	80(±5)	76(±4)
式XII	0(±0)	15(±2)	23(±2)	28(±3)	37(±3)	80(±5)	76(±4)

20

【0261】

表47から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIIがPC3のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【実施例20】**【0262】**

式XIIIの活性に関する結果

【0263】**【表48】**

30

表48： 乳癌細胞株に対する式XIIIのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式XIII
1	MDAMB231	35.48	8.00

【0264】

表48から、MTTアッセイにおいて乳癌細胞株に対する式XIIIの活性が、標準化療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0265】**【表49】**

40

表49： 前立腺癌細胞株に対する式XIIIのMTT結果（IC50、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式XIII
1	PC3	36.39	4.33
2	DU145	35.48	4.06

【0266】

表49から、MTTアッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式XIIIの活性が、標準化療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【0267】

50

【表 5 0】

表 5 0： 乳癌細胞株に対する式 X I I I の軟寒天アッセイ結果 (IC 50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式 X I I I
1	MDAMB231	23.93	2.68

【0 2 6 8】

表 5 0 から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株 M D A M B 2 3 1 に対する式 X I I I の抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

【0 2 6 9】

【表 5 1】

表 5 1： 前立腺癌細胞株に対する式 X I I I の軟寒天アッセイ結果 (IC 50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチニ	式 X I I I
1	PC3	21.88	6.32

【0 2 7 0】

表 5 1 から、軟寒天アッセイにおいて前立腺癌細胞株 P C 3 に対する式 X I I I の抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチニと比較して高いことが分かる。

インビトロスフェア形成アッセイ

【0 2 7 1】

【表 5 2】

表 5 2： プレーティング効率が 2 0 0 0 個 (細胞) / ウェルのときの、マンモスフェア培地中の M D A M B 2 3 1 の 3 D スフェア総数 (n = 6 ± S. D)

薬物濃度 (μ M)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	26(±3)	35(±2)	46(±3)	58(±3)	67(±2)	72(±3)	64(±2)
式 X I I I	0(±0)	13(±2)	27(±2)	36(±3)	45(±2)	72(±3)	64(±2)

20

30

【0 2 7 2】

表 5 2 から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式 X I I I が M D A M B 2 3 1 のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【0 2 7 3】

【表 5 3】

表 5 3： プレーティング効率が 2 0 0 0 個 (細胞) / ウェルのときの、プロストスフェア培地中の P C 3 の 3 D スフェア総数 (n = 6 ± S. D)

薬物濃度 (μ M)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	G C D (DMSOによる増殖対照)
シスプラチニ	21(±2)	32(±3)	39(±2)	42(±3)	45(±2)	80(±5)	76(±4)
式 X I I I	0(±0)	14(±1)	27(±3)	39(±5)	41(±7)	80(±5)	76(±4)

40

【0 2 7 4】

表 5 3 から、標準化学療法薬シスプラチニと比較して、式 X I I I が P C 3 のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【実施例 2 1】

【0 2 7 5】

50

式XIVの活性に関する結果

【0276】

【表54】

表54：乳癌細胞株に対する式XIVの軟寒天アッセイ結果 (IC50、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式XIV
1	MDAMB231	24.79	3.12

【0277】

表54から、軟寒天アッセイにおいて乳癌細胞株MDAMB231に対する式XIVの抗発活性が、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

10

【0278】

【表55】

表55：プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、マンモスフェア培地中のMDAMB231の3Dスフェア総数（n = 6 ± S. D.)

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	GCD (DMSOによる増殖対照)
シスプラチン	26(±3)	35(±2)	46(±3)	58(±3)	67(±2)	72(±3)	64(±2)
式XIV	0(±0)	22(±3)	28(±3)	35(±2)	38(±5)	72(±3)	64(±2)

20

【0279】

表55から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIVがMDAMB231のスフェアに対してより有効であることが分かる。

【0280】

【表56】

表56：プレーティング効率が2000個（細胞）／ウェルのときの、プロストスフェア培地中のPC3の3Dスフェア総数（n = 6 ± S. D.)

