

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02015/133280

発行日 平成29年4月6日 (2017.4.6)

(43) 国際公開日 平成27年9月11日 (2015.9.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 215/46 (2006.01)</b>	C O 7 D 215/46	4 C O 3 1
<b>A61P 33/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 33/06	4 C O 6 3
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 8 6
<b>A61K 31/4725 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4725	
<b>A61K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁)

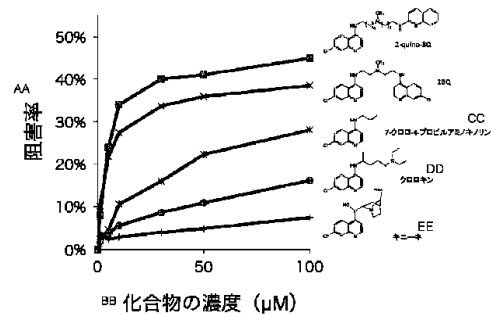
出願番号 特願2016-506416 (P2016-506416)	(71) 出願人 506218664 公立大学法人名古屋市立大学 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地
(21) 国際出願番号 PCT/JP2015/054491	(74) 代理人 100114362 弁理士 萩野 幹治
(22) 国際出願日 平成27年2月18日 (2015.2.18)	(72) 発明者 樋口 恒彦 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3丁目1番地 公立大学法人名古屋市立大学大学院薬学 研究科内
(31) 優先権主張番号 特願2014-40616 (P2014-40616)	(72) 発明者 加藤 信樹 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3丁目1番地 公立大学法人名古屋市立大学大学院薬学 研究科内
(32) 優先日 平成26年3月3日 (2014.3.3)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗マラリア活性化合物及び抗マラリア薬

(57) 【要約】

マラリアに対して有効な新規化合物及びその用途を提供することを課題とする。マラリアが有するヘム毒性回避機構を妨害することを目指した分子設計に基づき合成された非対称性の化合物群が提供される。



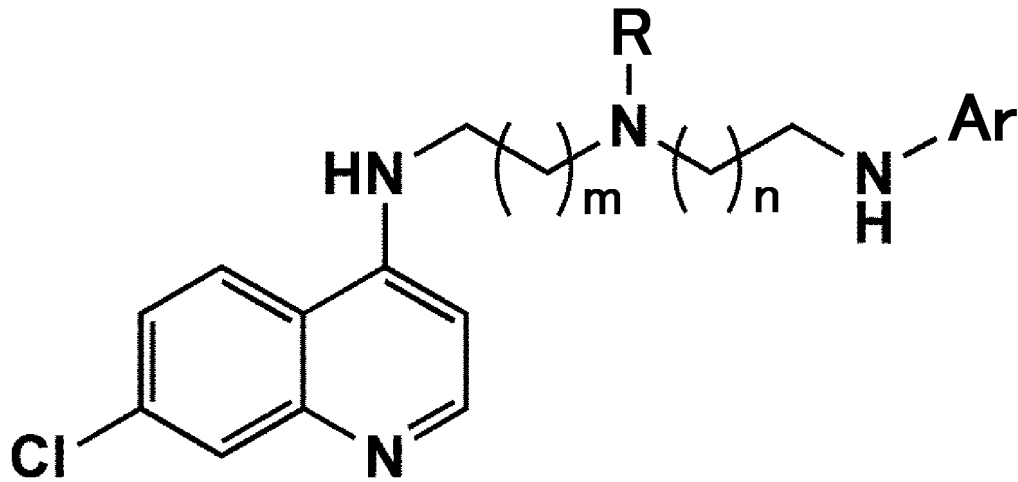
AA Interference rate  
 BB Concentration (μM) of compound  
 CC 7-chloro-4-propylaminoquinoline  
 DD Chloroquine  
 EE Quinine

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化学式 1 で表される化合物：

【化 1】



10

但し、非対称性の構造であり、式中のmは1~5であり、nは1~5であり、RはH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を表し、Arは芳香族ヘテロ環基を表す。

20

【請求項 2】

前記芳香族ヘテロ環基が含窒素芳香族ヘテロ環基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記芳香族ヘテロ環が二環芳香族ヘテロ環基である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

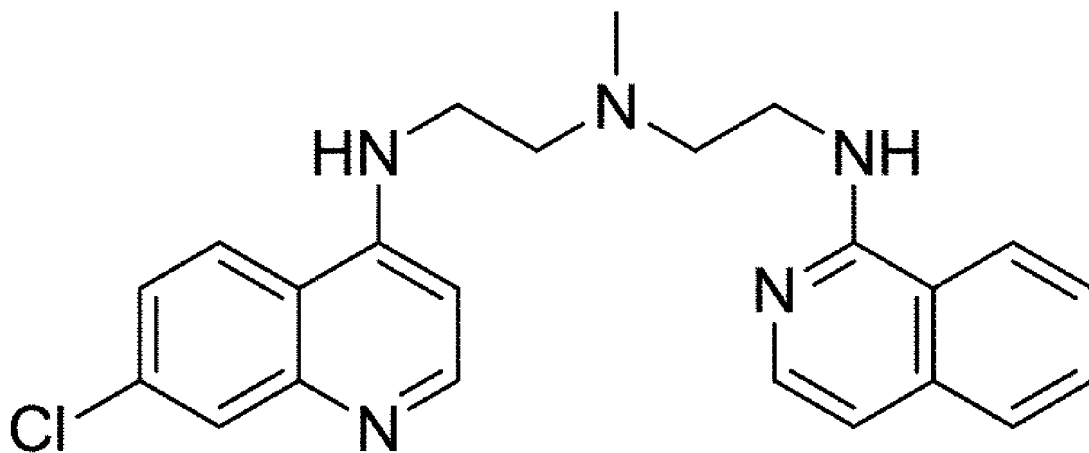
二環芳香族ヘテロ環基が非置換又は置換のキノリル基、イソキノリル基又はベンゾイミダゾリル基である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

