

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2011年2月3日(03.02.2011)



(10) 国際公開番号  
WO 2011/013612 A1

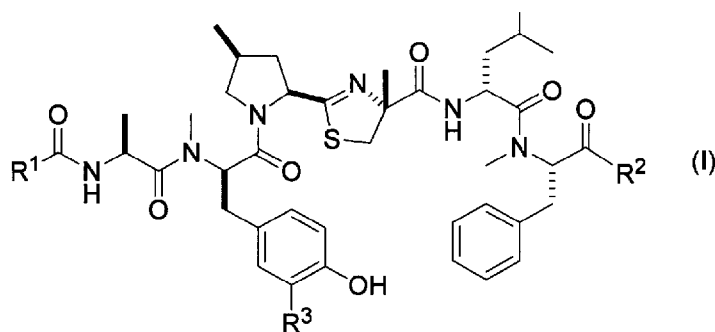
- (51) 国際特許分類:  
C07K 5/062 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 38/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 38/55 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/062514
- (22) 国際出願日: 2010年7月26日(26.07.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2009-178168 2009年7月30日(30.07.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 学校法人慶應義塾(KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目15番45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): 末永 聖武 (SUENAGA, Kiyotake) [JP/JP]; 〒2238522 神奈川県横浜市港北区日吉3丁目14番1号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP). 照屋 俊明 (TERUYA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒2238522 神奈川県横浜市港北区日吉3丁目14番1号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP). 佐々木 宏明 (SASAKI, Hiroaki) [JP/JP]; 〒2238522 神奈川県横

- 浜市港北区日吉3丁目14番1号 慶應義塾大学理工学部内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(Saegusa & Partners); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, 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 (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PEPTIDIC COMPOUND AND USE OF SAME

(54) 発明の名称: ペプチド性化合物およびその用途



(57) Abstract: Disclosed is a novel compound having an antitumor/anticancer effect. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I), a derivative thereof or a salt of the same. In formula (I), R<sup>1</sup> represents an alkyl group, an alkenyl group, a cycloalkyl group, an amino group, a monoalkylamino group, a dialkylamino group, an aryl group, a heteroaryl group, an aralkyl group or an alkoxy group; R<sup>2</sup> represents an optionally substituted amino group or an optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic group; and R<sup>3</sup> represents hydrogen, halogen, alkyl, methoxy, cyano, trifluoromethyl, acetylamino or amino. In formula (I), N-Me-Ala may be substituted by N-Me-Gly, N-Me-Ser, N-Me-Thr, Ala, Gly, Ser or Thr; N-Me-Phe may be substituted by Phe, Tyr or N-Me-Tyr; and D-Leu may be substituted by L-Leu.

(57) 要約: 抗腫瘍/抗癌作用を有する新規化合物を提供する。下記式 (I) (式中、R<sup>1</sup>はアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリーール基、ヘテロアリーール基、アラルキル基またはアルコキシ基を示す。R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素複素環基を示す。R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、アセチルアミノまたはアミノを示す。但し、式 (I) の N-Me-Ala は、N-Me-Gly、N-Me-Ser、N-Me-Thr、Ala、Gly、Ser もしくは Thr で置換されていてもよい。N-Me-Phe は、Phe、Tyr、N-Me-Tyr で置換されていてもよい。D-Leu は L-Leu で置換されていてもよい。) で表される化合物又はその誘導体もしくはその塩。

WO 2011/013612 A1

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称**：ペプチド性化合物およびその用途

### 技術分野

[0001] 本発明は、ペプチド性化合物もしくはその誘導体、並びにその用途に関し、詳しくは、前記ペプチド性化合物の抗癌剤、MAPKのリン酸化阻害剤、特にERK選択的なリン酸化阻害剤に関する。

### 背景技術

[0002] 現在臨床使用されている薬物の約半数は天然物起源であり(非特許文献1)、これは天然物が薬物の発見及び開発プロセスにおいて非常に重要な役割を果たすことを意味している(非特許文献2)。陸生植物及び微生物由来の天然物は長い間薬物分子の供給源となってきた。実際、植物及び微生物由来の薬理的に活性な化合物は新たに開発される医薬で重要な役割を果たしている。さらに、近年、海洋生物由来の生理活性物質が注目されている(非特許文献3)。特に、シアノバクテリアは、生理活性二次代謝物を大量生産し、潜在的な医薬品の供給源であると認識されている。例えば、TZT-1027はドラスタチン10の合成アナログであり、現在日本、欧州、米国で第1相臨床試験が行われている(非特許文献4)。

### 先行技術文献

#### 非特許文献

[0003] 非特許文献1：Newman, D. J.; Cragg, G. M. J. Nat. Prod. 2007, 70, 461-477.

非特許文献2：Koehn, F. E.; Carter, G. T. Nat. Rev. Drug Discovery 2005, 4, 206-220

非特許文献3：Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P.; Nat. Rev. Drug Discovery 2009, 8, 69-85.

非特許文献4：Horti, J.; Juhasz, E.; Monostori, Z.; Maeda, K.; Eckhardt, S.; Bodrogi, I. Cancer Chemother. Pharmacol. 2008, 62, 173-180.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、抗腫瘍／抗癌作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

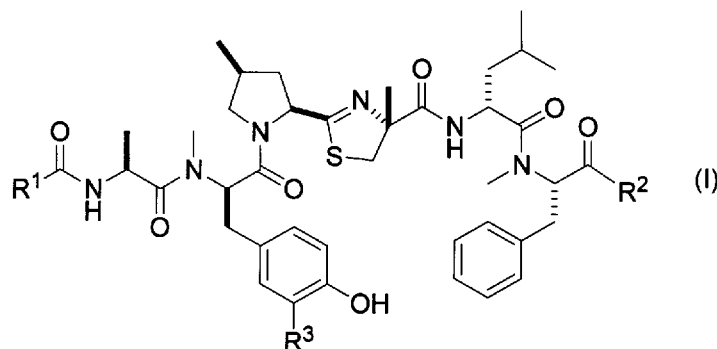
### 課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、沖縄県で採集したシアノバクテリアLyngbya sp. を用い、HeLa S<sub>3</sub>細胞に対する細胞増殖阻害作用を指標にして新規生理活性物質の探索を行ったところ、各種の癌細胞に対する細胞増殖阻害作用を有するBisebromoamide (1)を単離した。また、この化合物の誘導体について検討し、本発明を完成した。

[0006] 本発明は、以下の化合物及び抗癌剤を提供するものである。

項 1. 下記式 (I)

[0007] [化1]



[0008] (式中、R<sup>1</sup>はアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはアルコキシ基を示す。

[0009] R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素複素環基を示す。

[0010] R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、アセチルアミノまたはアミノを示す。

[0011] 但し、式 (I) の A l a は、N-Me-G l y、N-Me-S e r、N-

Me-Thr、N-Me-Ala、Gly、SerもしくはThrで置換されていてもよい。

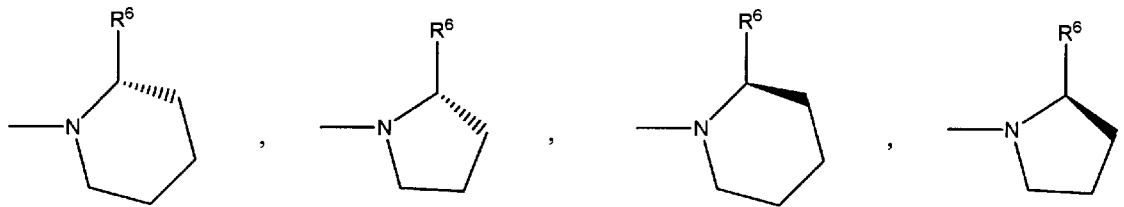
[0012] N-Me-Pheは、Phe、Tyr、N-Me-Tyrで置換されていてもよい。

[0013] D-LeuはL-Leuで置換されていてもよい。）

で表される化合物又はその誘導体もしくはその塩。

項2.  $R^2$ は、 $NR^4R^5$  ( $R^4$ ,  $R^5$ は、同一又は異なって水素原子、アルキル基またはシクロアルキル基を示す。)、

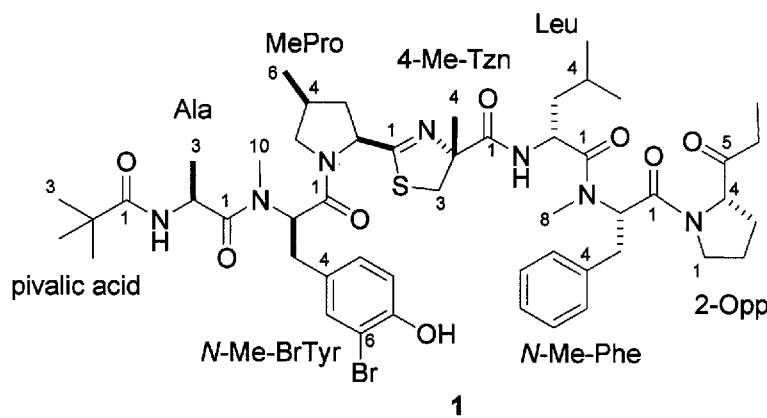
[0014] [化2]