30

薬物濃度 (μM)	250	25	2.5	0.25	0.025	G C (増殖対照)	GCD (DMSOによる増殖対照)
シスプラチン	21(±2)	32(±3)	39(±2)	42(±3)	45(±2)	80(±5)	76(±4)
式XIV	0(±0)	13(±1)	20(±2)	29(±5)	36(±2)	80(±5)	76(±4)

【0281】

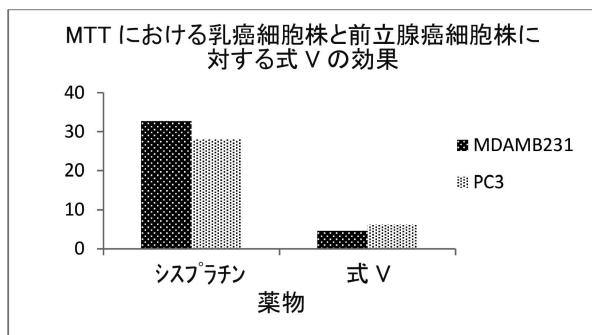
表56から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式XIVがPC3のスフェアに対してより有効であることが分かる。

40

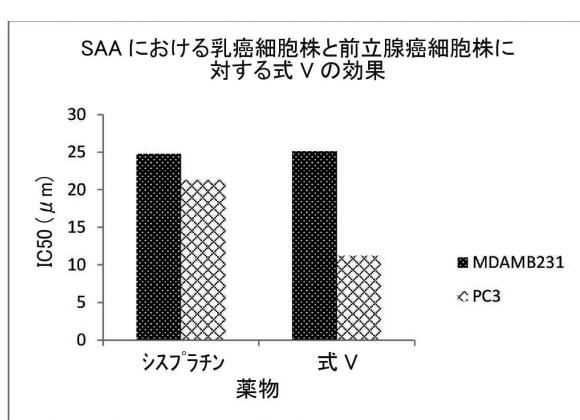
50

【図面】

【図 1】

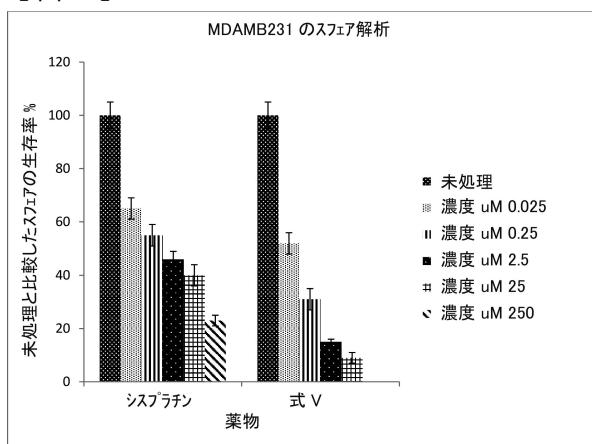


【図 2】