以下の化学式 2 ~ 9 のいずれかで表される、請求項 1 に記載の化合物。

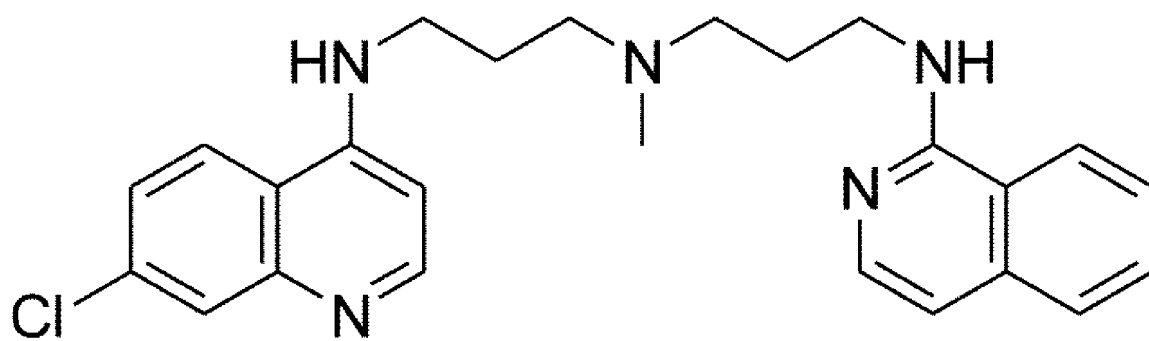
30

【化 2】



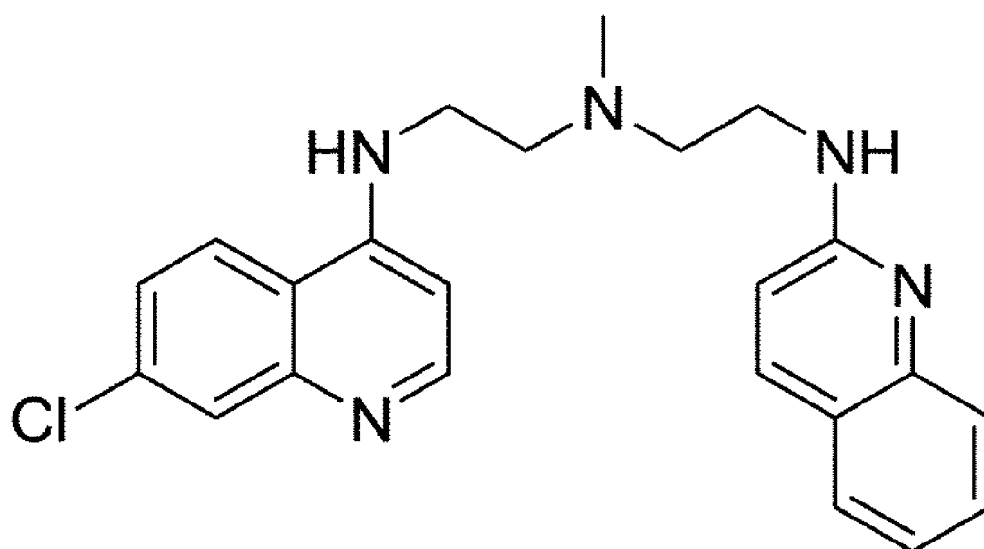
40

【化 3】



10

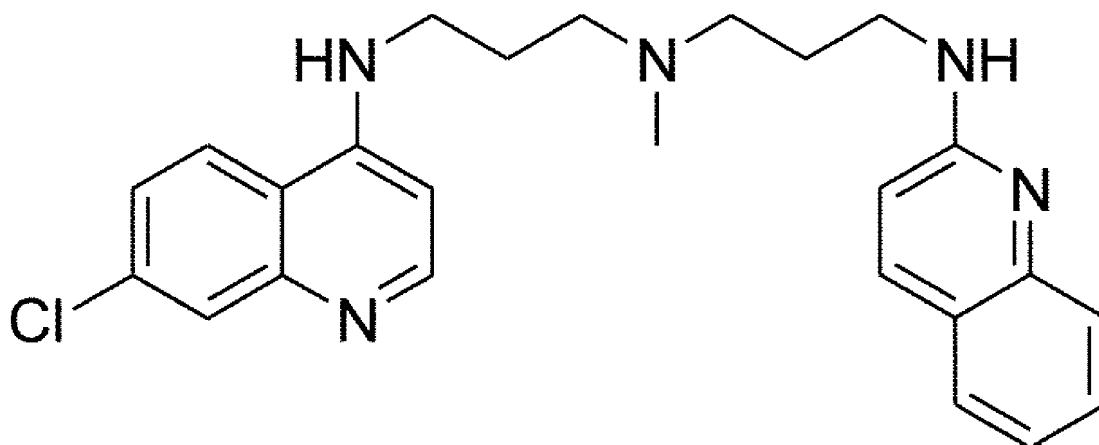
【化 4】



20

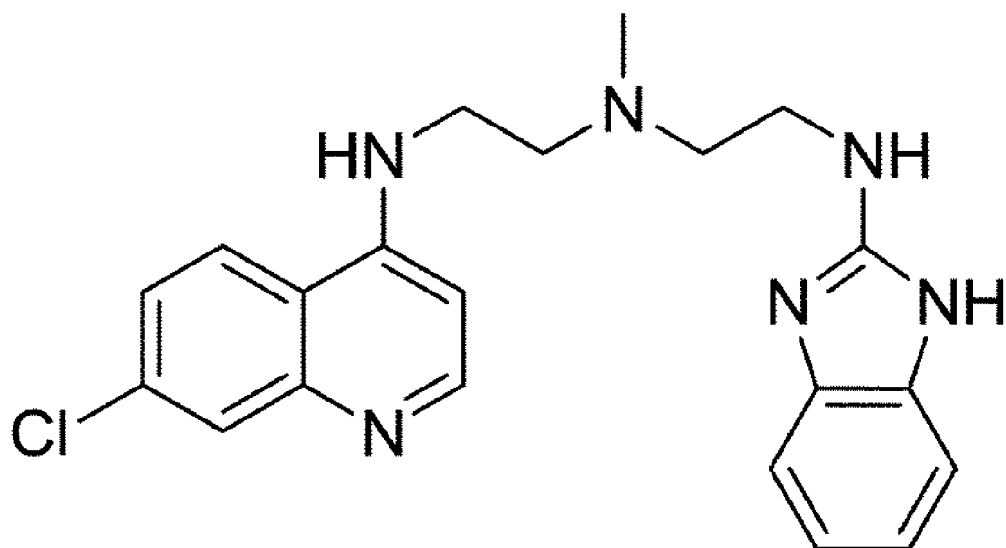
30

【化 5】



40

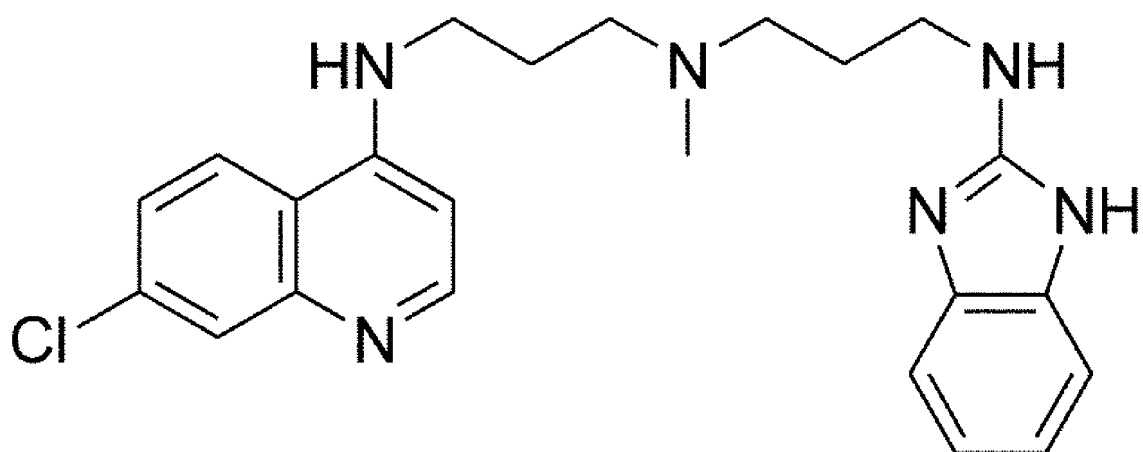
【化 6】



10

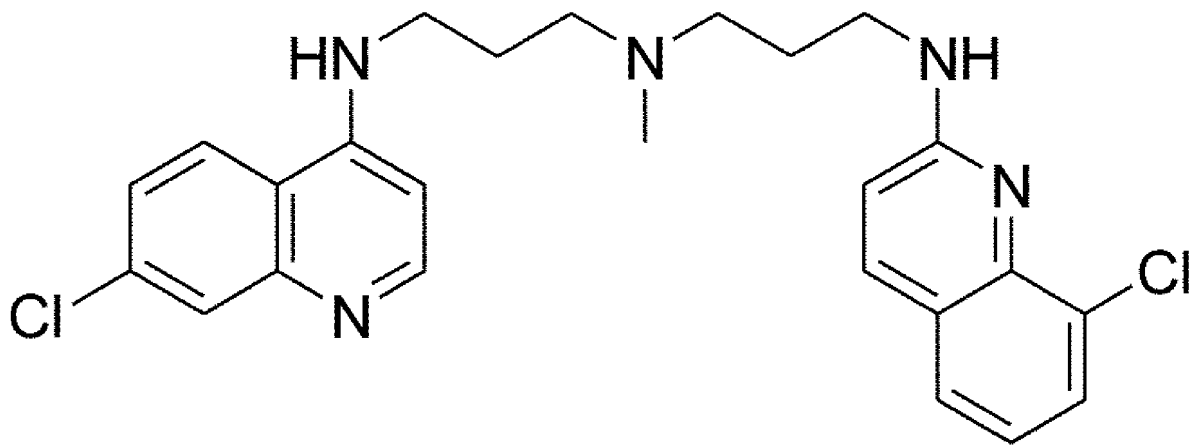
20

【化 7】



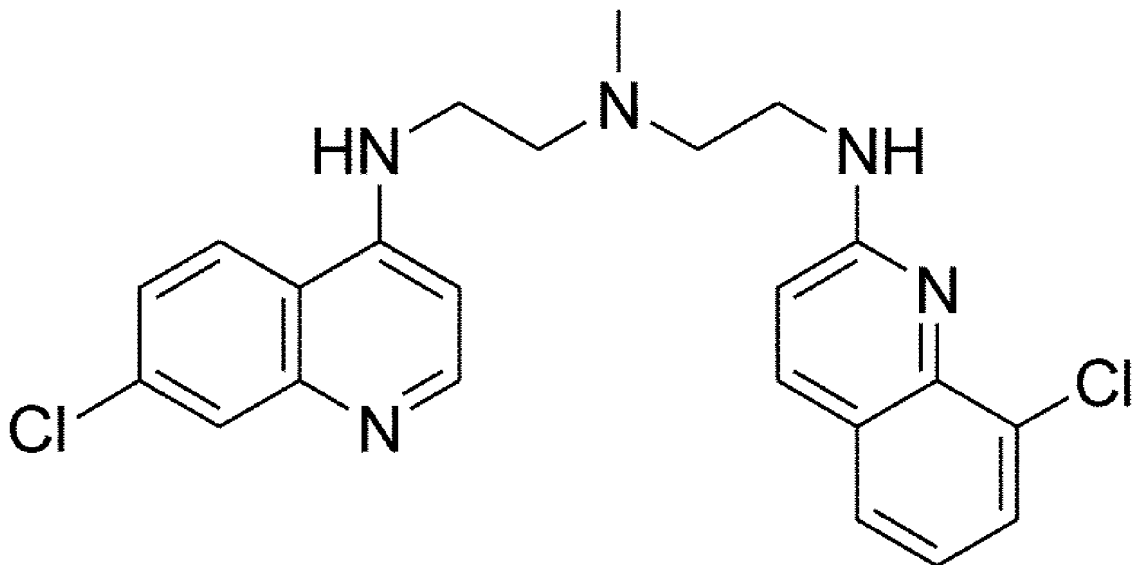
30

【化 8】



10

【化 9】



20

30

【請求項 6】

抗マラリア活性を示す、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する抗マラリア薬。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の抗マラリア薬を対象に投与するステップを含む、マラリアの予防又は治療方法。

40

【請求項 9】

抗マラリア薬を製造するための、請求項 6 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗マラリア活性を示す新規化合物及びその利用に関する。本出願は、2014年3月3日に提出された日本国特許出願第2014-040616号に基づく優先権を主張するものであり、当該特許出願の全内容は参照により援用される。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

マラリアは、毎年数億人が感染しそのうち数百万人が死亡するといわれる人類最大の寄生原虫感染症である。この脅威は熱帯では有史以前より続いているが、これまで熱帯、亜熱帯が主な感染地域であったのが、地球温暖化により温帯にまで拡大が懸念されており、さらに従来薬に対する耐性種の蔓延も重なり、新たに効果的な医薬の開発が急務となっている。

## 【0003】

マラリアの治療薬としてクロロキン、キニーネ、メフロキン、アルテミシニンなどが用いられるが、いずれも強い副作用がある。クロロキンは他の薬剤と比較して副作用が少ないため、マラリアの予防や治療の第1選択薬として使われることが多いが、近年、クロロキン耐性マラリア種の蔓延が大きな問題となっている。また、最近では他の薬剤に対する耐性も発生しており、多剤耐性への対処も急務である。

10

## 【0004】

尚、本願発明者らの研究グループは、ヘムに対する親和性に注目して設計した化合物群が抗マラリア活性を示すことを報告した(特許文献1、2、非特許文献1)。一方、特許文献3には、抗マラリア活性を示す化合物としてN,N'-ビス(キノリン-4-イル)ジアミン誘導体が開示されている(特許文献3)。また、特許文献4には、キノリン骨格でクロロキン感受性と耐株の両方に対して抗マラリア活性を示す化合物が開示されている。

20

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0005】

【特許文献1】国際公開第2007/097450号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2012/032952号パンフレット

【特許文献3】国際公開第95/35287号パンフレット

【特許文献4】米国特許出願公開第2008-262031号明細書

## 【非特許文献】

## 【0006】

【非特許文献1】中部公立3大学新技術説明会資料集(2007年11月2日)、63頁~67頁

30

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本発明の課題は、マラリアに対して有効な(即ち、抗マラリア活性の高い新規)化合物及びその用途を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

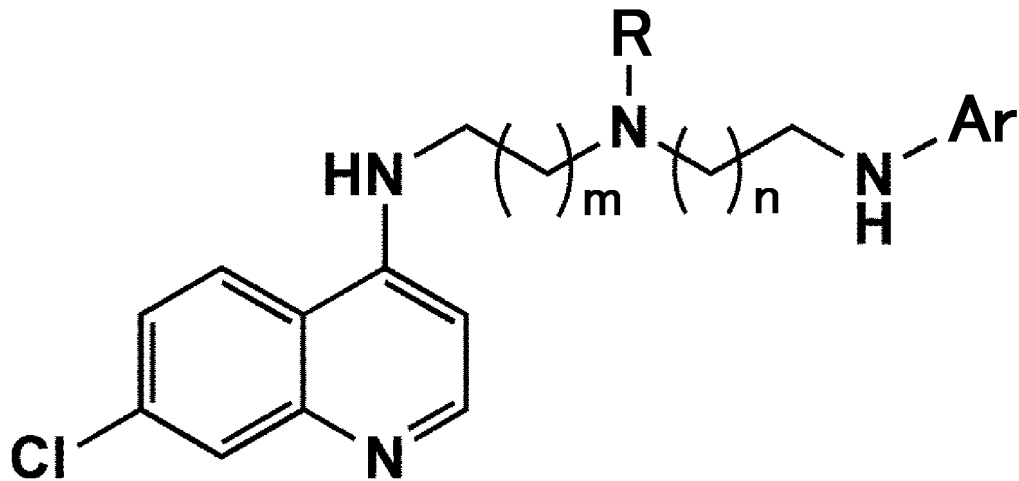
上記課題の下、本発明者らは研究を進めた。その結果、抗マラリア活性の高い新規化合物を見出すことに成功した。新規合成した化合物の中には既報の化合物に比して格段に高い活性を示すものも含まれていた。当該化合物はクロロキン耐性株に対して強い活性を示すとともに、クロロキン感受性株に対しては極めて強い活性を示した。尚、新規化合物は非対称性を有することが特徴の一つであり、少なくともこの点において、本発明者らが過去に報告した抗マラリア活性化合物と峻別される。

40

主として上記知見に基づき、以下の発明を提供する。

[1]以下の化学式1で表される化合物:

