

(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
2010年3月25日(25.03.2010)

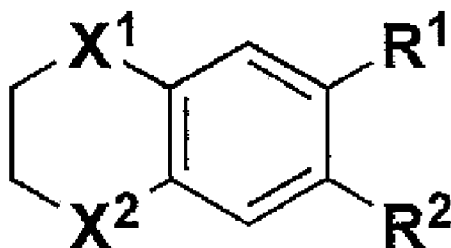
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/032582 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/12 (2006.01) *A61K 31/695* (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/11 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01) *C07C 49/83* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/064557
- (22) 国際出願日: 2009年8月20日(20.08.2009)
- (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 2008-242867 2008年9月22日(22.09.2008) JP
 特願 2008-256620 2008年10月1日(01.10.2008) JP
 特願 2009-068750 2009年3月19日(19.03.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人鹿児島大学(KAGOSHIMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 Kagoshima (JP).
- (72) 発明者; および
 (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 馬場昌範 (BABA Masanori) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 橋本祐一 (HASHIMOTO Yuichi) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 平木祐輔, 外(HIRAKI Yusuke et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門4丁目3番20号 神谷町MTビル19階 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, 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, 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, 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).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR ADULT T-CELL LEUKEMIA

(54) 発明の名称: 成人T細胞白血病治療薬



(57) Abstract: Disclosed is a novel therapeutic agent for adult T-cell leukemia, which has an anti-tumor effect specific to ATL cells. The therapeutic agent for adult T-cell leukemia is characterized by comprising a compound represented by formula (I) [wherein R¹ represents H, OH, an alkoxy group, an acyl group, or a thioacyl group, and R² represents an acyl group, a thioacyl group, CONR⁷R⁸, or CSNR⁷R⁸ (wherein R⁷ and R⁸ independently represent H, an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, or a phenyl group), or R¹ and R² may together form a ring; X¹ and X² independently represent -CR³R⁴-, -SiR³R⁴-, or an oxygen; and R³ and R⁴ independently represent an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms] or a prodrug thereof.

(57) 要約: ATL細胞特異的な抗腫瘍効果を有する、新規な成人T細胞白血病治療薬を提供することを目的とする。本発明の成人T細胞白血病治療薬は、式I [式中、R¹はH、OH、アルコキシ基、アシル基又はチオアシル基であり、R²はアシル基、チオアシル基、CONR⁷R⁸又はCSNR⁷R⁸ (R⁷及びR⁸は、それぞれ独立してH、炭素原子数1~3個のアルキル基又はフェニル基である)であり、あるいはR¹及びR²は一緒になって環を形成していても良く、X¹及びX²は同一又は異なって-CR³R⁴-、-SiR³R⁴-又は酸素であり、R³及びR⁴は同一又は異なって炭素原子数1~6個のアルキル基である。]で表される化合物又はそのプロドラッグを含有することを特徴とする。

WO 2010/032582 A1

明 細 書

発明の名称：成人T細胞白血病治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、成人T細胞白血病（ATL）を治療するために用いられる薬剤に関する。

背景技術

[0002] 成人T細胞白血病（ATL）は、HTLV-1感染により引き起こされる悪性腫瘍である。HTLV-1の感染者（キャリア）は日本では約120万人、世界では1,000万人～2,000万人いると推定されており、その中の2～5%がATLを生涯に発症するとされている。ATL発症後の生存率は極めて低く、治療として、各種抗癌剤を用いた多剤併用療法が行われているが、すみやかな薬剤耐性の獲得により、その治療成績は良くない。

[0003] 従来の成人T細胞白血病の治療薬として、例えば（特許文献1）には、フコキサンチンまたはフコキサンチノールを有効成分とする治療剤が開示されている。また、（特許文献2）には、ジギトキシンを有効成分として含有する成人T細胞白血病治療剤が開示されている。

[0004] このような状況の中、ATL細胞に特異性を持つ、新たな薬剤の開発が必要とされている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2008-19174号公報

特許文献2：特開平4-36240号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

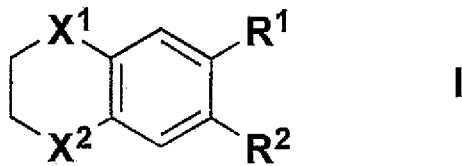
[0006] そこで本発明は、ATL細胞特異的な抗腫瘍効果を有する、新規な成人T細胞白血病治療薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 上記課題を解決するため、本発明者らは、A T L患者から樹立された細胞株S 1 Tを用いて、薬剤ライブラリのスクリーニングを行い、A T L細胞特異的な抗腫瘍効果を有する薬剤の同定を試みたところ、特定構造の薬剤に選択的なA T L細胞増殖抑制効果を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の要旨は次の通りである。

[0008] (1) 式 I

[化1]

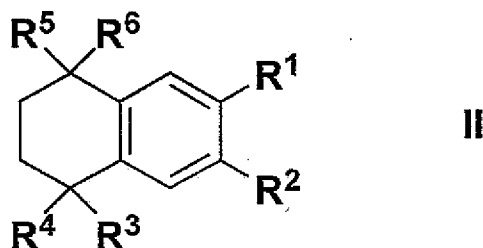


[0009] [式中、R¹はH、OH、アルコキシ基、アシル基又はチオアシル基であり、R²はアシル基、チオアシル基、CONR⁷R⁸又はCSNR⁷R⁸（R⁷及びR⁸は、それぞれ独立してH、炭素原子数1～3個のアルキル基又はフェニル基である）であり、あるいはR¹及びR²は一緒になって環を形成していても良く、X¹及びX²は同一又は異なって—CR³R⁴—、—SiR³R⁴—又は酸素であり、R³及びR⁴は同一又は異なって炭素原子数1～6個のアルキル基である。]

で表される化合物又はそのプロドラッグを含有する成人T細胞白血病治療薬。

[0010] (2) 式 I で表される化合物が、式 I I

[化2]

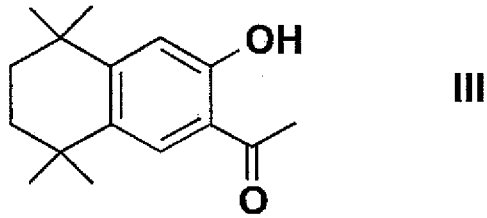


[0011] [式中、R¹はH又はOHであり、R²はアシル基であり、R³～R⁶は同一又は異なって炭素原子数1～6個のアルキル基である。]

で表される化合物である上記(1)に記載の成人T細胞白血病治療薬。

[0012] (3) 式 I I で表される化合物が、式 I I I

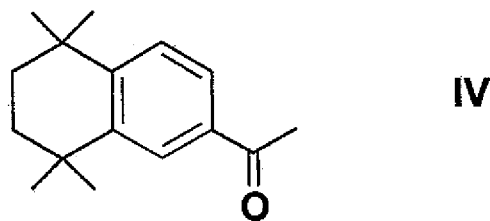
[化3]



