

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-528279

(P2019-528279A)

(43) 公表日 令和1年10月10日 (2019. 10. 10)

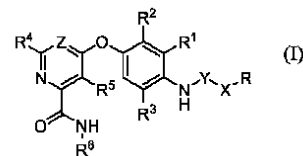
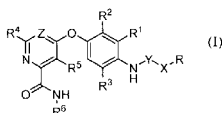
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 213/81 (2006. 01)	C 0 7 D 213/81 C S P	4 C 0 5 5
C 0 7 D 405/12 (2006. 01)	C 0 7 D 405/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/44 (2006. 01)	A 6 1 K 31/44	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-508942 (P2019-508942)	(71) 出願人	513321467
(86) (22) 出願日	平成29年8月17日 (2017. 8. 17)		アイカーン スクール オブ メディシン
(85) 翻訳文提出日	平成31年4月4日 (2019. 4. 4)		アット マウント サイナイ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/047383		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニュー
(87) 国際公開番号	W02018/035346		ヨーク ワン グスタフ エル. レビー
(87) 国際公開日	平成30年2月22日 (2018. 2. 22)		ブレイス
(31) 優先権主張番号	62/376, 138	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成28年8月17日 (2016. 8. 17)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害物質化合物、組成物、及びがんの治療方法

(57) 【要約】

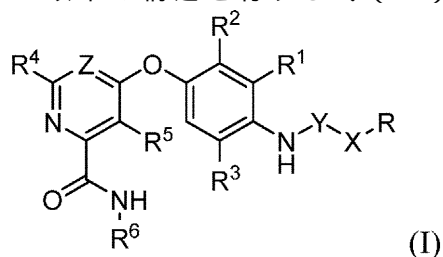
本発明は、式 (I) の構造を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物に関し、式中、X、Y、Z、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は本明細書に記載のとおりである。本発明はまた、前記式 (I) の構造を有する化合物を含有する組成物、及び対象におけるがんの治療方法にも関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造を有する式 (I)



10

の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物：
式中、

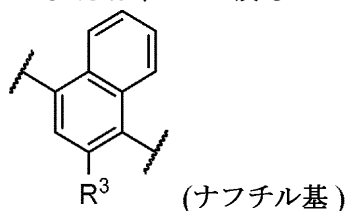
R は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、-N(C₁ ~ 6 アルキル)₂、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは任意で、R^{1 3} で n 回置換されていてもよく、

R¹ は H であり、

R² は H であるか、

または、R¹ 及び R² が、R¹ 及び R² が結合しているフェニル環と結合して、

20



を形成し、

R³ は H もしくはハロゲンであり、

R⁴ は H、ハロゲン、もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであり、

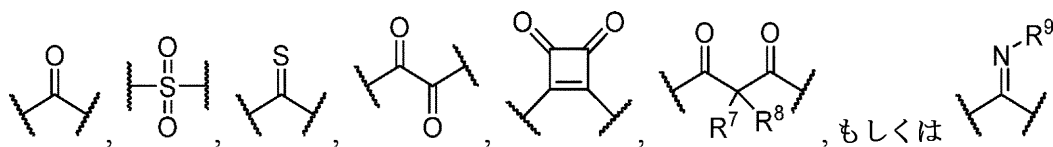
R⁵ は H、ハロゲン、もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R⁶ は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

X は、任意であり、且つ、存在する場合には NH であり、

Y は

30



であり、

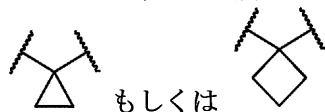
Z は C(R^{1 2}) もしくは N であり、

R⁷ は H もしくは Me であり、

R⁸ は H もしくは Me であるか、

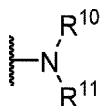
または、R⁷ 及び R⁸ が、R⁷ 及び R⁸ が結合している炭素原子と一緒にあって、