【化 1】



10

但し、非対称性の構造であり、式中のmは1~5であり、nは1~5であり、RはH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を表し、Arは芳香族ヘテロ環基を表す。

[ 2 ] 前記芳香族ヘテロ環基が含窒素芳香族ヘテロ環基である、[ 1 ] に記載の化合物。

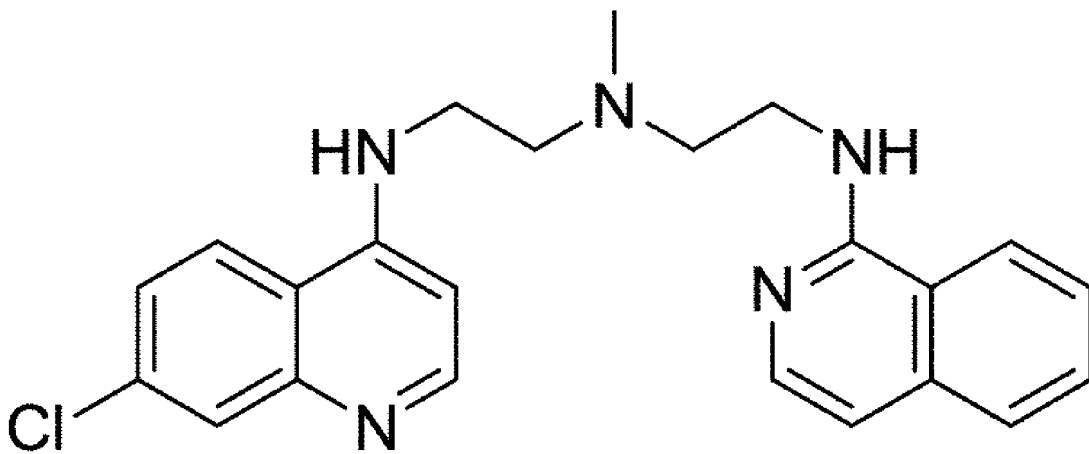
20

[ 3 ] 前記芳香族ヘテロ環が二環芳香族ヘテロ環基である、[ 2 ] に記載の化合物。

[ 4 ] 二環芳香族ヘテロ環基が非置換又は置換のキノリル基、イソキノリル基又はベンゾイミダゾリル基である、[ 3 ] に記載の化合物。

[ 5 ] 以下の化学式 2 ~ 9 のいずれかで表される、[ 1 ] に記載の化合物。

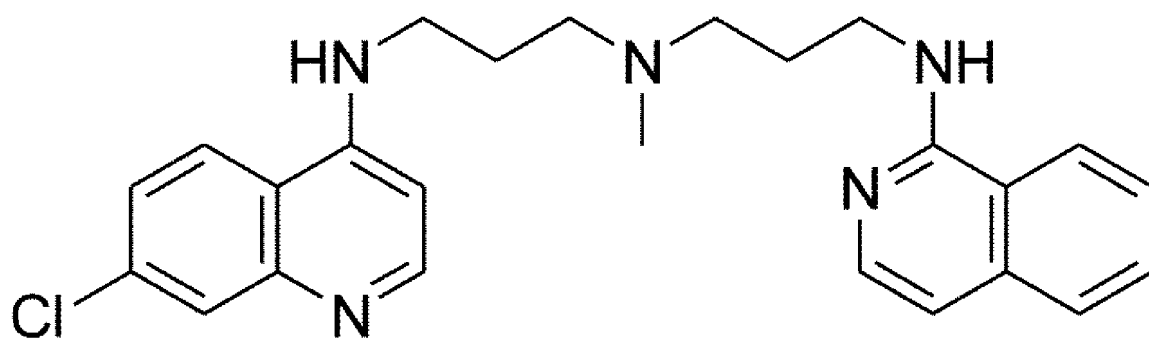
【化 2】



30

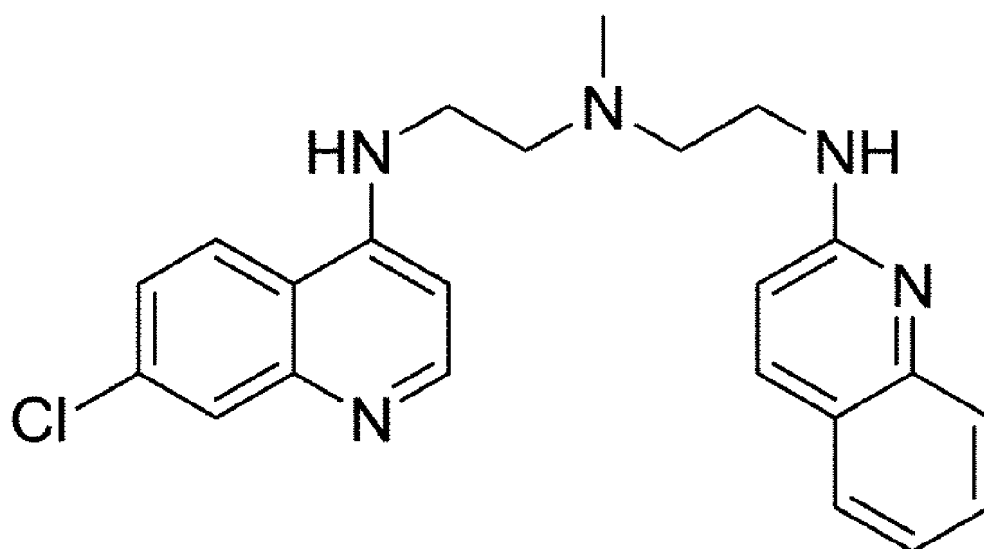
40

【化 3】



10

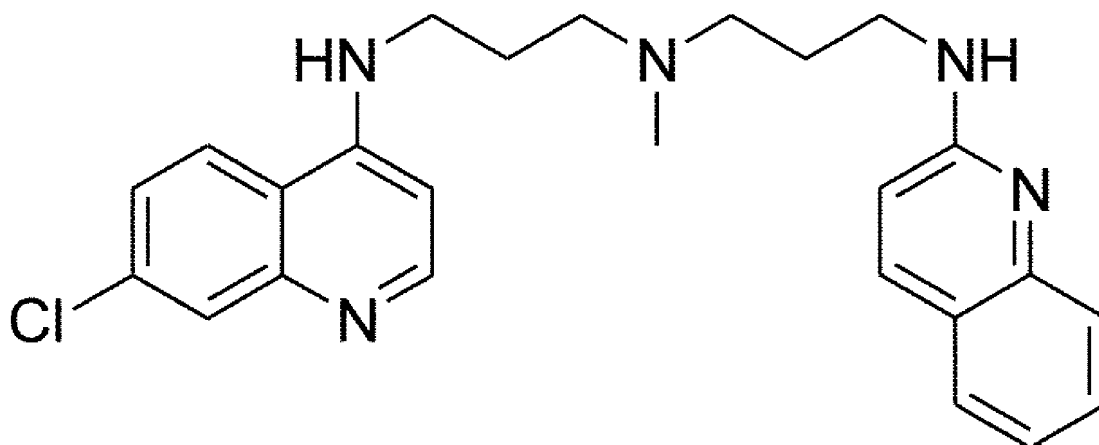
【化 4】



20

30

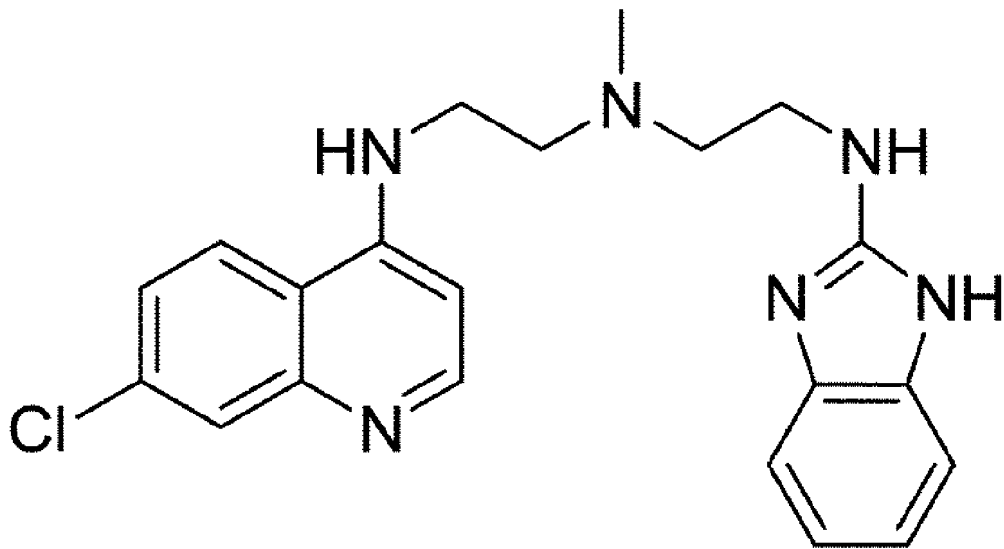
【化 5】



40



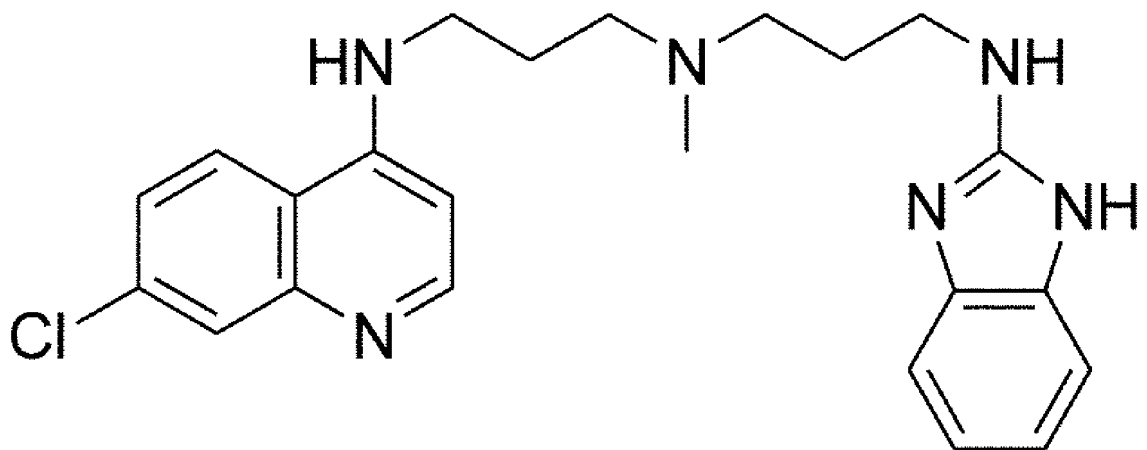
【化 6】



10

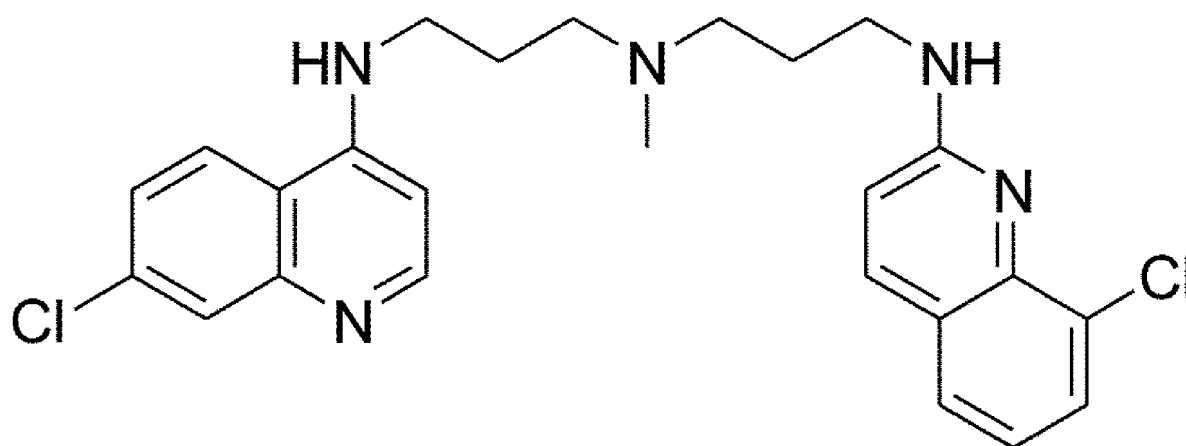
20

【化 7】



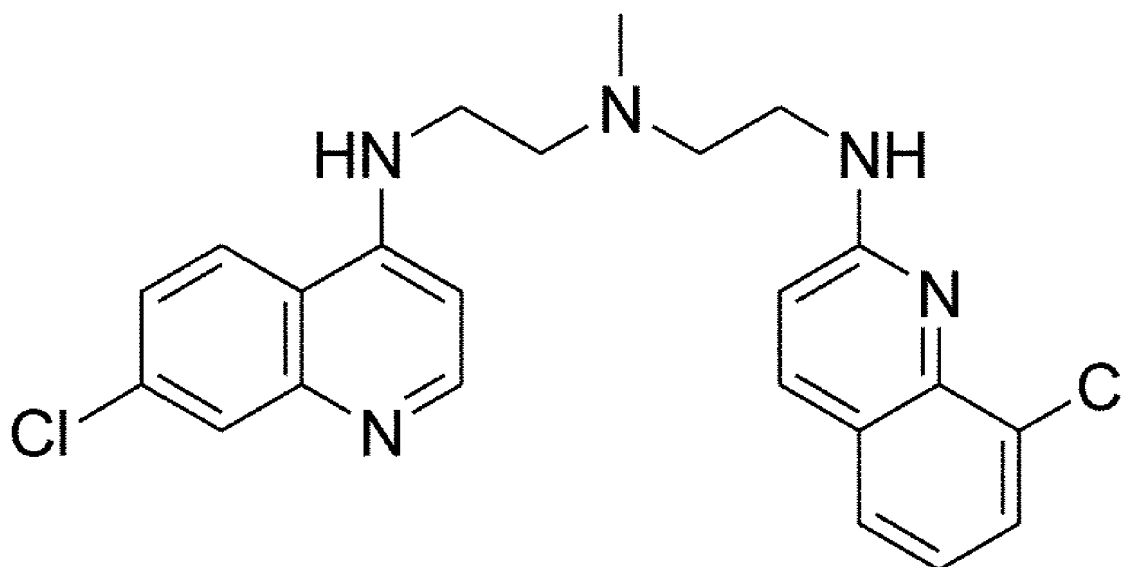
30

【化 8】



10

【化 9】



20

30

【 6 】 抗マラリア活性を示す、【 1 】 ~ 【 5 】 のいずれか一項に記載の化合物。

【 7 】 【 6 】 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する抗マラリア薬。

【 8 】 【 7 】 に記載の抗マラリア薬を対象に投与するステップを含む、マラリアの予防又は治療方法。

【 9 】 抗マラリア薬を製造するための、【 6 】 に記載の化合物の使用。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 9 】

【 図 1 】 化合物 2Q (n=2) 及び 3Q (n=3) の合成方法。