[0015] (式中、 $R^6$ は、 $R^7-CO-$ もしくはそのヒドラジド、 $R^7-CH(OR^8)-$  ( $R^7$ はアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す。 $R^8$ は水素、アルキル基、アリール基、アラルキル基またはアシル基を示す。)を示す。)で表される、項1に記載の化合物又はその誘導体もしくはその塩。

項3. 下記式1

[0016] [化3]



[0017] で表される項1に記載の化合物又はその誘導体もしくはその塩。

項4. 項1～3のいずれかに記載の化合物又はその誘導体もしくはその塩

を有効成分とする抗癌剤。

項5. 項1～3のいずれかに記載の化合物又はその誘導体を有効成分とするERK選択的なリン酸化阻害剤。

### 発明の効果

[0018] 本発明によれば、抗腫瘍／抗癌作用を有する新規化合物が提供される。

[0019] MAPKの活性化もしくはERKのリン酸化の異常な活性化が癌の増殖に関係していることは、Roberts P. J. and Der C. J.; Oncogene 2007, 26, 3291-3310に記載されている。

[0020] 本発明の化合物は、強力なプロテインキナーゼ阻害活性を示し、ERKのリン酸化を選択的に阻害し、その選択性が非常に高いため、MAPK情報伝達系が異常に活性化されている癌に対し副作用が低い強力な抗腫瘍剤ないし抗癌剤になり得る。

### 図面の簡単な説明

[0021] [図1]沖縄産シアノバクテリア (Lyngbya sp.) からBisebromoamide (1)を単離するまでのスキームを示す。

[図2]本発明で得られたBisebromoamide (1)によるタンパク質リン酸化の阻害の程度を示す。Bisebromoamide (1)の0.1～10 $\mu$ Mの濃度でERK以外のシグナル伝達分子のリン酸化を抑制することなく選択的にERKリン酸化を抑制することができることが示された。

[図3]Bisebromoamide (1)の構造決定。

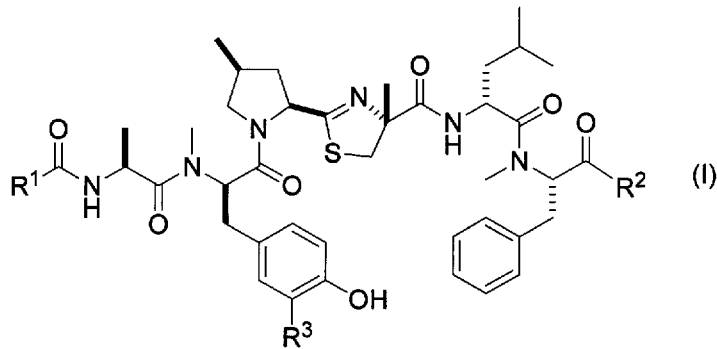
[図4]各種癌細胞に対する増殖阻害活性の測定結果。

### 発明を実施するための形態

[0022] 本発明は、下記式 (I)

[0023]

[化4]



[0024] (式中、R<sup>1</sup>はアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはアルコキシ基を示す。

[0025] R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素複素環基を示す。

[0026] R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、アセチルアミノまたはアミノを示す。

[0027] 但し、式(I)のAlaは、N-Me-Gly、N-Me-Ser、N-Me-Thr、N-Me-Ala、Gly、SerもしくはThrで置換されていてもよい。

[0028] N-Me-Pheは、Phe、Tyr、N-Me-Tyrで置換されていてもよい。D-LeuはL-Leuで置換されていてもよい。)

で表される化合物又はその誘導体もしくはその塩を提供するものである。

[0029] 本明細書において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が好ましい。

[0030] 「置換基を有してもよいアミノ基」としては、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基が挙げられる。

[0031] 「置換基を有してもよい含窒素複素環基」の複素環基としては、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基などの5員又は6員の含窒素複素環基が挙げられる。置換基としては、R<sup>7</sup>-CO-もしくはそのヒドラジド、R<sup>7</sup>-CH(OR<sup>8</sup>)- (R<sup>7</sup>はアルキル、アリールもしくはアラルキル基を示す。R<sup>8</sup>は水素、アルキル基、アリール基、アラルキル基またはアシル基を示す

。)が挙げられる。以下において、アルキルカルボニルのアルキルのように、1つの基の一部としての「アルキル」は、「アルキル部分」として表す。同様に、アリアルカルボニルのアリアルのように、1つの基の一部としての「アリアル」は、「アリアル部分」として表し、アラルキルカルボニルのアラルキルのように、1つの基の一部としての「アラルキル」は、「アラルキル部分」として表す。

- [0032] 「アルキル基」もしくは「アルキル部分」は、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルなどの $C_{1-10}$ 、好ましくは $C_{1-6}$ のアルキル基が挙げられる。
- [0033] 「アルコキシ基」は、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、ヘキシルオキシなどの $C_{1-6}$ のアルコキシ基が挙げられる。
- [0034] 「シクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられる。
- [0035] 「アルケニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-若しくは3-ブテニル、2-、3-若しくは4-ペンテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、3-メチル-3-ブテニルなどの $C_{2-10}$ 、好ましくは $C_{2-6}$ のアルケニル基が挙げられる。
- [0036] モノアルキル置換アミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノなどの $C_{1-6}$ のアルキル置換アミノ基が挙げられる。



- [0037] ジアルキル置換アミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ $n$ -プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ $n$ -ブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ $tert$ -ブチルアミノ、ジ $n$ -ペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジヘキシルアミノなどの $C_{1-6}$ のアルキル基でジ置換されたアミノ基が挙げられる。
- [0038] 「アリール基」または「アリール部分」は、5又は6員の芳香族炭化水素環からなる単環又は多環系の基を意味し、具体例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、ビフェニリル、テトラヒドロナフチル、クロマニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニル、インダニル及びフェナントリルが挙げられる。
- [0039] 「アラルキル基」または「アラルキル部分」としては、例えばベンジル、フェネチルが挙げられる。
- [0040] 「ヘテロアリール基」とは、N、O及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む、5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基を意味し、多環系の場合には少なくとも1つの環が芳香環であればよい。具体例としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾ [b] チエニル及びベンズイミダゾリルが挙げられる。
- [0041] 「アシル化されたヒドロキシ ( $OR^8$ で、 $R^8$ =アシル基)」とは、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ又はアリール置換 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシを意味する。
- [0042] 「エーテル化されたヒドロキシ ( $OR$ で、 $R$ =アルキル基、アラルキルもしくはアリール基)」とは、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ、アリールオキシ又はアリール置換 $C_{1-4}$ アルキルオキシを意味する。
- [0043]  $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシの具体例としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、 $n$ -プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、 $n$ -ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニル

オキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、n-ペンチルカルボニルオキシ、イソペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシが挙げられる。

[0044] アリールカルボニルオキシの具体例としては、フェニルカルボニルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ、フルオレニルカルボニルオキシ、アントリルカルボニルオキシ、ビフェニリルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルカルボニルオキシ、クロマニルカルボニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルカルボニルオキシ、インダニルカルボニルオキシ及びフェナントリルカルボニルオキシが挙げられる。

[0045] アリール置換C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシの具体例としては、ベンジルカルボニルオキシ、ナフチルメチルカルボニルオキシ、フルオレニルメチルカルボニルオキシ、アントリルメチルカルボニルオキシ、ビフェニリルメチルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルメチルカルボニルオキシ、クロマニルメチルカルボニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチルカルボニルオキシ、インダニルメチルカルボニルオキシ及びフェナントリルメチルカルボニルオキシ、フェネチルカルボニルオキシ、ナフチルエチルカルボニルオキシ、フルオレニルエチルカルボニルオキシ、アントリルエチルカルボニルオキシ、ビフェニリルエチルカルボニルオキシ、テトラヒドロナフチルエチルカルボニルオキシ、クロマニルエチルカルボニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルエチルカルボニルオキシ、インダニルエチルカルボニルオキシ及びフェナントリルエチルカルボニルオキシが挙げられる。