[0013] で表される化合物である上記 (2) に記載の成人 T 細胞白血病治療薬。

[0014] (4) 式 I I で表される化合物が、式 I V

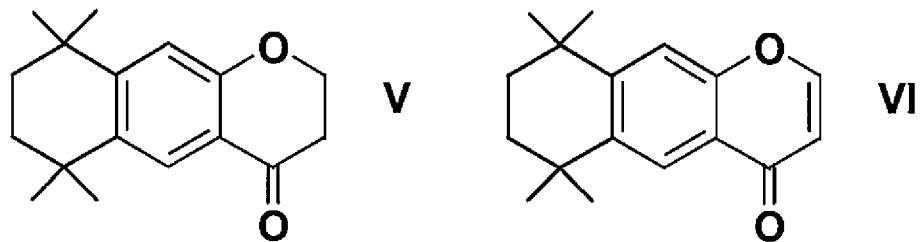
[化4]



[0015] で表される化合物である上記 (2) に記載の成人 T 細胞白血病治療薬。

[0016] (5) 式 I で表される化合物が、式 V 又は式 V I

[化5]



[0017] で表される化合物である上記 (1) に記載の成人 T 細胞白血病治療薬。

[0018] 本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2008-242867号、2008-256620号、2009-068750号の明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

発明の効果

[0019] 本発明の化合物は、A T L 細胞株の増殖を選択的に抑制することができ、したがって成人 T 細胞白血病治療薬として有効である。

図面の簡単な説明

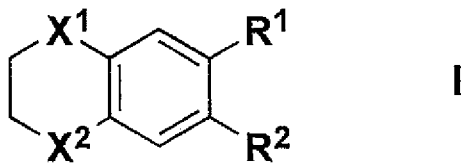
[0020] [図1]式 I の化合物 (TMNA A) の選択的な A T L 細胞増殖抑制効果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0021] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0022] 本発明の成人 T 細胞白血病治療薬は、式 I

[化6]



[0023] で表される化合物を有効成分として含有することを特徴とする。式 I において、 R^1 は H、OH、アルコキシ基、アシル基又はチオアシル基であり、 R^2 はアシル基、チオアシル基、 $CONR^7R^8$ 又は $CSNR^7R^8$ (R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して H、炭素原子数 1~3 個のアルキル基又はフェニル基である) であり、あるいは R^1 及び R^2 は一緒になって環を形成しても良く、 X^1 及び X^2 は同一又は異なって $-CR^3R^4-$ 、 $-SiR^3R^4-$ 又は酸素であり、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって炭素原子数 1~6 個のアルキル基である。 X^1 及び X^2 が酸素 (O) である化合物は、アルドリッチ社から販売されており、市販品を入手することが可能である。

[0024] アルコキシ基は、直鎖状又は分岐状のいずれであってもよく、炭素原子数が 1~5 個程度であることが好ましい。このようなアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等を挙げることができる。

[0025] アシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、デカノイル基、プロペオニル基 (アクリロイル基)、ブテノイル基、イソブテノイル基、ペンテオニル基、ヘキセノイル基、4-メチル-2-ペンテオニル基等の直鎖状又は分岐状の C 1~

10-飽和又は不飽和脂肪族アシル基、好ましくはC2~10-飽和又は不飽和脂肪族アシル基（炭素数はカルボニル基の炭素を含む値である）、ベンゾイル基、ナフトイル基等の芳香族アシル基（アロイル基）が挙げられる。

[0026] チオアシル基としては、前記アシル基におけるカルボニル基がチオカルボニル基であるものが適用でき、具体的には、チオホルミル基、チオアセチル基、チオプロピオニル基、チオブチリル基、チオベンゾイル基等が挙げられる。

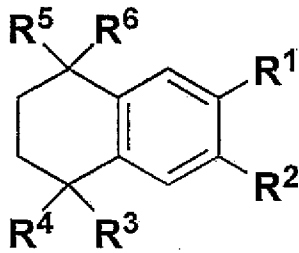
[0027] また、上記アシル基又はチオアシル基において、カルボニル基又はチオカルボニル基に隣接しない炭素原子は、窒素、硫黄、酸素等のヘテロ原子によって置換されていても良い。このような、ヘテロ原子によって置換されたアシル基又はチオアシル基の例として、 $-COCH=CHN(CH_3)_2$ 、 $-CSCH=CHN(CH_3)_2$ 等を挙げることができる。

[0028] $CONR^7R^8$ 基及び $CSNR^7R^8$ としては、 $CONH_2$ 、 $CONH(CH_3)$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $CONH(CH_2CH_3)$ 、 $CONH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $CONHC(CH_3)_3$ 、 $CONHC_6H_5$ 、 $CSNH_2$ 、 $CSNH(CH_3)$ 、 $CSN(CH_3)_2$ 、 $CSNH(CH_2CH_3)$ 、 $CSNH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $CSNHC(CH_3)_3$ 、 $CSNHC_6H_5$ 等が挙げられる。その中でも、 $CONH_2$ が特に好ましい。

[0029] 炭素原子数1~6個のアルキル基としては、直鎖又は分枝鎖のいずれのものであってもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基等を例示することができる。

[0030] また、好ましい実施形態として、本発明の成人T細胞白血病治療薬は、式
I I

[化7]



II

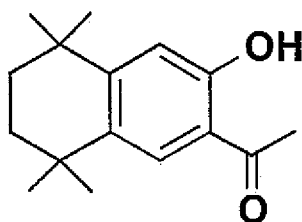
[0031] で表される化合物を有効成分として含有することを特徴とする。式 I I において、 R^1 はH又はOHであり、 R^2 はアシル基であり、 $R^3 \sim R^6$ は同一又は異なって炭素原子数1～6個のアルキル基である。

[0032] アシル基としては、上記で定義した通りであり、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、デカノイル基、プロペオニル基、ブテノイル基、イソブテノイル基、ペンテオニル基、ヘキセノイル基、4-メチルー2-ペンテオニル基等の直鎖状又は分岐状のC1～10-飽和又は不飽和脂肪族アシル基、好ましくはC2～10-飽和又は不飽和脂肪族アシル基（炭素数はカルボニル基の炭素を含む値である）、ベンゾイル基、ナフトイル基等の芳香族アシル基（アロイル基）が挙げられる。

[0033] 炭素原子数1～6個のアルキル基としては、上述の通り、直鎖又は分枝鎖のいずれのものであってもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基等を例示することができる。

[0034] 特に、本発明の成人T細胞白血病治療薬は、上記式 I I の化合物の中でも、式 I I I

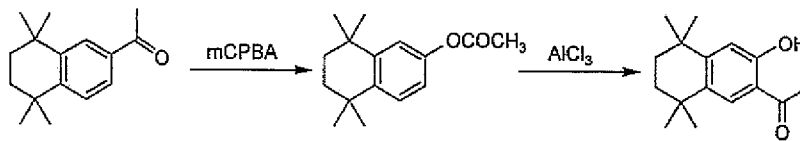
[化8]



III

[0035] で表される化合物を有効成分とすることが好ましい。この化合物は、慣用の有機合成により、例えばKagechika H, Hashimoto Y, Kawachi E, Shudo K. Affinity gels for purification of retinoid-specific binding protein (RBP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 155: 503-508 (1988). の記載に従って合成することができる。具体的には、下記の反応式に示すように、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトンをクロロホルム中でm-クロロ過安息香酸 (mCPBA) とともに数時間加熱し、さらに得られた中間体を塩化アルミニウムとともに130~140°Cで加熱することによって目的の式 I I I の化合物 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトン) を得ることができる。

