

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年9月20日 (20.09.2007)

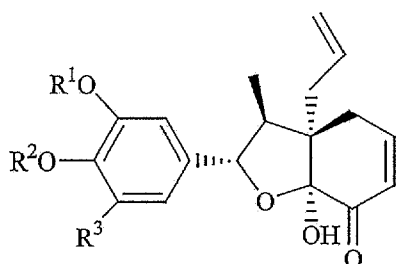
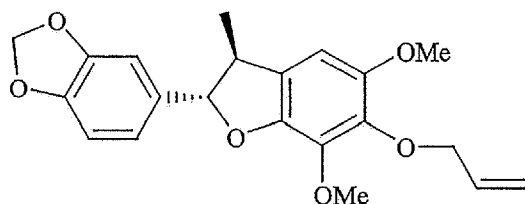
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/105353 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 307/86 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) *C07D 407/04* (2006.01)
A61K 36/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/000090
- (22) 国際出願日: 2007年2月15日 (15.02.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願2006-056391 2006年3月2日 (02.03.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人
 日本大学 (NIHON UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1028275
 東京都千代田区九段南四丁目8番24号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 孝 (SUZUKI,
 Takashi) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四
 丁目8番24号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 藤本
 康雄 (FUJIMOTO, Yasuo) [JP/JP]; 〒1028275 東京都
 千代田区九段南四丁目8番24号 学校法人日本大学
 内 Tokyo (JP). 内山 武人 (UCHIYAMA, Taketo) [JP/JP];
 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号
 学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 田畑 恵市 (TABATA,
 Keiichi) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四
 丁目8番24号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE
 PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT
 OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町
 1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護
 が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
 BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
 DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
 HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
 KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD,
 MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
 OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
 SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
 UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
 能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
 SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
 KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
 CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
 IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
 OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
 MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される
 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PLANT-DERIVED THERAPEUTIC AGENT FOR MALIGNANT TUMOR

(54) 発明の名称: 植物由来の悪性腫瘍治療薬



(57) Abstract: Disclosed is a therapeutic agent for a malignant tumor, which comprises a compound represented by the formula (1) or (2): (1) (2) wherein R¹ and R² independently represent a methyl group, or R¹ and R² may together form a methylene group; and R³ represents a hydrogen atom or a methoxy group.

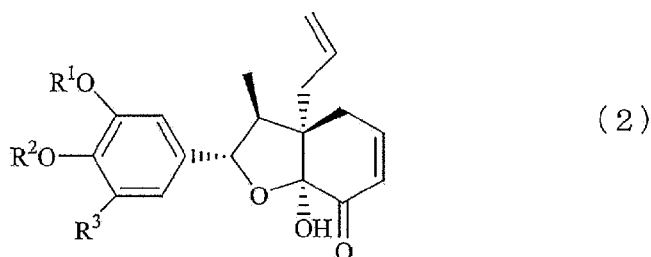
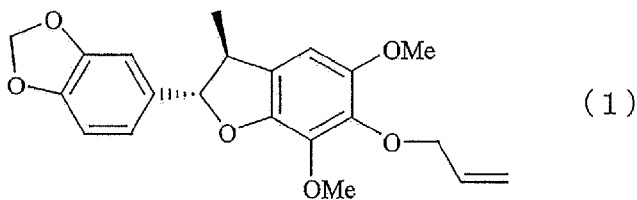
WO 2007/105353 A1



(57) 要約:

次の式 (1) 又は (2)

(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す) で表される化合物を含有する悪性腫瘍治療薬。



明 細 書

植物由来の悪性腫瘍治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、植物由来の成分を含有する悪性腫瘍治療薬に関する。

背景技術

[0002] 植物中には数多くの生理活性物質が含まれており、植物から医薬品を抽出することは長年行なわれてきている。植物由来の悪性腫瘍治療薬としては、イチイ科の植物からの抽出物であるタキソール；クロタキカズラ科クサミズキ、タマミズキ科カンレンボクに含まれるアルカロイドであるカンプトテシン；及びキョウチクトウ科ニチニチソウに含まれるインドールアルカロイドであるビンクリスチン、ビンブラスチン等が知られている。

[0003] 一方、植物由来の成分であるネオリグナン類の中には、種々の薬効を示す化合物が知られており、細胞傷害活性を示すネオリグナンとしては、パーシールF (Perseal F) 及びリカリンA (Licarina) が知られている（非特許文献1～2）。

非特許文献1：Thai I. L., Chen J. H., Duh C. Y., Chen I. S. ‘‘Cytotoxic Neolignans and Butanolides from *Machilus obovatifolia*’’ *Planta Medica* 2001; 67: 559-561

非特許文献2：Thai I. L., Hsieh C. F., Duh C. Y., Chen I. S. ‘‘Further study on the chemical constituents and their cytotoxicity from the leaves of *Persia obovatifolia*’’ *The Chinese Pharmaceutical Journal* 1999; 51: 335-345

発明の開示

発明が解決しようとする課題

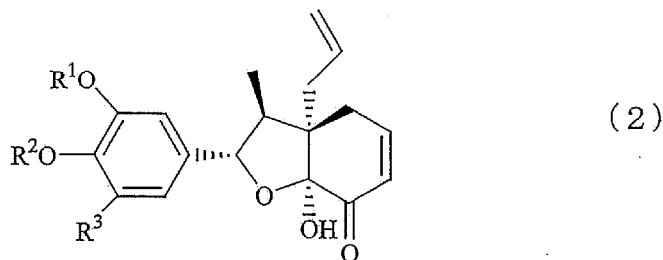
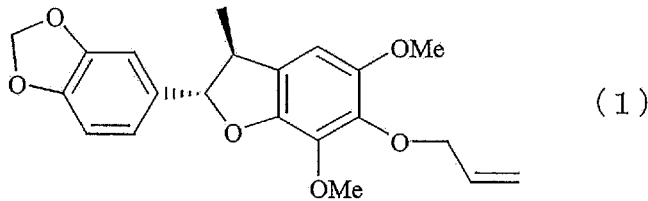
[0004] 本発明の目的は、植物中から新規な悪性腫瘍治療薬を探索することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者は、ブラジル産薬用植物である *Licaria puchury-major* の種子を原料として用い、各種溶媒抽出画物についてアポトーシス誘導能及び抗腫瘍活性を指標にスクリーニングしてきたところ、アセトン画分が腫瘍細胞に対する優れたアポトーシス誘導能を有し、その有効成分について検討したところ下記化合物であり、これらの化合物が優れた抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成した。

[0006] すなわち、本発明は、次の式（１）又は（２）

[0007] [化1]



[0008] （式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す）
で表される化合物を含有する悪性腫瘍治療薬及びアポトーシス誘導剤を提供するものである。

[0009] また、本発明は、上記化合物の、悪性腫瘍治療薬及びアポトーシス誘導剤製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、上記化合物の有効量を投与することを特徴とする悪性腫

瘍の治療方法及びアポトーシス誘導方法を提供するものである。

発明の効果

[0010] 本発明の悪性腫瘍治療薬は、優れた抗腫瘍活性を有し、その作用は癌細胞に対するアポトーシス誘導能によるものであると考えられる。従って、新たな悪性腫瘍治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]アセトン画分のフローサイトメトリーによるJurkat細胞に対するアポトーシス誘導能を示す図である。

[図2]化合物(1)のIMR-32に対する細胞傷害活性を示す図である。

[図3]化合物(2a)のIMR-32に対する細胞傷害活性を示す図である。

[図4]化合物(2b)のIMR-32に対する細胞傷害活性を示す図である。

[図5]化合物(2c)のIMR-32に対する細胞傷害活性を示す図である。

[図6]化合物(1)のSK-N-SHに対する細胞傷害活性を示す図である。

[図7]化合物(2a)のSK-N-SHに対する細胞傷害活性を示す図である。

。

[図8]化合物(2b)のSK-N-SHに対する細胞傷害活性を示す図である。

。

[図9]化合物(2c)のSK-N-SHに対する細胞傷害活性を示す図である。

。

[図10]化合物(1)のNB-39に対する細胞傷害活性を示す図である。

[図11]化合物(2a)のNB-39に対する細胞傷害活性を示す図である。

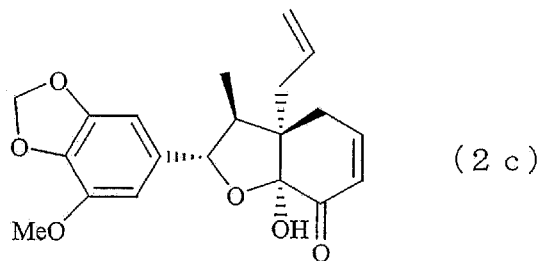
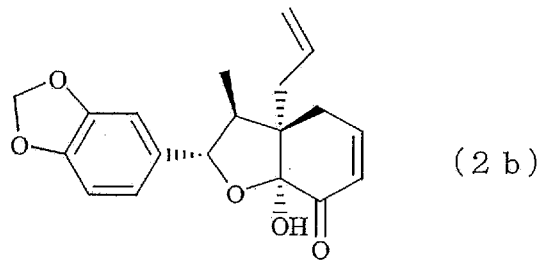
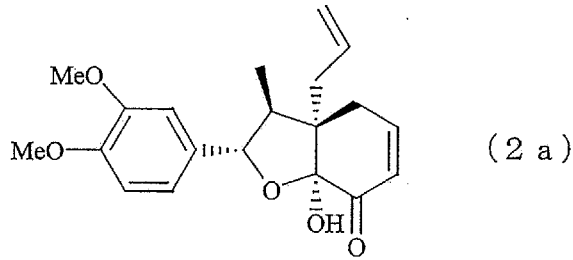
[図12]化合物(2b)のNB-39に対する細胞傷害活性を示す図である。