[0046] C<sub>1-6</sub>アルキルオキシの具体例としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

[0047] アリールオキシの具体例としては、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フルオレニルオキシ、アントリルオキシ、ビフェニリルオキシ、テトラヒドロナフチルオキシ、クロマニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサ

ナフタレニルオキシ、インダニルオキシ及びフェナントリルオキシが挙げられる。

[0048] アリール置換 C<sub>1-4</sub>アルキルオキシの具体例としては、ベンジルオキシ、ナフチルメチルオキシ、フルオレニルメチルオキシ、アントリルメチルオキシ、ビフェニリルメチルオキシ、テトラヒドロナフチルメチルオキシ、クロマニルメチルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチルオキシ、インダニルメチルオキシ及びフェナントリルメチルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルエチルオキシ、フルオレニルエチルオキシ、アントリルエチルオキシ、ビフェニリルエチルオキシ、テトラヒドロナフチルエチルオキシ、クロマニルエチルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルエチルオキシ、インダニルエチルオキシ及びフェナントリルエチルオキシが挙げられる。

[0049] 本発明の式 (I) の化合物は、N末端側から (カルボン酸) - (Ala) - (N-Me-Br-Tyr) - (Me-Pro) - (4-Me-Tzn) - (D-Leu) - (N-Me-Phe) - (2-Opp) の順にアミノ酸、カルボン酸もしくはアミンを連結した構造を有し、各構成要素は以下のもので置換されて誘導体とされてもよい。

[0050] 本発明の式 (I) の化合物の誘導体の例を以下の (i) ~ (viii) に示す。

(i) カルボン酸

Bisebromoamide (1) ではピバル酸であるが、脂肪族、芳香族のカルボン酸であってもよく、これらカルボン酸は、水酸基、カルボニル基、エーテル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、アミノ、カルバモイルなどの置換基を有していてもよい。

(ii) Ala

Ala残基は、Gly、Ser、Thr、 $\beta$ -Ala、あるいはこれらのN-アルキル化(メチル化、エチル化、プロピル化、ブチル化)アミノ酸残基で置換されてもよい。

(iii) N-Me-Br-Tyr

Brが他の置換基で置換されるか、N-Meが、NH、N-Et、N-Pr、N-Buなどのアルキル基で置換されていてもよい。

## (iv) Me-Pro

これについては、D、Lの立体配置の変更は、誘導体の範囲に含まれる

。

## (v) L-4-Me-Cys

これについては、D、Lの立体配置の変更は、誘導体の範囲に含まれる

。

## (vi) D-Leu

D体、L体もしくはDL体のLeu、Ile、Val、ノルロイシン、ノルバリンが誘導体に使用できる。

## (vii) N-Me-Phe

Phe、Tyr、フェニルグリシンあるいは、アミノ基がメチル、エチル、プロピルもしくはブチルで置換されているアミノ酸 (Phe、Tyr) が使用でき、D体、L体のいずれも使用できる。

## (viii) 2-Opp

3級アミノ基であれば使用でき、ジアルキルアミノ基、アルキルアリアルアミノ基などのジ置換アミノ基であるか、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなどの含窒素複素環基が使用でき、これらは、 $R^7-CO-$ もしくはそのヒドラジド、 $R^7-CH(OR^8)-$  ( $R^7$ はアルキル、アリアルもしくはアラルキル基を示す。 $R^8$ は水素、アルキル基、アリアル基、アラルキル基またはアシル基を示す。) などの置換基で置換されていてもよい。

[0051] 本発明の化合物は不斉炭素を有するが、各不斉炭素の立体配置 (R配置 / S配置、あるいはL配置 / D配置) は、一方の立体配置あるいはその混合物 (ラセミ体を含む) のいずれであってもよい。例えば本発明の一般式 (I) の化合物がD-Leuを含む場合、D-LeuをL-Leuに置換したのも本発明の一般式 (I) の化合物に含まれる。

[0052] 式 (I) で表される化合物の塩とは、構造中に酸付加塩または塩基塩を意味する。酸付加塩の具体例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、

コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等の酸性アミノ酸塩が挙げられる。塩基塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機塩基との塩、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。

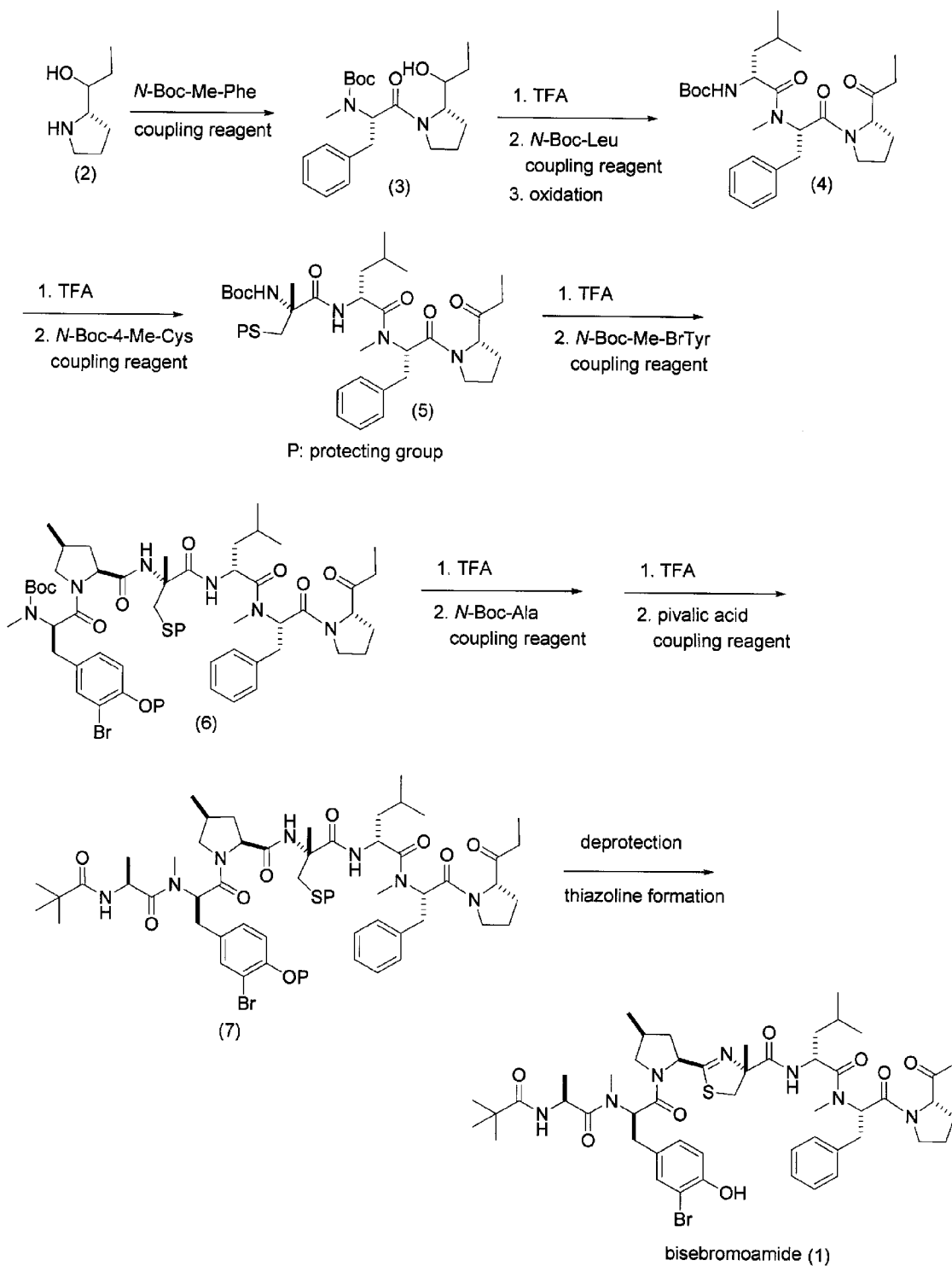
[0053] 本発明の化合物は、沖縄産シアノバクテリアから単離してもよく、合成により製造してもよい。

[0054] 式(1)のbisebromoamideの合成スキーム1を以下に示す。

スキーム1

[0055]

[化5]



[0056] 2-(1-オキソプロピル)ピロリジン (2) 1モルに対し *N*-Boc-Me-Phe (約1モルから約2モル) をカップリング試薬 (ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、水溶性カルボジイミドなど、1モル~過剰量) の存在下で反

