

(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

F I

C 0 7 D 317/54 (2006.01)

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

ゴードーヴァリ バイオリファイナリズ
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 ガンジー
ロード ソマイヤ パワン 4 5 / 4 7

(74)代理人 110002952

弁理士法人鷲田国際特許事務所

(72)発明者 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
ォート マハトマ ガンジー ロード ソマ
イヤ パワン 4 5 - 4 7

(72)発明者 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
ォート マハトマ ガンジー ロード ソマ
最終頁に続く

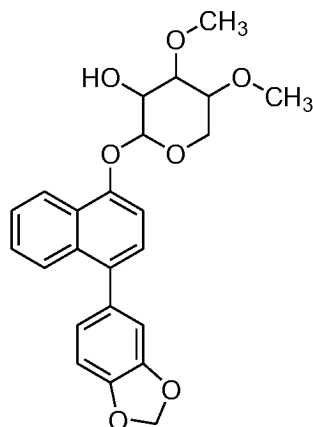
(54)【発明の名称】 抗癌化合物

(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】

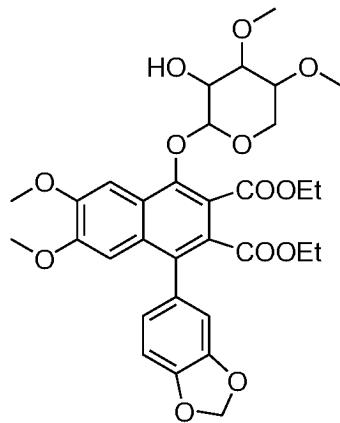


式V

【請求項 2】

下記式 V I で表される化合物。__

【化 2】



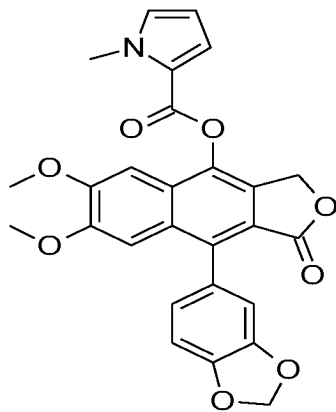
式 V I

10

【請求項 3】

下記式 V I I で表される化合物。__

【化 3】



式 V I I

30

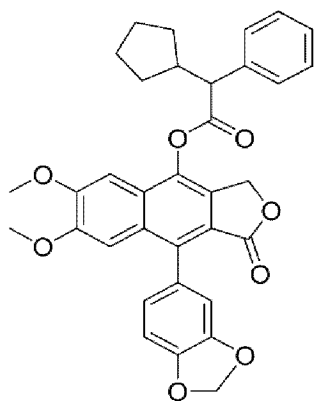
【請求項 4】

下記式 V I I I で表される化合物。__

40

50

【化 4】

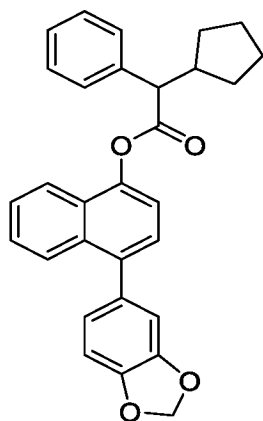
式VIII

10

【請求項 5】

下記式 IX で表される化合物。—

【化 5】

式IX

20

30

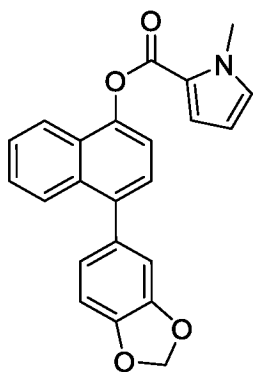
【請求項 6】

式 X で表される化合物。—

40

50

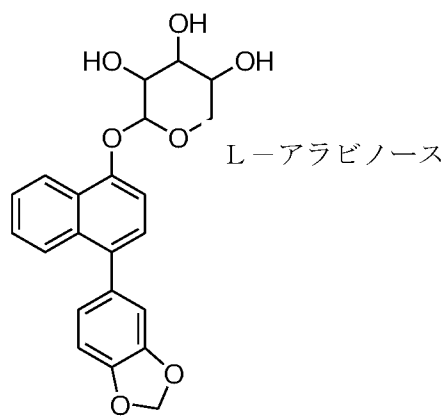
【化 6】

式 X

【請求項 7】

下記式 X I で表される化合物。—

【化 7】

式 X I

【請求項 8】

下記式 X I I で表される化合物。—

10

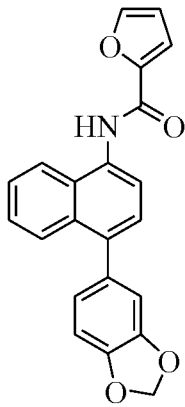
20

30

40

50

【化 8】

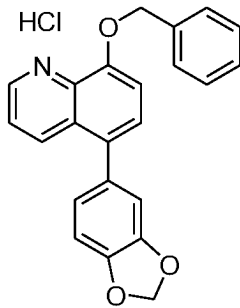
式 X I I

10

【請求項 9】

下記式 X I I I で表される化合物。—

【化 9】

式 X I I I

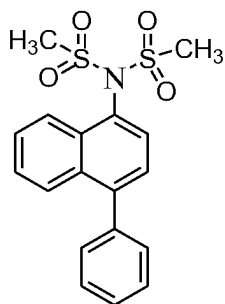
20

30

【請求項 10】

下記式 X I V で表される化合物。—

【化 10】

式 X I V

40

【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、膵臓癌、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 ~ 1 0 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、膵臓癌、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】

【0 0 0 1】

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】

【0 0 0 2】

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 3 0 0 万人を超える患者が死亡している。インドにおける大きな脅威であり、インドにおける 1 0 種の主な死因のうちの 1 種であると報告されている。

【0 0 0 3】

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 (C S C) を標的とはしない。C S C は以前に特定されており、世界中の科学者は C S C 標的剤を探しているが、残念ながら今日まで C S C を特異的に標的とするものが市場には見当たらない。

30

【0 0 0 4】

C S C 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】

【0 0 0 5】

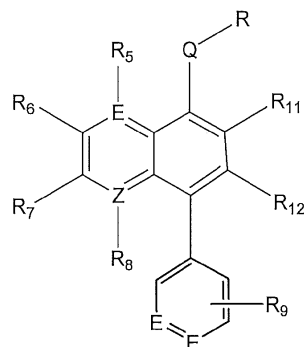
本発明は、癌の治療、特に癌幹細胞の治療のための化合物であって、悪性細胞、特に乳癌細胞株及び / 又は前立腺癌細胞株等の癌細胞株に対して、優先的に毒性を示すものを提供する。

40

【0 0 0 6】

本発明の一様相では、式 I I I で表される化合物を提供する。

【化 1】



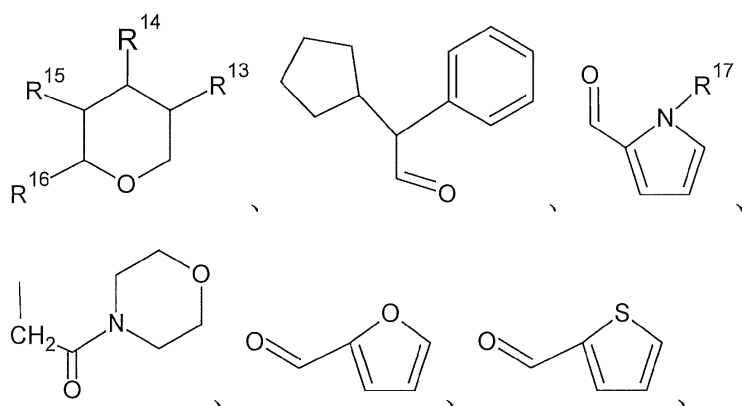
10

(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、SOOC₃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、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톤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、

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)NHPhOH、-C(S)NHPh、-CH₂Ph、-COAr、-SOOAr、-CONHAr、-CH₂Ar、-CSNHAr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。)

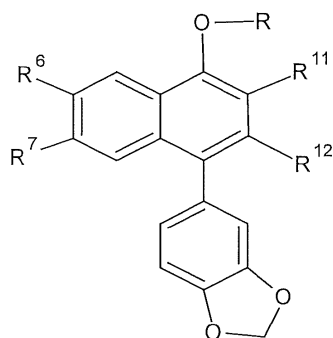
40

【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】

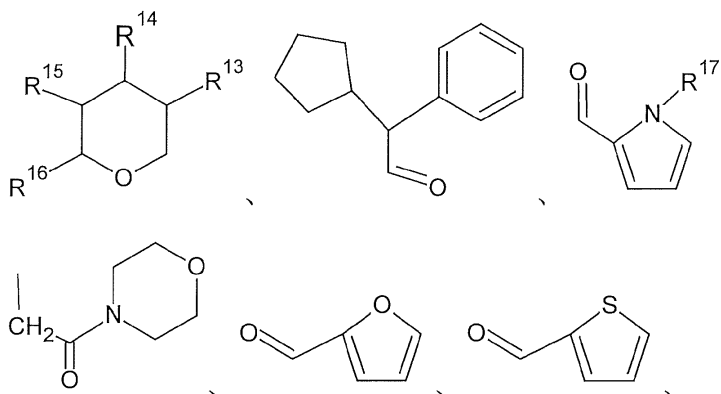


10

(式中、 R^6 と R^7 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、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-O-$ 、ハロゲン、 $-OCF_3$ から選択されるか、又は R^6 と R^7 が一緒になって複素環を形成し、

R は、下記から選択され：

【化 4】



20

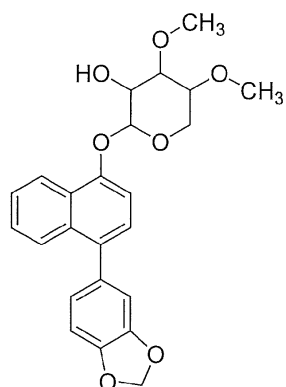
$-H$ 、 $-C(O)CH_2Cl$ 、 $SOO-CH_3$ 、 $-SOOPh$ 、 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHPh$ 、 $-C(O)NHPhOH$ 、 $-C(S)NHPh$ 、 $-CH_2Ph$ 、 $-COAr$ 、 $-SOOAr$ 、 $-CONHAr$ 、 $-CH_2Ar$ 、 $-CSNHAr$ から選択され、 R^{11} と R^{12} は、各々独立して、 $-H$ から選択されるか、又は R^{11} と R^{12} はラクトン等の置換又は非置換の5員環又は6員環、 $-C(O)OC_2H_5$ 等の $-C(O)O$ -アルキルとすることができる)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】



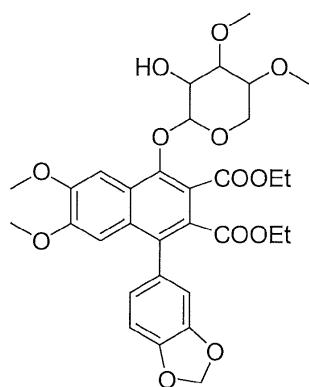
40

【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】

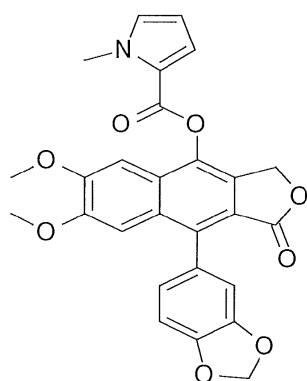


10

【 0 0 1 0】

他の様相では、式 V I I で表される化合物を提供する。

【化 7】

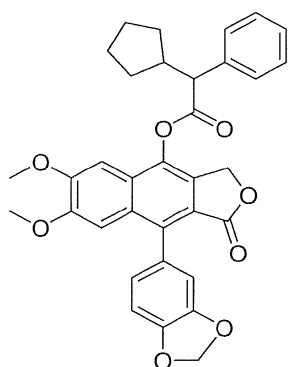


20

【 0 0 1 1】

他の様相では、式 V I I I で表される化合物を提供する。

【化 8】



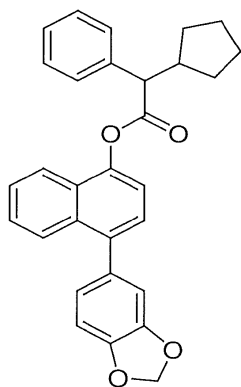
30

【 0 0 1 2】

更なる様相では、式 I X で表される化合物を提供する。

40

【化 9】

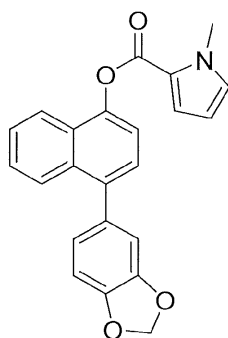


10

【 0 0 1 3】

更なる様相では、式 X で表される化合物を提供する。

【化 1 0】

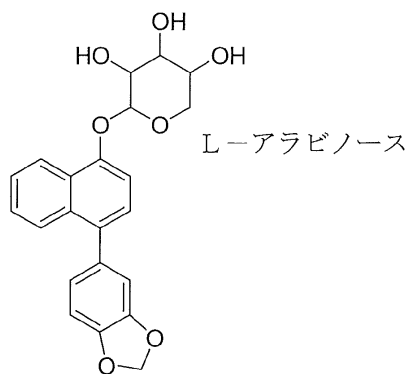


20

【 0 0 1 4】

更なる様相では、式 X I で表される化合物を提供する。

【化 1 1】



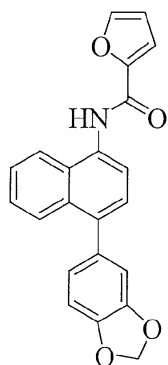
30

【 0 0 1 5】

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

【化 1 2】

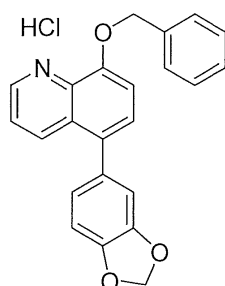


10

【0 0 1 6】

更なる様相では、式 X I I I で表される化合物を提供する。

【化 1 3】

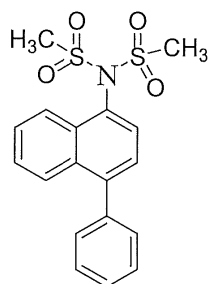


20

【0 0 1 7】

更なる様相では、式 X I V で表される化合物を提供する。

【化 1 4】



30

【0 0 1 8】

本発明は、癌の治療用である化合物 V ~ X I V を提供する。

【0 0 1 9】

本発明の更なる様相では、癌の治療用である式 V ~ X I 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、骨髓癌、肝臓癌、膵臓癌、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る。