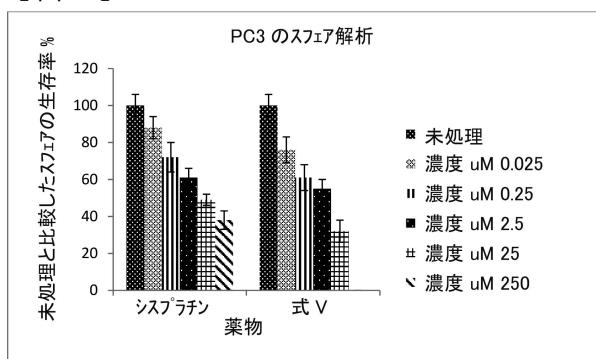


10

【図 3】



【図 4】



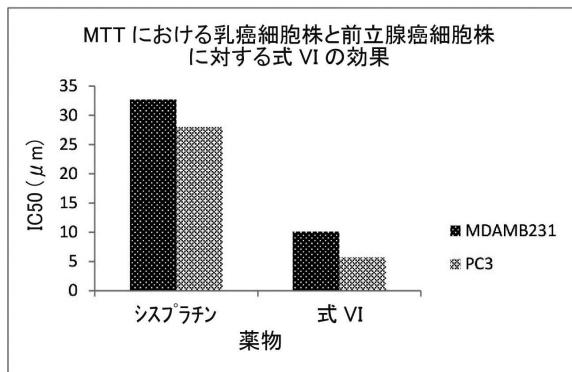
20

30

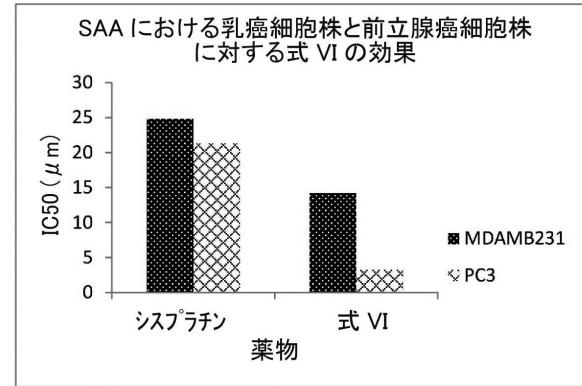
40

50

【図 5】

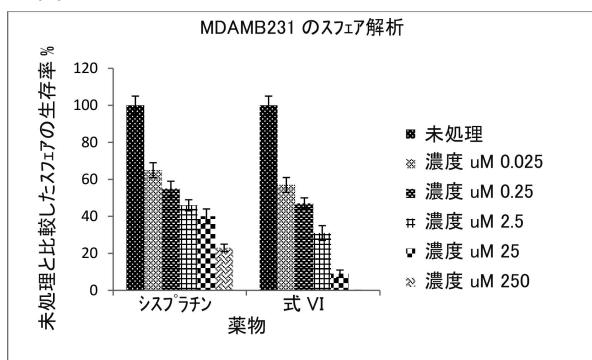


【図 6】

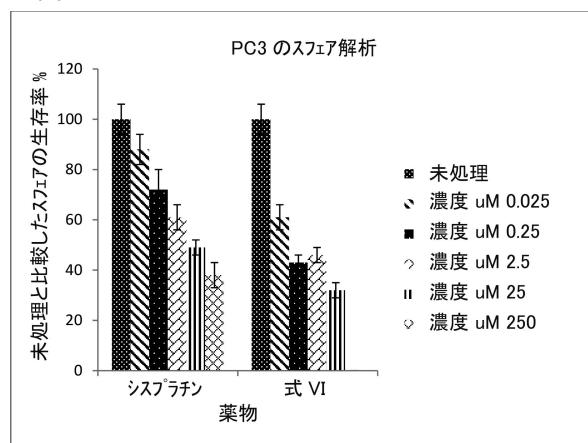


10

【図 7】

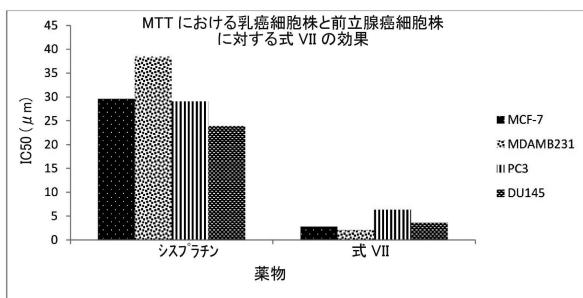


【図 8】

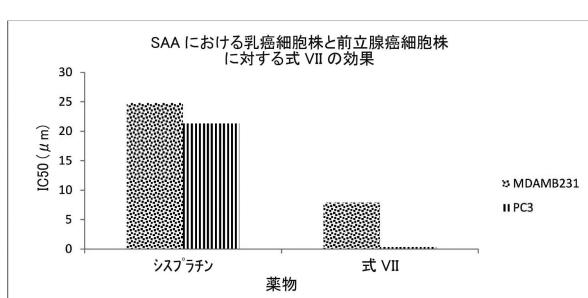


20

【図 9】



【図 10】

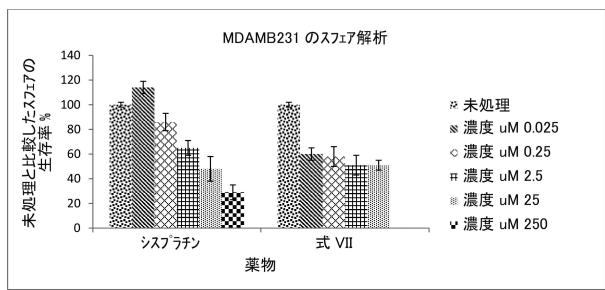


30

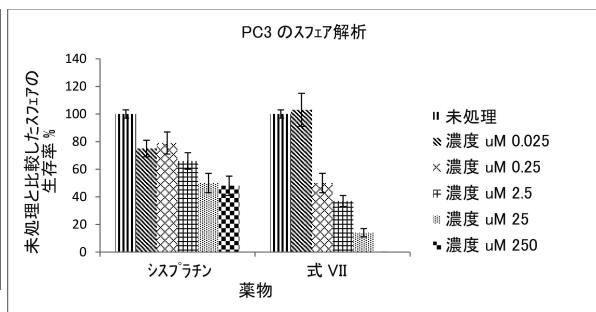