応させて化合物(3)に導く。次いで化合物(3)(1モル)のBoc基をTFA(1モルから過剰量)で脱保護し、N-Boc-D-Leu(約1モルから約2モル)とカップリング試薬(DCC、水溶性カルボジイミドなど、1モル~過剰量)の存在下で反応させて化合物(4)に導く。以下、Boc保護アミノ酸1モルをTFA(1モル~過剰量)で脱保護し、脱保護アミノ酸(1モル)をカップリング試薬(DCC、水溶性カルボジイミドなど、1モル~過剰量)の存在下に縮合する反応を繰り返し、N-Boc-Alaの後にピバル酸を反応させ、さらにチアゾリン環を閉環させることで、目的とする式(1)のbisebromoamideを得ることができる。反応温度、反応時間、各試薬のモル比は、ペプチド合成で一般的に使用される条件であり、例えば温度は10~40℃程度、時間は、30分~24時間程度、試薬は原料1モルに対しTFA(トリフルオロ酢酸)は1当量~過剰量、カップリング試薬は1モルから過剰量を使用し、酢酸エチル、THF、ジオキサン、DMF、DMSOなどの適当な溶媒中で反応させることにより有利に進行する。

[0057] また、(viii)化合物(2)、(vii)N-Boc-Me-Phe、(vi)N-Boc-D-Leu、(v)N-Boc-4-Me-L-Cys、(iv)N-Boc-MePro、(iii)N-Boc-Me-BrTyr、(ii)N-Boc-Ala、(i)ピバル酸に代えて、誘導体もしくは式(1)の化合物を製造するための上記の各種の化合物を使用することで、bisebromoamide以外の式(1)の化合物もしくは誘導体を製造することができる。

[0058] 本発明の化合物は通常、医薬用担体と混合して調製した医薬組成物の形で抗癌剤として適用される。医薬組成物の具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、注射剤、貼付剤、坐剤等が挙げられる。これらの医薬組成物は常法に従って調製される。

[0059] 医薬用担体としては、医薬分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤製造に用いられる医薬用担体の具体例としては、乳糖、トウモロコシデンプン、白糖、マンニトール、硫酸カルシウム、結晶セルロースのような賦形剤、カルメロースナトリウム、変性デンプン、カルメロースカルシウムのような崩壊剤、

メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンのような結合剤、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油のような滑沢剤が挙げられる。錠剤は、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルフタレート、セルロースアセテートフタレート、白糖、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、リン酸カルシウムのようなコーティング剤を用い、周知の方法でコーティングしてもよい。

[0060] シロップ剤製造に用いられる担体の具体例としては、白糖、ブドウ糖、果糖のような甘味剤、アラビアゴム、トラガント、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、結晶セルロース、ビーガムのような懸濁化剤、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80のような分散剤が挙げられる。シロップ剤製造にあたっては、必要に応じて矯味剤、芳香剤、保存剤等を添加することができる。また、用時溶解または懸濁するドライシロップの形であってもよい。

[0061] 坐剤の基剤の具体例としては、カカオ脂、飽和脂肪酸グリセリンエステル、グリセロゼラチン、マクロゴールが挙げられる。坐剤製造にあたっては、必要に応じて界面活性剤、保存剤等を添加することができる。

[0062] これらの医薬組成物は、通常、活性成分として式(I)の化合物、その誘導体もしくはその塩を0.5%以上、好ましくは10~70%の割合で含有することができる。これらの医薬組成物はまた、以下に述べる治療上有効な他の物質を含有していてもよい。

[0063] 本発明の化合物を投与することにより治療できる癌または悪性腫瘍の種類としては、本発明の化合物が感受性を示すものであれば特に制限はなく、例えば頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌（大腸癌）、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮体ガン、咽頭癌、食道癌、腎癌、卵巣癌等が挙げられる。本発明の化合物は、MAPK情報伝達系、特にERKのリン酸化を選択的に阻害するため、ERK経路の活性化が亢進して



いる癌について効果的な抗癌剤となり得る。

- [0064] 本発明の化合物を含有する医薬組成物は、患者の症状等に応じて、ガン治療に使用される各種の医薬とともに適用することもできる。医薬の具体例としては、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、5-FU、ダカルバジン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、タキソール、ドセタキセル、ゲムシタビン、グリベック、イレッサ、タルセバおよびネクスバル、ハーセプチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、ソラフェニブ、スニチニブなどが挙げられる。

## 実施例

- [0065] 以下、本発明を実施例を用いてより詳細に説明する。  
[0066] 本発明の化合物の構造決定と生物活性について説明する。

### 実施例 1

#### 1. Bisebromoamideの単離及び絶対立体構造

沖縄県で採集したシアノバクテリア *Lyngbya* sp. を MeOH 抽出した後、H<sub>2</sub>O/AcOEt で分配し、さらに AcOEt 層を 90% MeOH/n-Hexane で分配した。得られた 90% MeOH 層を腫瘍細胞に対する増殖阻害活性を指標として各種クロマトグラフィーで分離、精製したところ、新規ペプチドである Bisebromoamide (1) を単離した。単離までのスキームを図 1 に示す。

- [0067] この化合物は HeLa S<sub>3</sub> 細胞に対して強力な増殖阻害活性 (IC<sub>50</sub> 40 ng/ml) を示した。平面構造は、主に各種二次元 NMR スペクトルの解析をもとに行った。その結果、Bisebromoamide (1) は多くの異常アミノ酸構造を持ち、構成成分は Ala, N-Me-3-bromo-Tyr, 4-Me-Pro, 2-Me-Cys, Leu, N-Me-Phe 及び、ピバル酸、2-(1-oxo-propyl)pyrrolidine (Opp) であることが明らかとなった。続いて 8 つの不斉中心を含む Bisebromoamide (1) の絶対立体配置を決定するため、9 M HCl にて酸加水分解処理を行った。酸加水分解物を HPLC にて分取したところ、Leu, N-Me-Tyr, 4-Me-Pro, N-Me-Phe, Opp 及び Ala と 2-methylcystine の混合物フラクションをそれぞれ得た。これらのフラグメントを Chiral HPLC にて分析した結果、Leu, N-Me-Tyr, N-Me-Phe の立体配置はそれぞれ D, D, L であ

ることが明らかとなった。また、4-Me-Pro, Opp, Ala, 2-methylcystineに関してはMarfey試薬にて誘導体へと導き、逆相HPLCにて分析した。その結果、Ala, 2-methylcystineの立体配置はそれぞれL, Lであると判明した。一方、Opp及び4-Me-Proは酸加水分解中にa位が完全にエピマー化してしまうことも判明した。そこでまず我々は、OppのケトンをNaBH<sub>4</sub>にて還元してから酸加水分解を行った。その結果、2位のラセミ化を抑えることができ、2(S)-(1-hydroxypropyl)-piperidine [6S : 6R= 1:1]が得られ、2位の絶対立体配置はSであることが明らかとなった。さらに、4-Me-Proに関してはオゾン分解にてチアゾリン環を開環した後に酸加水分解を行った。酸加水分解物と標品の<sup>1</sup>H NMRの比較、及びHPLC分析により(4S)-4-Me-Proが得られ[2S : 2R= 7:3]、4-Me-Proの絶対立体配置は(2S, 4S)であるということが明らかとなった。

[0068] Bisebromoamide (1)の構造については主としてNMRスペクトルの解析をもとに行った。重クロロホルムを用いてCOSYスペクトルを詳細に解析したところ、2つのアミドプロトンはAlanine (Ala)およびLeucine (Leu)残基に結合していることが明らかとなった。さらに重メタノールを用いてCOSY、HMOC、HMBGCデータを詳細に解析したところ、N-methyl-3-bromotyrosine (N-Me-BrTyr)、4-methylproline (4-MePro)、N-methylphenylalanine (N-MePhe)、2-(1-oxo-propyl)-pyrrolidine (Opp)の存在が明らかとなった。この結果に加え、HMBCにおいて一重線のメチル基(H-4; MeCys)から炭素C-1 (MeCys)、C-2 (MeCys)、C-3 (MeCys)への相関が観測され、またH-3 (MeCys)からC-1 (MePro)への相関が観測されたことから、2-methylthiazoline-2-carboxylic acid ユニットの存在が示唆された。さらに詳細にHMBCスペクトルを解析した結果、6つのアミノ酸残基のつながりが明らかとなった(図3)。また、H3 (pivalic acid)/C1 (pivalic acid) および H2 (Ala)/C1 (pivalic acid)の相関によりC1 (pivalic acid)-C2 (Ala)の結合が明らかとなり、Bisebromoamide (1)はN-ピバルアミド構造を有することが明らかとなった。これ以上のつながりはNMRスペクトルの解析では明らかとすることはできなかったが、分子式と不飽和度を考慮し、OppとN-MePheのつながりが明らかとなった。したがって、Bisebro

moamide (1) を図 3 に示すように決定した。Bisebromoamide の NMR データを以下の表 1 に示す。

[0069] [表1]