[化9]



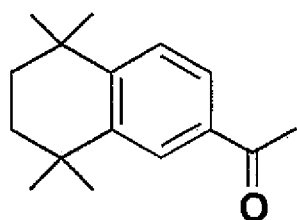
[0036] なお、上記式 I I I の化合物におけるアセチル基は、Hupp CD, Tepe JJ. Total Synthesis of a Marine Alkaloid from the Tunicate *Dendrodoa grossularia*. *Org. Lett.* 10: 3737-3739 (2008). の記載の方法に従ってチオアセチル基に変換することができる。具体的には下記の反応式に示すように、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトンをトルエン中でローソン試薬とともに加熱還流することで5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルエタンチオンを得ることができる。

[化10]



[0037] また、別の態様において、本発明の成人T細胞白血病治療薬は、式 I V

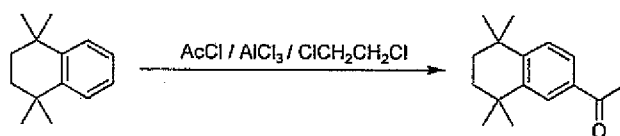
[化11]



IV

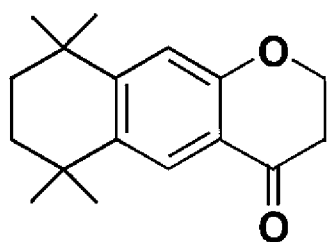
[0038] で表される化合物を有効成分とすることが好ましい。この化合物は、慣用の有機合成により、例えばKagechika H, Kawachi E, Hashimoto Y, Himi T, Shudo K. Retinobenzoic acids. 1. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. J. Med. Chem. 31: 2182-2192 (1988). またはButtner MW, Penka M, Doszczak L, Kraft P, Tacke R. Silicon analogues of the musk odorant veralide. Organometallics, 26: 1295-1298 (2007). の記載に従って合成することができる。具体的には、下記の反応式に示すように、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタレンをジクロロエタン中で塩化アルミニウム存在下、アセチルクロライドと反応させることにより目的の式IVの化合物(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトン)を約80%の収率で得ることができる。

[化12]

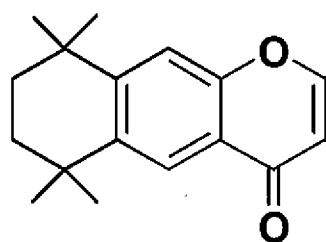


[0039] さらに、別の態様において、本発明の成人T細胞白血病治療薬は、式V又は式VI

[化13]



V

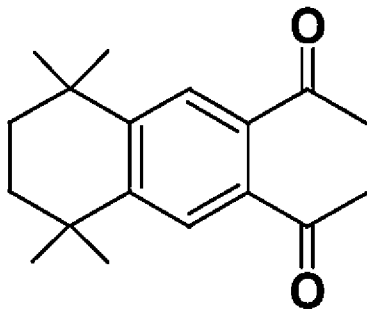


VI

[0040] で表される化合物を有効成分とすることが好ましい。式Vの化合物は、 R^1 としてOH基と、 R^2 としてプロピオニル基とが環を形成したものに相当し、式VIの化合物は、 R^1 としてOH基と、 R^2 としてプロペオニル基とが環を形成したものに相当する。

[0041] その他、本発明の成人T細胞白血病治療薬の例として、式VII

[化14]



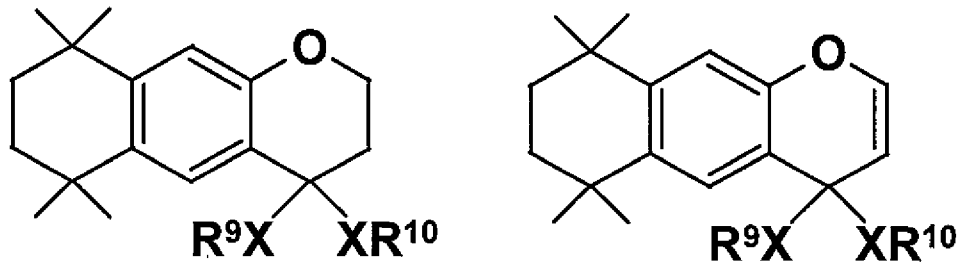
VII

[0042] で表される化合物を挙げることができる。

[0043] 式I～式VIIで示される化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式I～式VIIの化合物に変換される化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式I～式VIIの化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして式I～式VIIの化合物に変化する化合物をいう。例えば、式IIIの化合物のプロドラッグとしては、式IIIの化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、式IIIの化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって式VIIの化合物から製造することができる。

[0044] また、例えば、式V及び式VIの化合物のプロドラッグとしては、下記

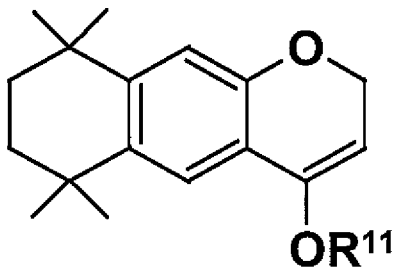
[化15]



[0045] で表される化合物が挙げられる。ここで、XはO又はSであり、 R^9 及び R^{10} はH、 CH_3 等であり、もしくは R^9 及び R^{10} が一緒になって環を形成していても良い。

[0046] あるいは、式Vの化合物のプロドラッグとして、下記

[化16]



[0047] で表される化合物を用いることもできる。ここで、 R^{11} は CH_3 等のアルキル基、もしくは $COCH_3$ 等のアシル基等である。

[0048] さらに、式I～式VIIの化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計第163～198頁に記載されているような生理的条件下で式I～式VIIの化合物に変化するものであっても良い。

[0049] 上記の化合物又はそのプロドラッグは、成人T細胞白血病治療薬として、慣用の製剤担体と組み合わせて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定はなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

[0050] 経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される

- 。
- [0051] また、上記の各種賦形剤に加えて、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を適宜添加することができる。
- [0052] 結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられる。
- [0053] 崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。
- [0054] 界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80が挙げられる。
- [0055] 滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコールが挙げられる。
- [0056] 流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。
- [0057] 注射剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えても良い。また、注射剤は、安定性の観点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。式I～式VIIの化合物又はそのプロドラッグの注射剤中における割合は、5～50重量%の間で変動させ得るが、これに限定されるものではない。
- [0058] その他の非経口剤としては、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法

に従って製造される。

[0059] 製剤化した治療薬は、剤形、投与経路等により異なるが、例えば、1日1～4回を1週間から3ヶ月の期間、投与することが可能である。

[0060] 経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、式I～式VIIの化合物又はそのプロドラッグの重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、1日数回に分けて服用することが適当である。

[0061] 非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、式I～式VIIの化合物又はそのプロドラッグの重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射により投与することが適当である。

実施例

[0062] 以下、実施例及び比較例に基づき本発明をさらに詳細に説明するが、これに限定されるものではない。

[0063] (実施例及び比較例)