40

【0 0 2 0】

本発明の好ましい様相では、式 V 又は V I 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る。

【0 0 2 1】

本発明の更に他の様相では、式 V ~ 式 X I 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。

【 0 0 2 2 】

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 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。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して行うことができる。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【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 MDAMB 231 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 MDAMB 231 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 MDAMB 231 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 V I で表される化合物の MDAMB 231 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 V I で表される化合物の MDAMB 231 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 V I で表される化合物の存在下で MDAMB 231 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 V I 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 V I I の化合物は MCF7、MDAMB 231、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 V I I で表される化合物は MDAMB 231、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 V I I で表される化合物の存在下で MDAMB 231 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 V I I 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 V I I I で表される化合物は MCF7、MDAMB 231、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 V I I I の化合物は MDAMB 231、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 V I I I で表される化合物の存在下で MDAMB 231 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 V I I I 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 I X で

50

表される化合物はM C F 7、M D A M B 2 3 1、P C 3 及びD U 1 4 5 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図 1 8】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 I X で表される化合物はM D A M B 2 3 1、P C 3 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図 1 9】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 I X で表される化合物の存在下でM D A M B 2 3 1 のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図 2 0】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 I X で表される化合物の存在下でP C 3 のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図 2 1】M T T 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M C F 7、M D M B 2 3 1、P C 3 及びD U 1 4 5 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

10

【図 2 2】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M D M B 2 3 1、P C 3 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図 2 3】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M D A M B 2 3 1 のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図 2 4】M T T 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 I で表される化合物はM C F 7、M D M B 2 3 1、P C 3 及びD U 1 4 5 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図 2 5】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 I で表される化合物はM D M B 2 3 1、P C 3 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

20

【図 2 6】M T T 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 I I で表される化合物はM C F 7、M D M B 2 3 1、P C 3 及びD U 1 4 5 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図 2 7】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 I I で表される化合物はM D M B 2 3 1、P C 3 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図 2 8】式 X I I で表される化合物の存在下でのM D A M B 2 3 1 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 2 9】式 X I I で表される化合物の存在下でのP C 3 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 3 0】M T T 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 I I I で表される化合物はM D M B 2 3 1、P C 3、D U 1 4 5 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

30

【図 3 1】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 I I I で表される化合物はM D M B 2 3 1、P C 3 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

【図 3 2】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 X I I I で表される化合物の存在下でM D A M B 2 3 1 のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図 3 3】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 X I I I で表される化合物の存在下でP C 3 のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図 3 4】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 I V で表される化合物はM D M B 2 3 1 細胞株に対する抗癌活性が高いことを示す。

40

【図 3 5】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 X I V で表される化合物の存在下でM D A M B 2 3 1 のスフェアの生存率が低下していることを示す。

【図 3 6】標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 X I V で表される化合物の存在下でP C 3 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】

【0 0 2 4】

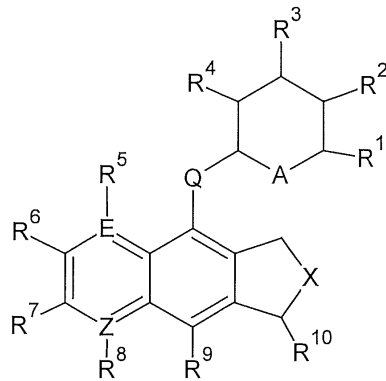
本発明は、様々な病態を治療するため、特に、制御されない細胞増殖を阻害するための化合物に関する。特に、この化合物は、癌幹細胞や癌の治療に対して有効である。

【0 0 2 5】

本発明は、下記式 I で表される化合物に関する。

50

【化 1 5】

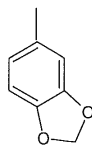


10

(式中、 R^1 は - H、- CH_2OH から選択され、 R^2 は - H、- OH、アルコキシ、アルキル、アセチル、 $C_3 - C_8$ アシル基から選択され、 R^3 はアルコキシ、アルキル、アセチル、 $C_3 - C_8$ アシル基から選択され、 R^4 は - OH、F、- NH_2 、- $NHCOCH_3$ 、アルキル、アセチル、 $C_3 - C_8$ アシル基から選択され、 R^5 は H、Cl であり、 R^6 と R^7 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、 NH_2 、 NO_2 、- $NHCOCH_3$ 、- CN 、- O -、ハロゲン、- OCF_3 から選択されるか、又は R^6 と R^7 が一緒になって複素環を形成し、 R^8 は H、Cl であり、 R^9 は置換又は非置換の 5 員環又は 6 員環、- $CH_2 - O - CH_2 - COOH$ から選択され、 R^{10} は = O 又は H であり、A は O、- NH、- N - アルキルであり、Q は O、S、- $CH_2O -$ であり、X は CH_2 、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、 R^9 基は、下記式で表される。

20

【化 1 6】

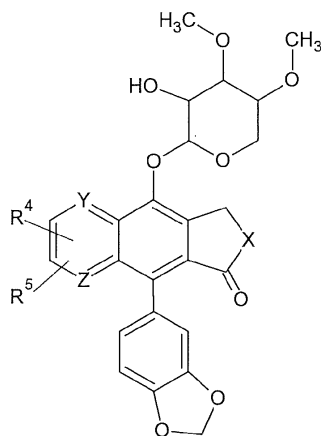


【0026】

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

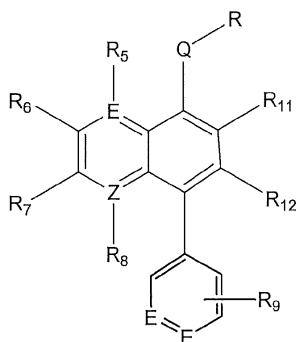
式 II

【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 III 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

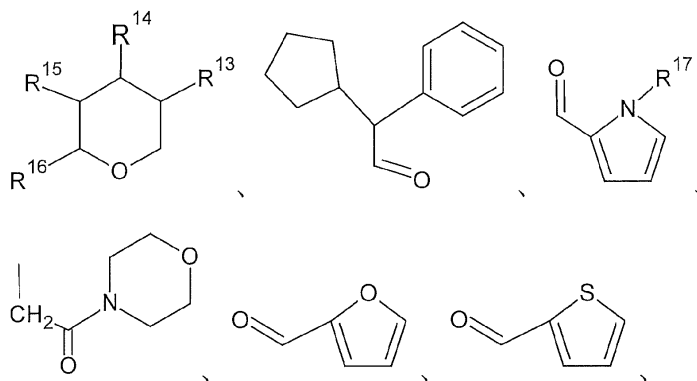
【化 1 8】



式 I I I

(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、SOOC₃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、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、Rは、下記から選択され：

【化 1 9】



-H、-C(O)CH₂Cl、-SOO-CH₃、-SOOPh、-CH₂C(O)N(C₂H₅)₂、-C(O)NHPh、-C(O)NHPhOH、-C(S)NHPh、-CH₂Ph、-COAr、-SOOAr、-CONHAr、-CH₂Ar、-CSNHAr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。))

【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。

10

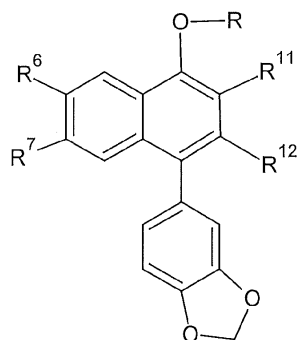
20

30

40

50

【化 2 0】



式 I V

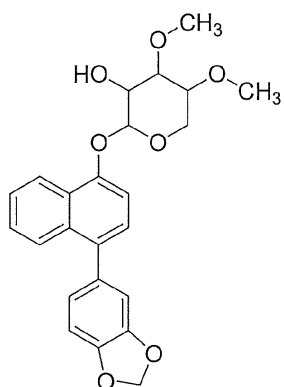
10

(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】



式 V

20

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。

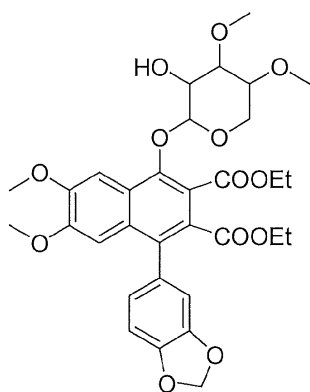
【 0 0 3 1】

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 V I で表される化合物又はその塩を提供する。

40

50

【化 2 2】



式VI

10

【0032】

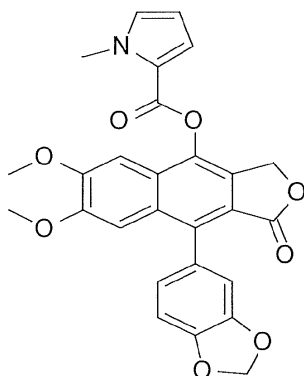
式VIで表される化合物は、乳癌細胞株と前立腺癌細胞株において活性を示す。更に、式VIで表される化合物は標準化学療法薬シスプラチンに比べて強力である。式VIで表される化合物は、正常なリンパ球に対しては活性を示さない。

【0033】

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VIIで表される化合物を提供する。

20

【化 2 3】



式VII

30

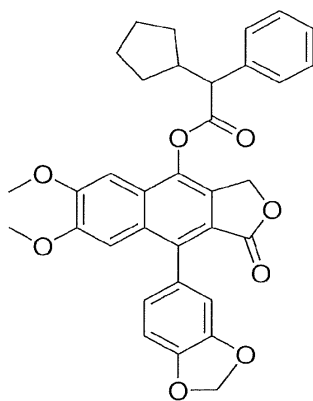
式VIIで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株で活性を示す。式VIIで表される化合物は正常なリンパ球に対して活性を示さない。

【0034】

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

40

【化 2 4】



式VII I

10

【0035】

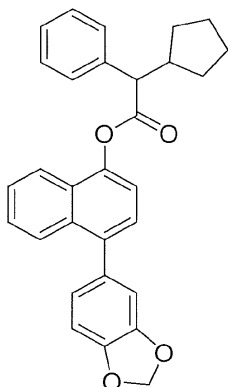
式VII Iで表される化合物は乳癌細胞株と前立腺癌細胞株では活性を示すが、正常なリンパ球に対しては活性を示さない。

【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。

20

【化 2 5】



式IX

30

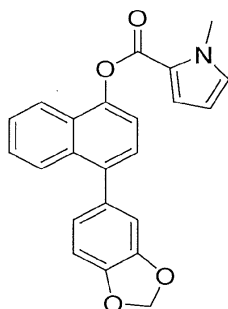
【0037】

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】



式X

40

50

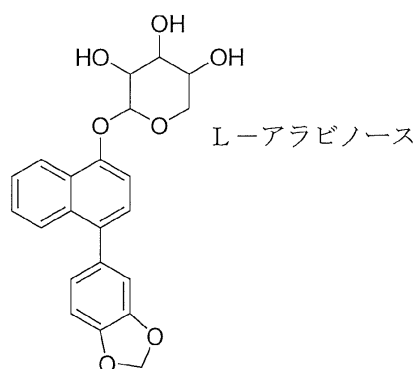
【 0 0 3 9 】

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。

【 0 0 4 0 】

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 2 7 】



式 X I

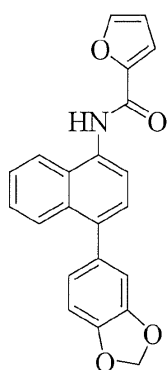
10

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。

【 0 0 4 1 】

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 2 8 】



式 X I I

20

30

【 0 0 4 2 】

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。

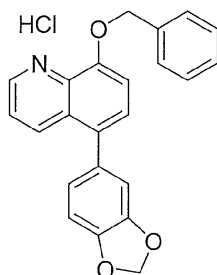
40

【 0 0 4 3 】

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 2 9】



式X I I I

10

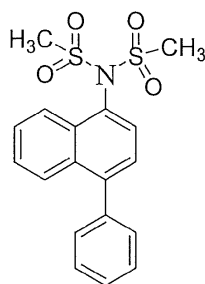
【0 0 4 4】

式X I 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。

【0 0 4 5】

更なる様相では、式X I Vで表される化合物を提供する。

【化 3 0】



式X I V

20

式X I Vで表される化合物は乳癌細胞株で活性を示す。

【0 0 4 6】

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 I Vで表される化合物を提供する。好ましくは、式V及びV I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、膵臓癌、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る。

30

【0 0 4 7】

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V Iで表される化合物を提供する。

【0 0 4 8】

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V I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

【0 0 4 9】

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効な量とすることができる。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、頬側投与、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 】

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、膵臓癌、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 ~ X I V で表される本発明の化合物、好ましくは式 V 又は V I 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。

【 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、サリノスポラミド 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、クロラムブシル、イホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、メトトレキサート、チオグアニン、ピンクリスチン、ビンブラスチン、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、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、バルルピシン、イダルピシン、エピルピシン、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、カペシタピン、ペメトレキセド、エボチロン、13 - シス - レチノイン酸、2 - C d A、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 - F U、6 - メルカプトプリン、6 - M P、6 - T G、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 - A Q、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、アメトプテリン、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、A r a - C、アラネスブ、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、A T R A、アパスチン、アザシチジン、B C G、B C N U、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ベキサール、ピカルタミド、B i C N U 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、C 2 2 5、カルシウムロイコボリン、カンパス、カンプトサル、カンプトテシン - 1 1、カペシタピン、カラック、カルボプラチン、カルムスチン、カルムスチンウエハー、カゾデックス、C C - 5 0 1 3、C C I - 7 7 9、C C N U、C D D P、C e e N U、セルビジン、セツキシマブ、クロラムブシル、シトロバラム因子、クラドリビン、コルチゾン、コスメゲン、C P T - 1 1、シタドレン、シトサル - 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、ダウノルピシン塩酸塩、ダウノルピシンリポソーム、ダウノキサム、デカドロン、デシタピン、デルタ - コルテフ