Position	<sup>1</sup> H (ppm) <sup>a</sup>	<sup>13</sup> C (ppm) <sup>b</sup>	Position	<sup>1</sup> H (ppm) <sup>a</sup>	<sup>13</sup> C (ppm) <sup>b</sup>		
2-Opp	1	3.54 m	48.7	4-MePro	1	180.3	
	2	1.88 m	25.7		2	4.83 dd (10.7, 7.8)	66.5
	3	1.82 m, 2.20 m	29.1		3	1.67 m, 2.37 m	39.6
	4	4.56 dd (8.8, 4.4)	62.6		4	2.25 m	35.1
	5		211.6		5	2.94 m, 3.56 m	55.7
	6	2.54 q (7.3)	33.6		6	1.04 d (6.8)	16.7
	7	1.03 t (7.3)	7.8	N-Me-BrTyr	1		171.4
N-MePhe	1		170.4		2	5.58 dd (9.3, 6.4)	57.8
	2	5.82 dd (10.3, 5.4)	56.5		3	2.96 m	34.5
	3	3.06 m	35.7		4		131.2
	4		138.3		5	7.36 d (2.0)	135.1
	5,9	7.27 dd (7.3, 2.4)	130.7		6		110.3
	6,8	7.20 dd (7.8, 7.3)	129.4		7		154.1
	7	7.09 dd (7.8, 2.4)	127.7		8	6.81 d (8.3)	117.1
	8	3.07 s	31.1		9	7.07 d (8.3, 2.0)	131.0
Leu	1		174.3		10	3.12 s	32.3
	2	4.52 dd (10.8, 3.4)	50.2	Ala	1		175.2
	3	0.67 m, 1.57 m	40.0		2	4.65 m	39.3
	4	1.52 m	25.7		3	0.95 d (7.3)	27.7
	5	0.81 d (6.4)	21.7	Pivalic acid	1		180.7
	6	0.79 d (6.4)	23.7		2		39.3
2-MeTzn	1		175.7		3	1.14 s	27.7
	2		84.9				
	3	3.23 d (11.2)	43.5				
		3.37 d (11.2)					
	4	1.52 s	24.9				

<sup>a</sup>Recorded at 400 MHz in CD<sub>3</sub>OD. Coupling constants (Hz) are in parentheses.

<sup>b</sup>Recorded at 100 MHz in CD<sub>3</sub>OD.

### [0070] Bisebromoamide (1) の高分解能質量分析

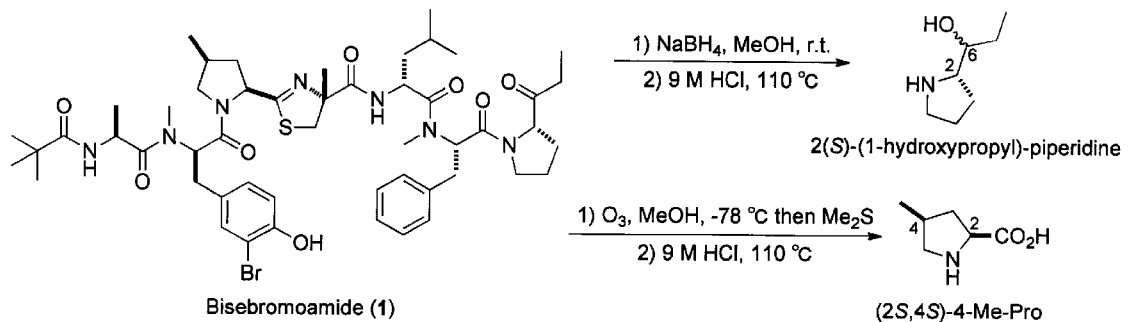
HRMS (ESI) m/z 1044.4212, calcd for C<sub>51</sub>H<sub>72</sub><sup>79</sup>BrN<sub>7</sub>O<sub>8</sub>SNa (M + Na)<sup>+</sup> 1044.4244

以上の結果から、Bisebromoamide (1) の絶対立体構造を決定した(スキーム 2 参照)。

スキーム 2

### [0071]

[化6]



[0072] Bisebromoamide (1)は、多くのD-アミノ酸及び異常アミノ酸を含む、強力な細胞毒性物質である。特に、4-メチルチアゾリンに結合した4-Me-ProやN-Me-3-bromo-Tyr、N-ピバルアミド部位などを含む化合物は稀であり、さらに2-0pp部位は天然物に前例のないユニットである。Bisebromoamide (1)を39種類のヒト癌細胞に対してスクリーニングした結果、各種癌細胞に対して強い増殖阻害活性を示し、そのGI<sub>50</sub>の平均値は40 nMであった。

[0073] Bisebromoamide (1)の各種癌細胞に対する増殖阻害活性は、以下のようにして試験した。

<各種癌細胞に対する増殖阻害活性の測定方法>

がん細胞を96ウェルプレートにまき込み、翌日サンプル溶液を添加、2日間培養後、細胞増殖をスルホローダミンBによる比色定量で測定した。がん細胞は、肺癌7系(Lu)、胃癌6系(St)、大腸癌5系(Go)、脳腫瘍6系(CNS)、乳癌5系(Br)、腎癌2系(Re)、前立腺癌2系(xPg)、メラノーマ1系(Me)の合計39種で試験した。測定したがん細胞株39系の平均薬剤有効濃度に対する個々のがん細胞株の有効濃度偏差を計算し、フィンガープリントとして表示した。結果を図4に示す。

また、Bisebromoamide (1)は非常に強いプロテインキナーゼ阻害活性を示した。特にERKのリン酸化を10、1、0.1 μMにおいて選択的に阻害し、AKT、PKD/PKC、PLCγ1 やS6リボソームタンパク質(S6R)などのリン酸化には全く影響しないことがわかった(図2)。プロテインキナーゼ阻害活性の測定方法を、

以下に記載する。

[0074] <プロテインキナーゼ阻害活性の測定方法>

方法

NRK細胞を96ウェルプレートにまき込み、3日間培養後、サンプル溶液を添加、3時間処理した後にPDGFで刺激した。電気泳動用サンプルを調製し、リン酸化されたシグナル伝達分子 (AKT, ERK, PKD, PLC $\gamma$ 1, S6 ribosomal protein) 及びphosphotyrosineに対する抗体によるウェスタンブロットを行い、PDGFレセプターからの細胞内シグナル伝達に対する影響を評価した。PDGFRの阻害剤 (PDGFR IV) とwortmannin (WTM)についても実験を行った (PDGFR IVはPDGF receptorの自己リン酸化を阻害するため、すべてのリン酸化が低下する。)。このとき泳動にかけた蛋白量が一定であることを、eIF4E、4E-BP-1およびヒストンH3のバンドで確認した。結果を図2に示す。

[0075] 活性の評価

Bisebromoamide (1)は最終濃度0.01、0.1、1、10 $\mu$ Mになるように加え、阻害の有無と阻害パターンを判定した。各シグナル伝達分子活性化に対する有効阻害濃度を求めた。

[0076] 実施例2 : Bisebromoamide(1)の0ppのヒドラゾン、Bisebromoamide(1)の0ppのケトン還元したヒドロキシ体の製造例

Bisebromoamideの還元 (ヒドロキシ体)

Bisebromoamide (2.5 mg, 2.44  $\mu$ mol)の0.5 mLメタノール溶液に水素化ホウ素ナトリウム(30 mg, 0.79 mmol)を加えた。反応系を室温にて2時間攪拌し、水5 mL、酢酸エチル5 mLにて希釈後、酢酸エチル10 mLにて3回抽出を行った。有機層を飽和食塩水 15 mLにて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g, ヘキサン:酢酸エチル1:15)で精製後、アルコール体が無色油状物として得られた(2.1 mg, 84%)。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.8, 7.3 Hz, 2H),

7.09 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 11.2, 5.9$  Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J = 9.3, 7.8$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J = 10.7, 7.3$  Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.03 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.54 (m, 1H).