40



を形成し、

R⁹ は H、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリル、-CN、もしくは



であり、

50

R^{10} は H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

R^{11} は H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

R^{12} は H、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{13} は、 R^{13} のそれぞれの場合において、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_2H_5F 、 CH_2F_2 、 $CClF_2$ 、 $CBrF_2$ 、 CIF_2 、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 C_4F_9 、 OCF_3 、及びヘテロシクリルからなる群より独立に選択され、且つ

n は 1 ~ 5 であり、

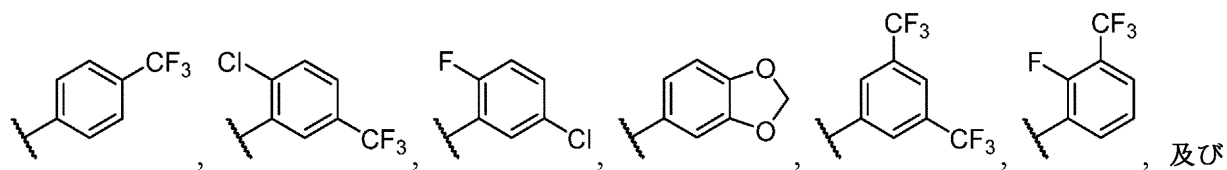
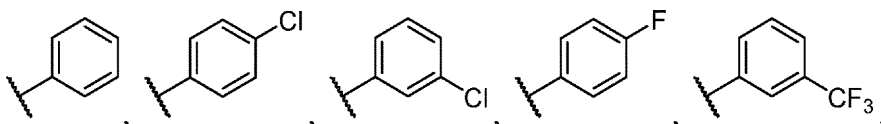
但し、

i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、且つ Y が

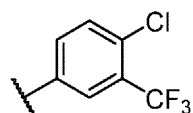
10



である場合、R は



20



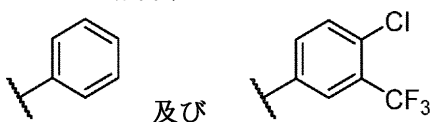
であることができず、

ii) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が存在せず、且つ Y が

30



である場合、R は



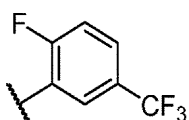
であることができず、

iii) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、Y が

40



であり、且つ n が 2 である場合、R は

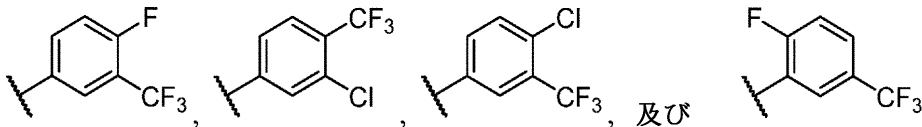


であることができず、

iv) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が F であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、Y が



であり、且つ n が 2 である場合、 R は

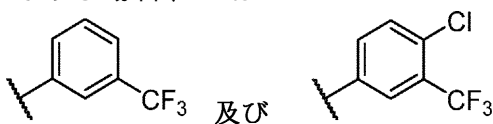


であることができず、

v) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、 Z が CH であり、 X が存在せず、且つ Y が

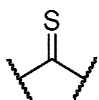


である場合、 R は

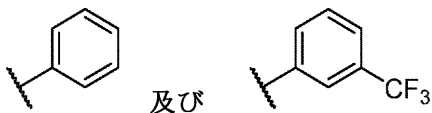


であることができず、且つ

vi) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、 Z が CH であり、 X が NH であり、且つ Y が



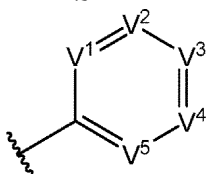
である場合、 R は



であることができない。

【請求項 2】

R が



であり、

ここで、

V^1 が $C(R^{14})$ または N であり、

V^2 が CH または N であり、

V^3 が $C(R^{15})$ または N であり、

V^4 が $C(R^{16})$ または N であり、

V^5 が CH または N であり、

R^{14} が H またはハロゲンであり、

R^{15} が H またはハロゲンであり、

R^{16} が、ハロゲンで 2 ~ 13 回置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、且つ

ここで、 $V^1 \sim V^5$ の 1 つのみが N である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^{16} が、フッ素で 2 ~ 13 回置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 2 に記載

10

20

30

40

50

の化合物。

【請求項 4】

R^{1-6} が、 CH_2F 、 CHF_2 、 $CClF_2$ 、 $CBrF_2$ 、 CIF_2 、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、及び C_4F_9 からなる群より選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

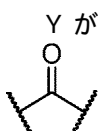
R^{1-4} が F である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が F である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