10

20

30

40

50

、デルタゾン、デニロイキン、ジフチトックス、デボサイト、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、DHA D、DIC、デオデクス、ドセタキセル、ドキシル、ドキソルピシン、ドキソルピシンリポソーム、ドロキシア、DTIC、DTIC - 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、エピルピシン、エポエチンアルファ、エルピタックス、エルロチニブ、エルウィニア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、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、FUDR、フルベストラント、G - CSF、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、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、GM - CSF、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、HMM、ハイカムチン、ハイドレア、酢酸ヒドロコルト、ヒドロコルトゾン、リン酸ヒドロコルトゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルトゾンナトリウム、リン酸ハイドロコルトン、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、イダルピシンI f e x、IFN - アルファ、イホスファミド、IL - 11、IL - 2、メシル酸イマチニブ、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 (PEGコンジュゲート)、インターロイキン - 2、インターロイキン - 11、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、イクセンブラ、キドロラーゼ、ラナコルト、ラパチニブ、L - アスパラギナーゼ、LCR、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Ar a - C、液体Pred、ロムスチン、L - PAM、L - サルコリシン、リユーブロン、リユーブロンデボ、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、メトトレキサート、メト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、マイトマイシン、マイトマイシン - C、ミトキサントロン、M - プレドニゾール、MTC、MTX、ムスターゲン、ムスタイン、ムタマイシン、ミレラン、ミロセル、ミロターグ、ナベルピン、ネララビン、ネオサル、ニューラスタ、ニューメガ、ニューボゲン、ネクサバー、ニランドロン、ニロチニブ、ニルタミド、ニペント、窒素マスタード、ノバルデックス、ノバントロン、エヌプレート、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、オンコピン、オンタック、オンキサル、オブレベキン、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、PEG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、PEG - 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ド、プラチノール、プラチノール - AQ、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ブロスパン20、プリネットール、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LAR、サルグラモスチム、ソルコートフ、ソルメドロール、ソラフェニブ、スプリセル、STI - 571、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、スーテント、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、タキソテル、テモダール、テモゾロマイド、テムシロリムス、テニボシド、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、チオプレックス、チオテパ、タイス、トボサル、トボテカン、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、TSPA、タイカーブ、VCR、ベクチビックス、ベルバン、ベルケイド、ペプシド、ベサノイド、ピアズール、ビダーザ、ピンブラスチン、硫酸ピンブラスチン、ピンカサルPfs、ピンクリスチン、ピノレルピン、酒石酸ピノレルピン、VLB、VM-26、ポリノスタット、ヴォトリエント、VP-16、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。

【0054】

更に他の実施形態では、本発明の化合物V~XIV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VIで表される化合物の有効量を投与することを含み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る。好ましい実施形態では、式V又はVIの化合物の有効量を投与することを含み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る。

10

【0055】

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

【0056】

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。

【0057】

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。

【0058】

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】

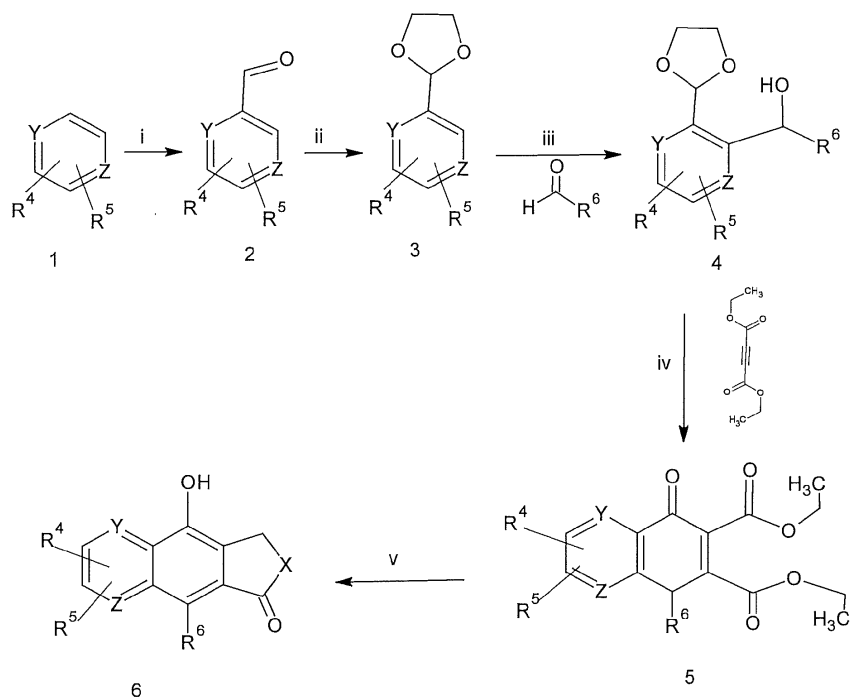
【0059】

ジフィリン誘導体の合成スキーム

40

50

【化 3 1】



【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、 -78°C 、iv) アセチレンジカルボン酸ジエチル (DEADC)、二塩化メチレン (MDCO)、 140°C 、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 (200 mL) 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 (100 g) 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 350 mL のトルエンに分散させた。エチレングリコール 70 mL と p -トルエンスルホン酸 (0.5 g) 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 (150 mL) 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°C まで冷却した。移し針を通して 50 mL の $n\text{-BuLi}$ (1.6 M 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°C で 1 時間攪拌した。別の添加漏斗で、 $\text{R}^6\text{-CHO}$ の THF 溶液を -65°C 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。10 mL の飽和 NH_4Cl 溶液で混合物の反応を停止させ、酢酸エチル (200 mL \times 2) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水溶液で洗浄し (100 mL \times 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

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）、DEADC（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 %）。

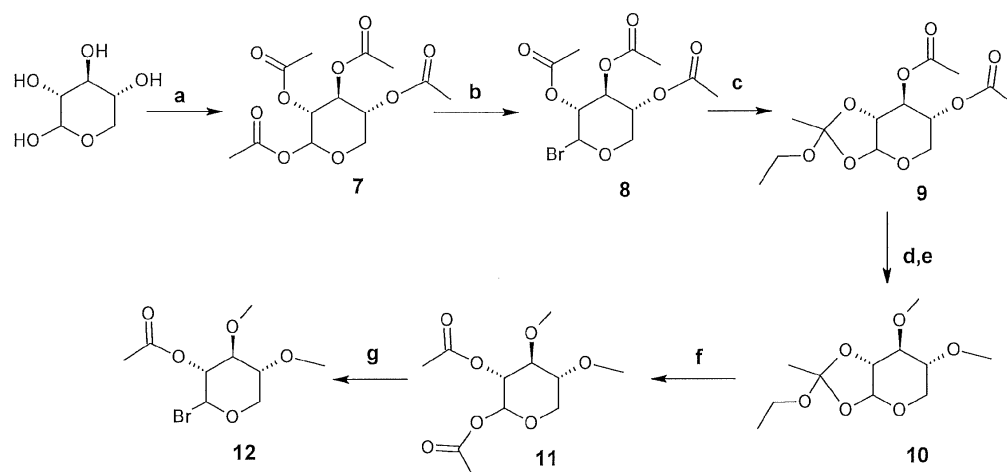
【0065】

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】



【0067】

スキーム II

スキーム II、グリコシドの合成： a) AcCl、ピリジン、室温、b) HBr / AcOH、0、c) TBAB、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】

テトラアシル化 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 gmの砕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 x 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 %）。

【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

2 時間撈拌し、50 g の氷で反応停止させ、10 分間撈拌した。MDC 層を分離し、飽和 NaHCO_3 (100 mL \times 3) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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：TBAB (0.040 モル)、2,6-ルチジン (0.129 モル) 及び MDC 200 mL 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 時間撈拌した。1 時間撈拌した後、6.5 mL の EtOH をゆっくりと添加し、撈拌を一晩続けた。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 (200 mL) 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%)。

【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 (600 mg) を 10 分かけて少しずつ添加した後、室温で 2 時間撈拌した。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 (100 mL) に溶解した。0 に冷却した DMF 溶液と NaH (6 g、60% 懸濁液) を窒素雰囲気下で激しく撈拌しながら少しずつ添加した。懸濁液を同じ温度で 15 分間撈拌し、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撈拌した。TLC で生成物の形成を確認すると、2 mL の MeOH と砕いた氷 (150 g) をゆっくりと添加した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL \times 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 (50 mL \times 4) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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%)。

【0072】

11 の合成：化合物 10 (0.048 モル) を 0 で氷 AcOH (50 mL) に溶解し、室温で 1 時間撈拌した。酢酸を蒸発させ、得られたシロップ状の残渣をピリジン (100 mL) に溶解し、0 まで冷却した。冷却した溶液に Ac-Cl をゆっくりと添加し、室温で一晩撈拌した。反応混合物に 50 mL の冷水を添加し、ジエチルエーテル (100 mL \times 2) で抽出した。エーテル抽出物を飽和 CuSO_4 溶液 (50 mL \times 4) と飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 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%)。

【0073】

12 の合成：100 mL の乾燥 MDC に 11 (0.015 モル) を添加し、0 まで冷却した。10 mL の HBr / AcOH (33% 溶液) をゆっくりと添加し、混合物を 0 で 1 時間撈拌した。砕いた氷 (20 g) を反応物に添加し、5 分間撈拌した。MDC 層を飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL \times 4) と飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 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)。

【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

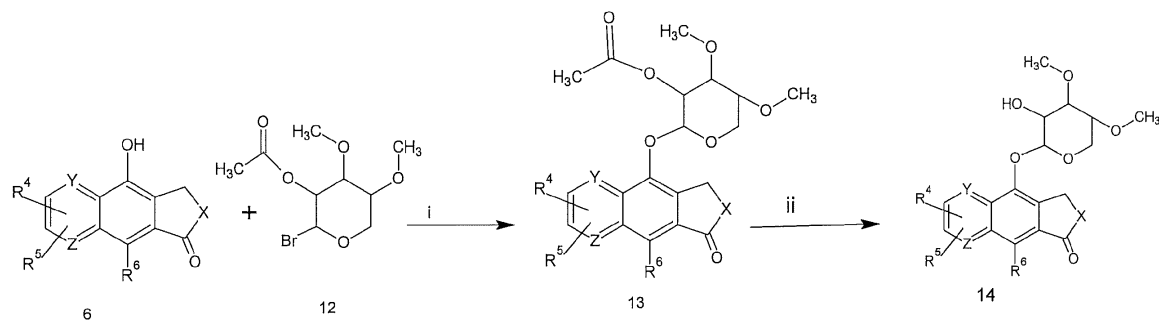
10

20

30

40

【化 3 3】



10

【0075】

スキーム I I I

スキーム I I I : 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2 N NaOH（25 mL）を0 でMDC（50 mL）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25 mL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2 N 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（2.3 g）。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（1 N）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】

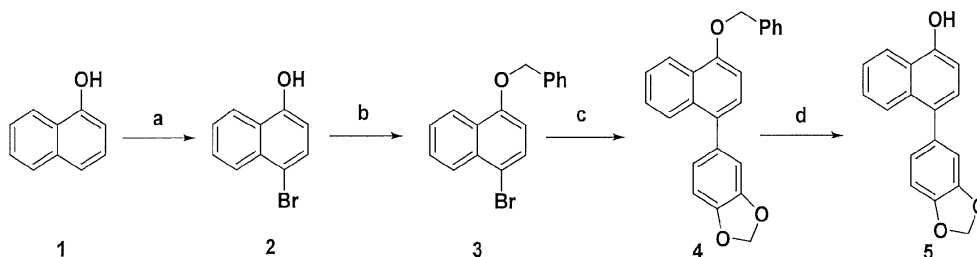
式Vの化合物（スキーム3の番号14）の合成

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 3 4】



40

試薬及び条件： a) NBS（N - プ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、60～80 psi。

【0079】

実験：

4 - ブロモナフタレン - 1 - オール（2）の合成：

1（5 g、34.7 mmol）のACN（180 mL）溶液にNBS（6.18 g、34.7 mmol）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】

1 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモナフタレン（3）の合成：

2（7 g、31.4 mmol）のDMF溶液にK₂CO₃（8.9 g、64.44 mmol）を添加した後、臭化ベンジル（3.98 mL、33.5 mmol）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】

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（1 g、3.2 mmol）のDME溶液にPd（PPh₃）₄（0.184 g、5 mmol%）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（0.635 g、3.82 mmol）のDME懸濁液を上述の溶液に添加した後、2 M Na₂CO₃（0.676 g）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：

50 mLのEtOH：EtOAc（1：1）混合液中の4（1 g、2.82 mmol）と10% Pd/Cの混合物を振盪水素化装置に60及び60～80 psi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】

スキーム2

10

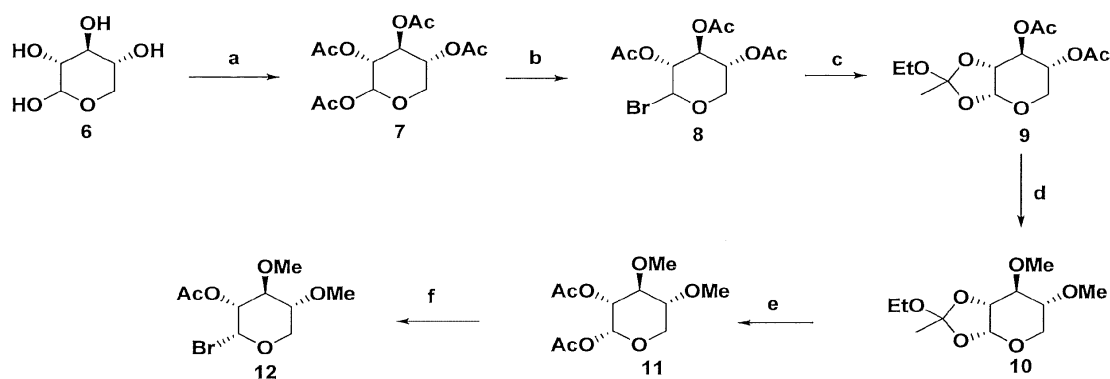
20

30

40

50

【化 3 5】



10

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 500 mL の三口丸底フラスコに 6 (40.0 g、0.266 mol)、ピリジン (200 mL) を添加し、0 に冷却した。無水酢酸 (200 mL) 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 (500 mL) に注ぎ、エーテル (200 mL) を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル (2 × 250 mL) 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。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 6.27 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.70 (t, 1H, J = 9 Hz), 5.06 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H, J = 6.0, 11.1 Hz), 3.72 (t, 1H, J = 11.0 Hz), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.03 (s, 3H)。