[0077] Bisebromoamideのヒドラゾン体

2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(125 mg, 0.63 mmol)の5 mLメタノール溶液に濃硫酸を0.3 mL加えた。この溶液3 mLを、bisebromoamide (3.3 mg, 3.22 mmol)の2 mLメタノール溶液に滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応系を水5 mL、酢酸エチル5 mLにて希釈後、酢酸エチル15 mLにて3回抽出を行った。有機層を飽和食塩水 15 mLにて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をPLC (ヘキサン:酢酸エチル1:15)で精製後、ヒドラゾン体が黄色油状物として得られた(3.6 mg, 92%)。TLC,  $R_f$ 0.58 (ヘキサン:酢酸エチル 1:15)。

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 7.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J = 7.8, 7.3$  Hz, 2H), 7.09 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 11.2, 5.9$  Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J = 9.3, 7.8$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J = 10.7, 7.3$  Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.35

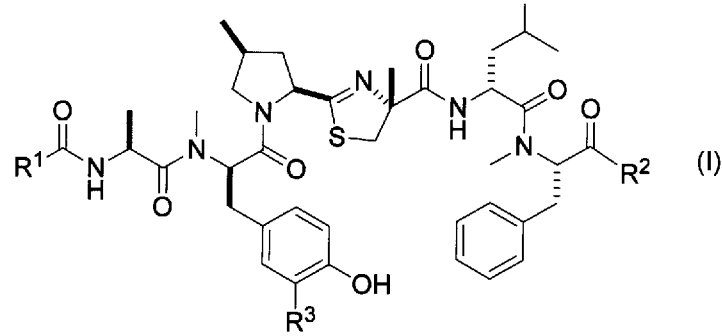
(m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.03 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.54 (m, 1H).

上記で得られたヒドロキシ体、ヒドラゾン体について、癌細胞の増殖阻害作用／ERKリン酸化阻害作用を試験したところ、Bisebromoamide (1) と同様な結果が得られた。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I)

[化1]



(式中、 $R^1$ はアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはアルコキシ基を示す。

$R^2$ は、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素複素環基を示す。

$R^3$ は水素、ハロゲン、アルキル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、アセチルアミノまたはアミノを示す。

但し、式 (I) のAlaは、N-Me-Gly、N-Me-Ser、N-Me-Thr、N-Me-Ala、Gly、SerもしくはThrで置換されていてもよい。

N-Me-Pheは、Phe、Tyr、N-Me-Tyrで置換されていてもよい。

D-LeuはL-Leuで置換されていてもよい。) )

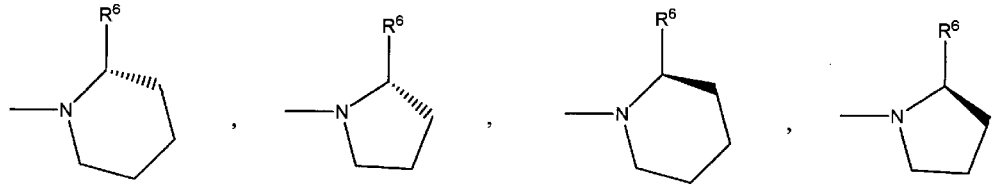
で表される化合物又はその誘導体もしくはその塩。

[請求項2]

$R^2$ は、 $NR^4R^5$  ( $R^4$ 、 $R^5$ は、同一又は異なって水素原子、アルキル基またはシクロアルキル基を示す。)、



[化2]



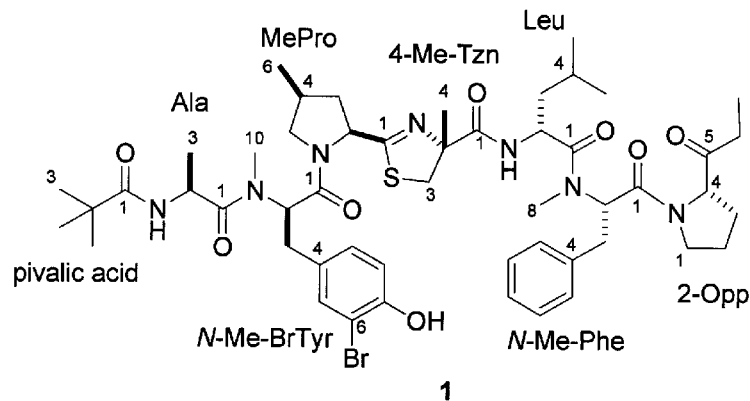
(式中、 $R^6$ は、 $R^7-CO-$ もしくはそのヒドラジド、 $R^7-CH(O R^8)-$  ( $R^7$ はアルキル、アリアルもしくはアラルキル基を示す。 $R^8$ は水素、アルキル基、アリアル基、アラルキル基またはアシル基を示す。)を示す。)

で表される、請求項1に記載の化合物又はその誘導体もしくはその塩。

[請求項3]

下記式1

[化3]



で表される請求項1に記載の化合物又はその誘導体もしくはその塩。

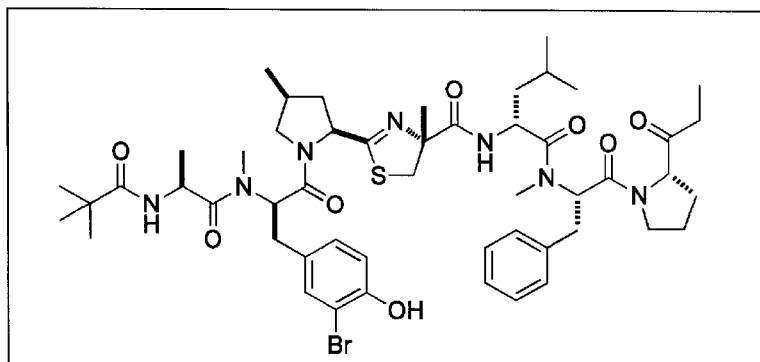
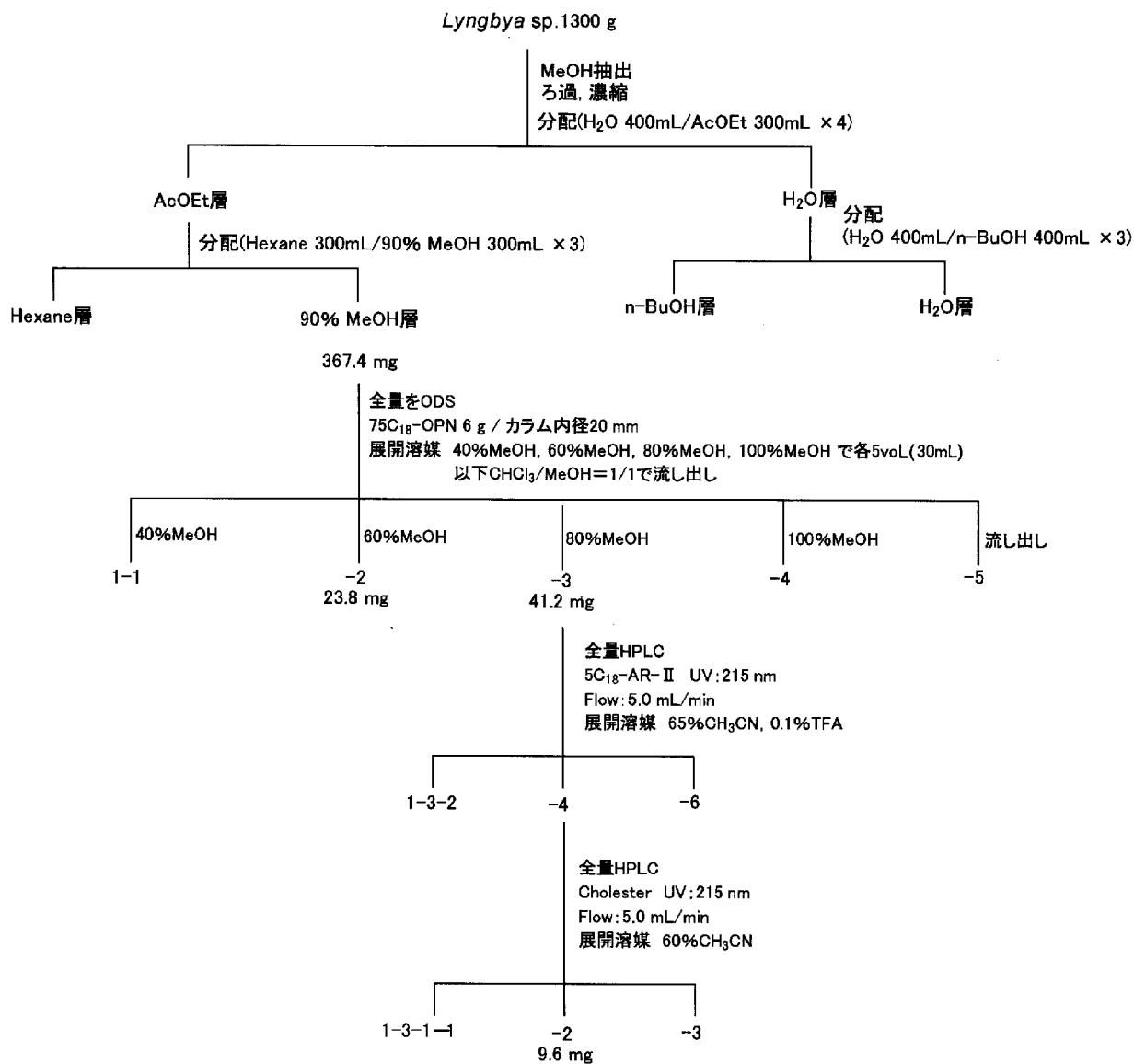
[請求項4]