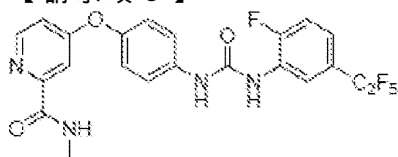
X が NH であり、且つ



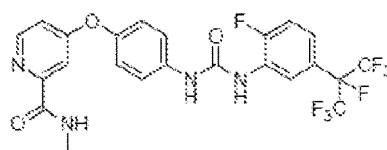
である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

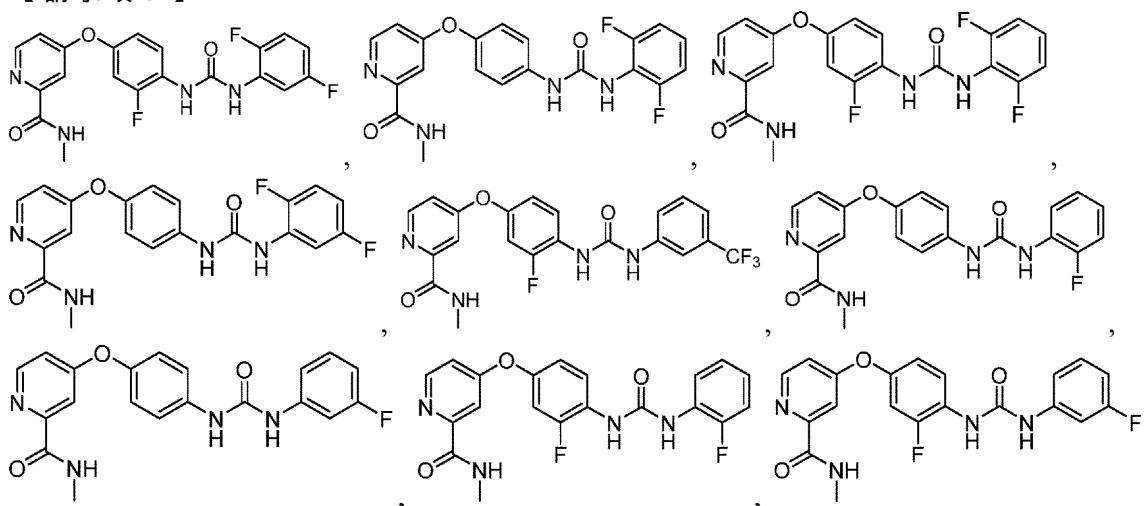


及び



からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

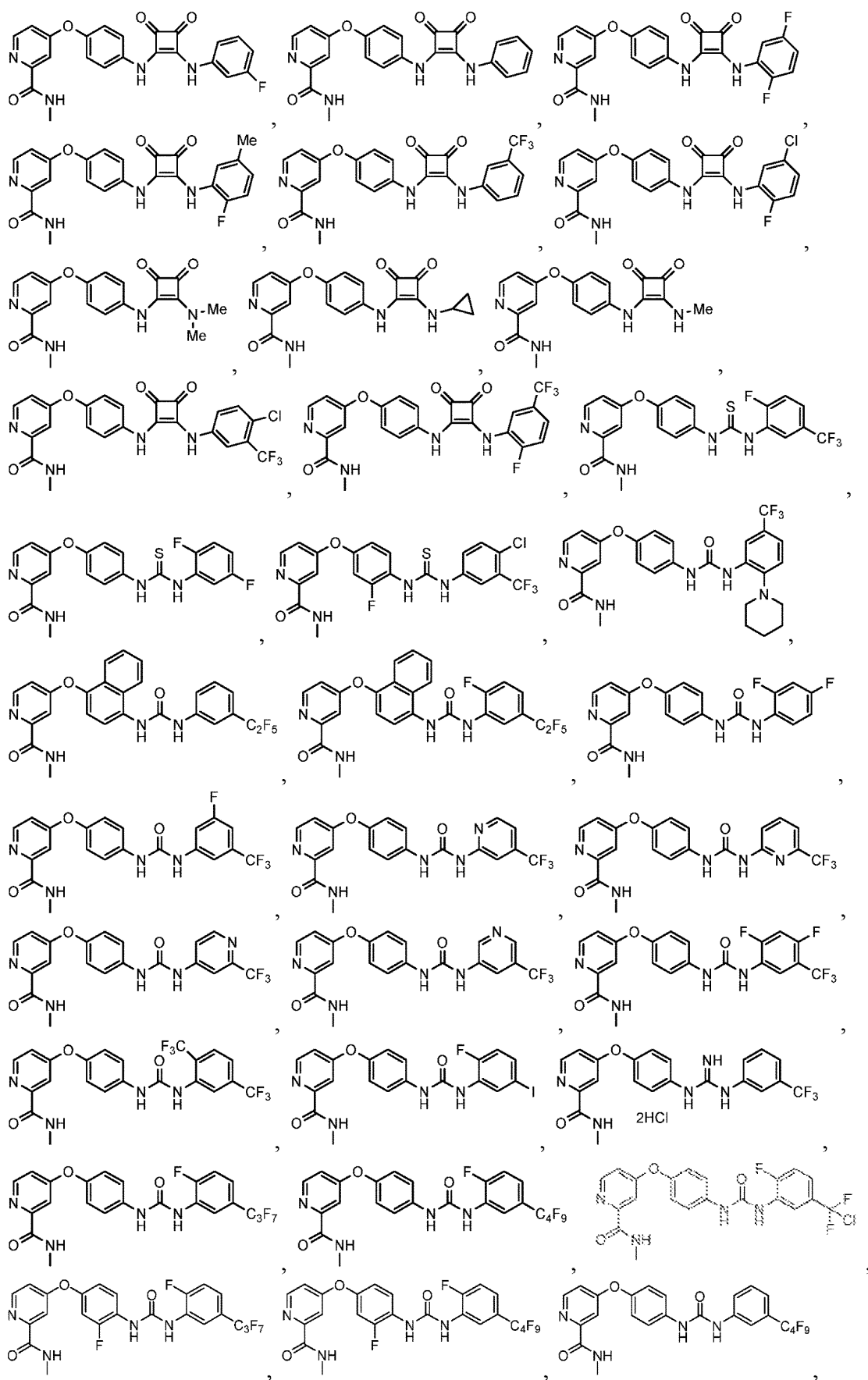


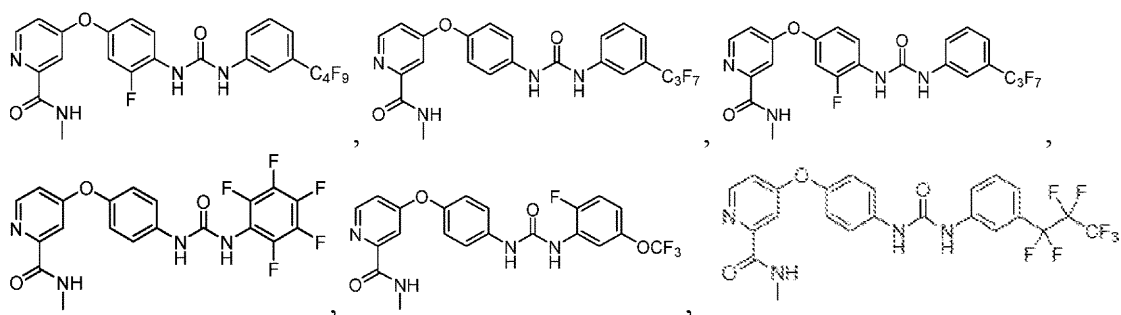
10

20

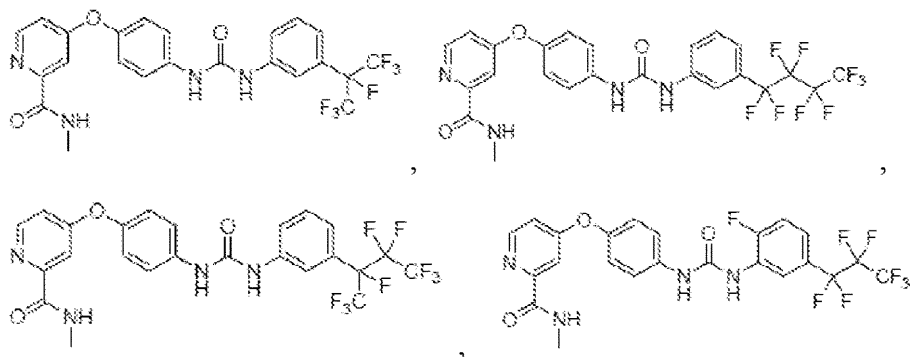
30



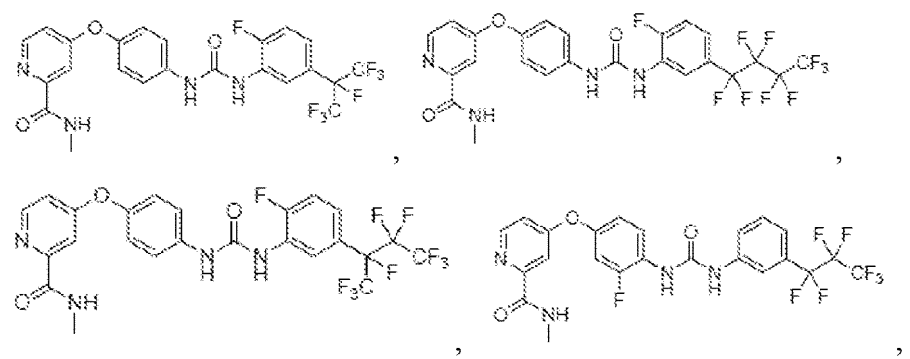




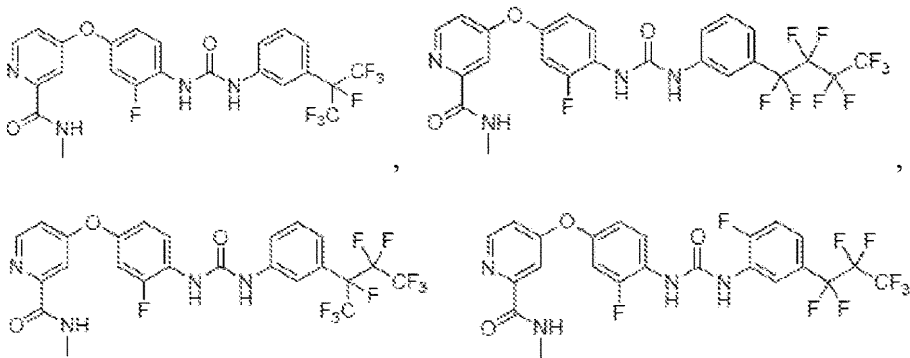
10



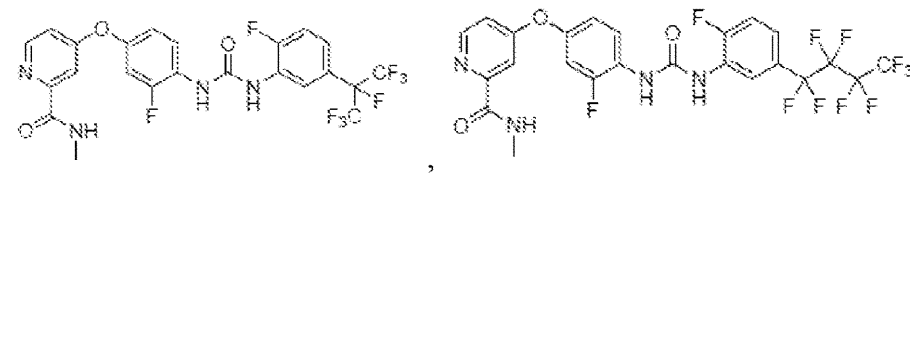
20