【 図 2 】 各化合物の抗マラリア活性。クロロキン (CQ) 耐性株 (K1) 及び感受性株 (FCR3) を用い、各化合物の抗マラリア活性を比較した。また、毒性も比較評価した。

【 図 3 】 各化合物のヘミン保護効果。クロロキン ( ) やキニーネ (+) よりも格段に高いヘミン保護効果を新規化合物 2-quin-3Q ( ) が示した。

【 発明を実施するための形態 】

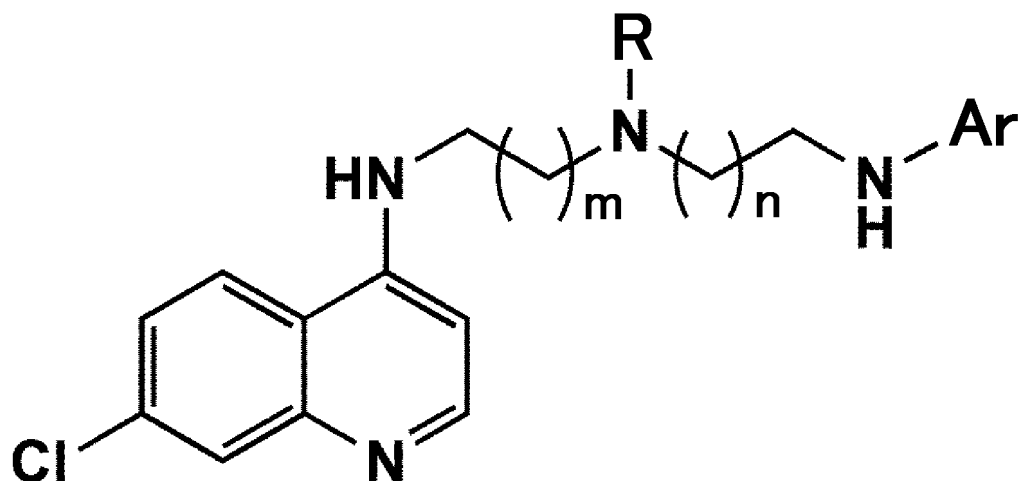
【 0 0 1 0 】

本発明の第 1 の局面は新規化合物に関する。本発明の化合物は以下の化学式 (化学式 1

50

)で表される。

【化1】



10

但し、非対称性の構造であり、式中のmは1~5であり、nは1~5であり、RはH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を表し、Arは芳香族ヘテロ環基を表す。

【0011】

20

好ましい一態様では上記芳香族ヘテロ環が二環芳香族ヘテロ環基である。二環芳香族ヘテロ環基の具体例はキノリル基、イソキノリル基、ベンゾイミダゾリル基である。ここでのキノリル基、イソキノリル基又はベンゾイミダゾリル基は1又は2以上の位置で置換されていてよい。置換位置は特に限定されない。置換基としてCl、Br、I、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>等を例示できる。置換は、例えば、活性の向上、溶解度(特に水溶性)の向上、毒性の低減、代謝速度の調節等の目的で行うことができる。

【0012】

本発明の化合物は抗マラリア活性を示す。抗マラリア活性の有無及び/又は程度は、後述の評価方法で評価することができる。尚、理論に拘泥する訳ではないが、本発明の化合物は、ヘムに対して高親和性を有し、 - スタッキング能と、カルボキシレートとの静電相互作用により、ヘムのポリマー化を阻害すること、或いは有毒なヘム単量体構造への変換を促すことによって薬効を示すと考えられる。

30

【0013】

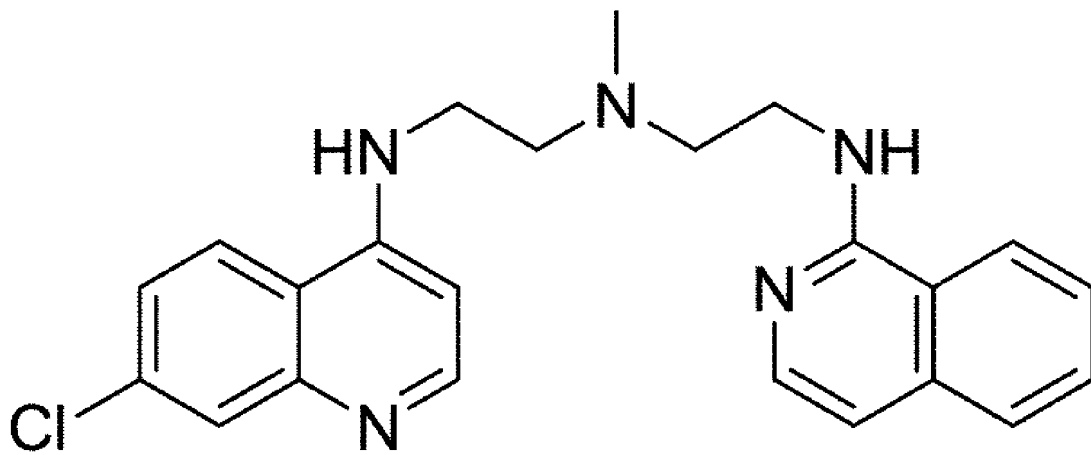
ここで、医薬(即ち抗マラリア薬)の有効成分として使用される場合の体内動態を考慮すれば低分子量の化合物であることが好ましいことから、m及びnの数値は小さい方がよい。そこでm及びnは好ましくは1~3であり、より好ましくは1又は2である。また、m及びnを等しくし、リンカーとしてのアミンが対称性を持つようにすることが好ましい。このように設計すれば合成上有利である。