30

【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 1 L の丸底フラスコに 7 (25.0 g、78.54 mmol) とジクロロメタン (500 mL) 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、56 mL) 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 × 500 mL)、1% NaHCO_3 溶液 (1 × 500 mL)、10% NaHCO_3 溶液 (2 × 500 mL) で洗浄し、最後に飽和食塩水溶液 (1 × 500 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、減圧下で濃縮して 8 の白色固体を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ = 6.59 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 5.60 (t, 1H, J = 9.9 Hz), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H, J = 3.9, 9.6 Hz), 4.07 (dd, 1H, J = 6.3, 11.4 Hz), 3.88 (t, 1H, J = 11.1 Hz), 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 (25.0 g、73.71 mmol)、2, 6 - ルチジン (11.07 mL、95.82 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (9.50 g

50

、29.48 mmol) 及び無水ジクロロメタン (147 mL) を投入した。上述の混合物に無水エタノール (4.7 mL、81.08 mmol) を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。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。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.57 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 5.24 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.20 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 3.89 (dd, 1H, J = 5.1, 12.3 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 6.9, 12.3 Hz), 3.59 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

【0088】

2. 乾燥した丸底フラスコ (250 mL) に 9 (10 g、32.86 mmol) を投入し、無水メタノール (157 mL) 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 (300 mg) を添加し、室温で1時間撹拌した。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 (100 mL) 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 (3.94 g、油中60%分散液、164.3 mmol) を添加し、得られた懸濁液を1時間撹拌した。ヨウ化メチル (12.4 mL、197.6 mmol) 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時間更に撹拌した。反応終了後、メタノール (10 mL) を添加して反応を停止させ、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (2 x 50 mL)、飽和食塩水溶液 (1 x 50 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、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。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.56 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 3.89 (dd, 1H, J = 3.3, 12.1 Hz), 3.82 - 3.69 (m, 5H), 3.54 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

【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 (7.5 g、30.20 mmol) を酢酸 (55 mL) に溶解し、得られた溶液を 0 で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を無水酢酸 (26 mL) とピリジン (26 mL) で処理した。得られた溶液を室温で一晩撹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 (100 mL) に注ぎ、エーテル (4 x 100 mL) 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。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.62 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 4.95 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 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 - プロモキシロピラノース (12) の合成:

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

10

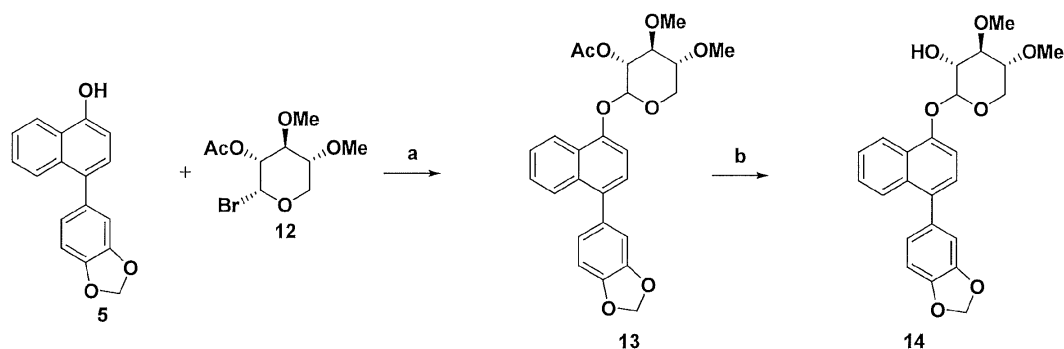
【0091】

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】



20

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。

30

【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。

40

【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

50

、メタノールを減圧下で除去し、水を添加し、 CH_2Cl_2 ($2 \times 25 \text{ mL}$) 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 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H -NMR (400 MHz , CDCl_3) : δ = 8.35 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.94 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 5.52 (d, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 4.18 (dd, 1H, $J = 6.3, 11.7 \text{ Hz}$), 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VIの化合物(スキーム4の番号26)の合成:

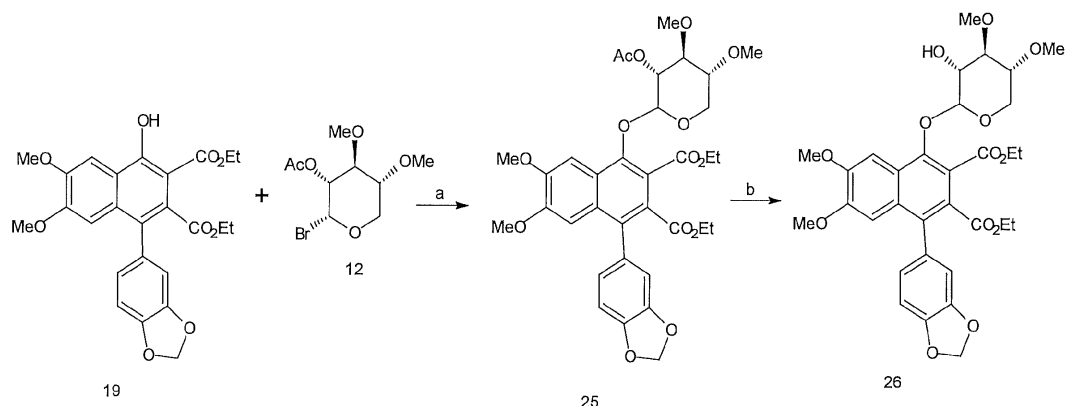
1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-4-((3R,4R,5R)-3-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-6,7-ジメトキシナフタレン-2,3-ジカルボン酸ジエチル(26)の合成:

【0096】

スキーム4

【化37】

20



30

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

【0097】

実験:

クレイアセレート(25):

50 mLの丸底フラスコ内で、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-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、0.30 g、0.638 mmol)、2-O-アセチル-3,4-ジメトキシ-D-プロモキシロピラノース(12、0.446 g、1.276 mmol)及び臭化テトラブチルアンモニウム(0.254 g、0.638 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)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($4 \times 20 \text{ mL}$)で抽出した。混合した有機層を10% NaOH 溶液($3 \times 15 \text{ mL}$)で洗浄した後、水($2 \times 10 \text{ mL}$)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(04:96)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レート(25)を油状物として得た。

40

【0098】

50

1 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-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:
【0099】

25(0.20g、0.298mmol)のメタノール(7.5mL)溶液に固体の無水 K_2CO_3 (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、 CH_2Cl_2 (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】

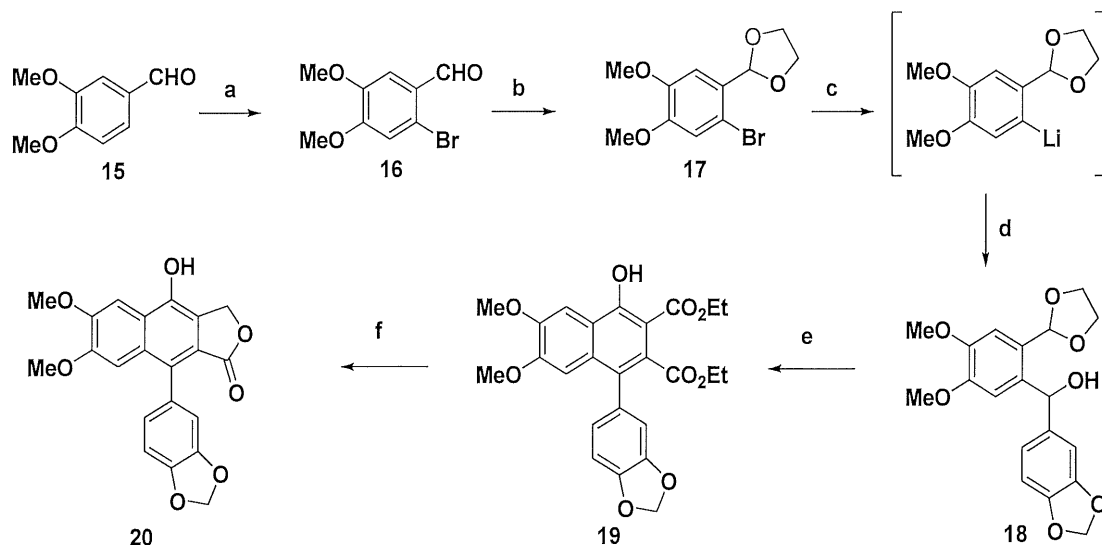
式VIIの化合物(スキーム6の番号21)と式VIIIの化合物(スキーム7の番号22)の合成

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) Br_2 、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) ピペロナル、THF、e) アセチレンジカルボン酸ジエチル、AcOH、DCM、f) $LiAlH_4$ 、THF。

【0102】

実験:

2 - ブロモ - 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 m L) 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 m o l) と酢酸 (2 1 0 m L) を投入した。この溶液に臭素 (9 . 6 7 m L) の酢酸 (6 0 m L) 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 T L C (3 : 7 、 E t O A c : ヘキサン) で確認した。水 (2 5 0 m L) 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 (C D C l 3 , 3 0 0 M H z) : 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) 。

【 0 1 0 3 】

2 - (2 - ブロモ - 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 m L) 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 m o l) 、トルエン (2 0 0 m L) 、エチレングリコール (1 . 8 m L 、 0 . 2 1 m o l) 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) 。 T L C (2 : 8 、 E t O A c : 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 x 1 0 0 m L) 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。

^1H - NMR (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 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 H z) , 4 . 0 8 (t , 2 H , J = 6 . 9 H z) , 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 m L) に窒素雰囲気下で 1 6 (1 . 0 g 、 0 . 0 0 3 4 m o l) と無水 T H F (2 5 m L) 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 - B u L i (5 . 3 m L 、 0 . 0 0 5 m o l) 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ル (0 . 5 1 7 g 、 0 . 0 0 3 4 m o l) と乾燥 T H F (6 m L) を投入した。ピペロナ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。T L C (5 : 5 、 E t O A c : ヘキサン) で全てのブ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 x 2 0 m L) 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。

^1H - NMR (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 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 H z) , 4 . 1 6 (t , 2 H , J = 6 . 8 H z) , 4 . 0 2 (s , 3 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 1 7 (s , 1 H) 。 ^{13}C - NMR (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 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

- 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 mmol)、ジクロロメタン (0 . 4 mL) 及び氷酢酸 (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 : 85) 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, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.81 - 6.75 (m, 3H), 6.05 (d, 2H, J = 14.4 Hz), 4.44 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.05 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.08 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。 ^{13}C -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 (3H) - 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, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 1.5, 8.4 Hz), 6.10 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。 ^{13}C -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)、DMAP (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。

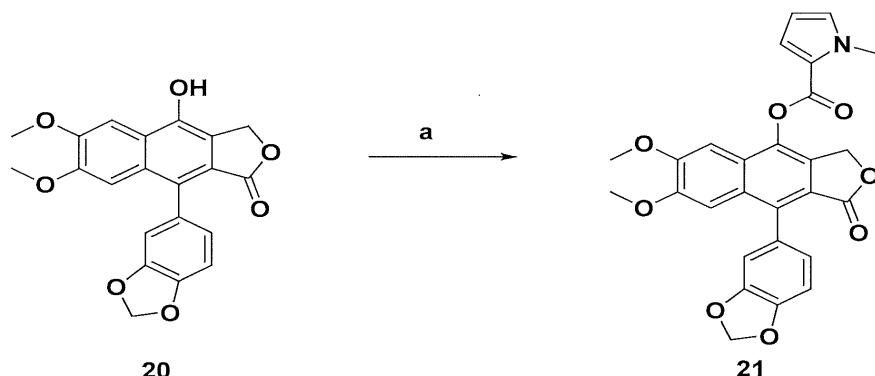
【 0 1 0 8 】

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 (2 1) の合成

【 0 1 0 9 】

スキーム 6

【 化 3 9 】



10

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

20

【 0 1 1 0 】

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 (2 1) の合成：

【 0 1 1 1 】

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)、DMAP (642 mg、52.6 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を添加して (0 で) 冷却した。反応混合物を 30 分間撹拌した後、DCC (119 mg、5.78 mmol、冷DCMに溶解) を滴下した。反応物を室温で一晩撹拌した。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 : 488 [M+H]⁺

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 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 Hz) , 5.32 (s, 2 H) , 4.01 (s, 3 H) , 3.98 (s, 3 H) , 3.81 (s, 3 H)。

40

【 0 1 1 2 】

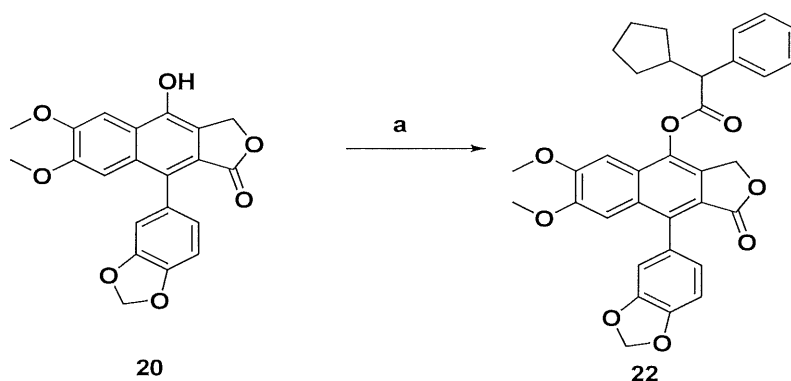
2 - シクロペンチル - 2 - フェニル酢酸 9 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロナフト [2 , 3 - c] フラン - 4 - イル (2 2) の合成：