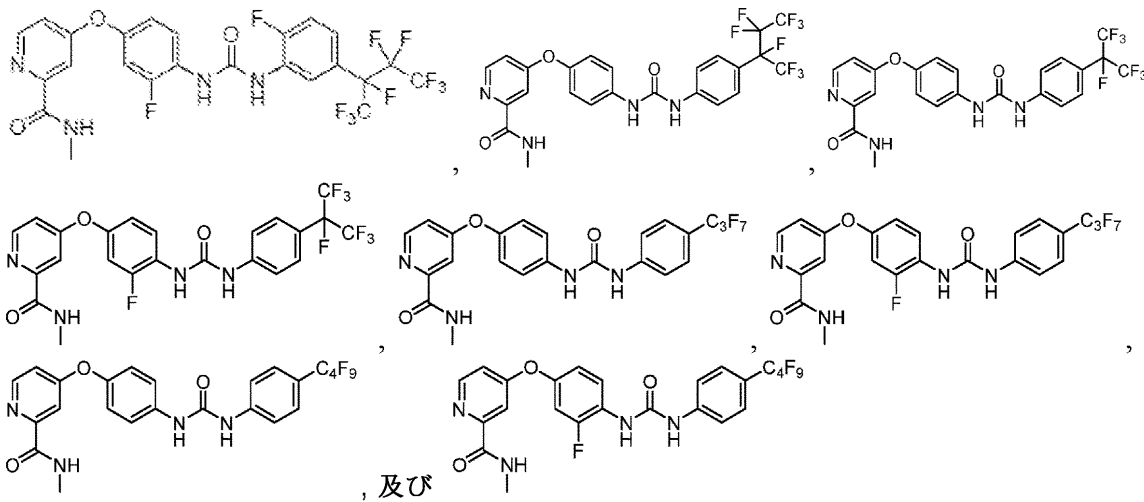


30



40





10

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物及び担体を含む、組成物。

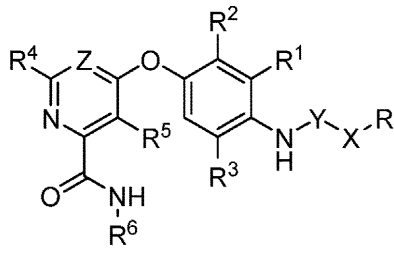
【請求項 11】

前記担体が薬学的に許容される担体である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

以下の構造を有する式 (I)

20



(I)

の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップであって、

式中、

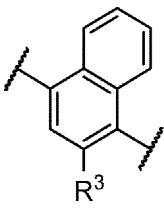
30

R は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは任意で、 $R^1 \sim R^3$ で n 回置換されていてもよく、

R^1 は H であり、

R^2 は H であるか、

または、 R^1 及び R^2 が、 R^1 及び R^2 が結合しているフェニル環と結合して、