[図13]化合物(2c)のNB-39に対する細胞傷害活性を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 本発明の悪性腫瘍治療薬及びアポトーシス誘導剤(以下、悪性腫瘍治療薬等という)は、前記式(1)又は(2)で表される化合物を有効成分とするものである。ここで、式(2)の化合物の具体例としては、次の式(2a)～(2c)で表される化合物が挙げられる。

[0013] [化2]



[0014] これらの式（１）及び（２）の化合物は、ブラジル産薬用植物である *Licaria puchury-major* の種子から抽出することにより得ることができる。*Licaria puchury-major* は、現地では赤痢、下痢、失禁、胃病、腰気に煎剤として、また虫毒やリウマチの治療にハップや浴剤として用いられている（ブラジル産薬用植物事典、橋本悟郎著）。

[0015] *Licaria puchury-major* の種子から、前記化合物を抽出するには、例えばまず、当該種子を粉砕してエタノール抽出し、その抽出物を *n*-ヘキサン及び 90%メタノールにより分配抽出した時、その 90%メタノール抽出画分中に前記化合物が含まれる。さらに、当該 90%メタノール画分を、合成吸着剤に吸着させた後 40%メタノール、70%メタノール、100%メタノール及びアセトンで順次溶出すれば、主に 100%メタノール画分及びアセトン画分、特にアセトン画分に含まれる。従って、本

発明の悪性腫瘍治療薬等には当該 *Licaria puchury-major* の前記 100%メタノール画分又はアセトン抽出画分を用いてもよい。さらに精製するには、前記 100%メタノール画分又はアセトン画分を、カラムクロマトグラフィーに付せばよい。

[0016] ここで、合成吸着剤としては、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体、ブロムスチレン-ジビニルベンゼン共重合体等が挙げられ、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体が好ましい。合成吸着剤の市販品としては、ダイヤイオン HP20、ダイヤイオン HP21、セパビーズ SP825、セパビーズ SP850 等が挙げられる。

[0017] 後記実施例から明らかなように、式 (1) 及び (2) の化合物は、白血病細胞、神経芽腫細胞等に対して優れた細胞傷害活性を有する。また、その細胞傷害活性はアポトーシス誘導活性に基づくものである。従って、式 (1) 又は (2) の化合物、あるいはこれらの化合物を含有する *Licaria puchury-major* 抽出物は、ヒトを含む哺乳動物の悪性腫瘍治療薬として有用である。

本発明の悪性腫瘍治療薬の対象となる悪性腫瘍には、白血病、リンパ腫などの血液や造血組織の腫瘍及び固形腫瘍が含まれる。固形腫瘍としては、皮膚癌、肺癌、大腸癌、胃癌、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌などの上皮細胞癌；及び平滑筋肉腫、骨肉腫などの肉腫が挙げられる。

[0018] 本発明の医薬は、式 (1) 又は (2) の化合物、あるいは前記抽出物に、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、被覆剤、乳化剤、懸濁化剤、溶剤、安定化剤、吸収助剤、軟膏基剤等の 1 以上の薬学的に許容される担体を適宜添加し、常法により経口投与用、注射投与用、直腸内投与用、外用などに適する剤形（医薬組成物）に製剤化することによって得られる。

経口投与用の製剤としては、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁剤等が；注射投与用の製剤としては、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、点滴注射用の製剤などが；直腸内投与用の製剤としては、坐薬軟カプセル等が好ましい。

本発明の医薬は上記の如き製剤として、ヒトを含む哺乳動物に投与することができる。

本発明の医薬は、式（１）又は（２）の化合物として、１日当たり約１～５００ｍｇ／ｋｇを１～４回投与するのが好ましい。

実施例

[0019] 次に実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

[0020] 実施例 1

*Licaria puchury-major*の種子を粉碎して粉碎物２．８ｋｇを得た。粉碎物を超音波照射下にエタノール（２．５Ｌ×３）で抽出した。ろ過して得られたエタノール抽出物を濃縮し乾燥固形分として２７６．８ｇを得た。次に、このエタノール抽出物をｎ-ヘキサン及び９０％メタノールを用いて分配抽出し、９０％メタノール抽出画分を濃縮し乾燥固形分として９３．８ｇを得た。

９０％メタノール抽出物を、ダイヤイオンHP20を充填したカラムに吸着させた。この吸着物を、４０％メタノール（４Ｌ）、７０％メタノール（４Ｌ）、１００％メタノール（４Ｌ）、次いでアセトン（５Ｌ）で順次溶出させた。アセトン画分６．９５ｇについて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ-ヘキサノン-酢酸エチル）及び逆相HPLC（水-メタノール）により精製し、化合物（１）３１．４ｍｇ、（２a）１８７．８ｍｇ、（２b）７１．７ｍｇ及び（２c）７．５ｍｇをそれぞれ単離した。これらの化合物の構造決定は、¹H-NMR、¹³C-NMR、EIMSにより行なった。なお、化合物（１）はSN-028として、化合物（２a）はSN-020として、化合物（２b）はSN-017（フェレアリンC）として、化合物（２c）はSN-047（フェレアリンG）として公知の化合物であった。

[0021] 実施例 2

実施例 1により得られた各種溶媒による抽出画分について、骨髓性白血病細胞であるJurkat細胞に対するアポトーシス誘導能をフローサイトメ

トリーにより検出した。すなわち、Jurkat細胞 5×10^5 cells / 2 mL ウェルに、各抽出画分を $30 \mu\text{g/mL}$ 又は陽性対象としてのカンプトテシンを $4 \times 10^{-7}\text{M}$ となるように加え、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 条件下で24時間又は48時間インキュベーションした。細胞をPBSで洗浄した後、アネキシンV-FITC及びヨウ化プロピジウム (PI) を加え、フローサイトメトリーを行なった。この方法によれば、アポトーシスの初期段階の細胞はアネキシンV-FITCの蛍光のみが観察され、アポトーシスの後期段階の細胞はアネキシンVとPIの両方の蛍光が観察される。

その結果、第一のエタノール抽出物、及びメタノール抽出画分に高濃度でアポトーシス誘導能が認められた。また、*n*-ヘキサン画分にはアポトーシス誘導能は認められなかった。さらに、合成吸着剤の溶出画分のうち、70%メタノール画分、100%メタノール画分及びアセトン画分に強いアポトーシス誘導能が認められた。アセトン画分 (SN-001) のアポトーシス誘導能の結果を図1に示す。

図1から明らかなように、アセトン画分 (SN-001) は、カンプトテシンに比べて、早期 (24時間) から、後期段階へのアポトーシスを誘導した。

[0022] 実施例 3

神経芽腫細胞培養株であるIMR-32、SK-N-SH、又はNB-39を用いて、化合物(1)、(2a)、(2b)及び(2c)の抗悪性腫瘍効果をMTT法により検討した。

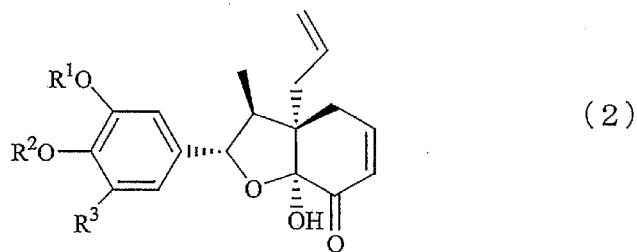
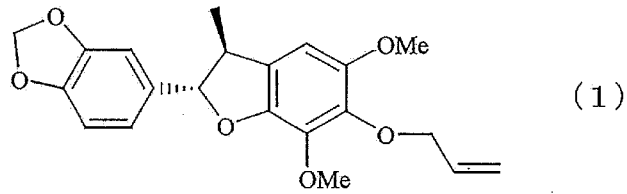
すなわち、各細胞を96穴プレートに 1×10^4 cells / ウェルとなるように播き、その24時間後に各薬物を添加した。 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 条件下で48時間インキュベートした。これにMTT溶液を加え、その3時間後に生成したブルーホルマザンをピペッティングによりほぐし、 570nm (top)、 655nm (bottom) で吸光度を測定し、対照群に対する細胞生存率を求めた。この方法によれば、細胞が生存していた場合のみにミトコンドリアの活性によりブルーホルマザンの生成が観察される。