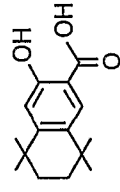
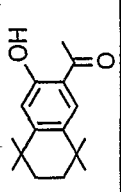
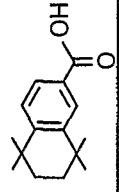
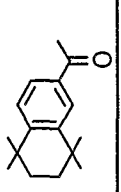
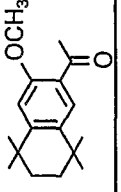
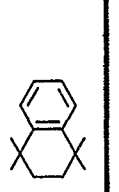
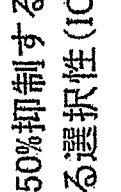
種々の薬剤存在下で、S1T (ATL患者由来細胞株)、MT-2 (HTLV-1感染細胞株)、その対照としてMOLT-4 (急性リンパ芽球性白血病細胞株)、CEM (急性リンパ芽球性白血病細胞株)、HL-60 (急性前骨髄球性白血病細胞株)、そしてJurkat (急性T細胞白血病細胞株)を4日間培養後、MTT法により化合物の各細胞に対する増殖阻害効果を評価した。

[0064] S1TとMOLT-4を用いて、138個の薬剤をスクリーニングしたところ、S1Tに対する50%抑制濃度 (IC₅₀) が、0～1μMのものが7個、1～10μMのものが26個、10～100μMのものが67個あった。一方、MOLT-4に対しては、0～1μMのものが8個、1～10μMのものが32個、10～100μMのものが67個あった。その中で、ATL細胞株の増殖を特異的に抑制する薬剤として、S1T細胞に対する選択係

数 (S I = M O L T - 4 に対する I C₅₀ / S 1 T に対する I C₅₀) が 2 以上の薬剤が 6 個、10 以上のものが 1 個同定された。S I が 10 以上を示した式 I I I の化合物 (T M N A A) の結果を図 1 に示す。なお、T M N A A は、Kagechika H, Hashimoto Y, Kawachi E, Shudo K. Affinity gels for purification of retinoid-specific binding protein (RSBP). Biochem. Biophys. Res. Commun. 155: 503-508 (1988). の記載に基づいて合成した。図 1 に示すように、本発明の化合物である T M N A A は、4 μ M 以上の濃度において、対照と比較して A T L 細胞の増殖を選択的に抑制することが明らかとなった。

[0065] また、T M N A A と、同様に高い S I 値を示した式 I V の化合物 (T M N (C O C H₃))、及びその他の誘導体に関する結果を表 1 に示す。表 1 から、本発明の化合物である T M N A A、T M N (C O C H₃) 及び T M N (O C H₃) (C O C H₃) が、類似構造を有する他の誘導体に比べて A T L 細胞に対する選択性を有していることが分かった。その中でも、本発明の化合物である T M N A A 及び T M N (C O C H₃) が、類似構造を有する他の誘導体に比べて A T L 細胞に対する高い選択性を有していることが明らかとなった。なお、これらの化合物に関係する薬剤として、サリチル酸ナトリウムの抗 A T L 効果が報告されているが (Portis T, Harding JG, Ratner L. The contribution of NF-κB activity to spontaneous proliferation and resistance to apoptosis in human T-cell leukemia virus type 1 Tax-induced tumors. Blood 98: 1200-1208 (2001).)、表 1 に示す通り、実験では S 1 T に対する選択性は認められなかった。さらに、S I が 10 以上を示した式 I I I の化合物について、M T - 2、C E M、H L - 6 0、J u r k a t に対する増殖阻害効果を検討した結果、M T - 2 に対してのみ、特異的な抑制効果を示した。

[表1]

薬 剤		IC ₅₀ (μM)		SI
名 称	化学構造	S1T	MOLT-4	
サリチル酸 ナトリウム		1,570	1,320	0.84
TNBAA		29.7	44.4	1.49
TMNAA		5.0	53.8	10.8
TMBA		> 100	61.1	< 0.61
TMN (COCH ₃)		6.9	66.0	9.6
TMN (OCH ₃) (COCH ₃)		7.0	11.9	1.7
TMN		> 100	> 100	<> 1

IC₅₀ : 細胞の増殖を50%抑制する薬剤濃度

SI : ATL細胞に対する選択性 (IC₅₀ for MOLT-4 / IC₅₀ for S1T)

[0066] (実施例1)5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルエチルケトン(A)の合成

(1)5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン(a)の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。反応経路中、 AlCl_3 は塩化アルミニウムを表す。フェノール(1.02g、10.8mmol)に無水ジクロロメタン(5mL)と塩化アルミニウム(144mg、1.08mmol)、2,5-ジクロロ-2,5-ジメチルヘキサン(2.18g、11.9mmol)を加え、19時間室温で攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサンを溶媒として再結晶により精製した。収量1.83g(83%)。

FAB-MS m/z 204(M+H)⁺; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 5.5, 3.0 Hz), 4

. 49 (s, 1H), 1.66 (s, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).

[0067] (2) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルエチルケトン (A) の合成

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン (204 mg, 1.00 mmol) に無水ジクロロメタン (1 mL) と塩化アルミニウム (148 mg, 1.12 mmol)、塩化プロピオニル (101.7 mg, 1.10 mmol) を加え、16時間60°Cで攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン:酢酸エチル (20:1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量117 mg (45%)。

FAB-MS m/z 247 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.03 (q, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.25 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0068] (実施例2) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルイソプロピルケトン (B) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン (204 mg, 1.00 mmol) に無水ジクロロメタン (1 mL) と塩化アルミニウム (148 mg, 1.12 mmol)、塩化イソブチリル (117 mg, 1.10 mmol) を加え、2時間60°Cで攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン:酢酸エチル (20:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量128 mg (47%)。

FAB-MS m/z 261 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.60 (septet, 1H, J = 7.0 Hz), 1.68 (s, 4H

), 1.29 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.24 (d, 6H, J = 6.7 Hz).

[0069] (実施例3) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル tert-ブチルケトン (C) の合成
合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。反応経路中、TiCl₄は塩化チタンを表す。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン (409mg、2.00mmol) に塩化チタニウム (417mg、2.20mmol) と塩化ピバロイル (361mg、2.99mmol) を加え、1時間120°Cで攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (40 : 3) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量53.6mg (9.0%)。

FAB-MS m/z 289 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.30 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

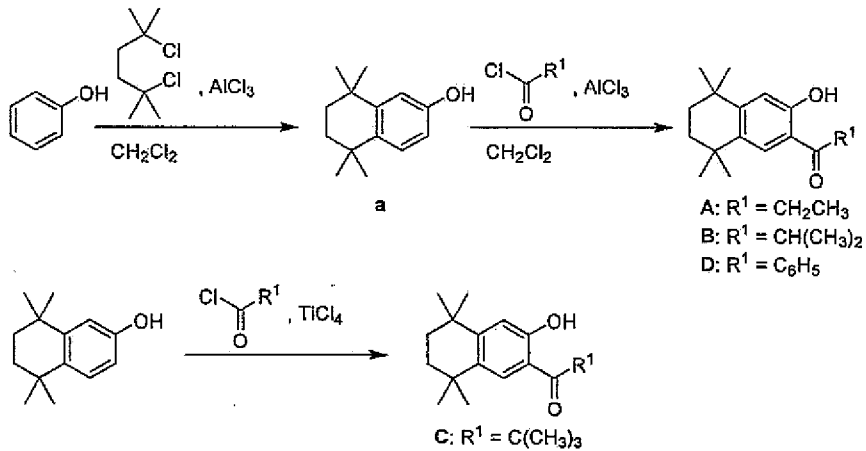
[0070] (実施例4) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルフェニルケトン (D) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン (204mg、1.00mmol) に無水ジクロロメタン (1mL) と塩化アルミニウム (148mg、1.12mmol)、塩化ベンゾイル (155mg、1.10mmol) を加え、1時間60°Cで攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (20 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量27.3mg (9%)。

FAB-MS m/z 309 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.63 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 6.99 (s, 1H),

2.05 (s, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).