【 0 1 1 3 】

スキーム 7

50

【化 4 0】



10

試薬及び条件： a) 2-フェニルシクロペンタン酢酸、DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)、DCC (N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、0℃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]ジオキサール-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】

20

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)、DMAP(642 mg、52.6 mmol)のDCM(10 mL)溶液を添加して(0℃で)冷却した。反応混合物を30分間撹拌した後、DCC(119 mg、5.78 mmol、冷DCMに溶解)を滴下した。反応物を室温で一晩撹拌した。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: 567 [M+H]⁺

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.53 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.06 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 5.07 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.65 (m, 4H)。

30

【実施例 5】

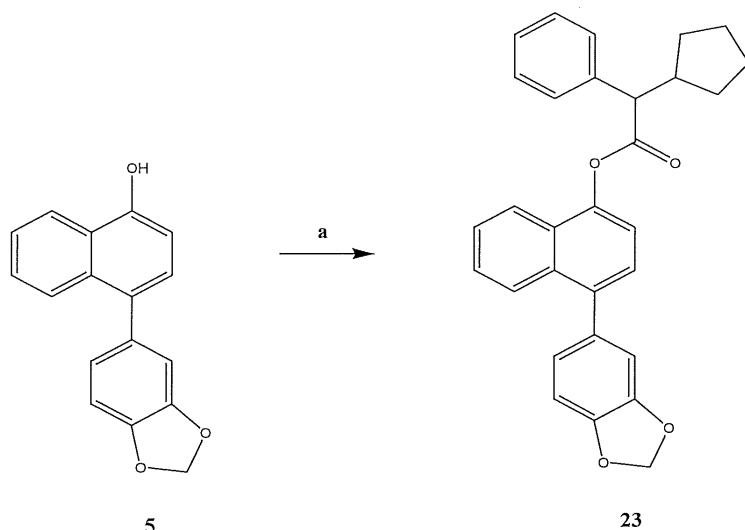
【0116】

式IXの化合物(スキーム8の番号23)の合成

スキーム 8

40

【化 4 1】



10

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

【0117】

20

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)、DMAP (92.4 mg、7.5 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を添加して (0 で) 冷却した。反応混合物を 30 分間撹拌した後、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撹拌した。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。

30

% 純度：99%、LC-MS (ESI) m/z : 451 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 6H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.3, 6.7 Hz, 3H), 6.04 (s, 2H), 3.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.29 (d, J = 25.2 Hz, 3H)。

【実施例 6】

40

【0118】

式 X の化合物 (スキーム 9 の番号 24) の合成

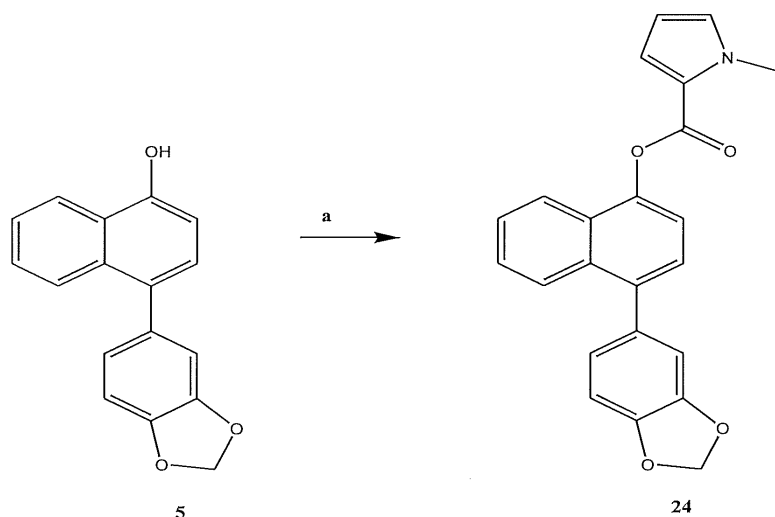
1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 1 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)ナフタレン - 4 - イル (24) の合成：

【0119】

スキーム 9

50

【化 4 2】



10

試薬及び条件： a) 1 - メチル - 2 - ピロールカルボン酸、DMAP、DCC、DCM、0 で一晩。

【0120】

実験：

20

1 - メチル - 1H - 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：

【0121】

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 で)冷却した。反応混合物を30分間撹拌した後、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撹拌した。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。

30

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：99%、LC - MS(ESI) m/z : 372 [M + H]⁺

【実施例7】

【0122】

式XIの化合物(スキーム11の番号31)の合成

40

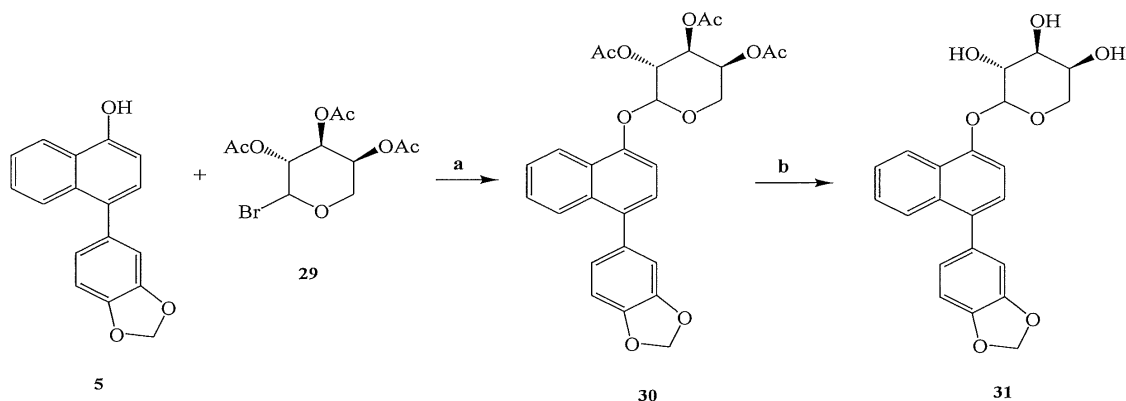
(3S, 4R, 5R) - 2 - (1 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)ナフタレン - 4 - イルオキシ) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール(31)の合成：

【0123】

スキーム10

50

【化 4 4】



10

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 mL) 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。

20

【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

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、 CH_2Cl_2 (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, CDCl_3) : δ = 8.43 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.94 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 5.37 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 6 Hz), 4.89 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.86 (m, 3H), 3.61 (m, 2H)。

40

【実施例 8】

【0129】

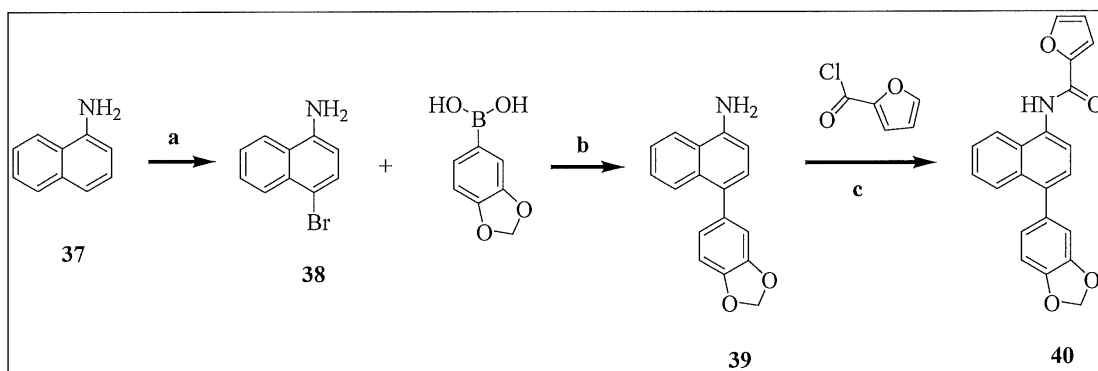
式 XII の化合物 (スキーム 13 の番号 40) の合成：

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】

50

スキーム 13 :
【化 45】



10

試薬及び条件：a) NBS、DCM、0、1時間、b) 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、c) フラン-2-カルボニルクロリド、トリエチルアミン、DCM、室温、12時間

【0131】

4-プロモナフタレン-1-アミン(38)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(500 mL)にナフチルアミン(37、10 g、0.069 mol)とDCM(300 mL)を投入した。この溶液にN-プロモコハク酸イミド(12.43 g、0.0698 mol)を少しずつ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TLC(3:7、EtOAc:ヘキサン)で確認した。反応混合物を冷水(150 mL)に添加した。反応混合物をジクロロメタン(3×200 mL)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(5~20%)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、38を白色固体として得た(収量=3.5 g)。

20

【0132】

4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)ナフタレン-1-アミン(39)の合成：

30

マグネチックスターラー、凝縮器及びガード管を備えた一口丸底フラスコ(250 mL)に4-プロモナフタレン-1-アミン(38、0.5 g、2.90 mmol)と3,4-(メチレンジオキシ)フェニル硼酸(0.578 g、3.48 mmol)のDME(7 mL)溶液を投入した。この溶液に水(2.5 mL)に溶解した炭酸ナトリウム(0.615 g、5.80 mmol)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)(0.168 g、0.145 mmol)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(2:8、EtOAc:ヘキサン)で確認した。反応混合物を水(100 mL)に添加した。反応混合物を酢酸エチル(3×100 mL)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(5~20%)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、39を白色固体として得た(収量=0.5 g)。

40

【0133】

N-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)ナフタレン-4-イル)フラン-2-カルボキサミド(40)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(500 mL)に4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)ナフタレン-1-アミン(39、0.2 g、0.76 mmol)、トリメチルアミン(0.22 mL、1.52 mmol)及びDCM(10 mL)を投入した。この溶液にフラン-2-カルボニルクロリド(0.11

50

mL、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 (100 mL) に添加した。反応混合物をジクロロメタン (2 × 100 mL) 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 = 0.1 gm)。

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

【実施例 9】

【0134】

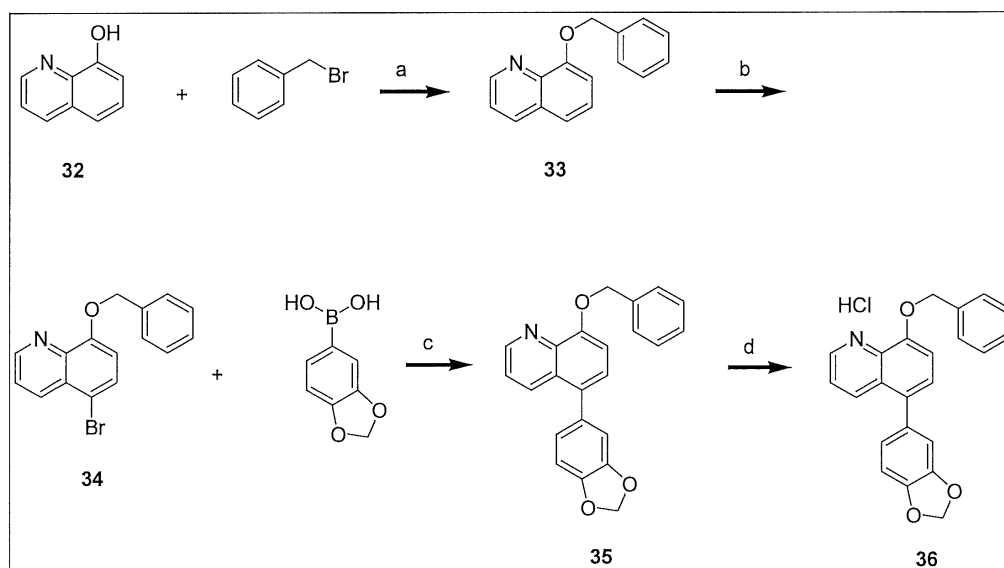
式 X I I I の化合物 (スキーム 12 で番号 36) の合成

5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-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】



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

【0136】

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ラー及びガード管を備えた三口丸底フラスコ (500 mL) に 8 - ヒドロキシキノリン (32、5 g、0.0344 mmol)、炭酸カリウム (9.5 gm、0.0688 mmol) 及び DMF (100 mL) を投入した。この溶液に臭化ベンジル (6.13 mL、0.0516 mmol) 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 (250 mL) に添加した。反応混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。全ての有機層を混合し、水 (3 × 100 mL) 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

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＝５．２ｇｍ）。

【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ー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（３．０２ｇｍ、０．０１６ｍｏｌ）を１０で半時間に亘って攪拌し続けながら少しずつ添加し、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＝３．９ｇｍ）。

【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ー、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（０．７９ｇｍ、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（０．６７３ｇｍ、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）（０．１８３ｇｍ、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＝０．９４ｇｍ）。

【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ー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＝０．１ｇｍ）。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：＝９．１１（ｄ，１Ｈ， $J=4.4\text{ Hz}$ ），８．７４（ｄ，１Ｈ， $J=8.4\text{ Hz}$ ），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ⅩⅤ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

【 0 1 4 2 】

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(100 mL)に4-フェニルナフタレン-1-アミン(39.0 g、0.45 mmol)、トリメチルアミン(0.5 mL、0.90 mmol)及びDCM(10 mL)を投入した。この溶液に塩化メタンスルホニル(0.5 mL、0.67 mmol)を0.5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TLC(1:9、EtOAc:ヘキサン)で確認した。反応混合物を冷水(100 mL)に添加した。反応混合物をジクロロメタン(2×100 mL)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(5~20%)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、41を白色固体として得た(収量=0.15 gm)。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO): = 8.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 7H), 3.56 (s, 6H)。

【 0 1 4 3 】

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ATING効率で96ウェルプレートに播種した。

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	プレーティング効率 (細胞数/ウェル又は200 μ l)
乳癌	MCF7	7500
	MDAMB231	10000
前立腺癌	PC3	10000
	DU145	5000

10

【0146】

続くMTTの手順は以下の通りであった。即ち、所定のプ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100 μ l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200 μ l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、50 μ lの2x培地(細胞株毎に適切に採取)と50 μ lの1.2%Bactoアガーの混合物を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。10 μ l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プレーティング効率のもの)を20 μ lの2x培地、30 μ lの0.8%Bactoアガー及び1.6 μ l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、50 μ lの適切な2x培地を断続的に供給した。次に16 μ l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】

以下のプ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)、ペンストレップ (HiMedia 社、カタログ番号：A002)