[0023] 得られた結果を図2～図13に示す。図2から図13から明らかなように、化合物(1)(SN-028)、(2a)(SN-020)、(2b)(SN-017)及び(2c)(SN-047)は、いずれも神経芽腫細胞に対して強い細胞傷害活性を示した。

請求の範囲

[1] 次の式 (1) 又は (2)

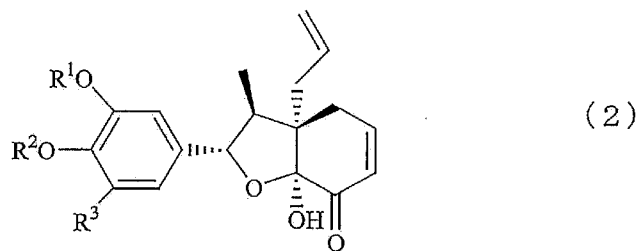
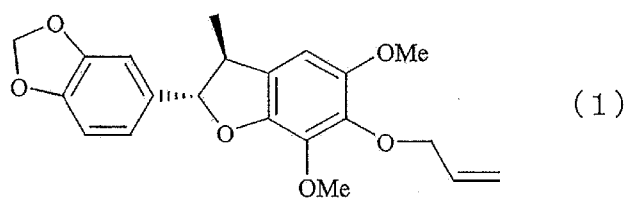
[化1]



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す)で表される化合物を含有する悪性腫瘍治療薬。

[2] 次の式 (1) 又は (2)

[化2]

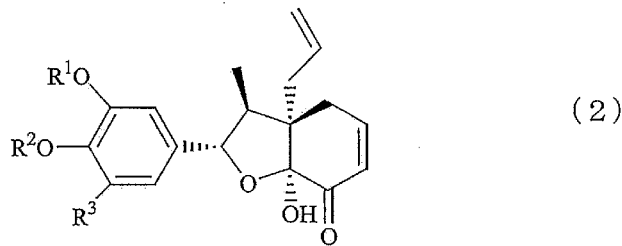
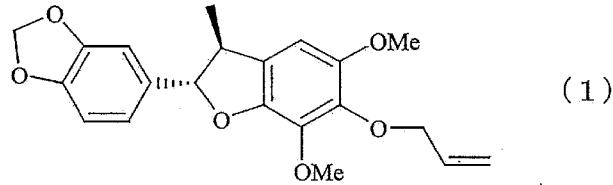


(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す)

で表される化合物を含有するアポトーシス誘導剤。

[3] 次の式 (1) 又は (2)

[化3]

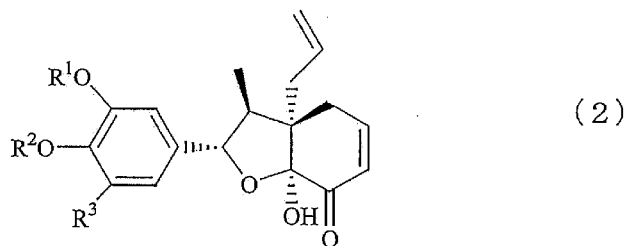
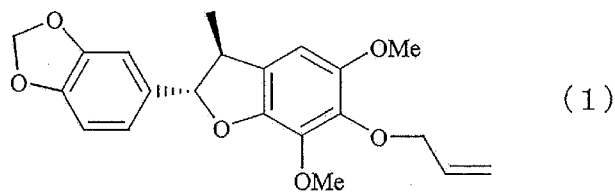


(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す)

で表される化合物の、悪性腫瘍治療薬製造のための使用。

[4] 次の式 (1) 又は (2)

[化4]

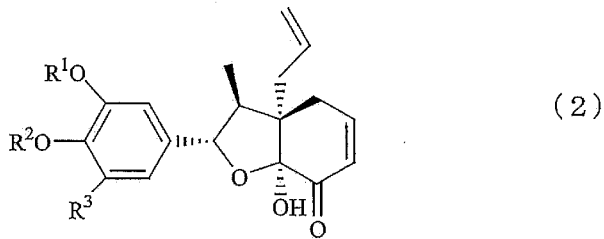
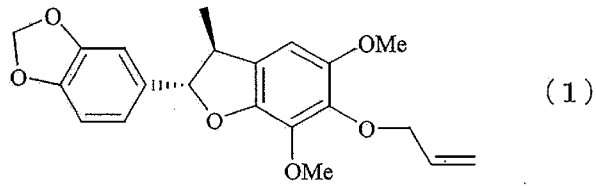


(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す)

で表される化合物の、アポトーシス誘導剤製造のための使用。

[5] 次の式 (1) 又は (2)

[化5]



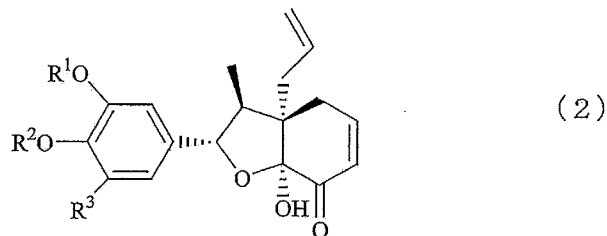
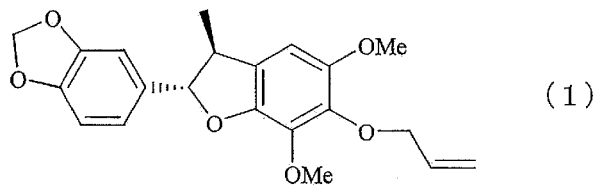
(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す)

で表される化合物の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法

。

[6] 次の式 (1) 又は (2)

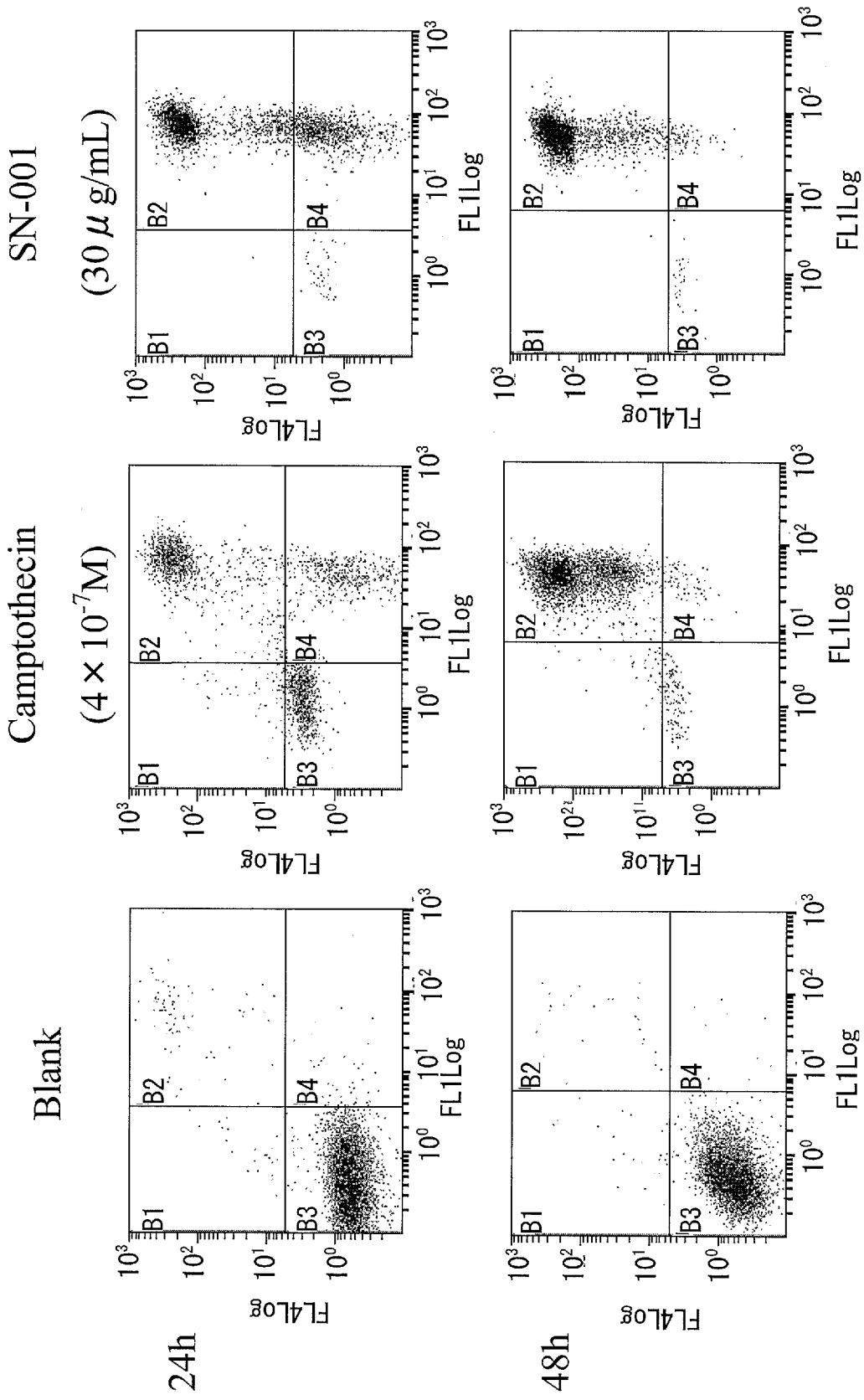
[化6]