請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその誘導体もしくはその塩を有効成分とする抗癌剤。

[請求項5]

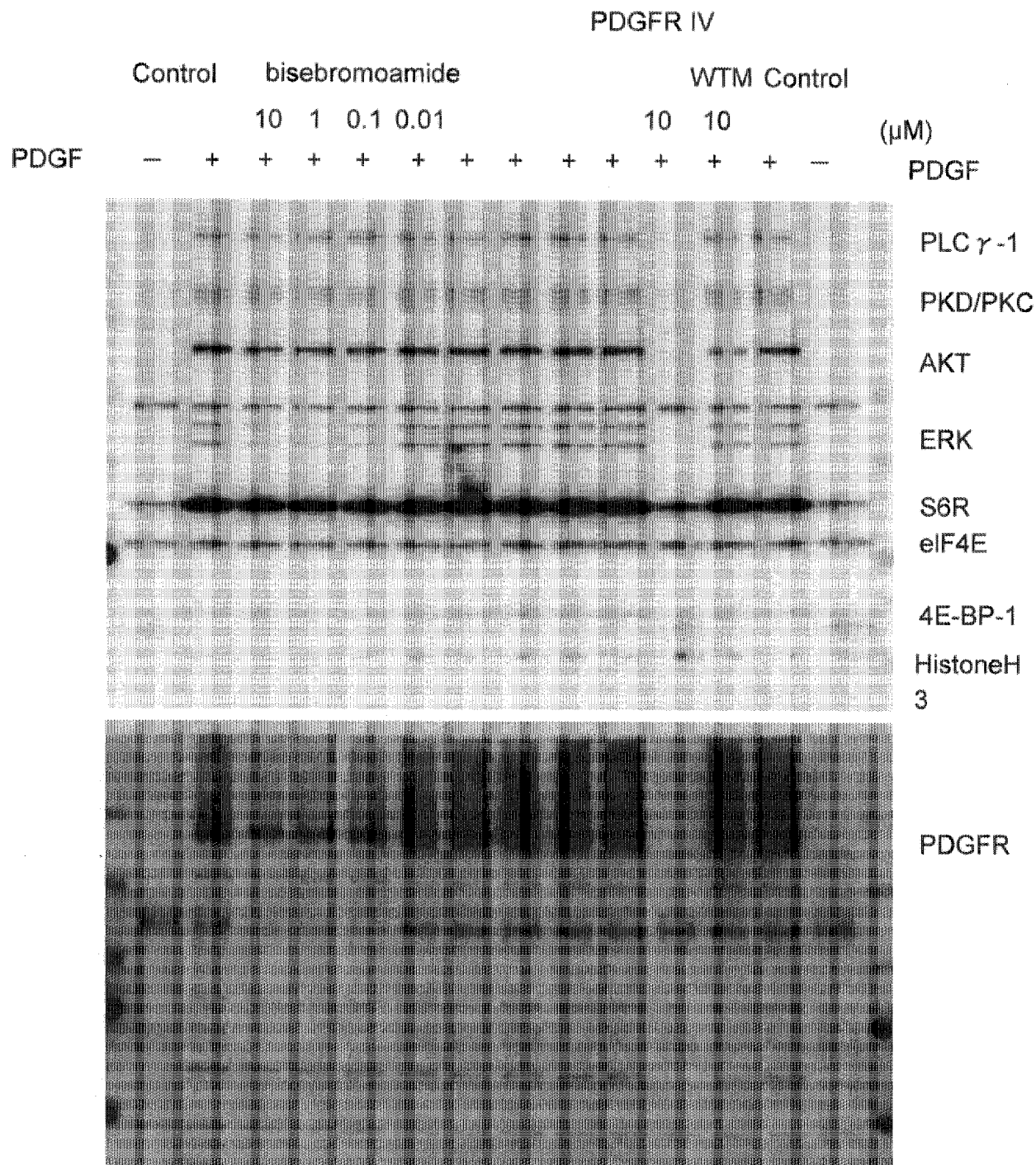
請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその誘導体を有効成分とするERK選択的なリン酸化阻害剤。

[図1]