40

50

【図 1 1】

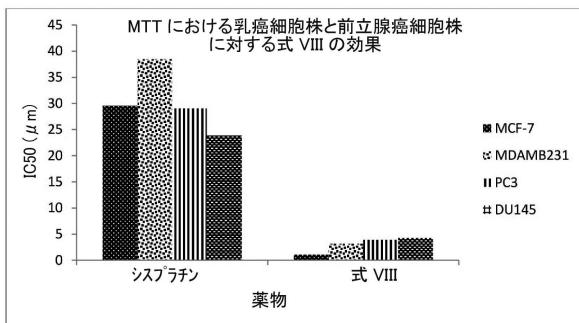


【図 1 2】

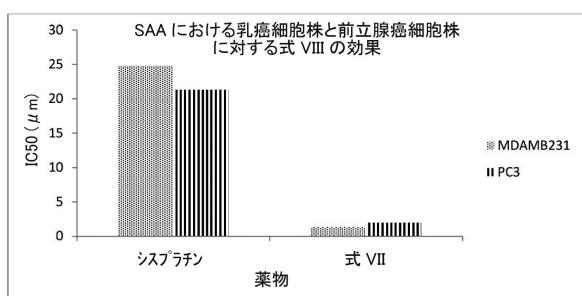


10

【図 1 3】

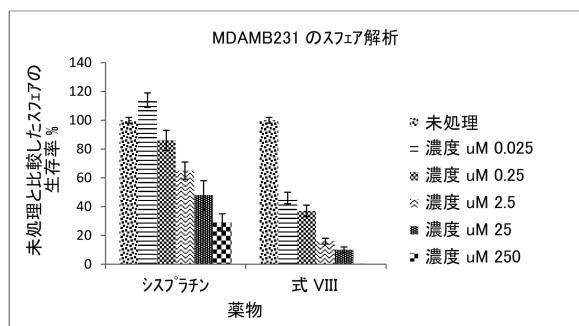


【図 1 4】

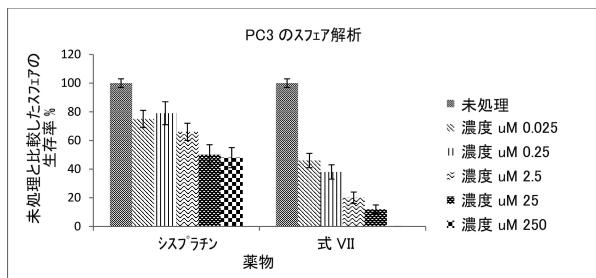


20

【図 1 5】



【図 1 6】

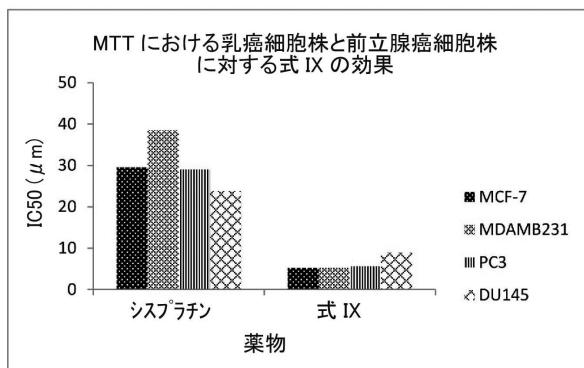


30

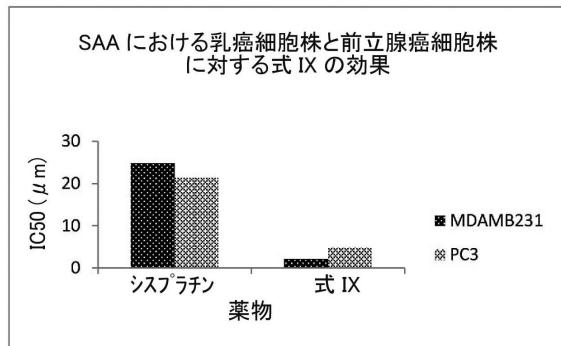
40

50

【図 17】

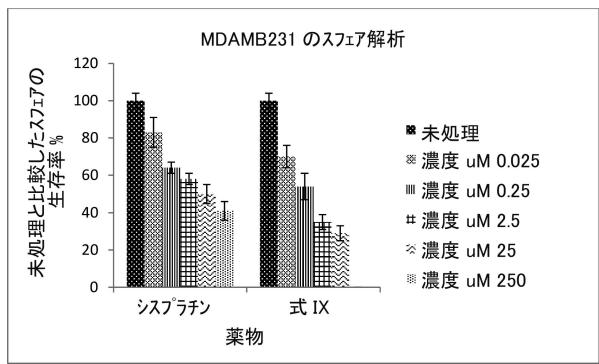


【図 18】

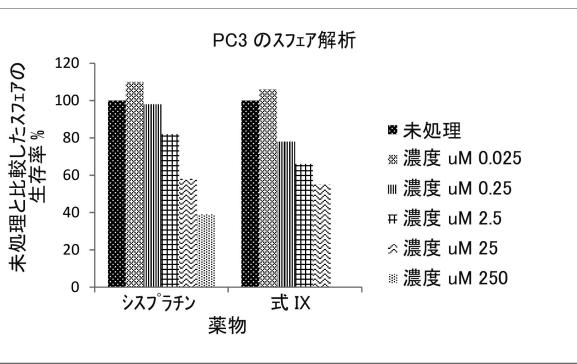