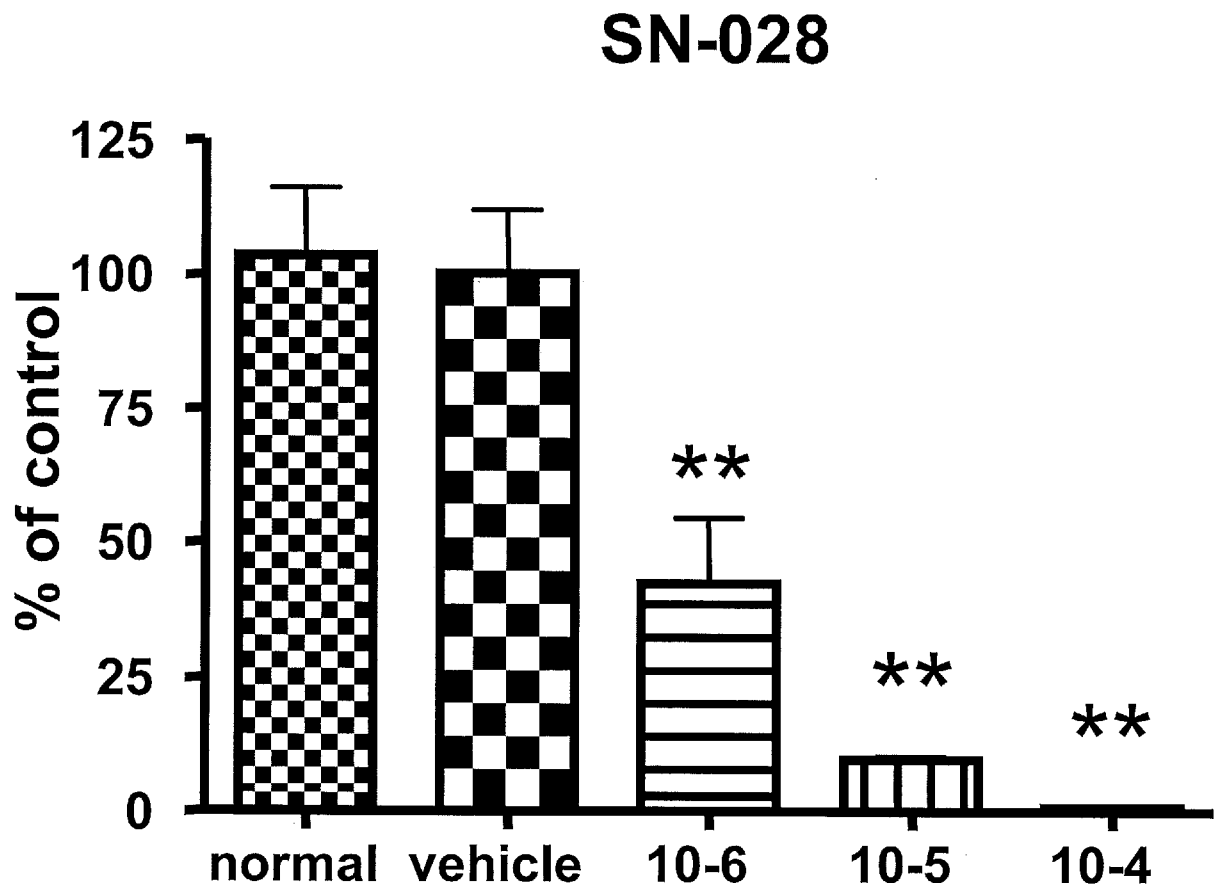
(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチル基を示すか、 R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成してもよく、 R^3 は水素原子又はメトキシ基を示す)

で表される化合物の有効量を投与することを特徴とするアポトーシス誘導方法。

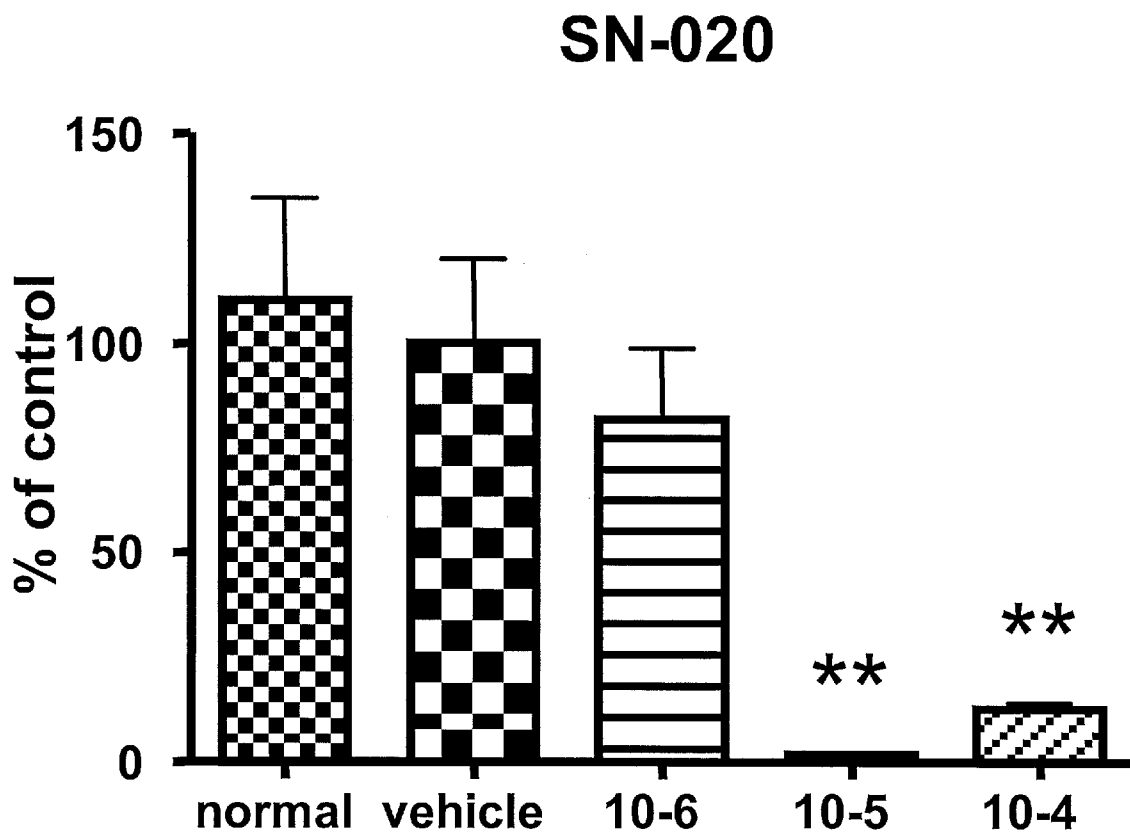
[1]