[化17]



[0071] (実施例5) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルエチルケトン (E) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン (188 mg、1 mmol) に無水ジクロロメタン (1 mL) と塩化アルミニウム (148 mg、1.12 mmol)、塩化プロピオニル (101 mg、1.10 mmol) を加え、3時間60°Cで攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (30 : 1) を溶出溶媒としたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量66.4 mg (27%)。

FAB-MS m/z 245 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 6.0, 2.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.97 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.70 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

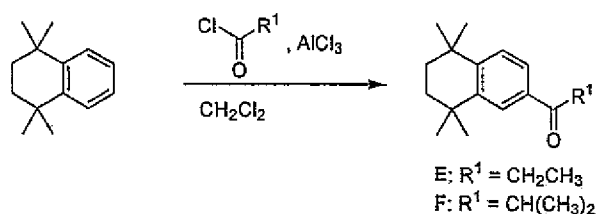
[0072] (実施例6) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルイソプロピルケトン (F) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン (188 mg、1.00

mmol) に無水ジクロロメタン (1 mL) と塩化アルミニウム (140 mg、1.05 mmol)、塩化イソブチリル (112 mg、1.05 mmol) を加え、3 時間室温で攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (20 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量 97.4 mg (38%)。

FAB-MS m/z 259 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 6.0, 1.8 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.54 (septet, 1H, J = 7.0 Hz), 1.70 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.21 (d, 6H, J = 7.0 Hz).

[化18]



[0073] (実施例 7) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルエタンチオン (G) の合成

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトン (13.3 mg、53.9 μ mol) に無水トルエン (1 mL) とローソン試薬 (32.0 mg、80.9 mmol) を加え、24 時間 120 °C で攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、集めた有機層を減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (12 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 4.2 mg (30%)。

FAB-MS m/z 263 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

[0074] (比較例1) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル-N-メトキシ-N-メチルアミド (J) の合成の合成

(1) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-メチルナフタレン (b) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。無水トルエン (10 mL) に塩化アルミニウム (200 mg, 1.5 mmol)、2, 5-ジクロロ-2, 5-ジメチルヘキサン (4.70 g, 25.7 mmol) を加え、24時間室温で攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。収量 4.90 g (94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 6.5, 1.2$ Hz), 2.29 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

[0075] (2) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレンカルボン酸 (c) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。反応経路中、 KMnO_4 は過マンガン酸カリウムを表す。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-メチルナフタレン (3.52 g, 17.4 mmol) にピリジン (12 mL) と過マンガン酸カリウム (6.70 g, 42.4 mmol)、水酸化ナトリウム (1.00 g, 25.0 mmol) を加え、5時間95°Cで攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液に塩酸を加えて液性を酸性にした。酢酸エチルで抽出した後に、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン:酢酸エチル (4:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量 141.6 mg (3%)。

FAB-MS m/z 233 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J = 6.0, 1.8$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 1.71 (s, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).

[0076] (3) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル-N-メトキシ-N-メチルアミド (J) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。反応経路中、DMFはN,N-ジメチルホルムアミド、(COCl)₂は塩化オキサリル、HN(OMe)MeはN-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩、Et₃Nはトリエチルアミンを表す。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレンカルボン酸 (c) (232 mg, 1.00 mmol) に無水ジクロロメタン (10 mL) と塩化オキサリル (294 mg, 2.40 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加え、5時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した。粗生成物に無水ジクロロメタン (10 mL) とN-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 (116 mg, 1.20 mmol)、トリエチルアミン (4.00 mL, 28.7 mmol) を加え、17時間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (10 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量 139 mg (50%)。

FAB-MS m/z 276 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 6.1, 1.8 Hz), 3.10 (br s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

[0077] (実施例 8) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルアミド (K) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレンカルボン酸 (c) (465 mg, 2.00 mmol) に、DMF (3滴)、無水ジクロロメタン (5 mL)、塩化オキサリル (0.25 mL, 2.95 mmol) を加え、1時間0℃にて攪拌した。濃アンモニア水 (30 mL) を加え、15時間室温で攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を

水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。粗生成物を酢酸エチルで再結晶することにより精製した。収量 453 mg (98%)。

FAB-MS m/z 232 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 1.70 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

[0078] (実施例 9) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルフェニルケトン (H) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。反応経路中、PhBrは臭化ベンゼンを表す。臭化ベンゼン (1.17 g、7.50 mmol) に無水テトラヒドロフラン (10 mL) とマグネシウム (911 mg、37.5 mmol)、ヨウ素を加え、80°Cで攪拌した。室温まで冷却した後、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル-N-メトキシ-N-メチルアミド (J) (55.0 mg、0.200 mmol) を無水ジエチルエーテル (2 mL) に溶解させたものに加え、22時間室温で攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン:酢酸エチル (2:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量 14.9 mg (25%)。

FAB-MS m/z 293 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 6.1, 1.8 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 1.72 (s, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

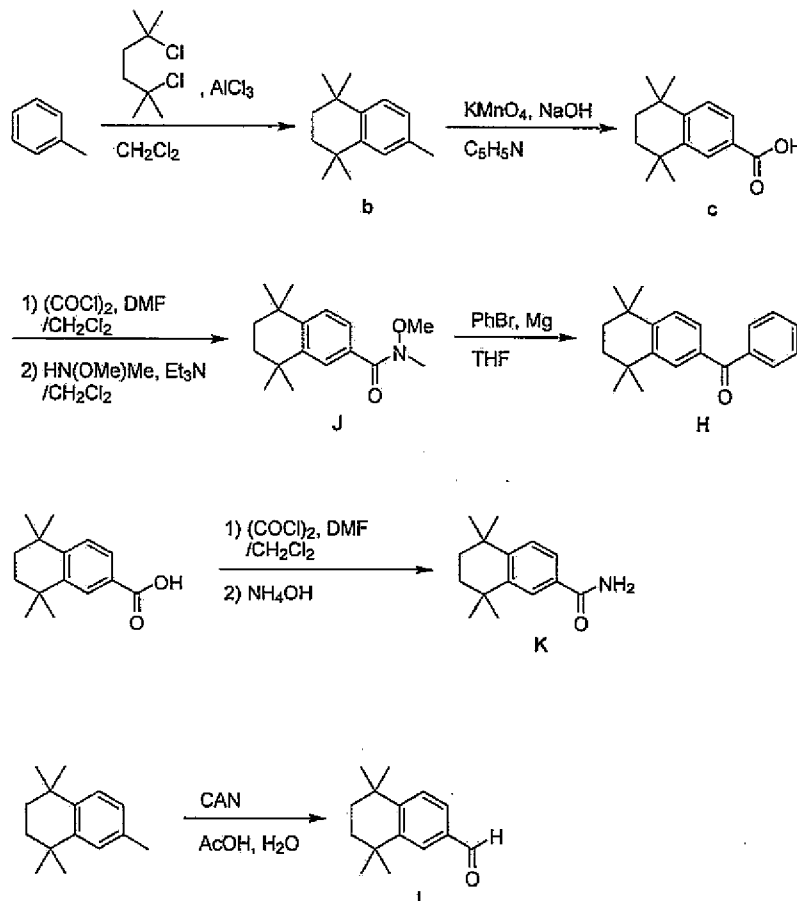
[0079] (実施例 10) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド (I) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。反応経路中、CANは硝酸アンモニウムセリウムを表す。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5,