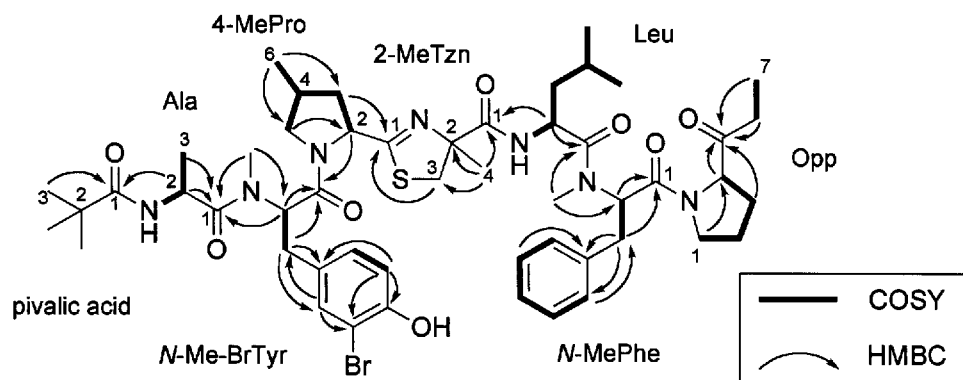


bisebromoamideの構造

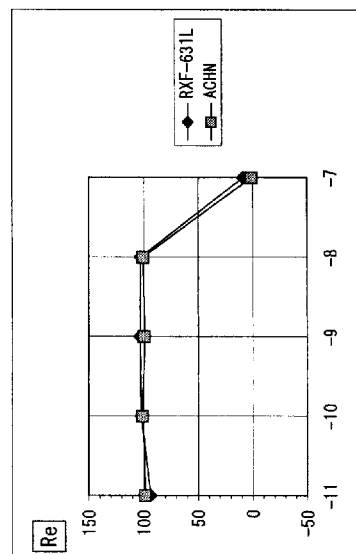
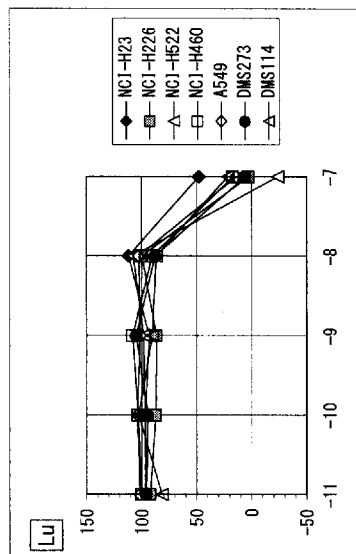
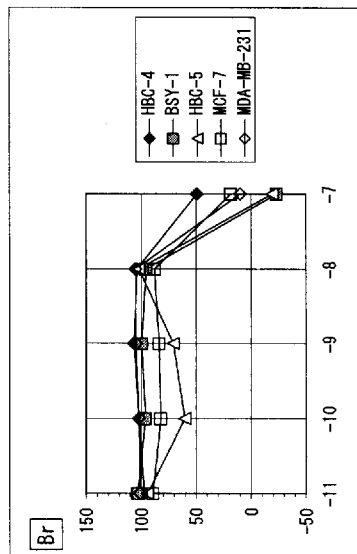
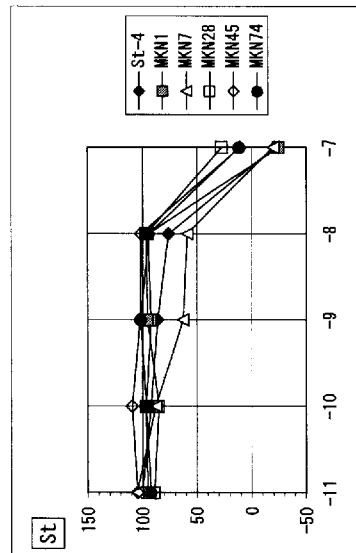
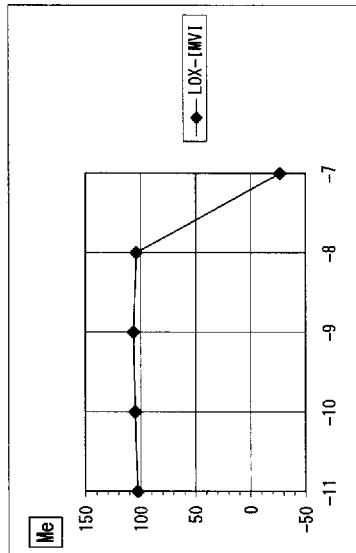
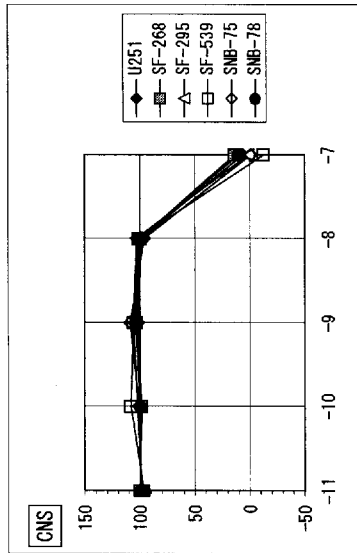
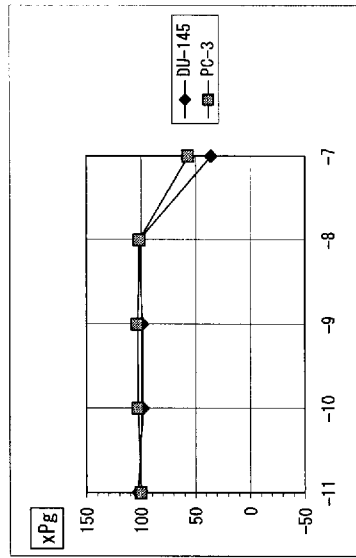
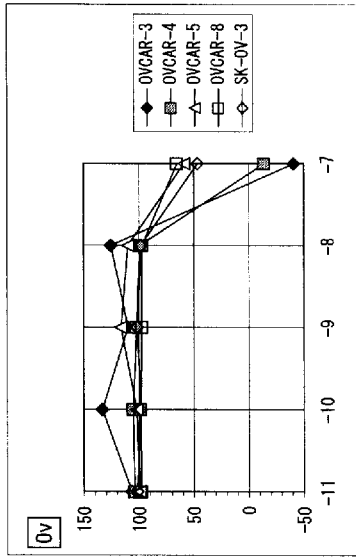
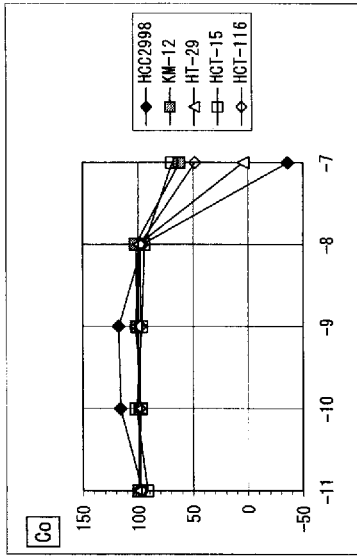
[图2]



[图3]



[図4]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/062514

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07K5/062(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61K38/55(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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) C07K5/062, A61K38/00, A61K38/55, A61P35/00, A61P43/00  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 1996-2010 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), PubMed, ACS PUBLICATIONS, WPI													
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>													
<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>P, X</td> <td>TERUYA, T. et al., "Bisebromoamide, a potent cytotoxic peptide from the marine cyanobacterium Lyngbya sp.: isolation, stereostructure, and biological activity.", ORGANIC LETTERS, 2009.11.05, Vol.11, No.21, P.5062-5065</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>GAO, X. et al., "Total synthesis and stereochemical reassignment of bisebromoamide.", ORGANIC LETTERS, 2010.07.02, Vol.12, No.13, P.3018-3021</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>SIMMONS, T.L. et al., "Desmethoxymajusculamide C, a cyanobacterial depsipeptide with potent cytotoxicity in both cyclic and ring-opened forms.", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 2009.06, Vol.72, No.6, P.1011-1016</td> <td>1-5</td> </tr> </tbody> </table>	Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X	TERUYA, T. et al., "Bisebromoamide, a potent cytotoxic peptide from the marine cyanobacterium Lyngbya sp.: isolation, stereostructure, and biological activity.", ORGANIC LETTERS, 2009.11.05, Vol.11, No.21, P.5062-5065	1-5	P, X	GAO, X. et al., "Total synthesis and stereochemical reassignment of bisebromoamide.", ORGANIC LETTERS, 2010.07.02, Vol.12, No.13, P.3018-3021	1-5	A	SIMMONS, T.L. et al., "Desmethoxymajusculamide C, a cyanobacterial depsipeptide with potent cytotoxicity in both cyclic and ring-opened forms.", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 2009.06, Vol.72, No.6, P.1011-1016	1-5	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.											
P, X	TERUYA, T. et al., "Bisebromoamide, a potent cytotoxic peptide from the marine cyanobacterium Lyngbya sp.: isolation, stereostructure, and biological activity.", ORGANIC LETTERS, 2009.11.05, Vol.11, No.21, P.5062-5065	1-5											
P, X	GAO, X. et al., "Total synthesis and stereochemical reassignment of bisebromoamide.", ORGANIC LETTERS, 2010.07.02, Vol.12, No.13, P.3018-3021	1-5											
A	SIMMONS, T.L. et al., "Desmethoxymajusculamide C, a cyanobacterial depsipeptide with potent cytotoxicity in both cyclic and ring-opened forms.", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 2009.06, Vol.72, No.6, P.1011-1016	1-5											
<input 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 29 September, 2010 (29.09.10)	Date of mailing of the international search report 12 October, 2010 (12.10.10)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.												

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07K5/062(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61K38/55(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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. C07K5/062, A61K38/00, A61K38/55, A61P35/00, A61P43/00</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 1971-2010年                  日本国実用新案登録公報 1996-2010年                  日本国登録実用新案公報 1994-2010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/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), PubMed, ACS PUBLICATIONS, WPI</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 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X</td> <td>TERUYA, T. et al., "Bisebromoamide, a potent cytotoxic peptide from the marine cyanobacterium Lyngbya sp.: isolation, stereostructure, and biological activity.", ORGANIC LETTERS, 2009.11.05, Vol.11, No.21, P.5062-5065</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>GAO, X. et al., "Total synthesis and stereochemical reassignment of bisebromoamide.", ORGANIC LETTERS, 2010.07.02, Vol.12, No.13, P.3018-3021</td> <td>1-5</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 請求項の番号	P, X	TERUYA, T. et al., "Bisebromoamide, a potent cytotoxic peptide from the marine cyanobacterium Lyngbya sp.: isolation, stereostructure, and biological activity.", ORGANIC LETTERS, 2009.11.05, Vol.11, No.21, P.5062-5065	1-5	P, X	GAO, X. et al., "Total synthesis and stereochemical reassignment of bisebromoamide.", ORGANIC LETTERS, 2010.07.02, Vol.12, No.13, P.3018-3021	1-5
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									
P, X	TERUYA, T. et al., "Bisebromoamide, a potent cytotoxic peptide from the marine cyanobacterium Lyngbya sp.: isolation, stereostructure, and biological activity.", ORGANIC LETTERS, 2009.11.05, Vol.11, No.21, P.5062-5065	1-5									
P, X	GAO, X. et al., "Total synthesis and stereochemical reassignment of bisebromoamide.", ORGANIC LETTERS, 2010.07.02, Vol.12, No.13, P.3018-3021	1-5									
<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                  「&amp;」 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>29.09.2010</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>12.10.2010</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>野村 英雄</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3448</p>	<p>4B 4155</p>									

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	SIMMONS, T.L. et al., "Desmethoxymajusculamide C, a cyanobacterial depsipeptide with potent cytotoxicity in both cyclic and ring-opened forms.", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 2009.06, Vol.72, No.6, P.1011-1016	1-5