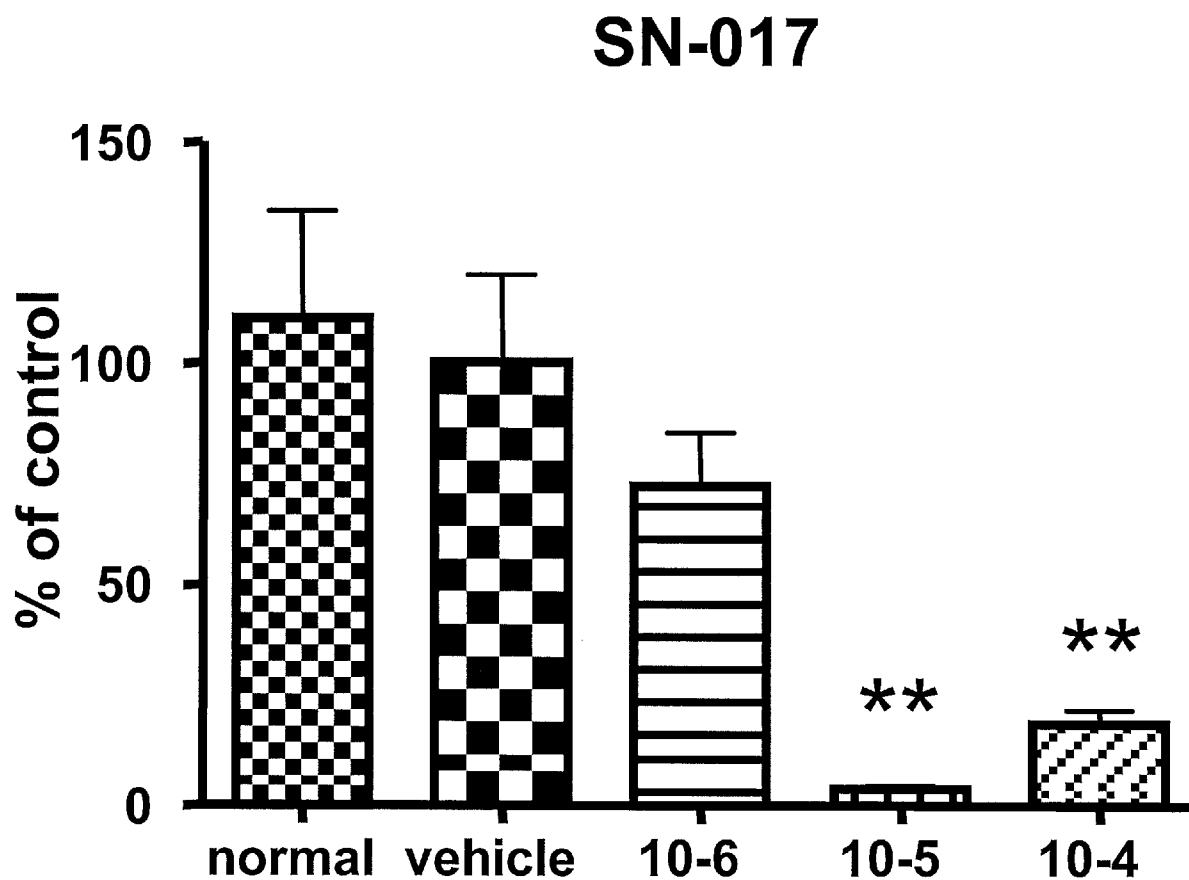
[図2]



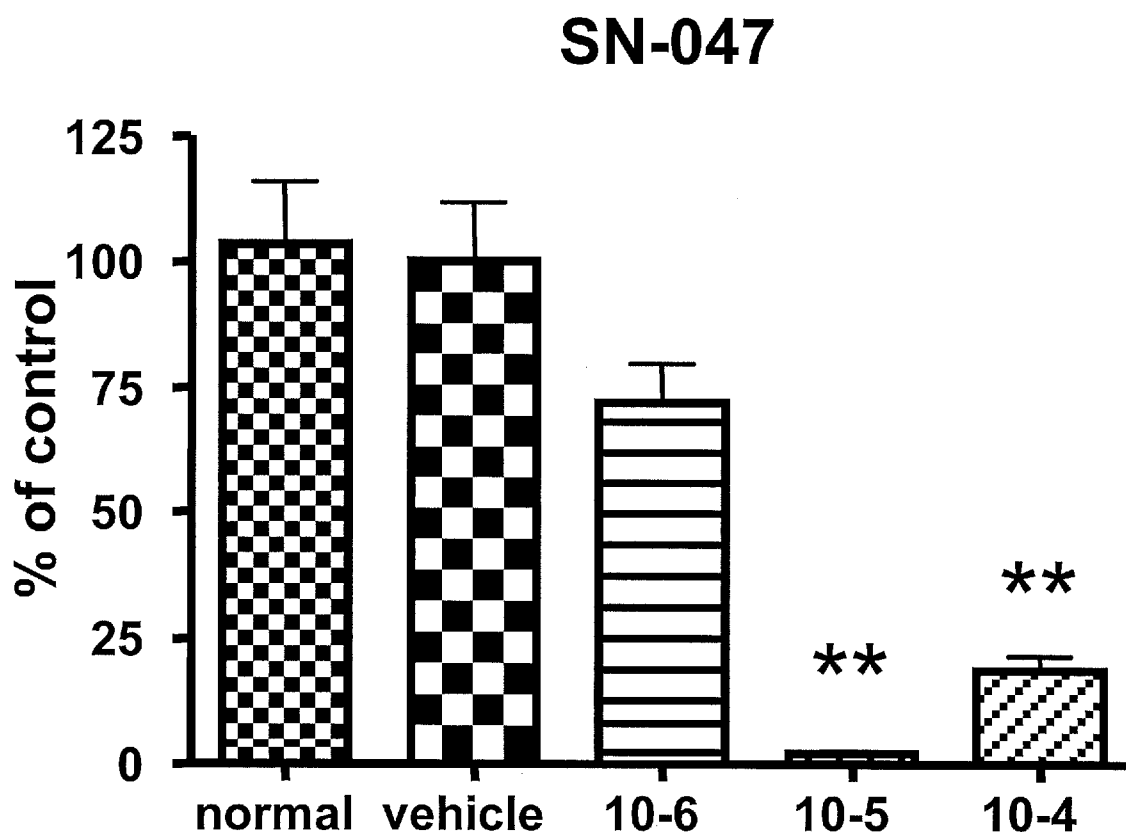
[図3]



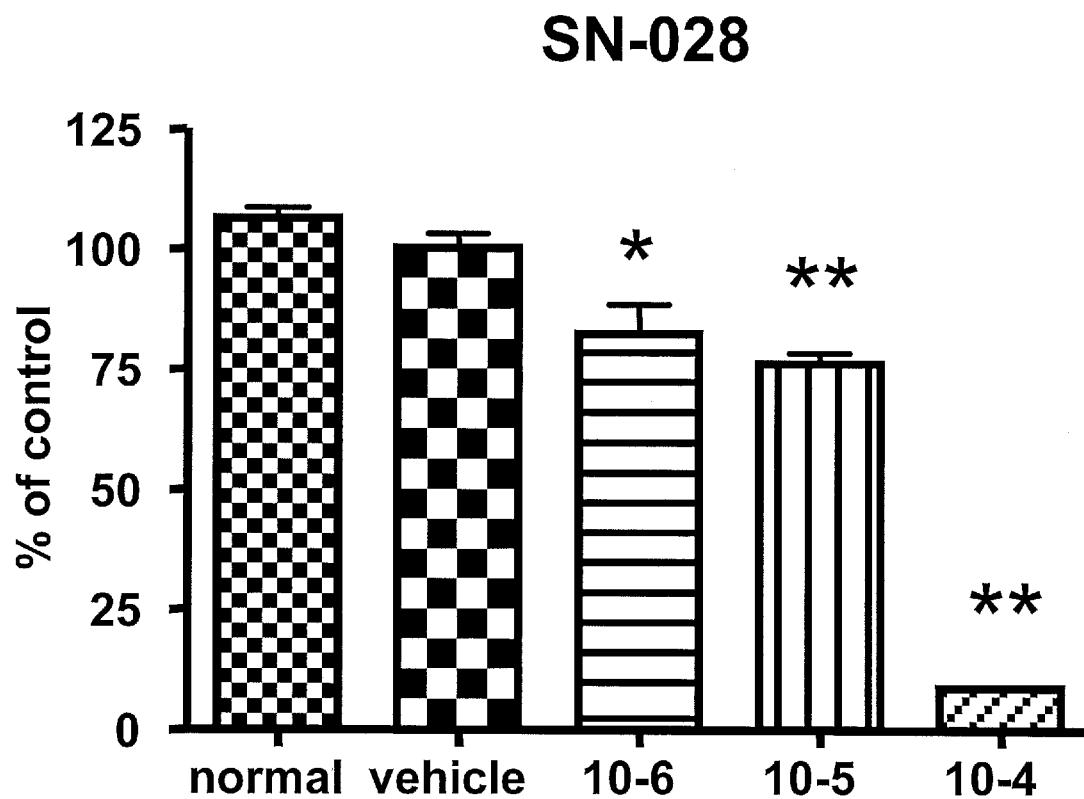
[圖4]