10

【図 19】

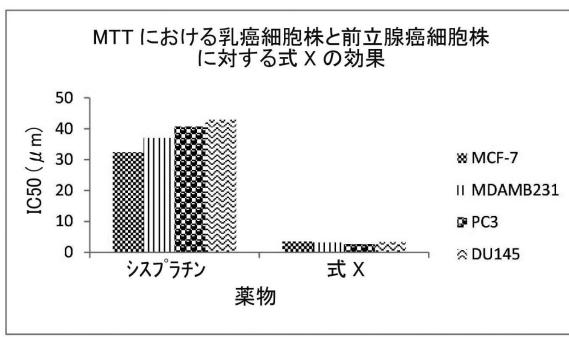


【図 20】

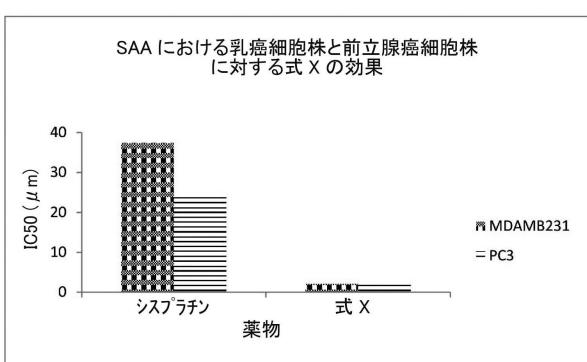


20

【図 21】



【図 22】

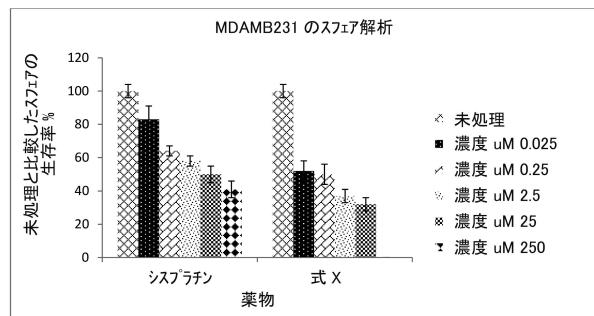


30

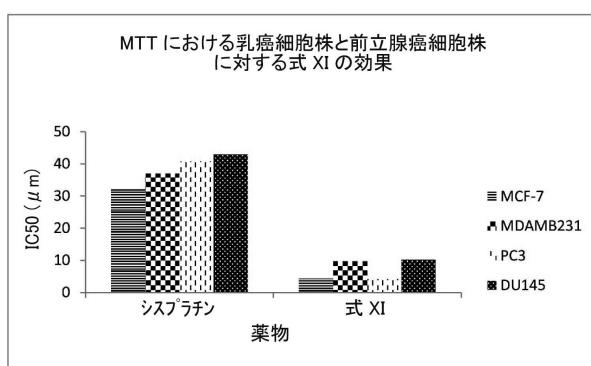
40

50

【図 2 3】

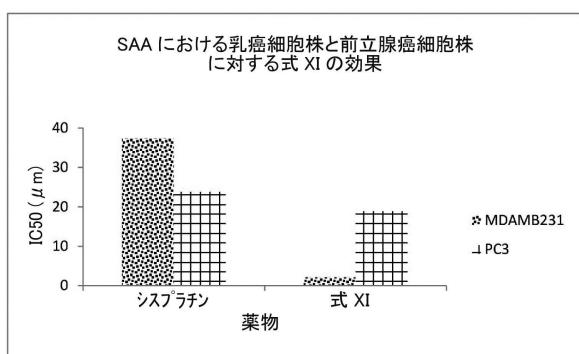


【図 2 4】

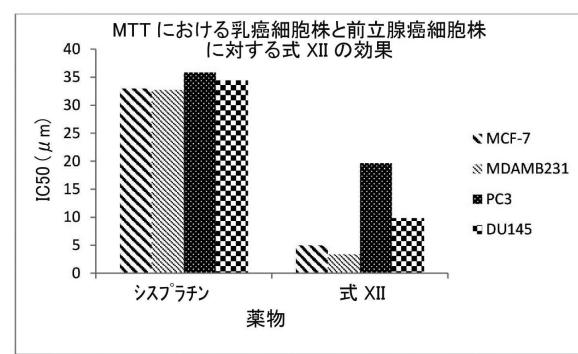


10

【図 2 5】

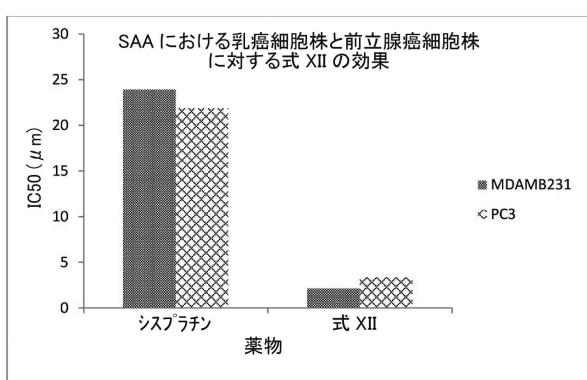


【図 2 6】

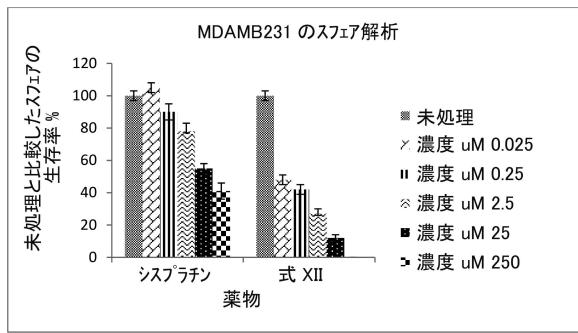