8, 8-テトラメチル-2-メチルナフタレン (b) (202 mg, 1.00 mmol) に酢酸 (8.2 mL) と硝酸アンモニウムセリウム (2.40 g, 4.37 mmol) を加え、1時間100°Cで攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (15 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量106 mg (49%)。

FAB-MS m/z 217 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 7.0, 2.0$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 1.72 (s, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.31 (s, 6H).

[化19]



[0080] (実施例11) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-ジシラー-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトン (L) の合成

合成工程はButtner M. W, Penka M, Doszczak L, Kraft P, Tacke R. Silicon Analogues of the Musk Odorant Versalide. *Organometallics* 26: 1295-1298 (2007). の記載に従って下記に示される通りである。

[0081] (1) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-ジシラー-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルエタン-1-オール (d) の合成

1, 2-ビス (エチニルジメチルシリル) エタン (486 mg、2.50 mmol) と 3-(トリメチルシロキシ)-1-ブチン (498 mg、3.50 mmol) に無水キシレン (5 mL) とシクロペンタジエニルコバルトジカルボニル (135 mg、0.750 mmol) を加え、9時間170°Cに加熱した。反応溶液を減圧濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル (20 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより粗精製した。粗生成物にメタノール (5 mL) と酢酸 (1 mL) を加え、30時間95°Cで加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (4 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量153 mg (23%)

。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, J = 6.0, 2.0 Hz), 4.87 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.00 (s, 4H), 0.23 (d, 6H, J = 2.0 Hz), 0.22 (s, 6H).

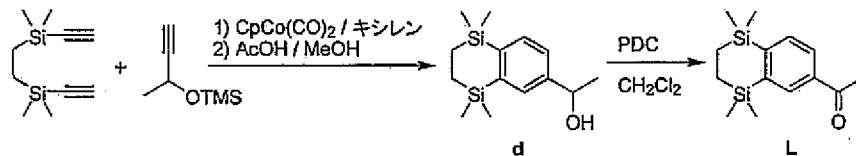
[0082] (2) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-ジシラー-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトン (L) の合成

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 8-ジシラー-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルエタン-1-オール (d) (153 mg、0.577 mmol) にジクロロメタン (2 mL) とニクロム酸ピリジニウム (376 mg、1.00 mmol) を加え、2時間室温で攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、ジクロロメタンで洗浄した後に減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチル (8 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフ

ィーにより精製した。収量 67.9 mg (45%)。

FAB-MS m/z 263 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H, J = 6.0, 2.0 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 6.0, 2.0 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 2.60 (s, 3H), 1.03 (s, 4H), 0.26 (s, 6H), 0.24 (s, 6H).

[化20]



[0083] (実施例 12) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル β -(N, N-ジメチルアミノ) ビニルケトン (M) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルメチルケトン (TMNAA) (129 mg、0.50 mmol) に N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) と N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (135 μ l、1.01 mmol) を加え、100°C で 3.5 時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。収量 151 mg (100%)。

FAB-MS m/z 302 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.42 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 7.59 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.76 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 3.18 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

[0084] (実施例 13)

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6, 6, 9, 9-テトラメチル-4-H-ナフト [2, 3-b] ピラン-4-オン (N) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ヒドロキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル

β -(N, N-ジメチルアミノ) ビニルケトン (上記化合物M、149 mg、0.50 mmol) に3規定硫酸 (0.5 ml) を加え、105°Cで3.5時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。収量125 mg (98%)。

FAB-MS m/z 257 (M+H)⁺; 1H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.36 (s, 1H), 6.26 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 1.73 (s, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

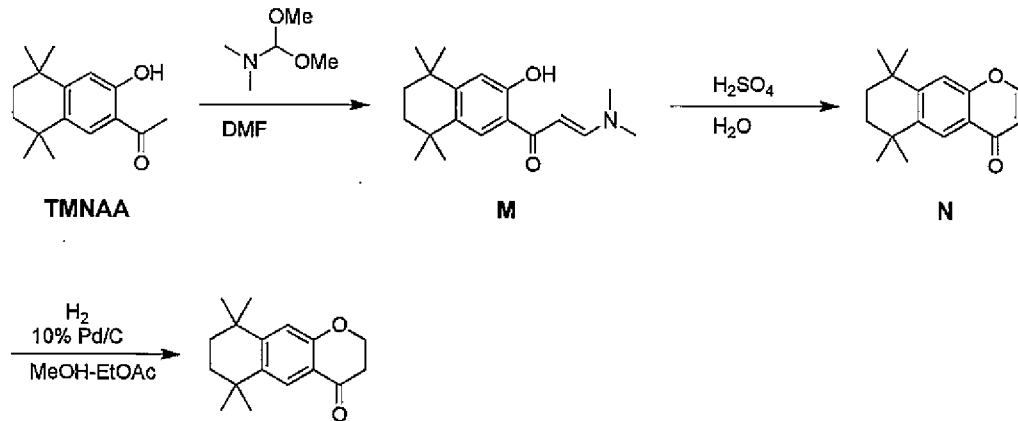
[0085] (実施例14)

2, 3, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6, 6, 9, 9-テトラメチル-4H-ナフト [2, 3-b] ピラン-4-オン (O) の合成

合成工程は下記の化学反応式に示す通りである。6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6, 6, 9, 9-テトラメチル-4H-ナフト [2, 3-b] ピラン-4-オン (上記化合物N、124 mg、0.48 mmol) にメタノール (4.0 ml) と酢酸エチル (4.0 ml) と10%パラジウム-炭素 (40 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン:酢酸エチル (4:1~2:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量80.0 mg (64%)。

FAB-MS m/z 259 (M+H)⁺; 1H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.50 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.77 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.67 (s, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

[化21]



[0086] (薬剤の抗ATL効果の証明)

種々の濃度の薬剤存在下で、S1T (ATL患者由来細胞株) と、その対照としてMOLT-4 (急性リンパ芽球性白血病細胞株) を4日間培養後、MTT法により化合物の各細胞に対する増殖阻害効果を評価した。その結果を表2に示す。

[表2]