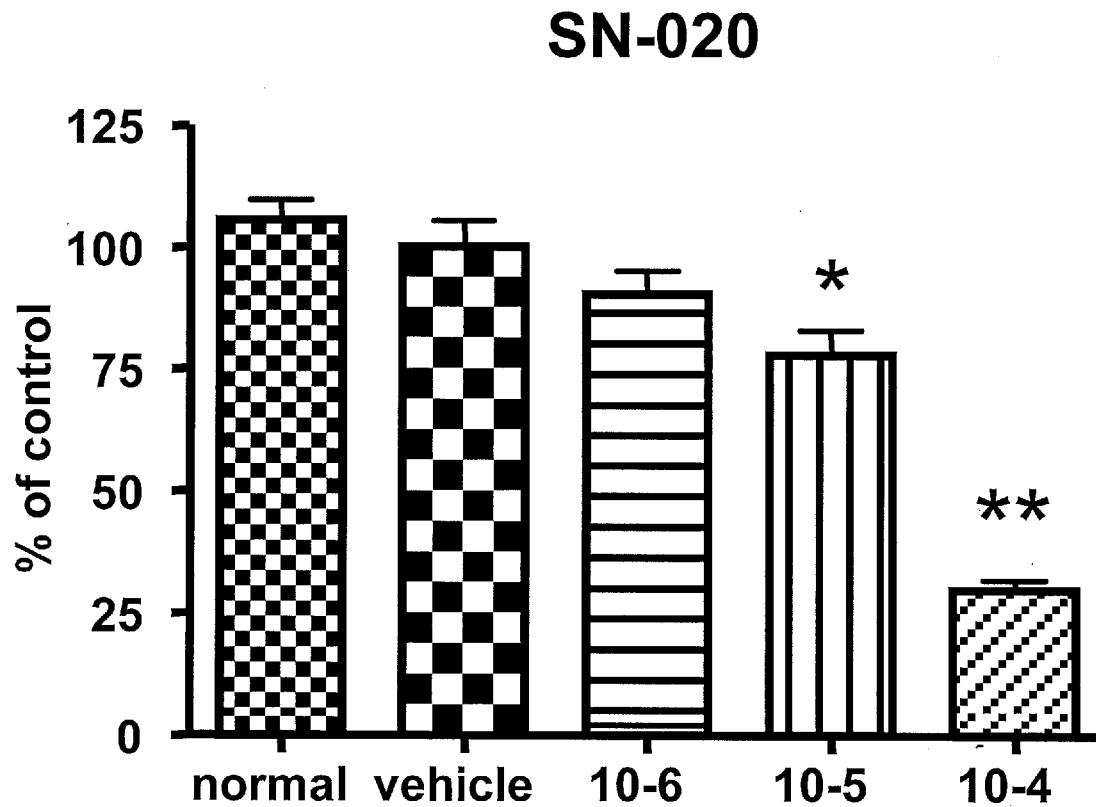
[圖5]



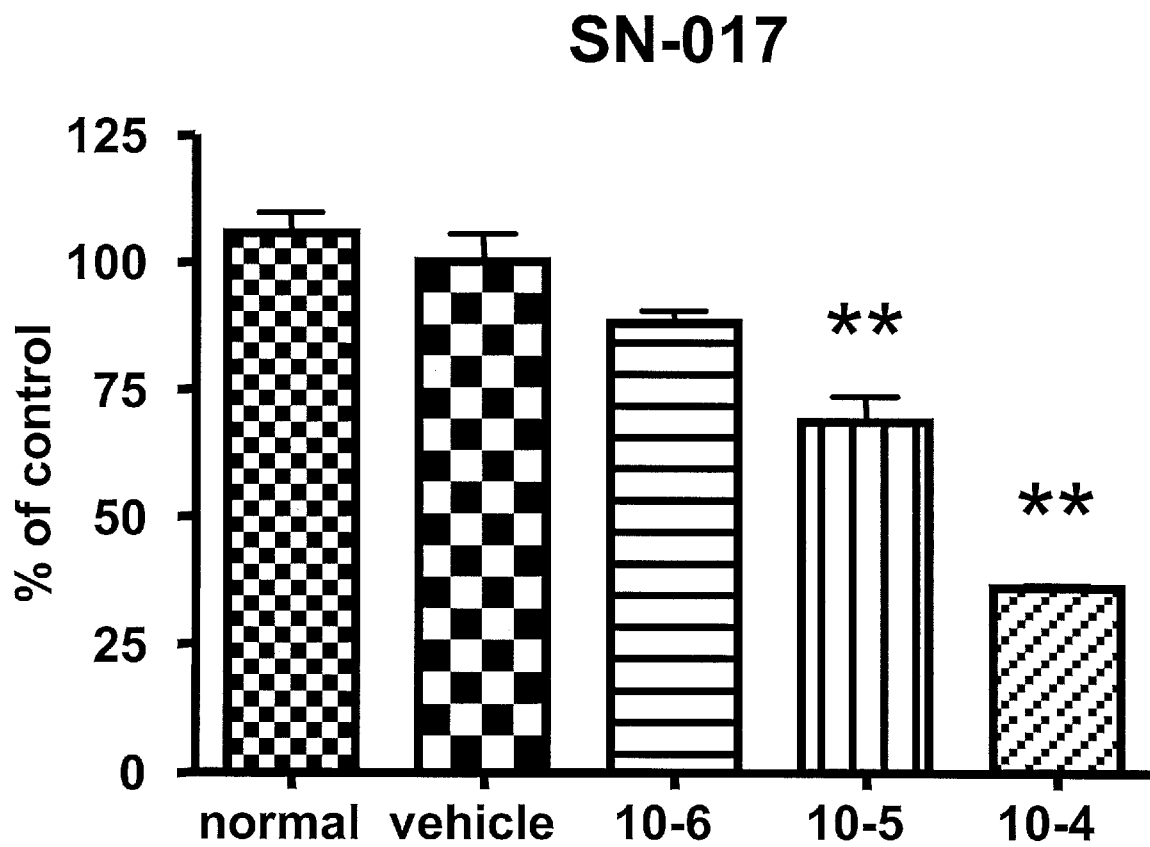
[図6]



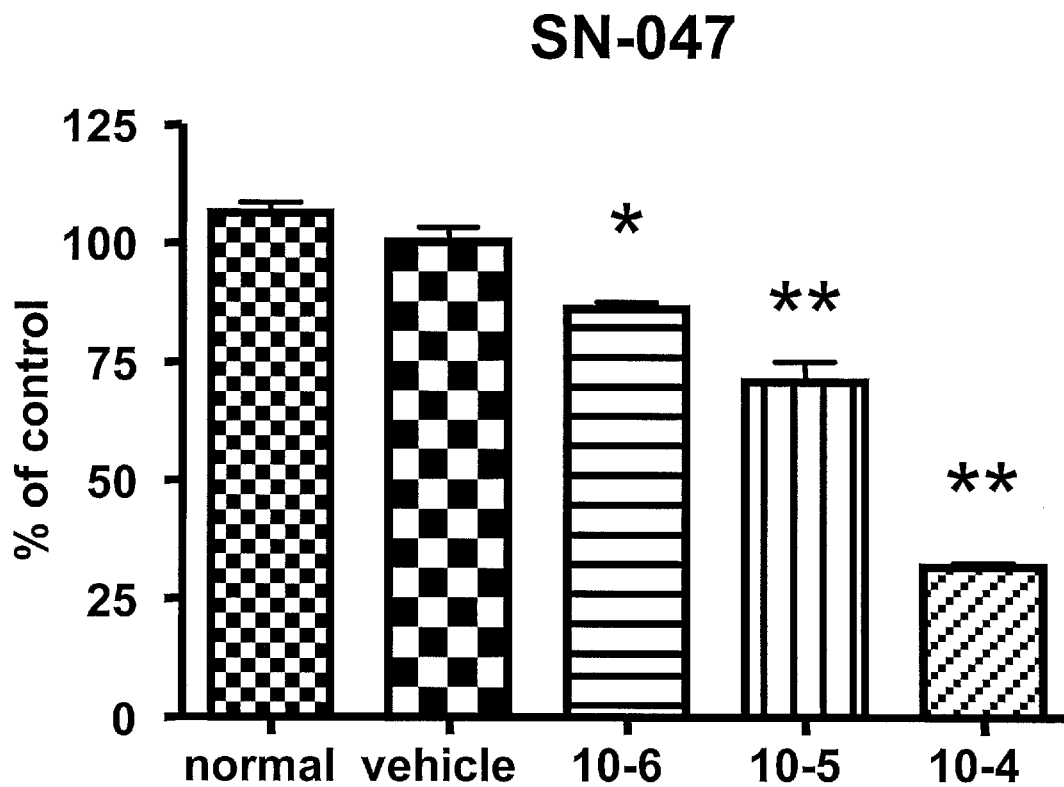
[図7]



[圖8]