20

【図 2 7】



【図 2 8】

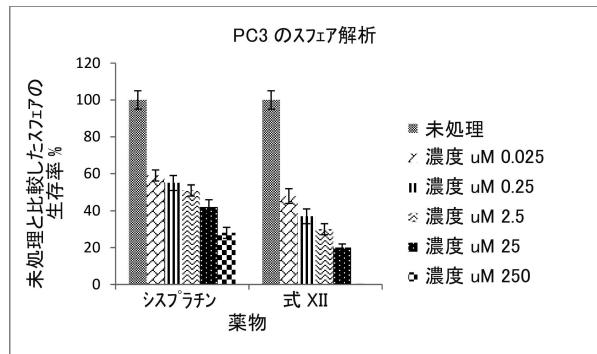


30

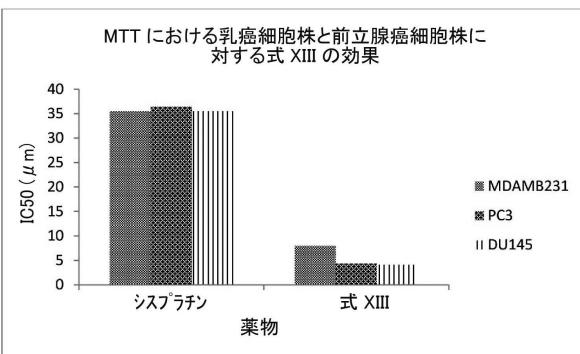
40

50

【図 29】

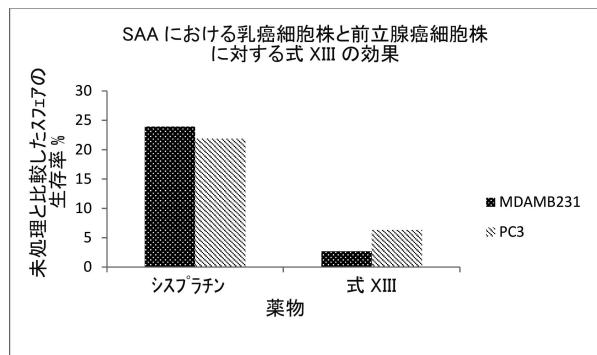


【図 30】

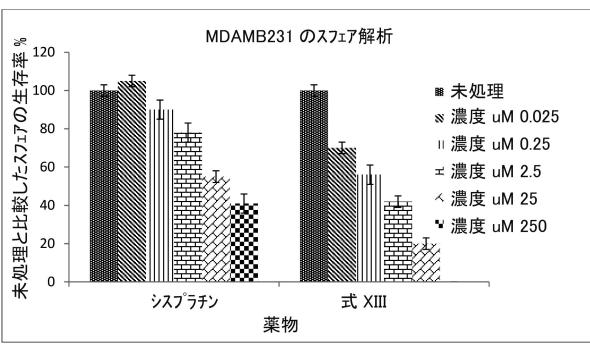


10

【図 31】

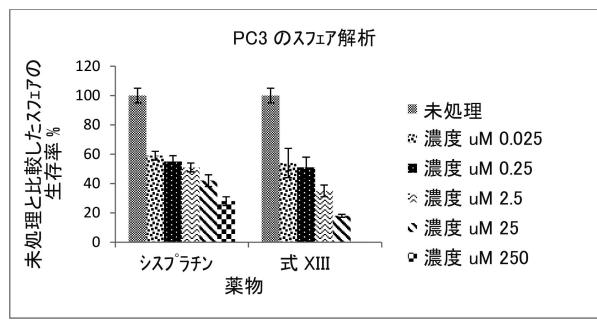


【図 32】

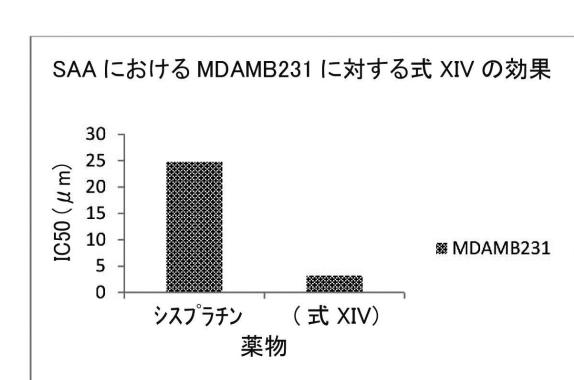


20

【図 33】



【図 34】

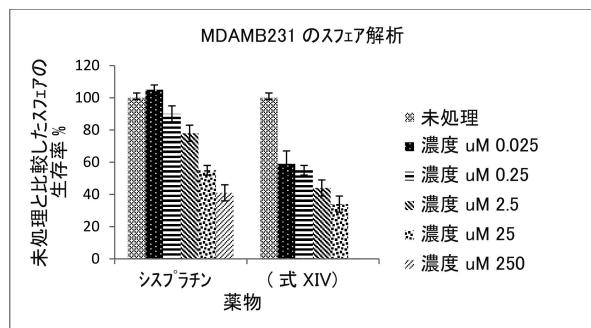


30

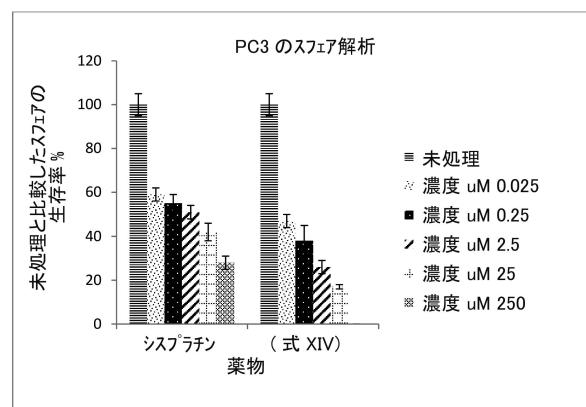
40

50

【図 3 5】



【図 3 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
C 0 7 D 407/12 (2006.01)	C 0 7 D 407/12
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04
A 6 1 K 31/7048(2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 31/401(2006.01)	A 6 1 K 31/401
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/136(2006.01)	A 6 1 K 31/136
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 C 311/08 (2006.01)	C 0 7 C 311/08