(ナフチル基)

40

を形成し、

R^3 は H もしくはハロゲンであり、

R^4 は H 、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

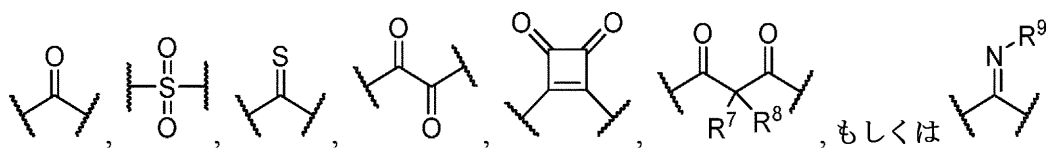
R^5 は H 、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^6 は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

X は、任意であり、且つ、存在する場合には NH であり、

Y は

50



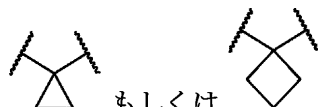
であり、

ZはC(R^{1 2})もしくはNであり、

R⁷はHもしくはMeであり、

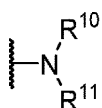
R⁸はHもしくはMeであるか、

または、R⁷及びR⁸が、R⁷及びR⁸が結合している炭素原子と一緒にあって、



を形成し、

R⁹はH、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリル、-CN、もしくは



であり、

R^{1 0}はH、C₁ ~ 6 アルキル、もしくはC₃ ~ 6 シクロアルキルであり、

R^{1 1}はH、C₁ ~ 6 アルキル、もしくはC₃ ~ 6 シクロアルキルであり、

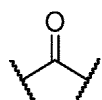
R^{1 2}はH、ハロゲン、もしくはC₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^{1 3}は、R^{1 3}のそれぞれの場合において、H、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂H₂F₂、CHF₂、CClF₂、CBrF₂、CIF₂、CF₃、C₂F₅、C₃F₇、C₄F₉、OCF₃、及びヘテロシクリルからなる群より独立に選択され、且つ

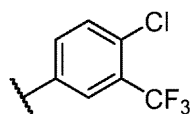
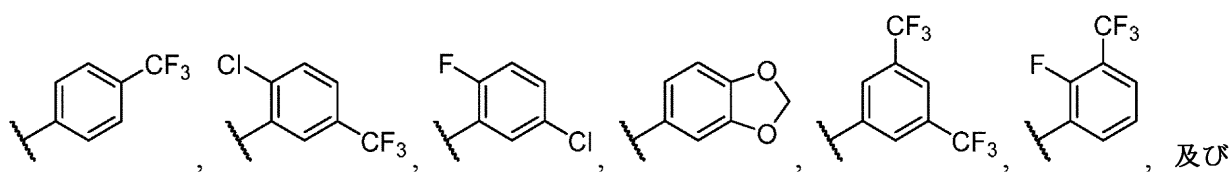
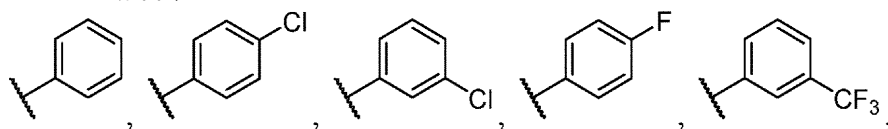
nは1 ~ 5であり、