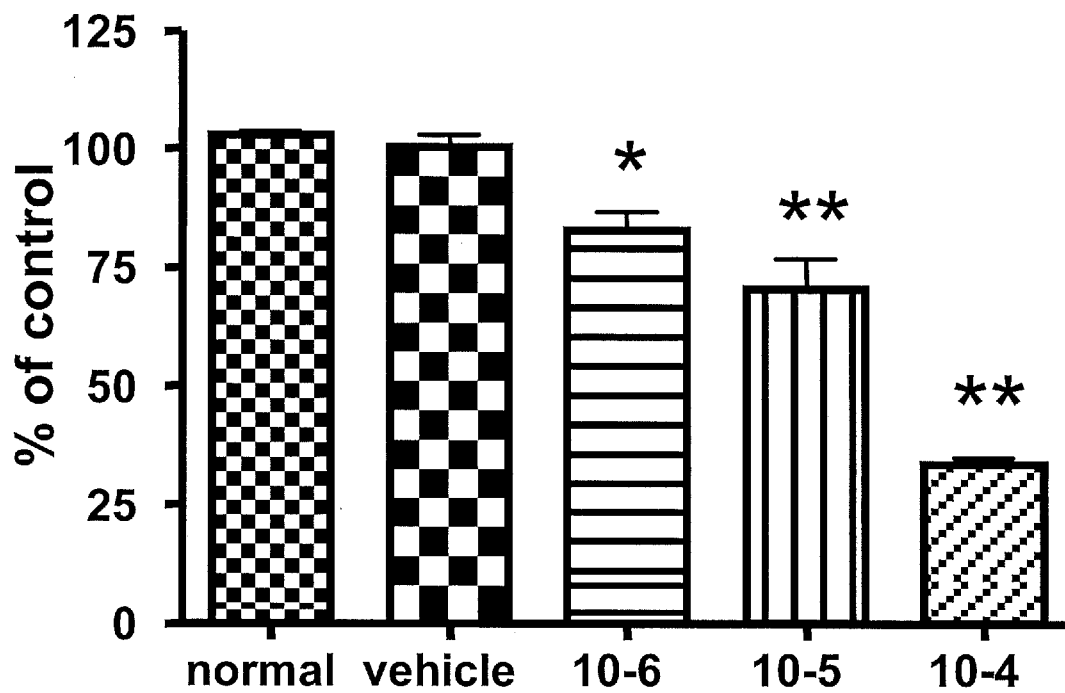


[圖9]



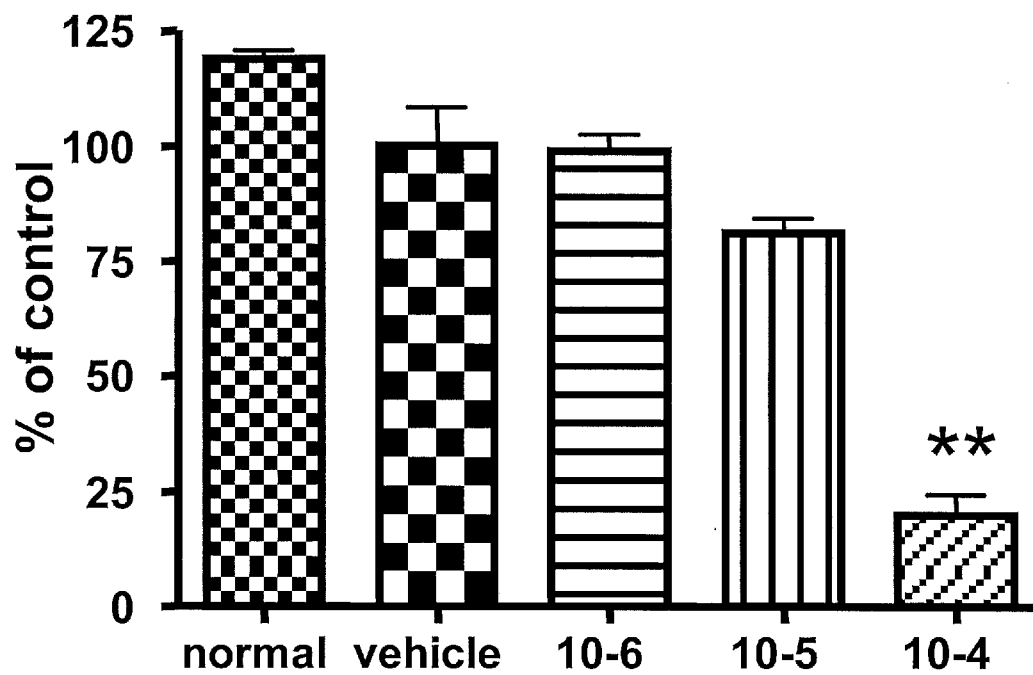
[図10]

SN-028

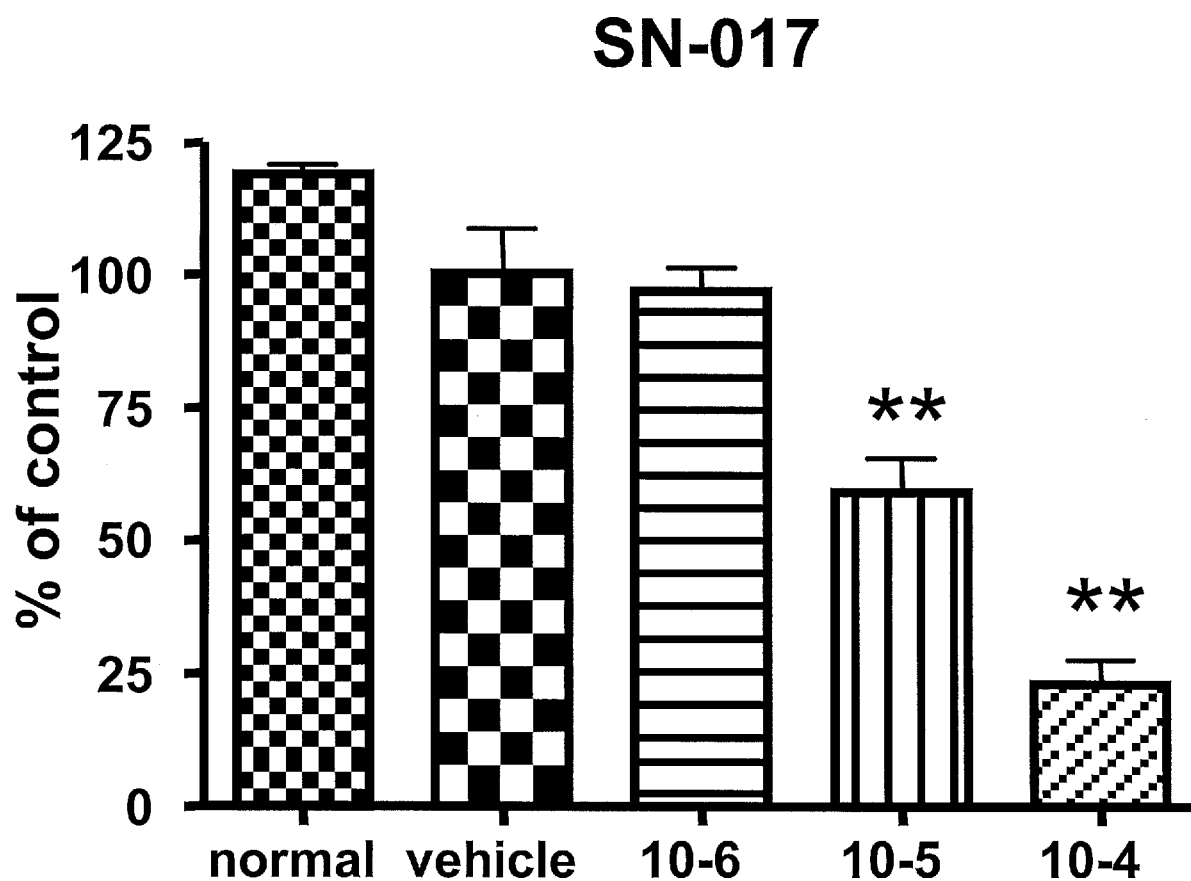


[図11]