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

イヤ バワン 45 - 47

(72)発明者 カーカル プラシャント

インド国 マハラシュトラ ムンバイ ヴィル パール (ダブリュ) ブイ. エル. メータ ロード
ショバーベン プラタプバイ パテル スクール オブ ファーマシー アンド テクノロジー マネー
ジメント

(72)発明者 スリヴァスタヴァ サンギータ

インド国 マハラシュトラ ムンバイ フォート マハトマ ガンジー ロード ソマイヤ バワン 45
- 47

(72)発明者 ソマイヤ サミール

インド国 マハラシュトラ ムンバイ フォート マハトマ ガンジー ロード ソマイヤ バワン 45
- 47

(72)発明者 サティッシュ スメラ

インド国 マハラシュトラ ムンバイ フォート マハトマ ガンジー ロード ソマイヤ バワン 45
- 47

(72)発明者 ガヴァデ サンディップ

インド国 マハラシュトラ ムンバイ フォート マハトマ ガンジー ロード ソマイヤ バワン 45
- 47

審査官 三須 大樹

(56)参考文献 国際公開第2012/081038 (WO, A2)

特表2016-503005 (JP, A)

米国特許出願公開第2016/0068490 (US, A1)

国際公開第2015/153653 (WO, A1)

特表2012-516886 (JP, A)

国際公開第2012/099247 (WO, A1)

中国特許出願公開第101463055 (CN, A)

国際公開第2015/002038 (WO, A1)

中国特許出願公開第103467463 (CN, A)

中国特許出願公開第104844614 (CN, A)

SINGH, Rajinder; ET AL , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 2015年09月
30日 , 25(22) , 5199 - 5202 , <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.09.067>ZHAO, Yu; ET AL , MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH , 2013年05月 , 22(5) , 2505 - 25
10 , <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-012-0245-1>WANG, Ying ; ET AL , CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN , 2016年10月 , 88(4) , 562 -
567 , <http://dx.doi.org/10.1111/cbdd.12785>HUI, Jie ; ET AL , MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH , 2011年12月23日 , 21(12) , 3994 -
4001 , <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-011-9937-1>SUBBARAJU, Gottumukkala V. ; ET AL , INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY , 2001年04月 ,
40B , 313 - 319 , <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/22309/1/IJCB%2040B>

(4)%20313-319.pdf

ZHAO, Yu; ET AL , CHINESE JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY (Yingyong Huaxue) , 2008年11月01日 , 25(11) , 1315-1319

ZHAO, Yu; et al , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY , 2015年05月27日 , 23 , 4884-4890

TUCHUNDA, Patoomratana ; et al , PLANTA MEDICA , 2006年 , 72(1) , 60-62

SARGENTI, Azzurra; et al , Nature Protocols , 2017年 , 12(3) , 461-471

POHL, Radek; et al , J.Org.Chem. , 2004年 , 69 , 1723-1725

RAGHAVENDRA,K.R.; et al , Journal of Chemical and Pharmaceutical Research , 2015年 , 7(8) , 638-644

YOUSSEF, D.T.A. , Bulletin of Pharmaceutical Sciences, Assiut University , 2005年 , 28(2) , 261-267

RAGHAVENDRA, Kanchipura Ramachandrappa; et al , Der Pharma Chemica , 2015年 , 7(7) , 153-160

HORII, Zen-ichi; et al , Chem.Pharm.Bull. , 1977年 , 25(7) , 1803-1808

WOLF, Christian; et al , Journal of Chromtography A , 1997年 , 785 , 173-178

VENKATESWARLU, R.; et al , Tetrahedron , 2006年 , 62 , 4463-4473

NARESH, Gunaganti; et al , Organic Letters , 2015年 , 17 , 3446-3449

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)