【0014】

本願が提供する新規化合物の具体例を以下(化学式2~11)に示す。尚、当該化合物の合成方法及び活性評価の結果の詳細は後述する。

40

【化 2】

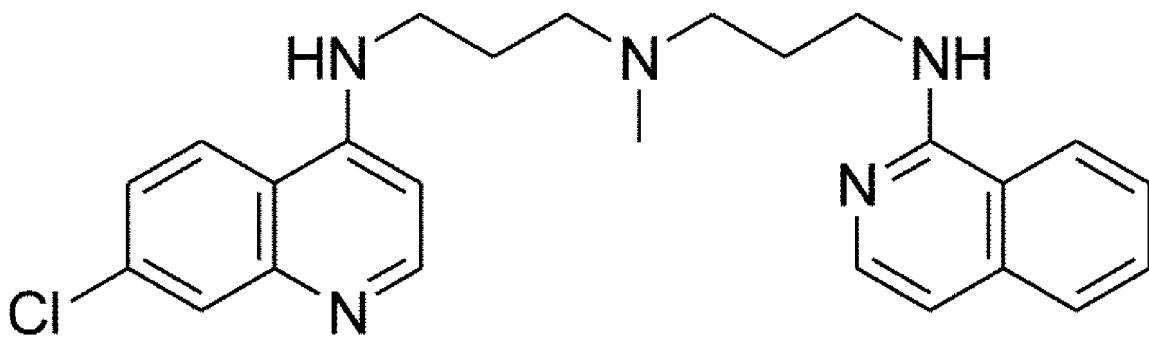


10

IsoQ-2Q

【 0 0 1 5 】

【化 3】



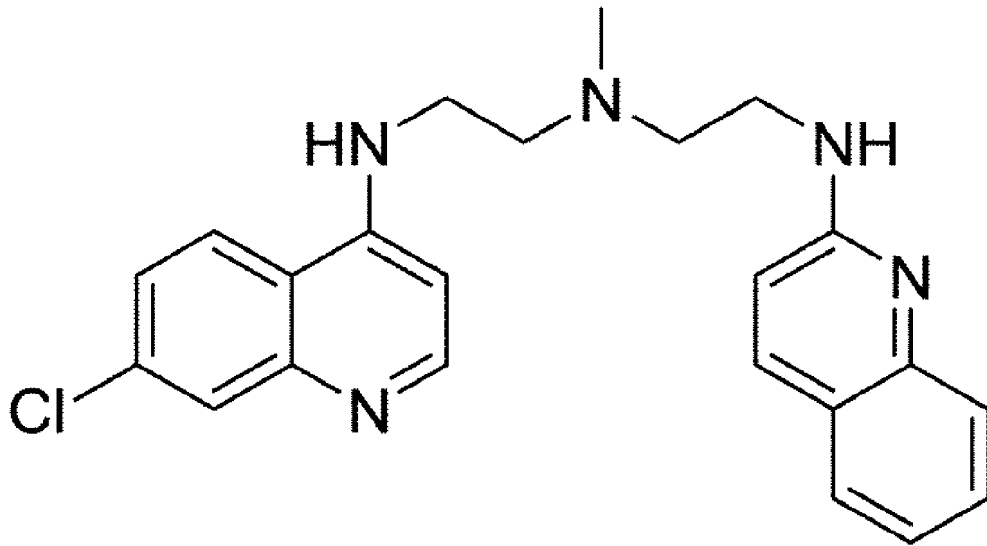
20

30

IsoQ-3Q

【 0 0 1 6 】

【化4】

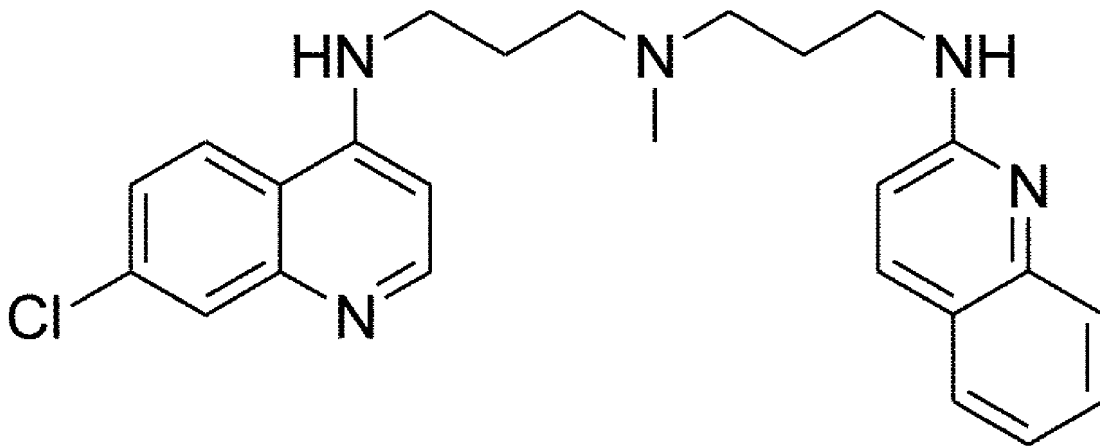


10

2-quinol-2Q

【0017】

【化5】



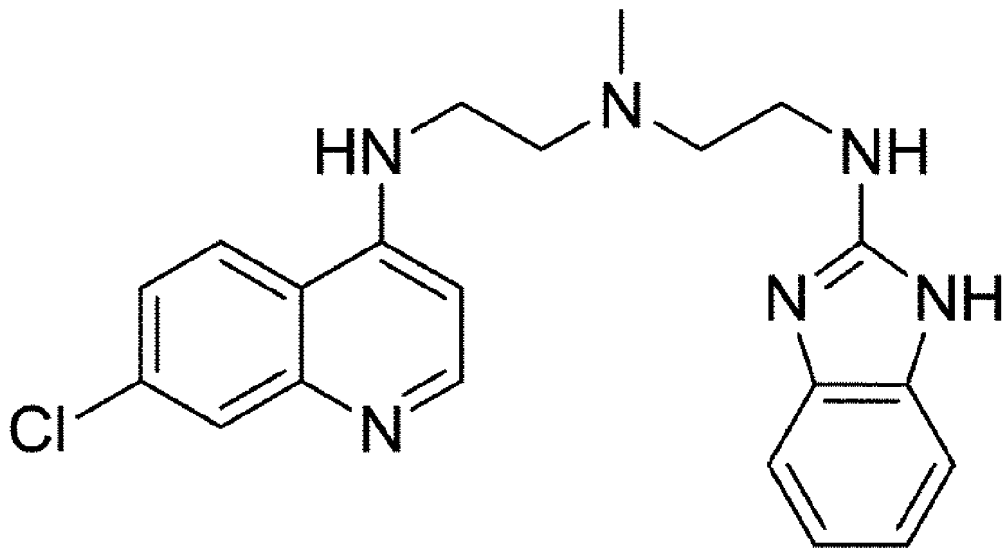
20

30

2-quinol-3Q

【0018】

【化6】



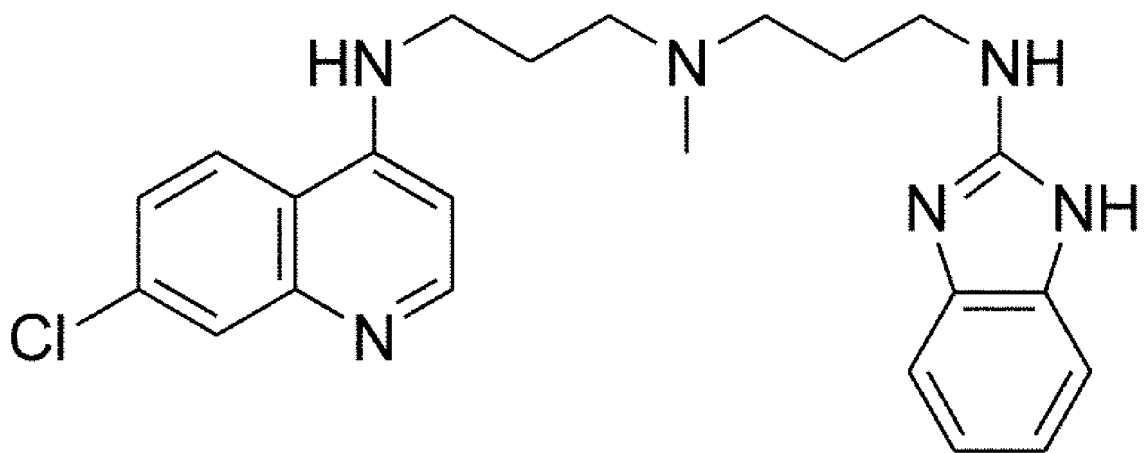
10

20

Bz1m-2Q

【0019】

【化7】



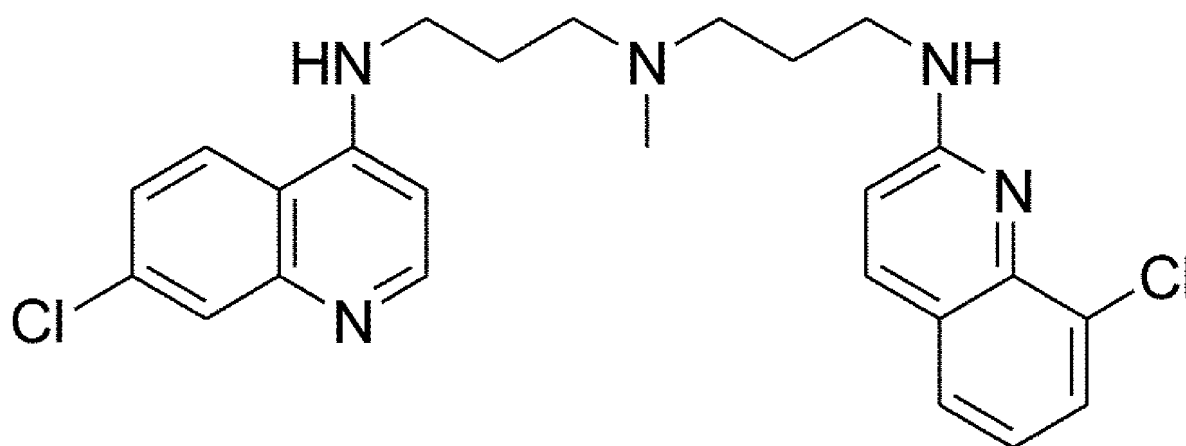
30

Bz1m-3Q

【0020】

40

【化 8】

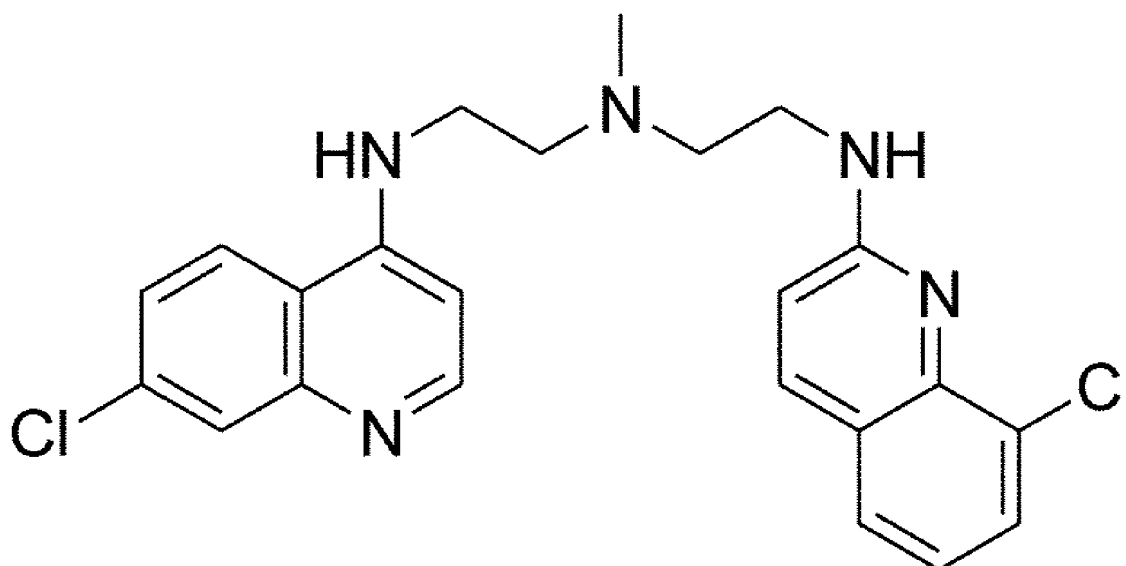


10

2-(8-Cl)quino-3Q

【 0 0 2 1 】

【化 9】



20

30

2-(8-Cl)quino-2Q

【 0 0 2 2 】

本発明の他の局面は、上で示した化合物、又はその塩を有効成分とする抗マラリア薬に関する。ここでの塩は薬学的に許容可能な限りその種類は特に限定されず、塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等との塩（無機酸塩）や、ギ酸、酢酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等との塩（有機酸塩）をその例として挙げることができる。これらの塩の調製は慣用手段によって行なうことができる。

40

【 0 0 2 3 】

有効成分の製剤化は常法に従って行うことができる。製剤化する場合には、製剤上許容される他の成分（例えば、担体、賦形剤、崩壊剤、緩衝剤、乳化剤、懸濁剤、無痛化剤、安定剤、保存剤、防腐剤、生理食塩水など）を含有させることができる。賦形剤としては乳糖、デンプン、ソルビトール、D-マンニトール、白糖等を用いることができる。崩壊剤としてはデンプン、カルボキシメチルセルロース、炭酸カルシウム等を用いることができる。緩衝剤としてはリン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等を用いることができる。乳化剤とし