但し、

i) R¹がHであり、R²がHであり、R³がHであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がCH₃であり、ZがCHであり、XがNHであり、且つYが

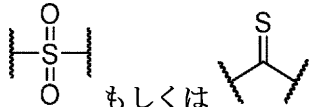


である場合、Rは



であることができず、

ii) R¹がHであり、R²がHであり、R³がHであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がCH₃であり、ZがCHであり、Xが存在せず、且つYが



10

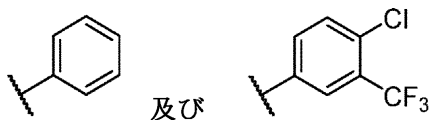
20

30

40

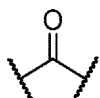
50

である場合、R は



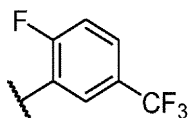
であることができず、

i i i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、Y が



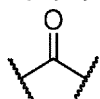
10

であり、且つ n が 2 である場合、R は



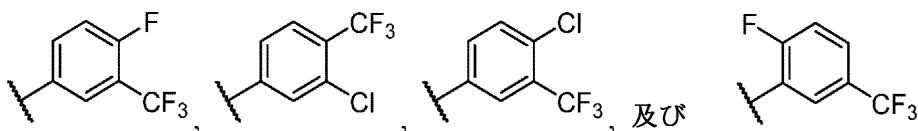
であることができず、

i v) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が F であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、Y が



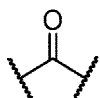
20

であり、且つ n が 2 である場合、R は



であることができず、

v) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が存在せず、且つ Y が



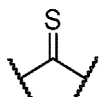
30

である場合、R は



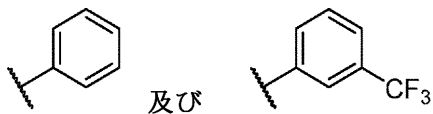
であることができず、且つ

v i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、且つ Y が



40

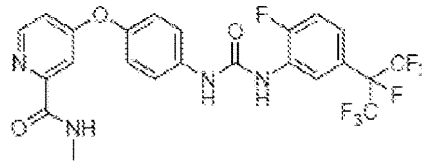
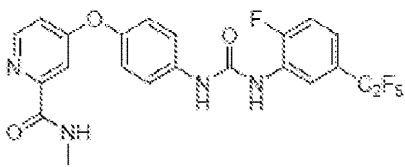
である場合、R は



であることができない、前記ステップを含む、対象におけるがんの治療方法。

【請求項 13】

前記式 (I) の化合物が、

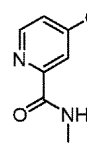
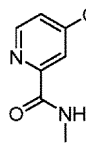
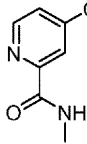


及び

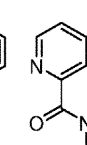
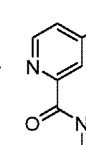
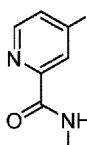
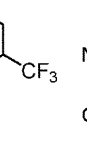
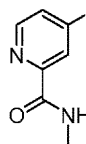
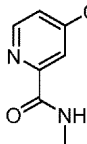
からなる群より選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

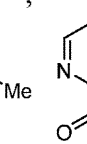
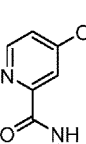
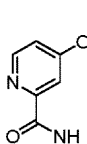
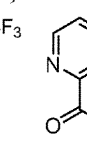
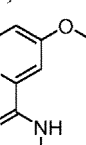
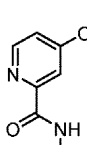
前記式 (I) の化合物が、