【0153】

マンモスフェア培地の調製 (100 mL 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 1 g のメチルセルロースに、プレーン培地 (MEBM) 100 mL を添加し、磁気攪拌下で溶解する。完全に溶解した後、FGF を 80 μ L、EGF を 40 μ L、ペンストレップを 1 mL、ヘパリンを 400 μ L 添加する。

【0154】

プロストスフェア培地の調製 (100 mL 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 1 g 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) 100 mL 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 40 μ L、B27 を 2 mL、EGF を 80 μ L、ペンストレップを 1 mL 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 100 μ L 及び 40 μ L) 単一細胞懸濁液を形成した。細胞を 2000 個 / 100 μ L 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 100 μ L を 96 ウェル懸濁液プレートの各ウェルに添加し、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ で 24 時間インキュベートした。適切な濃度の薬物 (2 μ L) を 100 μ L の幹細胞培地を含む各ウェルに添加した。プレートを 37 $^{\circ}$ C、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 2.5 μ L と幹細胞培地 50 μ L を各ウェルに添加し、プレートを 37 $^{\circ}$ C、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 3 μ L と幹細胞培地 50 μ L を再び添加し、プレートを 37 $^{\circ}$ C、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。

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。

【 0 1 5 7 】

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 M T T を実施した。

【 0 1 5 8 】

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 3 0 分間低速で遠心分離することから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 H i s e P L S M 1 0 7 7 に徐々に重ね、3 0 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 9 5 % 以上の細胞をアッセイで検討した。上述のように、M T T アッセイは、これらの細胞を用いて 7 0 万個 / m l のプレーティング効率で実施した。

10

【実施例 1 2】

【 0 1 5 9 】

式 V の活性に関する結果

【 0 1 6 0 】

【表 3】

表 3： 乳癌細胞株に対する式 V の M T T 結果（I C 5 0、マイクロモル）

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

20

【 0 1 6 1 】

表 3 から、M T T 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ンと比較して高いことが分かる。

【 0 1 6 2 】

【表 4】

表 4： 前立腺癌細胞株に対する式 V の M T T 結果（I C 5 0、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	27.99	6.19

30

【 0 1 6 3 】

この結果から、M T T 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、標準化学療法薬シスプラチンと比較して高いことが分かる。

【 0 1 6 4 】

【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（I C 5 0、マイクロモル）

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

40

【 0 1 6 5 】

表 5 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 に対して式 V が示す抗癌活性が、標準化学療法薬シスプラチンよりも高いことが分かる。

【 0 1 6 6 】

【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】

10

【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 MDAMB 231 の 3D スフェア総数（ $n = 6 \pm S$ 、D）

薬物濃度 (μ M)	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)

20

【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 MDAMB 231 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（ $n = 6 \pm S$ 、D）

薬物濃度 (μ M)	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 V I 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 V I の MTT 結果（IC₅₀、マイクロモル）

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

【0174】

表 9 から、MTT アッセイにおいて乳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ンと比較して高いことが分かる。

50

【 0 1 7 5 】

【表 1 0】

表 1 0： 前立腺癌細胞株に対する式 V I の M T T 結果（I C 5 0、マイクロモル）

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

【 0 1 7 6 】

表 1 0 から、M T T 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ンと比較して高いことが分かる。

10

【 0 1 7 7 】

M T T アッセイの結果から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、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。

【 0 1 7 8 】

【表 1 1】

表 1 1： 乳癌細胞株に対する式 V I の軟寒天アッセイ結果（I C 5 0、マイクロモル）

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

20

【 0 1 7 9 】

表 1 1 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 V 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。

【 0 1 8 0 】

【表 1 2】

表 1 2： 前立腺癌細胞株に対する式 V I の軟寒天アッセイ結果（I C 5 0、マイクロモル）

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

30

【 0 1 8 1 】

表 1 2 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 V 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。

【 0 1 8 2 】

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ンと比較して、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。

【 0 1 8 3 】

【表 1 3】

表 1 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、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)
シスプラチン	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)

40

【 0 1 8 4 】

表 1 3 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 V 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。

50

【 0 1 8 5 】

【表 1 4】

表 1 4 : プレーティング効率が 2 0 0 0 個 (細胞) / ウェル 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 ($n = 6 \pm S. D$)

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

【 0 1 8 6 】

表 1 4 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 V 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 1 4】

【 0 1 8 7 】

式 V I I の活性に関する結果

【 0 1 8 8 】

【表 1 5】

表 1 5 : 乳癌細胞株に対する式 V I I の M T T 結果 (I C 5 0 、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	MCF-7	29.57	2.78
2	MDAMB231	38.46	2.04

20

【 0 1 8 9 】

表 1 5 から、M T T 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。

【 0 1 9 0 】

【表 1 6】

表 1 6 : 前立腺癌細胞株に対する式 V I I の M T T 結果 (I C 5 0 、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	M S P 0 0 8 - 7 (式 V I I)
1	PC3	29.02	6.32
2	DU145	23.86	3.57

30

【 0 1 9 1 】

表 1 6 から、M T T 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。

【 0 1 9 2 】

【表 1 7】

表 1 7 : 乳癌細胞株に対する式 V I I の軟寒天アッセイ結果 (I C 5 0 、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

40

【 0 1 9 3 】

表 1 7 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 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

【 0 1 9 4 】

【表 1 8】

表 1 8： 前立腺癌細胞株に対する式 V I I の軟寒天アッセイ結果（I C 5 0、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	PC3	21.30	0.36

【 0 1 9 5 】

表 1 8 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 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。

10

【 0 1 9 6 】

インピトロスフェア形成アッセイ：

【 0 1 9 7 】

【表 1 9】

表 1 9： 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（ $n = 6 \pm S, D$ ）

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)
シスプラチン	23(± 5)	38(± 8)	51(± 5)	69(± 7)	89(± 4)	86(± 6)	78(± 2)
式 V I I	0(± 0)	40(± 3)	40(± 7)	46(± 7)	47(± 4)	86(± 6)	78(± 2)

20

【 0 1 9 8 】

表 1 9 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 V 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 1 9 9 】

【表 2 0】

表 2 0： 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（ $n = 6 \pm S, D$ ）

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)
シスプラチン	30(± 5)	31(± 5)	41(± 4)	49(± 7)	47(± 4)	68(± 8)	62(± 2)
式 V I I	0(± 0)	9(± 2)	23(± 3)	31(± 5)	64(± 8)	68(± 8)	62(± 2)

30

【 0 2 0 0 】

表 2 0 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 V 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 1 5】

40

【 0 2 0 1 】

式 V I I I の活性に関する結果

【 0 2 0 2 】

【表 2 1】

表 2 1： 乳癌細胞株に対する式 V I I I の M T T 結果（I C 5 0、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 I
1	MCF-7	29.57	1.05
2	MDAMB231	38.46	3.14

50

【 0 2 0 3 】

表 2 1 から、MTT アッセイにおいて乳癌細胞株に対する式 V I 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。

【 0 2 0 4 】

【表 2 2】

表 2 2 : 前立腺癌細胞株に対する式 V I 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	式 V I I I
1	PC3	29.02	3.91
2	DU145	23.86	4.28

10

【 0 2 0 5 】

表 2 2 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 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。

【 0 2 0 6 】

【表 2 3】

表 2 3 : 乳癌細胞株に対する式 V I I 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 V I I I
1	MDAMB231	24.79	1.32

20

【 0 2 0 7 】

表 2 3 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 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。

【 0 2 0 8 】

【表 2 4】

表 2 4 : 前立腺癌細胞株に対する式 V I I 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 V I I I
1	PC3	21.30	1.96

30

【 0 2 0 9 】

表 2 4 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 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。

【 0 2 1 0 】

【表 2 5】

表 2 5 : 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 (μ M)	250	25	2.5	0.25	0.025	GC (増殖対照)	GCD (DMSO に よる増殖対照)
シスプラチン	23(±5)	38(±8)	51(±5)	69(±7)	89(±4)	86(±6)	78(±2)
式 V I I I	0(±0)	8(±2)	13(±2)	29(±4)	36(±3)	86(±6)	78(±2)

40

【 0 2 1 1 】

表 2 5 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 V I I 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。

【 0 2 1 2 】

50

【表 2 6】

表 2 6 : 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 ($n = 6 \pm S. D$)

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)
シスプラチン	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ンと比較して、式 V 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 1 6】

【 0 2 1 4】

式 I X 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 I X の M T T 結果 (I C 5 0、マイクロモル)

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

20

【 0 2 1 6】

表 2 7 から、M T T アッセイにおいて乳癌細胞株に対する式 I X 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。

【 0 2 1 7】

【表 2 8】

表 2 8 : 前立腺癌細胞株に対する式 I X の M T T 結果 (I C 5 0、マイクロモル)

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

30

【 0 2 1 8】

表 2 8 から、M T T アッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式 I X 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。

【 0 2 1 9】

【表 2 9】

表 2 9 : 乳癌細胞株に対する式 I X の軟寒天アッセイ結果 (I C 5 0、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式 I X
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 M D A M B 2 3 1 に対する式 I X 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

【 0 2 2 1 】

【表 3 0】

表 3 0 : 前立腺癌細胞株に対する式 I X の軟寒天アッセイ結果 (I C 5 0 、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式 I X
1	PC3	21.30	4.81

【 0 2 2 2 】

表 3 0 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 I X 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。

10

【 0 2 2 3 】

【表 3 1】

表 3 1 : 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)
シスプラチン	31(±4)	37(±4)	43(±2)	48(±2)	62(±6)	82(±4)	74(±3)
式 I X	0(±0)	22(±3)	26(±3)	40(±5)	52(±4)	82(±4)	74(±3)

20

【 0 2 2 4 】

表 3 1 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 I X 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 2 5 】

【表 3 2】

表 3 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、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)

(0 . 1 M の原 液から) 希釈 最終濃度	10 250 μ M	100 25 μ M	1000 2.5 μ M	10,000 0.25 μ M	100,000 0.025 μ M	G C	G C D
シスプラチン	22(±4)	33(±3)	46(±2)	55(±5)	62(±5)	68(±2)	56(±2)
式 I X	0(±0)	31(±3)	37(±5)	44(±4)	60(±7)	68(±2)	56(±2)

30

【 0 2 2 6 】

表 3 2 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 I X 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 1 7】

40

【 0 2 2 7 】

式 X の活性に関する結果

【 0 2 2 8 】

【表 3 3】

表 3 3 : 乳癌細胞株に対する式 X の M T T 結果 (I C 5 0 、マイクロモル)

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

50

【 0 2 2 9 】

表 3 3 から、M T T 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ンと比較して高いことが分かる。

【 0 2 3 0 】

【表 3 4】

表 3 4：前立腺癌細胞株に対する式 X の M T T 結果（I C 5 0、マイクロモル）

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

10

【 0 2 3 1 】

表 3 4 から、M T T 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ンと比較して高いことが分かる。

【 0 2 3 2 】

【表 3 5】

表 3 5：乳癌細胞株に対する式 X の軟寒天アッセイ結果（I C 5 0、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	M S P 0 0 8 - 4 4 (式 X)
1	MDAMB231	37.33	2.07

20

【 0 2 3 3 】

表 3 5 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 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。

【 0 2 3 4 】

【表 3 6】

表 3 6：前立腺癌細胞株に対する式 X の軟寒天アッセイ結果（I C 5 0、マイクロモル）

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	式 X
1	PC3	23.77	2.38

30

【 0 2 3 5 】

表 3 6 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 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。

【 0 2 3 6 】

隠微とロスフェア形成アッセイ

【 0 2 3 7 】

【表 3 7】

表 3 7：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（ $n = 6 \pm S$ 、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)
シスプラチン	31(\pm 4)	37(\pm 4)	43(\pm 2)	48(\pm 2)	62(\pm 6)	82(\pm 4)	74(\pm 3)
式 X	0(\pm 0)	24(\pm 3)	28(\pm 3)	37(\pm 4)	39(\pm 4)	82(\pm 4)	74(\pm 3)

40

【 0 2 3 8 】

50

表 3 7 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 X 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。

【実施例 1 8】

【0 2 3 9】

式 X I の活性に関する結果

【0 2 4 0】

【表 3 8】

表 3 8： 乳癌細胞株に対する式 X I の M T T 結果（I C 5 0、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

10

【0 2 4 1】

表 3 8 から、M T T 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。

【0 2 4 2】

【表 3 9】

表 3 9： 前立腺癌細胞株に対する式 X I の M T T 結果（I C 5 0、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

20

【0 2 4 3】

表 3 9 から、M T T 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。

【0 2 4 4】

【表 4 0】

表 4 0： 乳癌細胞株に対する式 X I の軟寒天アッセイ結果（I C 5 0、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

30

【0 2 4 5】

表 4 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 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。

【0 2 4 6】

【表 4 1】

表 4 1： 前立腺癌細胞株に対する式 X I の軟寒天アッセイ結果（I C 5 0、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

40

【0 2 4 7】

表 4 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 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 1 9】

【0 2 4 8】

式 X I I の活性に関する結果

50

【 0 2 4 9 】

【表 4 2】

表 4 2 : 乳癌細胞株に対する式 X I I の M T T 結果 (I C 5 0 、マイクロモル)

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

【 0 2 5 0 】

表 4 2 から、M T T アッセイにおいて乳癌細胞株に対する式 X 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。

10

【 0 2 5 1 】

【表 4 3】

表 4 3 : 前立腺癌細胞株に対する式 X I I の M T T 結果 (I C 5 0 、マイクロモル)

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

【 0 2 5 2 】

表 4 3 から、M T T アッセイにおいて前立腺癌細胞株に対する式 X 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。

20

【 0 2 5 3 】

【表 4 4】

表 4 4 : 乳癌細胞株に対する式 X I I の軟寒天アッセイ結果 (I C 5 0 、マイクロモル)

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

【 0 2 5 4 】

表 4 4 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 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。

30

【 0 2 5 5 】

【表 4 5】

表 4 5 : 前立腺癌細胞株に対する式 X I I の軟寒天アッセイ結果 (I C 5 0 、マイクロモル)

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

【 0 2 5 6 】

表 4 5 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 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。