50

てはアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、トラガント等を用いることができる。懸濁剤としてはモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸アルミニウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム等を用いることができる。無痛化剤としてはベンジルアルコール、クロロブタノール、ソルビトール等を用いることができる。安定剤としてはプロピレングリコール、ジエチリン亜硫酸塩、アスコルビン酸等を用いることができる。保存剤としてはフェノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルパラベン等を用いることができる。防腐剤としては塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸、クロロブタノール等と用いることができる。

#### 【0024】

製剤化する場合の剤型も特に限定されず、例えば錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、外用剤、及び座剤などとして調製できる。このように製剤化した本発明の薬剤はその形態に応じて経口投与又は非経口投与（静脈内、動脈内、皮下、筋肉、腹腔内注射など）によって対象に適用され得る。ここでの「対象」は特に限定されず、ヒト、及びヒト以外の哺乳動物（ペット動物、家畜、実験動物を含む。具体的には例えばマウス、ラット、モルモット、ハムスター、サル、ウシ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ニワトリ、ウズラ等である）を含む。好適には、本発明の抗マラリア薬はヒトに対して適用される。

10

#### 【0025】

本発明の抗マラリア薬はマラリア感染者又は潜在的マラリア感染者（治療的使用）、或いはマラリアに感染するおそれのある者（予防的使用）に適用される。このように治療目的の他、予防目的で本発明の抗マラリア薬を使用することもできる。

20

#### 【0026】

本発明の抗マラリア薬における有効成分の含量は一般に剤型によって異なるが、所望の投与量を達成できるように例えば約0.001重量%～約95重量%とする。

#### 【0027】

本発明の他の局面では以上の抗マラリア薬を使用したマラリアに対する予防方法又は治療方法（以下、これら二つの方法をまとめて「治療方法等」という）が提供される。本発明の治療方法等は、上記本発明の抗マラリア薬を生体に投与するステップを含む。投与経路は特に限定されず例えば経口、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、腹腔内、経皮、経粘膜などを挙げることができる。これらの投与経路は互いに排他的なものではなく、任意に選択される二つ以上を併用することもできる（例えば、経口投与と同時に又は所定時間経過後に静脈注射等を行う等）。尚、投与が容易である点から経口投与によることが好ましい。

30

#### 【0028】

抗マラリア薬の投与量は症状、投与対象の年齢、性別、及び体重などによって異なるが、当業者であれば適宜適当な投与量を設定することが可能である。例えば、成人（体重約60kg）を対象として一日当たりの有効成分量が約1mg～約1000mg、好ましくは約20mg～500mgとなるよう投与量を設定することができる。投与スケジュールとしては例えば一日一回～数回、二日に一回、或いは三日に一回などを採用できる。投与スケジュールの設定においては、投与対象の病状や薬剤の効果持続時間などを考慮することができる。

40

#### 【実施例】

#### 【0029】

マラリアが有するヘム毒性回避機構を妨害することを目指した分子設計（ヘムとの親和性を考慮）を行い、トリアミンに2つの大きな平面を結合させた化合物群を以下の通り合成した。

#### 【0030】

##### 1. 各化合物の合成

##### (1) アミノキノリンの調製（図1）

原料として4,7-ジクロロキノリン、炭素鎖の長さの異なるトリアミンを用い、無溶媒にて70℃で攪拌した。混合物をカラムクロマトグラフィーで分離精製し、n=2のアミノキノ

50



リン (2Q) を収率57%で得た。同様にして、n=3のアミノキノリン (3Q) を収率50%で得た。

2Q:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 8.37 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.9$ , 2.0 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.53 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). FAB,  $m/z$  (NBA) 279 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

3Q:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 8.37 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 5.4$  Hz), 3.33 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.91-2.93 (m, 2H), 2.72 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.86-2.17 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H)

FAB,  $m/z$  (NBA) 207 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

【 0 0 3 1 】

( 2 ) 2-PYM-2Qの合成

1-メチルピロリドン (0.25 ml)、2Q (94.3 mg, 0.338 mmol) および2-クロロピリミジン (80.3 mg, 0.701 mmol) をサンプル管チューブに入れ、真空に引きながら封管し、110 で5時間加熱した。室温まで冷却後、アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い ( $\text{AcOEt}:\text{CH}_3\text{OH} = 97:3$ )、溶媒を減圧留去して目的物を得た (8.7 mg, 7.2%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 8.51 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.24 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 2.0, 9.0$  Hz, 1H), 6.50 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 5.8, 11.8$  Hz, 2H), 3.31 (dd,  $J = 5.0, 11.4$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). FAB,  $m/z$  (グリセリン) 357 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 359 ( $M+3$ )<sup>+</sup>

【 0 0 3 2 】

( 3 ) 2-Py-2Qの合成

2Q (47.7 mg, 0.172 mmol) および2-フルオロピリジン (29.5 mg, 0.304 mmol) をサンプル管チューブに入れ、真空に引きながら封管し、100 で27時間加熱した。室温まで冷却後、アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{トリエチルアミン} = 94:5:1$ )、溶媒を減圧留去して目的物を得た (26.0 mg, 42.6%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 8.48 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.11 (tt,  $J = 1.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.24 (dd,  $J = 2.2, 9.0$  Hz, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 2H), 3.42 (dd,  $J = 5.3, 11.5$  Hz, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.82 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). FAB,  $m/z$  (グリセリン) 357 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 359 ( $M+3$ )<sup>+</sup>

【 0 0 3 3 】

( 4 ) 3BQの合成

4,7-ジクロロキノリン (3.00 g, 15.15 mmol) を50 mlのナスフラスコに入れ真空乾燥させた。そこにArを充填し、ArフローしながらN-メチル-2,2'-ジエチルアミン (1.00 g, 6.88 mmol) を加え、130 で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%) 溶媒を減圧留去し、目的物を得た (821.6 mg, 25.4%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 8.48 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.32 (dd,  $J = 2.2, 9.0$  Hz, 2H), 6.27 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.36 (dd,  $J = 6.2, 10.6$  Hz, 4H), 2.66 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.99 (t,  $J = 6.4$  Hz, 4H). FAB,  $m/z$  (グリセリン) 469 ( $M+1$ )<sup>+</sup>. EI-HRMS Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5$  467.16436, Found 467.16560.

【 0 0 3 4 】

( 5 ) nor-2BQの合成

4,7-ジクロロキノリン (1.52 g, 7.7 mmol)、N-Boc-2,2'-ジエチルアミン (2.35 g, 11

10

20

30

40

50

.6 mmol) と  $\text{NaHCO}_3$  (0.73 g, 8.64 mmol) を 20 ml のナスフラスコに入れて真空乾燥した。Ar 置換した後、100 で 3 時間加熱撹拌した。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ :トリエチルアミン = 97.5:1.5:1) 溶媒を減圧留去し、N-Boc-2BQ を得た (135.7 mg, 3.4%)。N-Boc-2BQ (135.7 mg, 0.26 mmol) を 10 ml のナスフラスコに入れ真空乾燥させ、Ar 置換した後トリフルオロ酢酸 (1.4 ml, 18.9 mmol) をシリンジで加え、室温で 2.5 時間加熱撹拌した。( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :イソプロパノール = 1:1) と  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液で振りとり、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥してから溶媒を減圧留去し、目的物を得た。(61.7 mg, 56.1%)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 6.2 Hz, 4 H). FAB, m/z (グリセリン) 427 (M+1)<sup>+</sup>. FAB-HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{Cl}_2$  426.12523, (M+1)<sup>+</sup>, Found 426.12510 (M+1)<sup>+</sup>.

## 【 0 0 3 5 】

## ( 6 ) IsoQ-2Q の合成

1-クロロイソキノリン (18.0 mg, 1.10 mmol)、2Q (30.0 mg, 1.08 mmol) と  $\text{NaHCO}_3$  (11.3 mg, 1.35 mmol) を 5 ml のナスフラスコに入れ真空乾燥させた。そこに Ar を充填し、Ar フローしながら DMF を 0.2 ml 加え、100 で 22 時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ :トリエチルアミン = 98:1:1) 溶媒を減圧留去した。その後、GPC により分離精製を行った。さらに、アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い、溶媒を減圧留去して目的物を得た。(40 mg, 90.8%)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.91 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 3 H), 2.91-2.87 (m, 2H). FAB, m/z (グリセリン) 406 (M)<sup>+</sup>. FAB-HRMS Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}_5\text{Cl}$  406.17985 (M+1)<sup>+</sup>, Found 406.17794 (M+1)<sup>+</sup>.

## 【 0 0 3 6 】

## ( 7 ) IsoQ-3Q の合成

1-クロロイソキノリン (101.1 mg, 0.62 mmol)、3Q (154.2 mg, 0.50 mmol) と  $\text{NaHCO}_3$  (50.4 mg, 0.60 mmol) を 3 ml のナスフラスコに入れ真空乾燥させた。そこに Ar を充填し、120 で 22 時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH}$  = 99.8:0.2) 溶媒を減圧留去して目的物を得た (104.9 mg, 48.3%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz), 8.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.7, 8.0, 1H), 7.38 (t, J = 5.7, 3.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 4H). FAB-HRMS Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{Cl}$  434.21115 (M+1)<sup>+</sup>, Found 434.21025 (M+1)<sup>+</sup>.

## 【 0 0 3 7 】

## ( 8 ) 2-quino-2Q の合成

2-クロロキノリン (151 mg, 0.92 mmol)、2Q (221 mg, 0.76 mmol) と  $\text{NaHCO}_3$  (86.0 mg, 1.02 mmol) を 5 ml のナスフラスコに入れて真空乾燥した。Ar 置換した後、110 で 17 時間加熱撹拌した。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ :トリエチルアミン = 98.7:0.3:1) 溶媒を減圧留去し、目的物を得た。(127.7 mg, 41.4%)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.32 (dd, J = 4.6, 11.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.

9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 1H). FAB, m/z (グリセリン) 406 (M)<sup>+</sup>. FAB-HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>Cl 406.17985 (M+1)<sup>+</sup>, Found 406.17777 (M+1)<sup>+</sup>.

【 0 0 3 8 】

( 9 ) 2-quino-3Qの合成

2-クロロキノリン(85.0 mg, 0.52 mmol)、3Q (132.8 mg, 0.43 mmol) とNaHCO<sub>3</sub> (46.0 mg, 0.052 mmol) を3 mlのナスフラスコに入れて真空乾燥した。Ar置換した後、120 で24時間加熱撹拌した。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 99.8:0.2)溶媒を減圧留去し、目的物を得た(57.4 mg, 30.8%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 8.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.3, 1H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 4H), 2.37(s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H). FAB-HRMS Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>Cl 434.21115 (M+1)<sup>+</sup>, Found 434.21213 (M+1)<sup>+</sup>.