表2. 薬剤の抗ATL効果

薬剤	IC ₅₀ (μM)		SI
	S1T細胞	MOLT-4細胞	
A	4.7 ± 1.3	32.3 ± 5.4	6.9
B	6.0 ± 0.7	31.9 ± 0.2	5.3
C	41.5 ± 0.8	43.2 ± 2.4	1.0
D	15.2 ± 2.3	28.3 ± 0.7	1.9
E	3.3 ± 1.0	21.5 ± 2.2	6.5
F	3.8 ± 2.1	34.6 ± 1.5	9.1
G	6.9 ± 2.3	36.4 ± 2.1	5.3
H	7.0 ± 0.9	11.8 ± 2.2	1.7
J	12.6 ± 2.1	9.9 ± 0.0	<1.0
K	37.0 ± 2.1	39.4 ± 10.4	1.1
M	2.1 ± 0.1	9.3 ± 0.9	4.4
N	1.9 ± 0.2	14.5 ± 1.9	7.6
O	6.7 ± 0.9	13.6 ± 2.6	2.0

ATL患者由来の細胞株であるS1Tと対照白血病細胞株MOLT-4を種々の濃度の薬剤とともに4日間培養し、その後MTT法により生細胞数を定量した。IC₅₀:細胞の増殖を50%抑制する薬剤濃度。SI:ATL細胞に対する選択性(IC₅₀ for MOLT-4 / IC₅₀ for S1T)。値は少なくとも2回の実験の平均値を示す。

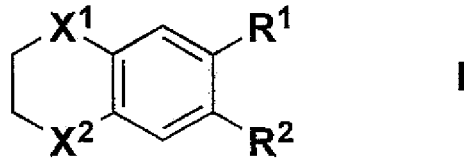
[0087] 表 2 の結果より、本発明の化合物が、類似構造を有する他の誘導体（薬剤 J）に比べて A T L 細胞に対する高い選択性を有していることが明らかとなった。

[0088] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

請求の範囲

[請求項1] 式 I

[化1]

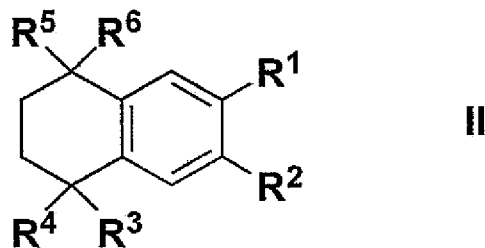


[式中、R¹はH、OH、アルコキシ基、アシル基又はチオアシル基であり、R²はアシル基、チオアシル基、CONR⁷R⁸又はCSNR⁷R⁸（R⁷及びR⁸は、それぞれ独立してH、炭素原子数1～3個のアルキル基又はフェニル基である）であり、あるいはR¹及びR²は一緒になって環を形成していても良く、X¹及びX²は同一又は異なって—CR³R⁴—、—SiR³R⁴—又は酸素であり、R³及びR⁴は同一又は異なって炭素原子数1～6個のアルキル基である。]

で表される化合物又はそのプロドラッグを含有する成人T細胞白血病治療薬。

[請求項2] 式 I で表される化合物が、式 I I

[化2]

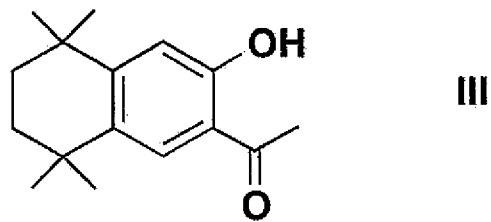


[式中、R¹はH又はOHであり、R²はアシル基であり、R³～R⁶は同一又は異なって炭素原子数1～6個のアルキル基である。]

で表される化合物である請求項1に記載の成人T細胞白血病治療薬。

[請求項3] 式 I I で表される化合物が、式 I I I

[化3]

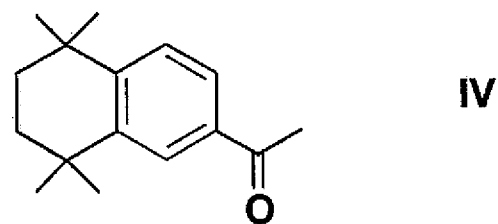


で表される化合物である請求項2に記載の成人T細胞白血病治療薬。

[請求項4]

式 I I で表される化合物が、式 I V

[化4]

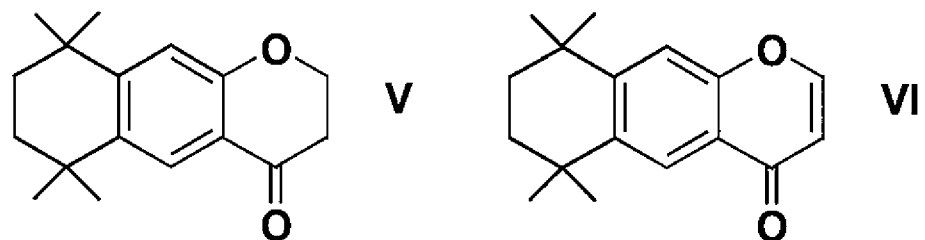


で表される化合物である請求項2に記載の成人T細胞白血病治療薬。

[請求項5]

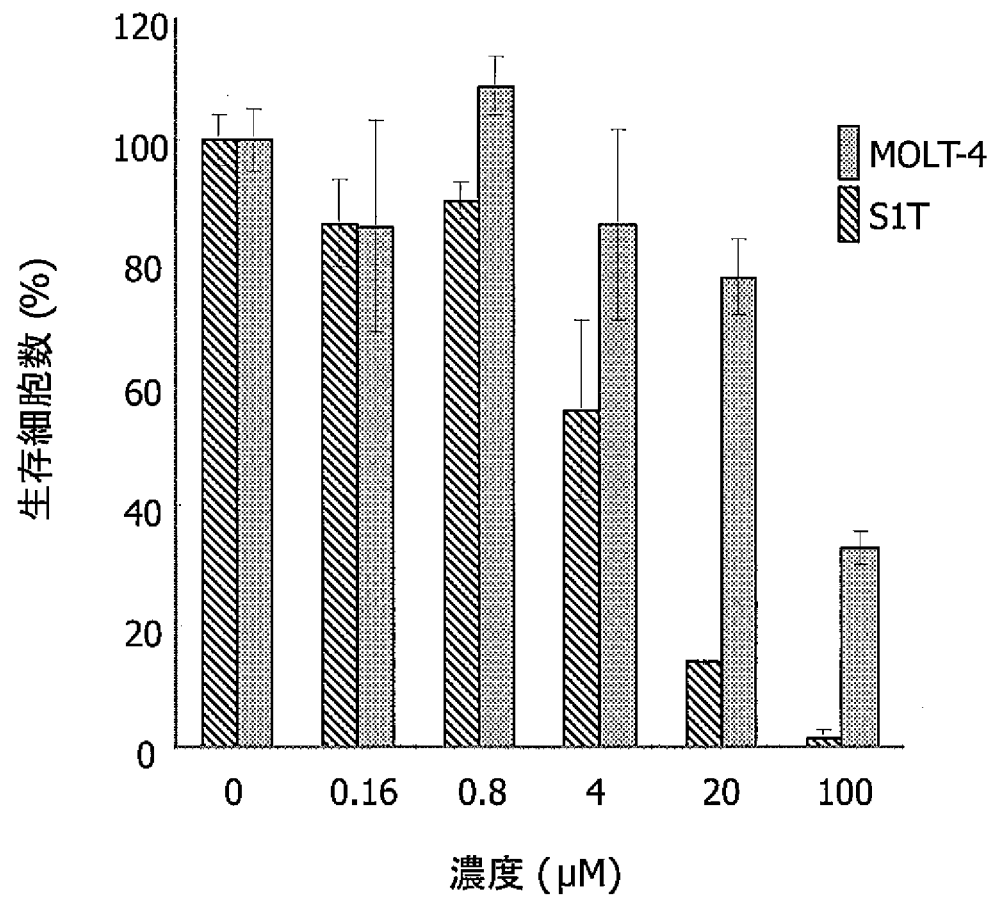
式 I で表される化合物が、式 V 又は式 V I

[化5]