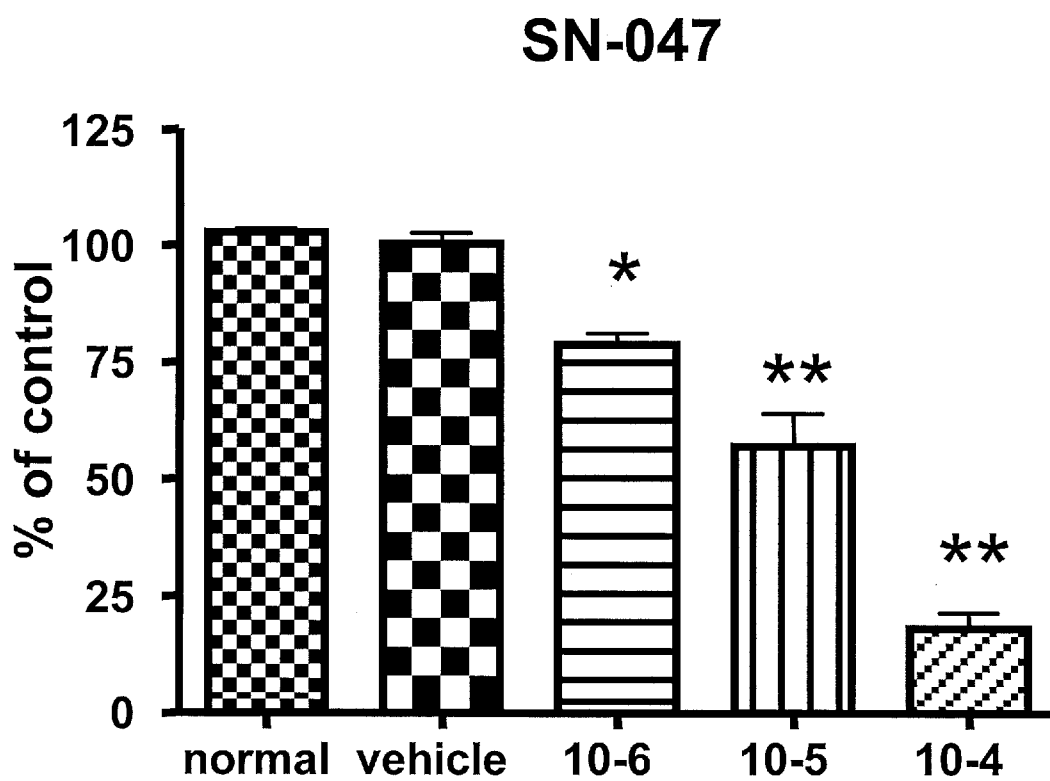
SN-020



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000090

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D307/86(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i, A61K36/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D407/04 (2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>												
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D307/86, A61K31/343, A61K31/36, A61K36/18, A61P35/00, A61P43/00, C07D407/04</p> <p>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 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA plus (STN), CA old (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2),</p>												
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2003/073870 A1 (Nihon University), 12 September, 2003 (12.09.03), Full text; particularly, page 8, compound (1); page 11, line 21 to page 13, line 10; page 13, lines 14 to 17; pages 29 to 31; Claims (Family: none)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Naoya FUJITA, Takashi TSURUO, "PI3K-Akt Keiro ni yoru Apoptosis Yokusei Kiko to sono Sogaizai Kaihatsu no Genjo", Jikken Igaku (Zokan) -Seijuku Tenkai suru Apoptosis Kenkyu-, 25 July, 2004 (25.07.04), Vol.22/No.11, pages 85 to 92</td> <td>2,4</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2003/073870 A1 (Nihon University), 12 September, 2003 (12.09.03), Full text; particularly, page 8, compound (1); page 11, line 21 to page 13, line 10; page 13, lines 14 to 17; pages 29 to 31; Claims (Family: none)	1-4	A	Naoya FUJITA, Takashi TSURUO, "PI3K-Akt Keiro ni yoru Apoptosis Yokusei Kiko to sono Sogaizai Kaihatsu no Genjo", Jikken Igaku (Zokan) -Seijuku Tenkai suru Apoptosis Kenkyu-, 25 July, 2004 (25.07.04), Vol.22/No.11, pages 85 to 92	2,4	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	WO 2003/073870 A1 (Nihon University), 12 September, 2003 (12.09.03), Full text; particularly, page 8, compound (1); page 11, line 21 to page 13, line 10; page 13, lines 14 to 17; pages 29 to 31; Claims (Family: none)	1-4										
A	Naoya FUJITA, Takashi TSURUO, "PI3K-Akt Keiro ni yoru Apoptosis Yokusei Kiko to sono Sogaizai Kaihatsu no Genjo", Jikken Igaku (Zokan) -Seijuku Tenkai suru Apoptosis Kenkyu-, 25 July, 2004 (25.07.04), Vol.22/No.11, pages 85 to 92	2,4										
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>												
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
<p>Date of the actual completion of the international search 02 March, 2007 (02.03.07)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 13 March, 2007 (13.03.07)</p>										
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>										
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000090

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LORDELLO, A.L.L. and YOSHIDA, M., Neolignans from Leaves of Ocotea Catharinensis, Phytochemistry, October 1997, Vol.46/No.4, p.741-744	1-4
A	ISHIGE, M. et al., Neolignans from Ocotea Catharinensis, Phytochemistry, December 1991, Vol.30/No.12, p.4121-4128	1-4
A	KHAN, M.R. et al., Neolignans from Stem Bark of Ocotea Veraguensis, Phytochemistry, April 1987, Vol.26/No.4, p.1155-1158	1-4
A	Takehito UCHIYAMA et al., "Brazil-san Yakuyo Shokubutsu Aniba Gardneri yori Erareta Neolignan no Seibutsu Kassei ni tsuite", Dai 47 Kai The Japanese Society of Pharmacognosy Nenkaï Koen yoshishu, 08 August, 2000 (08.08.00), page 131	1-4
A	Takehito UCHIYAMA et al., "Brazil-san Yakuyo Shokubutsu Aniba Gardneri ni Fukumareru Terpen ni tsuite", Dai 46 Kai Koryo-Terpen oyobi Seiyu Kagaku ni Kansuru Toronkai-Kokusai Seiyu Symposium Godo Taikai Koen Yoshishu, 08 October, 2002 (08.10.02), pages 267 to 269	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000090

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

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

JSTPlus (JDream2)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000090

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.: 5, 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 and 6 involve embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000090

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D307/86(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/36(2006.01)i, A61K36/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D407/04(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D307/86, A61K31/343, A61K31/36, A61K36/18, A61P35/00, A61P43/00, C07D407/04</p>											
<p>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</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CA plus(STN), CA old(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2003/073870 A1 (学校法人日本大学) 2003.09.12, 全文、特に、第8頁化合物(1)、第11頁第21行-第13頁第10行、第13頁第14-17行、第29-31頁請求の範囲 (ファミリーなし)</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>藤田直也, 鶴尾隆, PI3K-Akt 経路によるアポトーシス抑制機構とその阻害剤開発の現状, 実験医学 (増刊) -成熟・展開するアポトーシス研究-, 2004.07.25, Vol.22/No.11, p.85-92</td> <td>2,4</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求の範囲の番号	X	WO 2003/073870 A1 (学校法人日本大学) 2003.09.12, 全文、特に、第8頁化合物(1)、第11頁第21行-第13頁第10行、第13頁第14-17行、第29-31頁請求の範囲 (ファミリーなし)	1-4	A	藤田直也, 鶴尾隆, PI3K-Akt 経路によるアポトーシス抑制機構とその阻害剤開発の現状, 実験医学 (増刊) -成熟・展開するアポトーシス研究-, 2004.07.25, Vol.22/No.11, p.85-92	2,4
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 請求の範囲の番号									
X	WO 2003/073870 A1 (学校法人日本大学) 2003.09.12, 全文、特に、第8頁化合物(1)、第11頁第21行-第13頁第10行、第13頁第14-17行、第29-31頁請求の範囲 (ファミリーなし)	1-4									
A	藤田直也, 鶴尾隆, PI3K-Akt 経路によるアポトーシス抑制機構とその阻害剤開発の現状, 実験医学 (増刊) -成熟・展開するアポトーシス研究-, 2004.07.25, Vol.22/No.11, p.85-92	2,4									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>02.03.2007</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>13.03.2007</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>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</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>当麻 博文</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>3543</td> </tr> </table>	4C	3543							
4C	3543										

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 請求の範囲の番号
A	LORDELLO, A.L.L. and YOSHIDA, M., Neolignans from Leaves of <i>Ocotea Catharinensis</i> , <i>Phytochemistry</i> , October 1997, Vol.46/No.4, p.741-744	1-4
A	ISHIGE, M. et al., Neolignans from <i>Ocotea Catharinensis</i> , <i>Phytochemistry</i> , December 1991, Vol.30/No.12, p.4121-4128	1-4
A	KHAN, M.R. et al., Neolignans from Stem Bark of <i>Ocotea Veraguensis</i> , <i>Phytochemistry</i> , April 1987, Vol.26/No.4, p.1155-1158	1-4
A	内山武人 他, ブラジル産薬用植物 <i>Aniba gardneri</i> より得られたネオリグナンの生物活性について, 第47回日本生薬学会年会講演要旨集, 2000.08.08, p.131	1-4
A	内山武人 他, ブラジル産薬用植物 <i>Aniba gardneri</i> に含まれるテルペンについて, 第46回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会・国際精油シンポジウム合同大会講演要旨集, 2002.10.08, p.267-269	1-4