10

【 0 0 3 9 】

( 1 0 ) BzIm-2Qの合成

2-クロロベンズイミダゾール(197 mg, 1.29 mmol)、2Q (300 mg, 1.08 mmol) とNaHCO<sub>3</sub> (108 mg, 1.29 mmol) を5 mlのナスフラスコに入れて真空乾燥した。Ar置換した後、100 で21.5時間加熱撹拌した。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:トリエチルアミン = 98:1:1)溶媒を減圧留去し、目的物を得た(174.5 mg, 40.9%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz), 8.17(d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). FAB, m/z(グリセリン) 397(M+2)<sup>+</sup>. FAB-HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>Cl 395.17510 (M+1)<sup>+</sup>, Found 395.17516 (M+1)<sup>+</sup>.

20

【 0 0 4 0 】

( 1 1 ) BzIm-3Qの合成

2-クロロベンズイミダゾール(78.8 mg, 0.516 mmol)、3Q (131.1 mg, 0.427 mmol) とNaHCO<sub>3</sub> (43.5 mg, 0.52 mmol) を3 mlのナスフラスコに入れて真空乾燥した。Ar置換した後、120 で20.5時間加熱撹拌した。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:トリエチルアミン=99:1)溶媒を減圧留去し、目的物を得た。(35.9 mg, 19.9%)<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz), 8.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.9, 6.0.1 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.41-3.37 (m, 4H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7.1, 6.8 Hz, 2H), 1.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H). FAB-HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>Cl 423.20640(M+1)<sup>+</sup>, Found 423.20584(M+1)<sup>+</sup>.

30

【 0 0 4 1 】

( 1 2 ) 2-(8-Cl)quino-3Qの合成

2,8-ジクロロキノリン(500 mg, 2.52 mmol)、3Q (645 mg, 2.10 mmol) とNaHCO<sub>3</sub> (230 mg, 2.73 mmol) を10 mlのナスフラスコに入れて真空乾燥した。Ar置換した後、130 で6時間加熱撹拌した。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:トリエチルアミン = 98.8:0.2:1)溶媒を減圧留去し、目的物を得た(750.1 mg, 76.3%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.2, 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.0, 6.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 4H).

40

【 0 0 4 2 】

( 1 3 ) 2-(8-Cl)quino-2Qの合成

50

2,8-ジクロロキノリン (500 mg, 2.52 mmol)、2Q (585 mg, 2.10 mmol) と  $\text{NaHCO}_3$  (230 mg, 2.73 mmol) を10 mlのナスフラスコに入れて真空乾燥した。Ar置換した後、130 °Cで4.5時間加熱撹拌した。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ :トリエチルアミン = 98.8:0.2:1) 溶媒を減圧留去し、目的物を得た (662.5 mg, 71.6%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), 8.41 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 1.7$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 7.1$ , 1H), 7.59 (dd,  $J = 1.1, 6.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.1$ , 1H), 7.42 (dd,  $J = 1.0, 6.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 1.7, 7.1$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.74 (q,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 3.32 (dd,  $J = 4.6, 7.9$  Hz, 2H), 2.91-2.86 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

10

【0043】

## 2. 合成した化合物の評価

## (1) In vitro薬剤感受性試験及び毒性評価

培養熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)の薬剤耐性株(K1 strain)を用い、Maklerらの方法(Makler, M. et al., Am. J. Med. Hyg. 48:739-741, 1993)に準じ、In vitro薬剤感受性試験を行った。10%ヒト血漿含有RPMI1640培地を用い、培養条件は3% $\text{O}_2$ 、4% $\text{CO}_2$ 、93% $\text{N}_2$ の混合ガス中、37 °Cとした。まず、前培養した熱帯熱マラリア原虫を初期感染率が0.5~1.0%となるように非感染赤血球で希釈し、96穴培養プレートに190  $\mu\text{l}$ 分注した。続いて、各ウェルにサンプル溶液(試験化合物のDMSO溶液)10  $\mu\text{l}$ を添加し、72時間培養した後、培養プレートを凍結した。翌日、凍結融解し、原虫から遊離した乳酸脱水素酵素(lactate dehydrogenase)をMalstat試薬にて呈色反応後、プレートリーダーにて原虫の酵素活性を比色定量した。原虫の増殖阻害活性( $\text{IC}_{50}$ 値)は、薬剤添加群の吸光度及びコントロール群の吸光度から算出した。

20

【0044】

一方、同様の方法により、各化合物について、マラリア原虫の薬剤感受性株(FCR3)を用いた薬剤感受性試験を行った。また、ヒト胎児肺由来正常繊維芽細胞MRC-5を用いて各化合物の細胞毒性( $\text{IC}_{50}$ 値)を評価し、マラリア原虫とMRC-5細胞間の毒性比(Selectivity index)を求めた。尚、試験方法の詳細はK. Otaguro et al., J. Antibiot., 54:658-663(2001)を参照されたい。

【0045】

試験結果を図2に示す。新規化合物は特に薬剤(クロロキン)感受性株に対して高い活性を示した。IsoQ-2Q、IsoQ-3Q、2-quino-2Q及び2-quino-3Qは薬剤感受性株及び薬剤耐性株の両方に対してクロロキンよりも高い活性を示した。2-quino-3Qの活性は格段に高く、クロロキンの活性を遙かに凌駕する。

30

【0046】

## (2) 各化合物のヘミン保護効果(ヘミンの過酸化水素分解反応に対する阻害活性)の評価

既報の方法に従い(P. Loria, S. Miller, M. Foley and L. Tilley, Biochem. J. 1999, 339, 363-370)、各化合物のヘミン保護効果を評価した。ヘミン(最終濃度:15  $\mu\text{M}$ )の酢酸バッファー(160 mM, pH 5.2)溶液に化合物(最終濃度:0, 5, 10, 30, 50, 100  $\mu\text{M}$ )、BSA(最終濃度:0.8 mg/mL)を加え、20 °Cで1時間振とう後、過酸化水素(最終濃度:20 mM)を加え振とうし、ヘミンの吸光度経時変化(405 nm)を紫外可視吸光分析計で測定した。3回測定し、阻害率( $(\text{各吸光度}-\text{PC})/(\text{NC}-\text{PC})$ )の平均値を求めプロットした(図3。PC:サンプル濃度0の時の吸光度、NC:サンプル濃度0・ $\text{H}_2\text{O}_2$ 無しの時の吸光度)。新規化合物の2-quino-3Qは最も高い阻害率を示した。この結果は、新規化合物の作用メカニズムを示唆するとともに、新規化合物を合成するにあたって採用した戦略(ヘミンとの親和性に基づくデザイン)の妥当性を裏づける。

40

【産業上の利用可能性】

【0047】

本発明の化合物は優れた抗マラリア活性を発揮する。従来、クロロキン耐性マラリアに

50

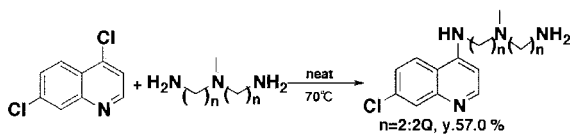
対しては抗マラリア薬の多剤併用などで対処されるため、多剤併用による副作用リスクや薬剤費の増大が問題となっている。本発明が提供する化合物の内、特に有効なものはクロロキン耐性株に対しても強い活性を示す。従って、単剤投与で対処できる可能性があり、安全性や費用での面で有利といえる。一方、本発明の化合物の想定される作用メカニズム（スタッキング能とカルボキシレートとの静電相互作用によるヘムポリマー化の阻害）考慮すると、マラリアに限らず、マラリアと類似のヘム毒性回避機構を有する住血吸虫に対しても有効であることを期待できる。また、マラリアのヘム毒性回避機構を研究する試薬の有効成分として本発明の化合物を利用することも想定される。

【 0 0 4 8 】

この発明は、上記発明の実施の形態及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲の記載を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。本明細書の中で明示した論文、公開特許公報、及び特許公報などの内容は、その全ての内容を援用によって引用することとする。

10

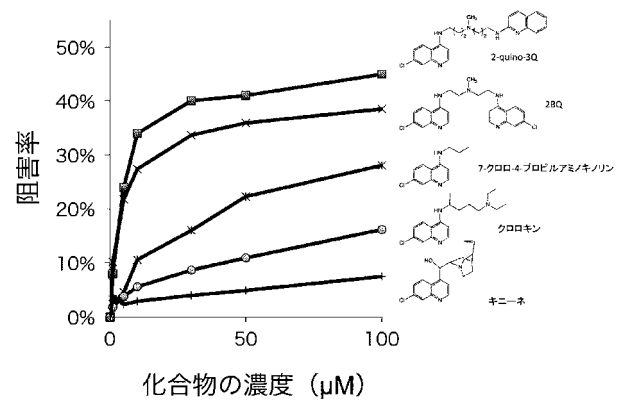
【 図 1 】



【 図 2 】

化合物	抗マラリア活性 (IC50(nM))		毒性	薬効・毒性比	薬効・毒性比
	K1 (CQ 耐性株)	PCR3 (CQ 感受性株)			
2-Py-2Q	1100	506	470	148	929
2-PYM-2Q	750	214	30	40	140
nor-2BQ	44	37	14	320	378
3BQ	21	98	1.4	66	14
IsoQ-2Q	268	24	9.5	36	396
isoQ-3Q	174	21	2.2	13	105
2-quinol-2Q	365	29	9.4	26	324
2-quinol-3Q	37	0.85	2.2	61	2588
BzIm-2Q	3100	225	26	8.5	327
BzIm-3Q	445	196	26	58	2231
CQ (クロロキン)	570	46	58	101	1239

【 図 3 】



【手続補正書】

【提出日】平成27年10月30日(2015.10.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(削除)

【請求項2】

(削除)

【請求項3】

(削除)

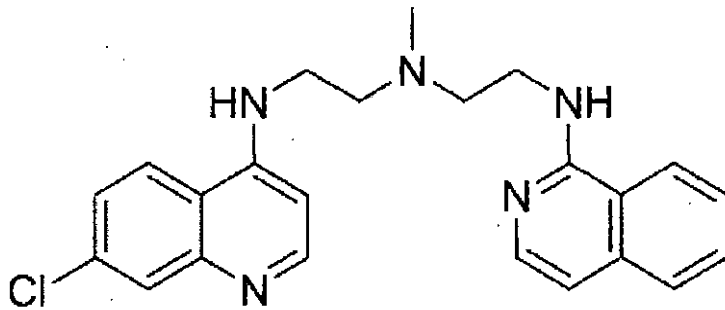
【請求項4】

(削除)