で表される化合物である請求項1に記載の成人T細胞白血病治療薬。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/064557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/12(2006.01)i, A61K31/10(2006.01)i, A61K31/11(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i, A61K31/352(2006.01)i, A61K31/695(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C49/83(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/12, A61K31/10, A61K31/11, A61K31/166, A61K31/352, A61K31/695, A61P35/02, A61P43/00, C07C49/83 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 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 07-505607 A (SALK INST BIOLOGICAL STUDIES), 22 June, 1995 (22.06.95), Full text; particularly, Fig. 5, compound; Claim 12 & WO 93/03713 A1 & EP 600028 A1 & US 5668175 A & US 6096787 A & EP 1120113 A2 & EP 600028 B1	1,2 3-5
X A	KAGECHIKA, H. et al, Retinobenzoic acids. 2. Structure-activity relationships of chalcone-4- carboxylic acids and flavone-4'-carboxylic acids, Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol.32, No.4, p.834-40, full text, particularly, Table III, Ch80-Ch84, Ch86	1,2 3-5
<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 04 September, 2009 (04.09.09)		Date of mailing of the international search report 15 September, 2009 (15.09.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/064557

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 2004/048391 A1 (AMEDIS PHARM LTD.), 10 June, 2004 (10.06.04), Full text; particularly, page 12, lines 4 to 10; Claim 1; second compound on page 7 & AU 2003286245 A1	1, 2 3-5
P, X	NAKAMURA, M. et al, Discovery of tetrahydrotetramethyl naphthalene analogs as adult T-cell leukemia cell-selective proliferation inhibitors in a small chemical library constructed based on multi-template hypothesis, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009.07, Vol.17, No.13, p.4740-4746, full text	1-4

<Subject of search>

In claim 1, the following members are described as selectable substituents in the compound represented by formula (I):

- (i) R¹ and R²: " may together form a ring"; and
- (ii) X¹ or X²: "oxygen".

However, in this claim, there is no statement about the specific structure of the ring formed by R¹ and R² as mentioned in item (i). Thus, it is impossible to know the structure of the ring. Therefore, the compound of the formula (I) does not comply with the requirement of clearness and is not fully supported in the meaning within PCT Article 6.

With respect to the compound wherein X¹ or X² is an "oxygen" as stated in item (ii), there is disclosed no production example or pharmacological test data in the description. Therefore, the compound is not fully supported in the meaning within PCT Article 6.

Similar comments apply to claim 2.

(iii) Further, it is described that the compound of formula (I) may take the form of a "prodrug". However, even though the common technical knowledge at the time of filing the present application is taken into consideration, it is impossible to understand as to what types of structures are specifically included within the scope of the term "prodrug".

Therefore, the compound of the formula (I) does not comply with the requirement of clearness and is not fully supported in the meaning within PCT Article 6. Similar comments apply to claims 2-5.

Such being the case, the search on the item (i) to (iii) stated above was made based on the following understanding:

- (i) the compound wherein R¹ and R² together form a ring:
the compounds of formulae (V) and (VI) mentioned in paragraph No. [0039] in the description;
- (ii) X¹ or X²: "-CR³R⁴-" and "-SiR³R⁴-"; and
- (iii) the prodrug: the compounds of [chemical formula 15] and [chemical formula 16] exemplified in paragraph Nos. [0044]-[0047] in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/12(2006.01)i, A61K31/10(2006.01)i, A61K31/11(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i, A61K31/352(2006.01)i, A61K31/695(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C49/83(2006.01)n

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. A61K31/12, A61K31/10, A61K31/11, A61K31/166, A61K31/352, A61K31/695, A61P35/02, A61P43/00, C07C49/83

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	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

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)

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	JP 07-505607 A (SALK INST BIOLOGICAL STUDIES) 1995.06.22, 全文、特に、Fig. 5 の化合物、請求項 12 & WO 93/03713 A1 & EP 600028 A1 & US 5668175 A & US 6096787 A & EP 1120113 A2 & EP 600028 B1	1, 2 3-5

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

04.09.2009

国際調査報告の発送日

15.09.2009

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)

安藤 倫世

4 P

3842

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

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
X A	KAGECHIKA, H. et al, Retinobenzoic acids. 2. Structure-activity relationships of chalcone-4-carboxylic acids and flavone-4'-carboxylic acids, Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, No. 4, p. 834-40 全文、特に、Table III の Ch80~Ch84, Ch86	1, 2 3-5
X A	WO 2004/048391 A1 (AMEDIS PHARM LTD) 2004. 06. 10, 全文、特に、第 12 頁 4~10 行目、Claim 1、 第 7 頁上から 2 番目の化合物 & AU 2003286245 A1	1, 2 3-5
P, X	NAKAMURA, M. et al, Discovery of tetrahydrotetramethyl naphthalene analogs as adult T-cell leukemia cell-selective proliferation inhibitors in a small chemical library constructed based on multi-template hypothesis, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009. 07, Vol. 17, No. 13, p. 4740-4746 全文	1-4

<調査の範囲について>

請求項1には、式Iで表される化合物において選択できる置換基として、以下のものが記載されている。

(i) R^1 及び R^2 :「一緒になって環を形成していても良」い

(ii) X^1 又は X^2 :「酸素」

しかしながら、(i) R^1 及び R^2 が環を形成する場合に、具体的にどのような構造を有する環を形成するのかについては、当該請求項には何ら記載されていない。そうすると、当該環の構造を把握することができないから、式Iの化合物は、PCT第6条の意味において明確性及び十分な裏付けを欠いている。

また、(ii) X^1 又は X^2 が「酸素」である化合物については、製造実施例及び薬理試験データは明細書に何ら開示されておらず、PCT第6条の意味において十分な裏付けを欠いている。

そして、請求項2についても同様である。

(iii) さらに、式Iの化合物は、「プロドラッグ」の形態にできることも記載されているが、本願優先日時の技術常識を考慮しても、「プロドラッグ」との語には具体的にどのような構造までが含まれるのかを把握することができない。

したがって、式Iの化合物は、PCT第6条の意味において明確性及び十分な裏付けを欠いている。また、請求項2-5についても同様である。

よって、(i) ~ (iii) に関する調査は、以下の記載に基づいて行った。

(i) R^1 及び R^2 が一緒になって環を形成しているもの

: 明細書の段落[0039]に記載された式V及び式VIの化合物

(ii) X^1 又は X^2 :「 $-CR^3R^4-$ 」及び「 $-SiR^3R^4-$ 」

(iii) プロドラッグ: 明細書の段落[0044]-[0047]に例示されている[化15], [化16]の化合物