40

【 0 2 5 7 】

インビトロスフェア形成アッセイ

【 0 2 5 8 】

【表 4 6】

表 4 6 : 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 MDAMB 2 3 1 の 3 D 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)
シスプラチン	26(± 3)	35(± 2)	46(± 3)	58(± 3)	67(± 2)	72(± 3)	64(± 2)
式 X I I	0(± 0)	8(± 1)	17(± 2)	27(± 2)	31(± 2)	72(± 3)	64(± 2)

【 0 2 5 9】

表 4 6 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 X I I が MDAMB 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 6 0】

【表 4 7】

表 4 7 : 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 PC 3 の 3 D 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)
シスプラチン	21(± 2)	32(± 3)	39(± 2)	42(± 3)	45(± 2)	80(± 5)	76(± 4)
式 X I I	0(± 0)	15(± 2)	23(± 2)	28(± 3)	37(± 3)	80(± 5)	76(± 4)

【 0 2 6 1】

表 4 7 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、式 X 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 2 0】

【 0 2 6 2】

式 X I I I の活性に関する結果

【 0 2 6 3】

【表 4 8】

表 4 8 : 乳癌細胞株に対する式 X I I I の MTT 結果 (IC 5 0、マイクロモル)

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

【 0 2 6 4】

表 4 8 から、MTT アッセイにおいて乳癌細胞株に対する式 X I 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。

【 0 2 6 5】

【表 4 9】

表 4 9 : 前立腺癌細胞株に対する式 X I I I の MTT 結果 (IC 5 0、マイクロモル)

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

【 0 2 6 6】

表 4 9 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 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。

【 0 2 6 7】

【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 (I C 5 0、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	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ンと比較して高いことが分かる。

【 0 2 6 9】

10

【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 (I C 5 0、マイクロモル)

シリアル番号	細胞株	シスプラチン	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ン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

20

【 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)
シスプラチン	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)

30

【 0 2 7 2】

表 5 2 から、標準化学療法薬シスプラチンと比較して、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)
シスプラチン	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ンと比較して、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。

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（ $n = 6 \pm S.D$ ）

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（ $n = 6 \pm S.D$ ）

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)