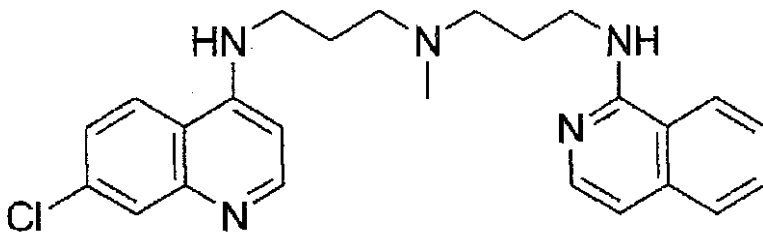
【請求項5】

以下の化学式2～9のいずれかで表される、化合物。

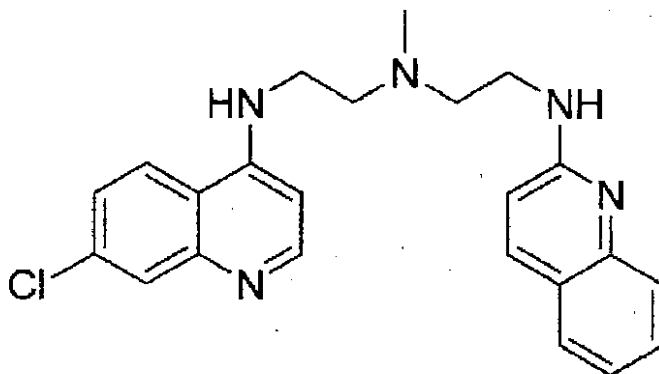
【化2】



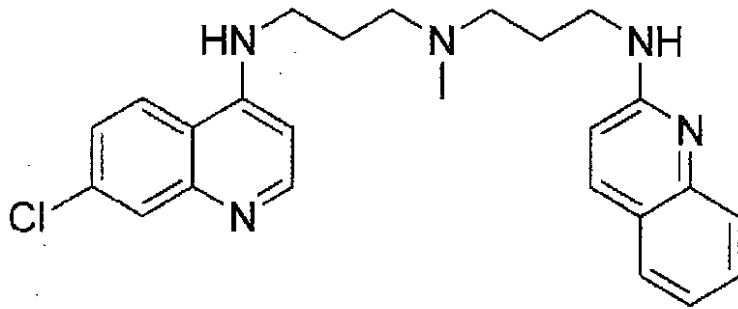
【化3】



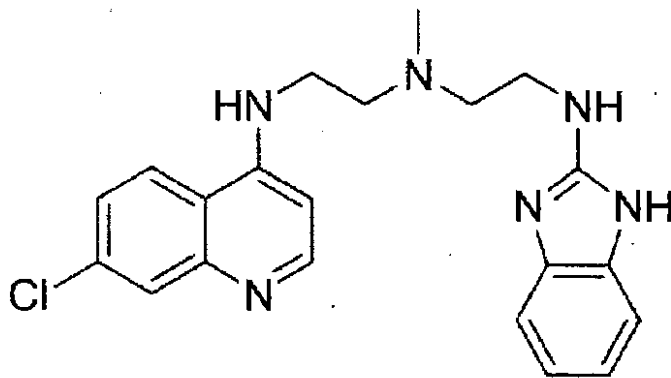
【化4】



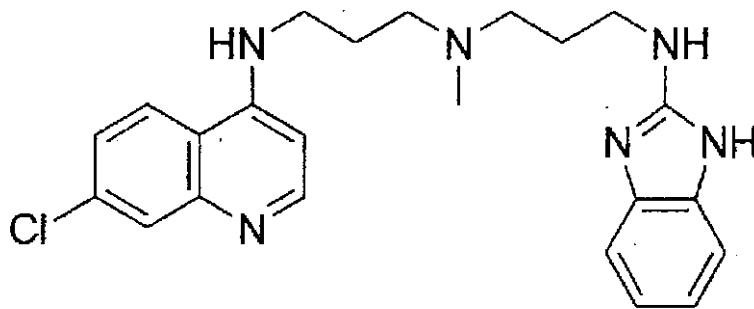
【化 5】



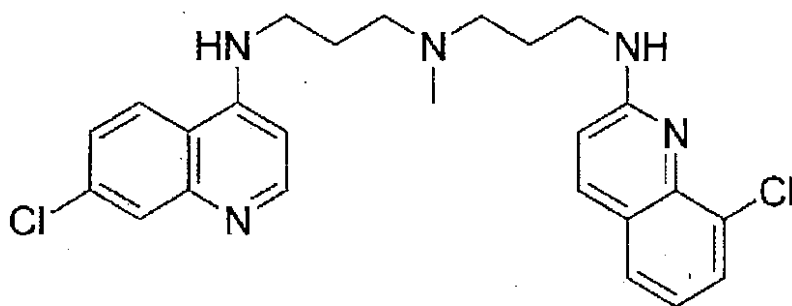
【化 6】



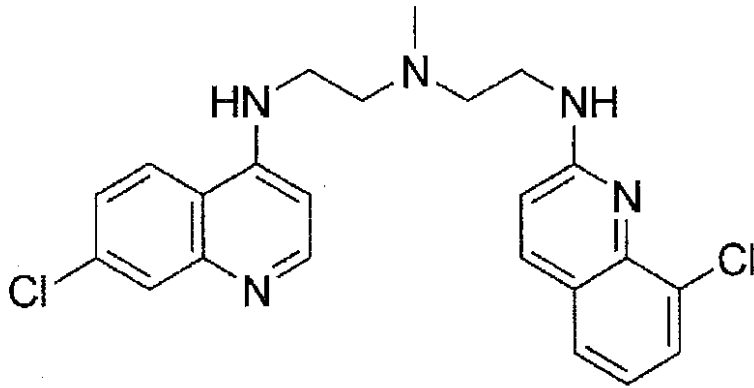
【化 7】



【化 8】



【化 9】



【請求項 6】

抗マラリア活性を示す、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する抗マラリア薬。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の抗マラリア薬を対象に投与するステップを含む、マラリアの予防又は治療方法。

【請求項 9】

抗マラリア薬を製造するための、請求項 6 に記載の化合物の使用。



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2015/054491
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D215/46(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P33/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D215/46, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/506, A61P33/06, C07D401/12  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	GIRAULT, S. et al, "Antiplasmodial activity and cytotoxicity of bis-, tris- and tetraquinolines with linear or cyclic amino linkers", J.MED.CHEM., 2001, Vol.44, pp.1658-1665	1-4, 6-7, 9 5
X A	VENNERSTROM, J.L. et al, "Bisquinolines.2. Antimalarial N,N-bis(7-chloroquinolin-4-yl) heteroalkanediamines", J.MED.CHEM., 1998, Vol.41, pp.4360-4364	1-4, 6-7, 9 5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 01 May 2015 (01.05.15)		Date of mailing of the international search report 19 May 2015 (19.05.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/054491

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2012/149186 A2 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA), 01 November 2012 (01.11.2012), entire text; particularly, claims; compounds 37 to 40 & JP 2014-513101 A & US 2014/0050696 A1 & EP 2702054 A2 & CA 2841452 A & AU 2012249646 A & CN 103687853 A	1-4, 6-7, 9 5
X A	WO 2012/032952 A1 (Nagoya City University), 15 March 2012 (15.03.2012), entire text; particularly, compounds 2-PYM, 2-PY; fig. 3 & JP 2013-237614 A	1-2, 6-7, 9 3-5
X A	RN 1347070-66-9 REGISTRY, 2011.12.01, Entered STN: 01 Dec 2011	1-4 3-7, 9
X A	RN 1349408-21-4 REGISTRY, 2011.12.06, Entered STN: 06 Dec 2011	1-4 3-7, 9
X A	RN 1349611-33-1 REGISTRY, 2011.12.06, Entered STN: 06 Dec 2011	1-4 3-7, 9
A	WO 2007/097450 A1 (Nagoya City University), 30 August 2007 (30.08.2007), entire text & US 2009/0275612 A1 & US 2011/0275668 A1 & EP 2006287 A1	1-7, 9
A	WO 2012/048894 A1 (JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITAET WUERZBURG), 19 April 2012 (19.04.2012), entire text & DE 102010048476 A	1-7, 9
A	JP 10-501540 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 10 February 1998 (10.02.1998), entire text & US 5736557 A & WO 1995/035287 A1 & EP 765313 A1 & NZ 288223 A & AU 2736995 A & ZA 9504796 A & CA 2192203 A & IL 114099 A & PT 765313 E & CN 1153513 A & MX 9606382 A & AU 691306 B & MY 115176 A	1-7, 9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/054491

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-500749 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 19 January 1999 (19.01.1999), entire text & JP 3034609 B                      & US 5948791 A & WO 1997/018193 A1              & EP 876346 A1 & AU 7566996 A                      & BR 9611727 A & CA 2237997 A                      & CN 1202155 A & MX 9803827 A	1-7,9
A	US 2008/0262031 A1 (SPARATORE, Fabio), 23 October 2008 (23.10.2008), entire text & WO 2006/082030 A1              & EP 1846401 A1	1-7,9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/054491

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

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

1.  Claims Nos.: 8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 8 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

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

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 5 4 4 9 1	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D215/46(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P33/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D215/46, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/506, A61P33/06, C07D401/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015年			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用了用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X A	GIRAULT, S. et al, "Antiplasmodial activity and cytotoxicity of bis-, tris- and tetraquinolines with linear or cyclic amino linkers", J. MED. CHEM., 2001, Vol. 44, pp. 1658-1665	1-4, 6-7, 9 5	
X A	VENNERSTROM, J. L. et al, "Bisquinolines. 2. Antimalarial N, N-bis(7-chloroquinolin-4-yl)heteroalkanediamines", J. MED. CHEM., 1998, Vol. 41, pp. 4360-4364	1-4, 6-7, 9 5	
X	WO 2012/149186 A2 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF	1-4, 6-7, 9	
☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 01.05.2015		国際調査報告の発送日 19.05.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 東 裕子	4 P 9709
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 5 4 4 9 1
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	PENNSYLVANIA) 2012. 11. 01, 全文、とくに請求の範囲、化合物 3 7 - 4 0 等 参照 & JP 2014-513101 A & US 2014/0050696 A1 & EP 2702054 A2 & CA 2841452 A & AU 2012249646 A & CN 103687853 A	5
X A	WO 2012/032952 A1 (公立大学法人名古屋市立大学) 2012. 03. 15, 全 文、とくに 化合物 2 - P Y M、2 - P Y、図 3 等 参照 & JP 2013-237614 A	1-2, 6-7, 9 3-5
X A	RN 1347070-66-9 REGISTRY, 2011. 12. 01, Entered STN: 01 Dec 2011	1-4 3-7, 9
X A	RN 1349408-21-4 REGISTRY, 2011. 12. 06, Entered STN: 06 Dec 2011	1-4 3-7, 9
X A	RN 1349611-33-1 REGISTRY, 2011. 12. 06, Entered STN: 06 Dec 2011	1-4 3-7, 9
A	WO 2007/097450 A1 (公立大学法人名古屋市立大学) 2007. 08. 30, 全 文 & US 2009/0275612 A1 & US 2011/0275668 A1 & EP 2006287 A1	1-7, 9
A	WO 2012/048894 A1 (JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITAET WUERZBURG) 2012. 04. 19, 全文 & DE 102010048476 A	1-7, 9
A	JP 10-501540 A (エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 1998. 02. 10, 全文 & US 5736557 A & WO 1995/035287 A1 & EP 765313 A1 & NZ 288223 A & AU 2736995 A & ZA 9504796 A & CA 2192203 A & IL 114099 A & PT 765313 E & CN 1153513 A & MX 9606382 A & AU 691306 B & MY 115176 A	1-7, 9
A	JP 11-500749 A (エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 1999. 1. 19, 全文 & JP 3034609 B & US 5948791 A & WO 1997/018193 A1 & EP 876346 A1 & AU 7566996 A & BR 9611727 A & CA 2237997 A & CN 1202155 A & MX 9803827 A	1-7, 9
A	US 2008/0262031 A1 (SPARATORE, Fabio) 2008. 10. 23, 全文 & WO 2006/082030 A1 & EP 1846401 A1	1-7, 9

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 5 4 4 9 1

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 8 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項8は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。

2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2009年7月)

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 梅澤 直樹

愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3丁目1番地 公立大学法人名古屋市立大学大学院薬学研究科内

Fターム(参考) 4C031 LA03

4C063 AA01 BB09 CC15 CC26 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC30 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB38

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。