30

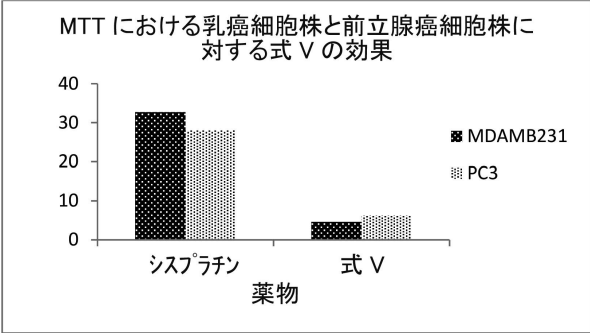
【0281】

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。

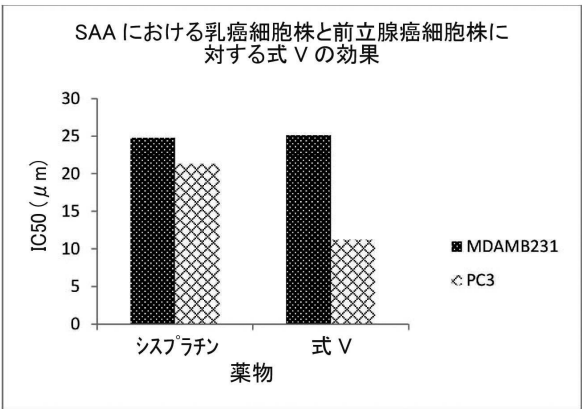
40

【図面】

【図 1】

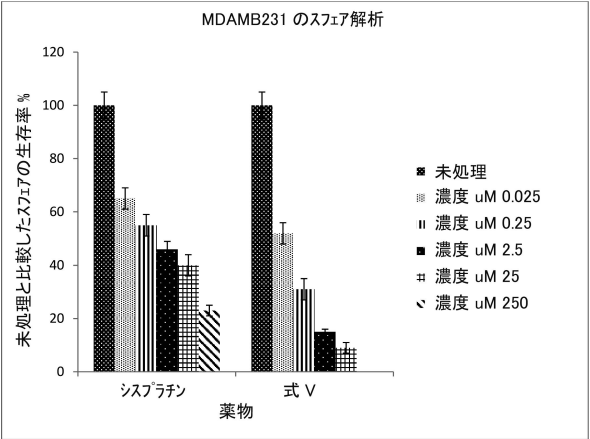


【図 2】

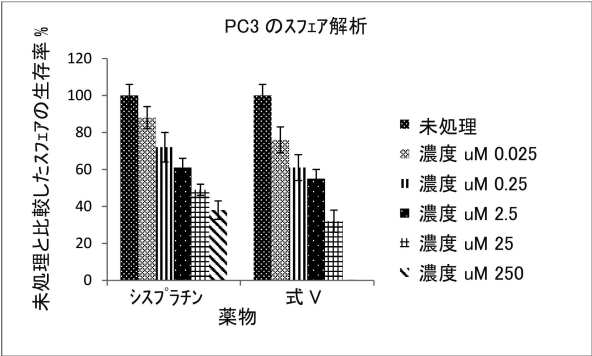


10

【図 3】



【図 4】



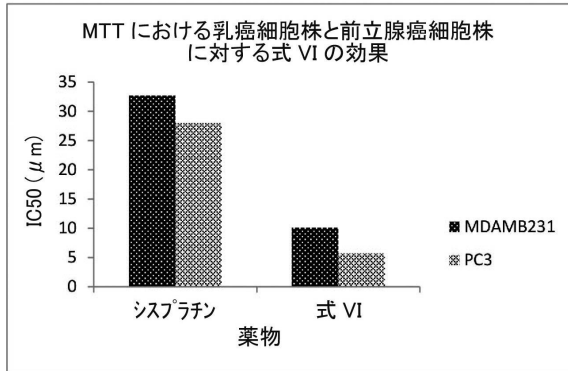
20

30

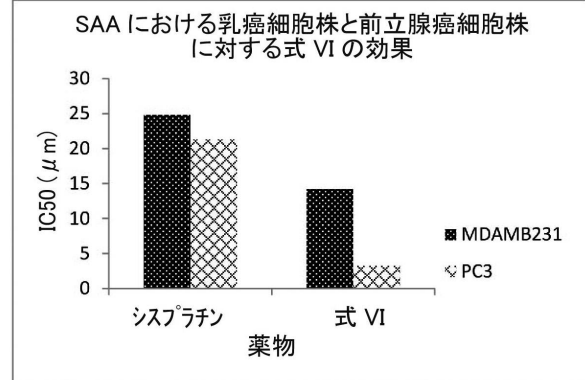
40

50

【図 5】

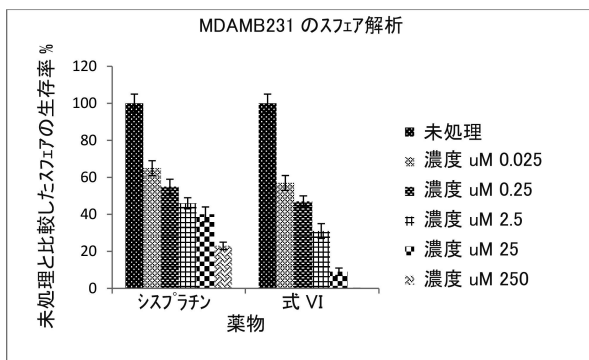


【図 6】

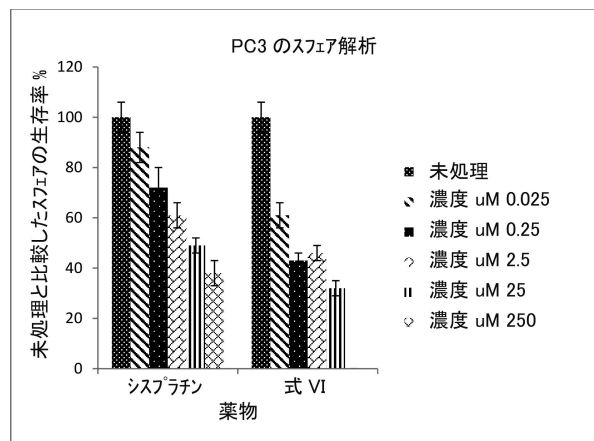


10

【図 7】

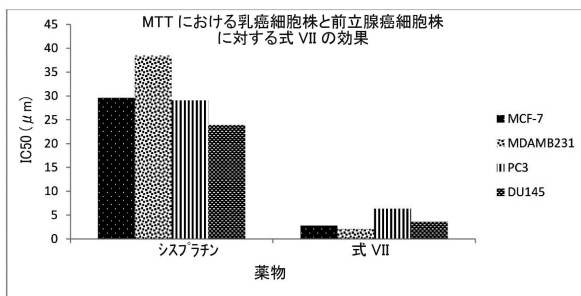


【図 8】

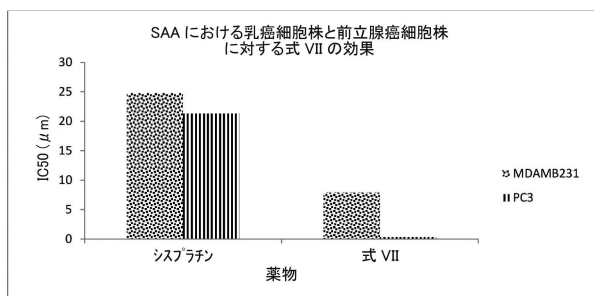


20

【図 9】



【図 10】

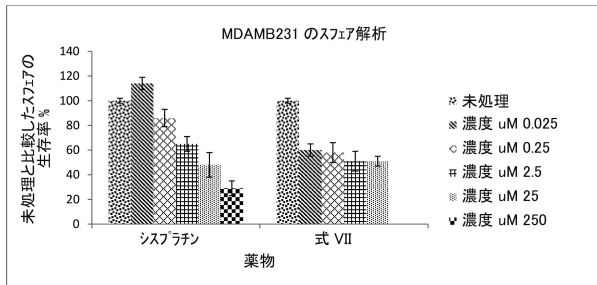


30

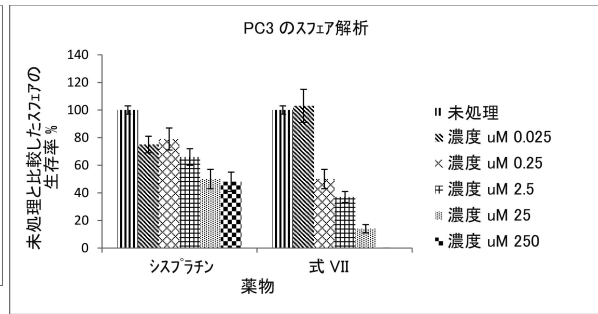
40

50

【図 1 1】

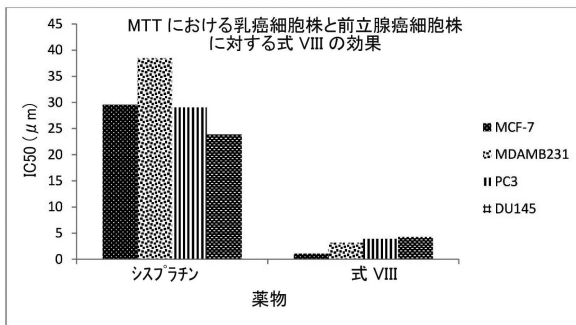


【図 1 2】

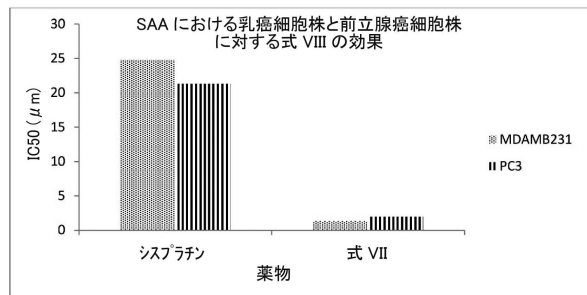


10

【図 1 3】

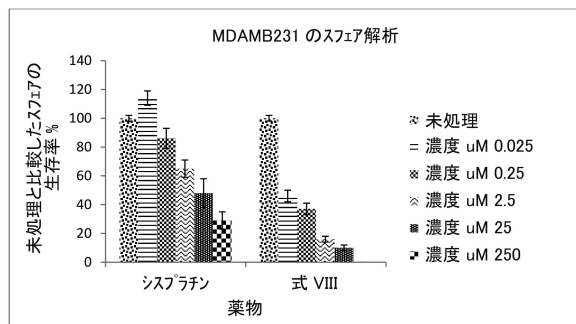


【図 1 4】

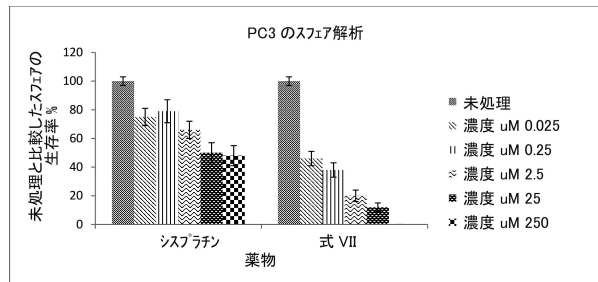


20

【図 1 5】



【図 1 6】

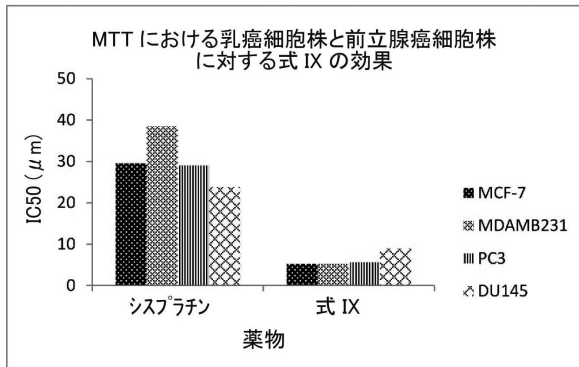


30

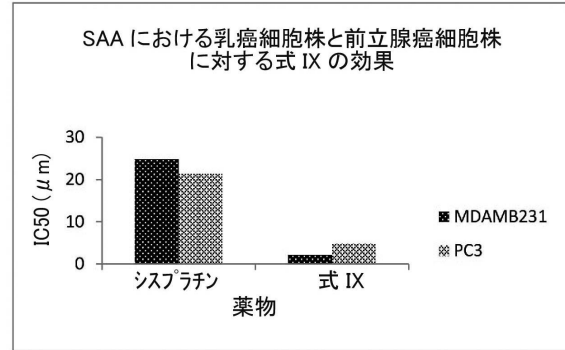
40

50

【図 17】

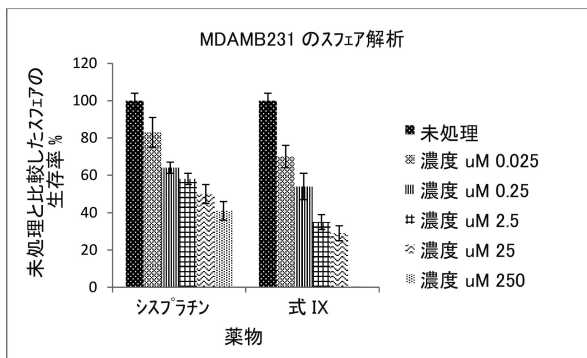


【図 18】

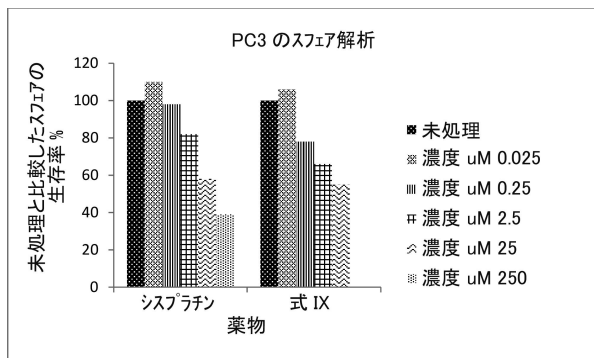


10

【図 19】

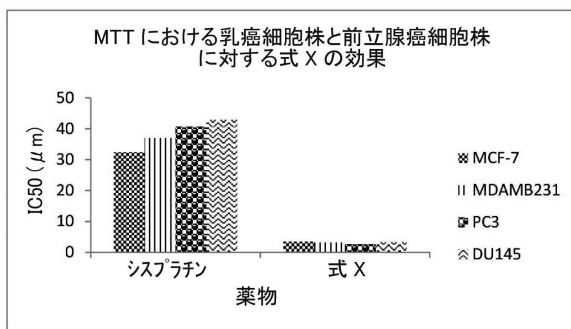


【図 20】

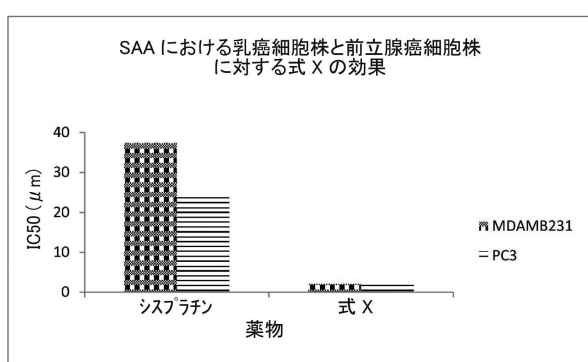


20

【図 21】



【図 22】

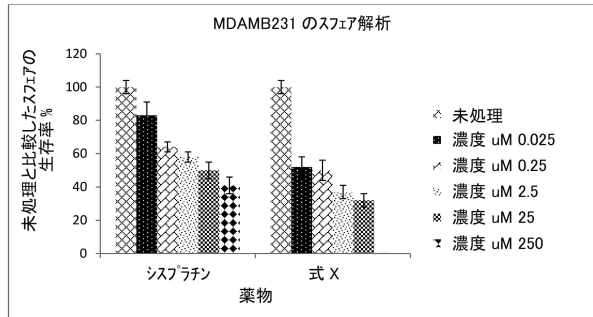


30

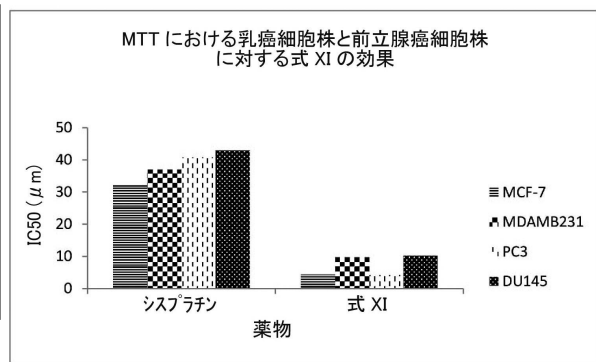
40

50

【図 2 3】

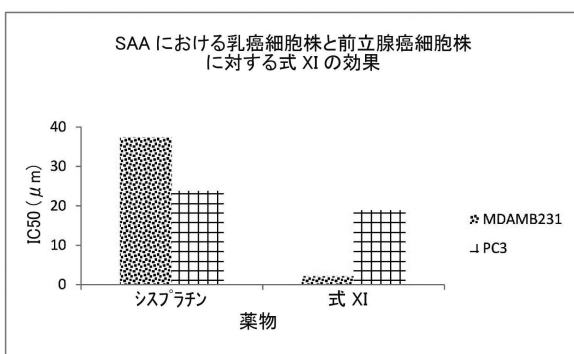


【図 2 4】

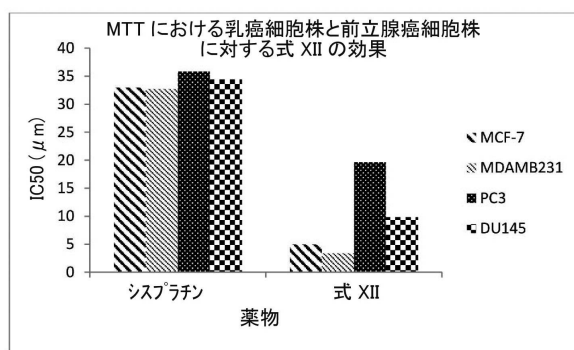


10

【図 2 5】

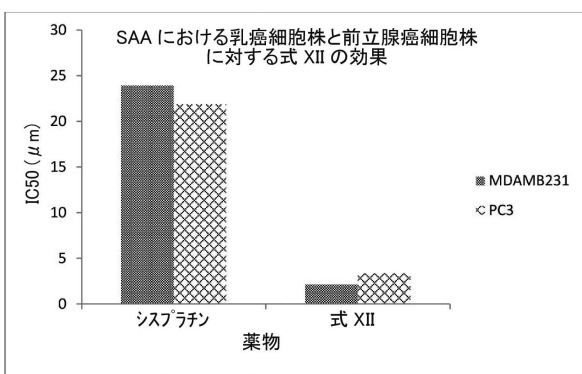


【図 2 6】

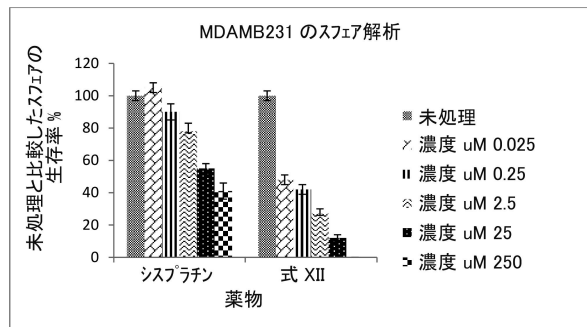


20

【図 2 7】



【図 2 8】

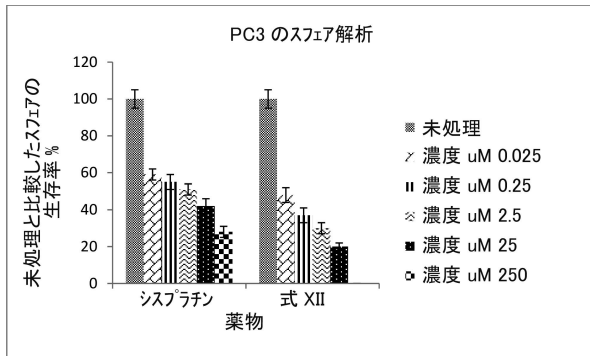


30

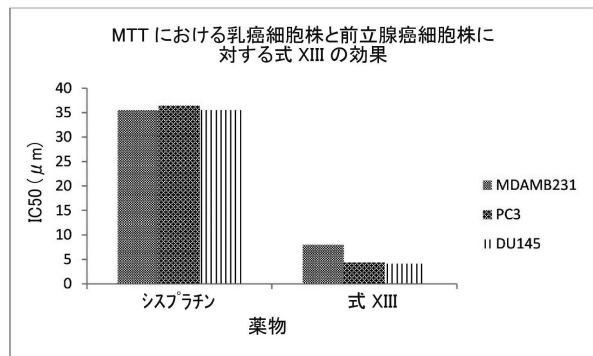
40

50

【図 29】

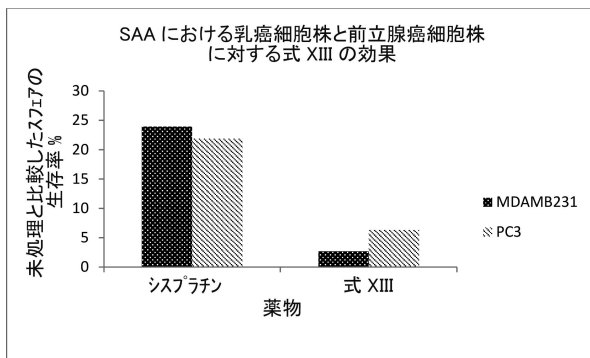


【図 30】

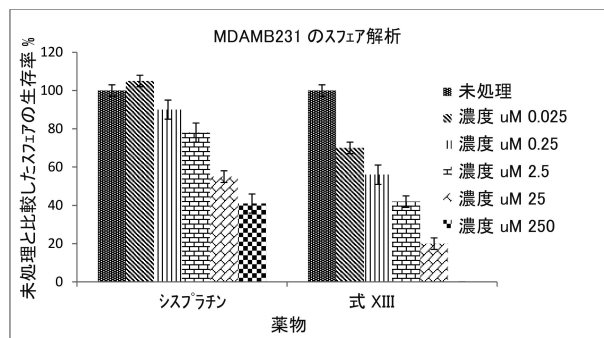


10

【図 31】

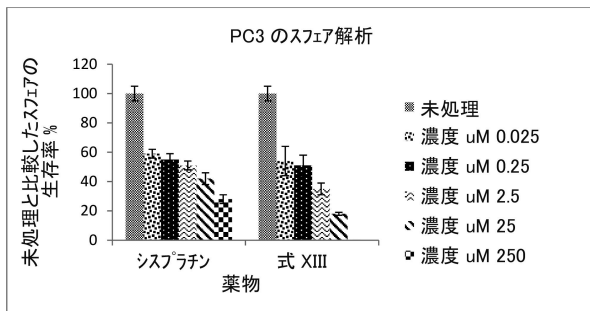


【図 32】

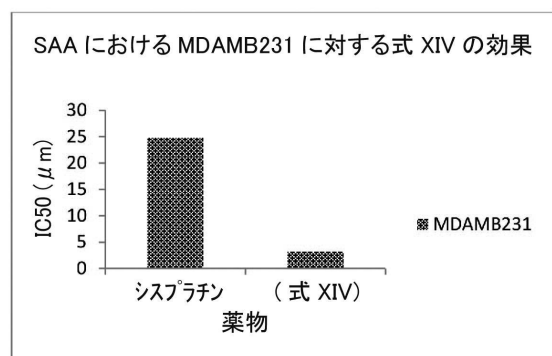


20

【図 33】



【図 34】

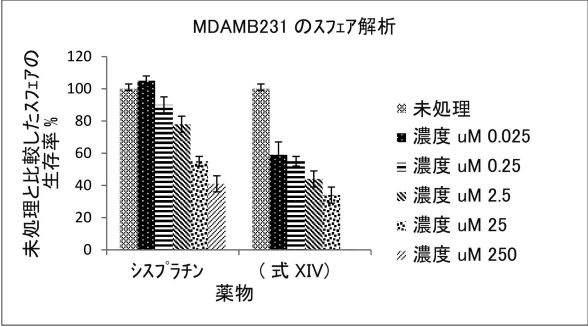


30

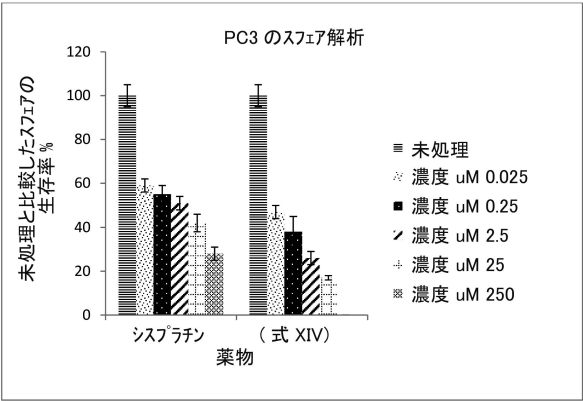
40

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 パワン 4 5 - 4 7

(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 パワン 4 5
 - 4 7

(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 パワン 4 5
 - 4 7

(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 パワン 4 5
 - 4 7

(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 パワン 4 5
 - 4 7

審査官 三須 大樹

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 2 / 0 8 1 0 3 8 (W O , A 2)

特表 2 0 1 6 - 5 0 3 0 0 5 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 6 8 4 9 0 (U S , A 1)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 3 6 5 3 (W O , A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 1 6 8 8 6 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 2 / 0 9 9 2 4 7 (W O , A 1)

中国特許出願公開第 1 0 1 4 6 3 0 5 5 (C N , A)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 0 2 0 3 8 (W O , A 1)

中国特許出願公開第 1 0 3 4 6 7 4 6 3 (C N , A)

中国特許出願公開第 1 0 4 8 4 4 6 1 4 (C N , 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 Chromatography 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)