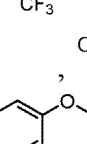
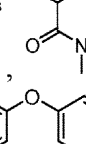
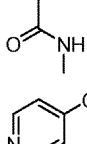
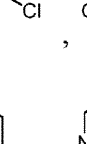
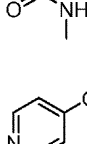
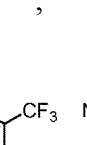
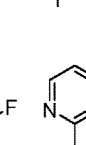
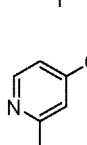
10



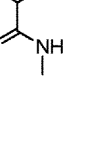
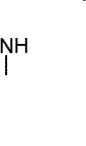
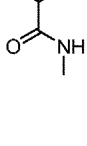
20

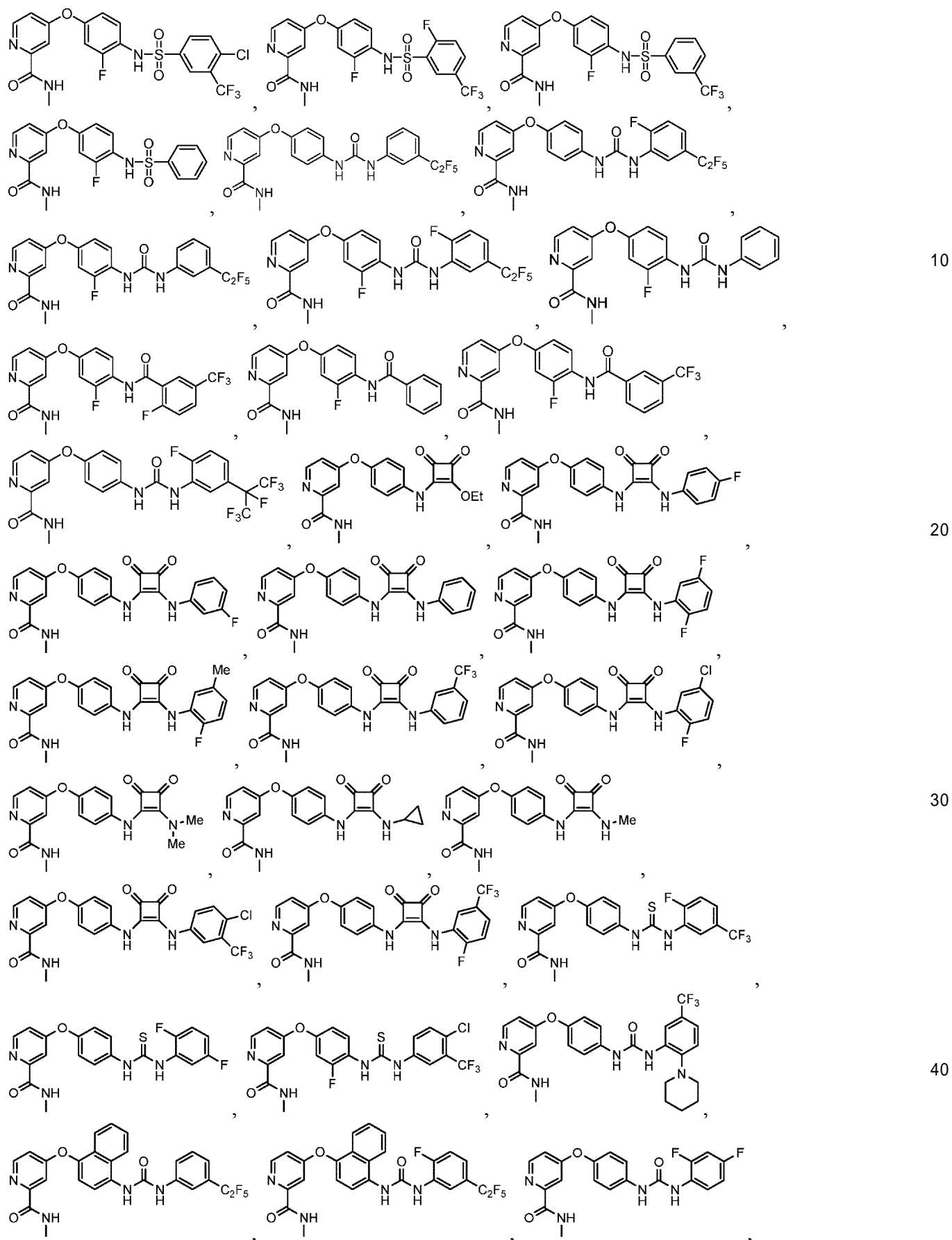


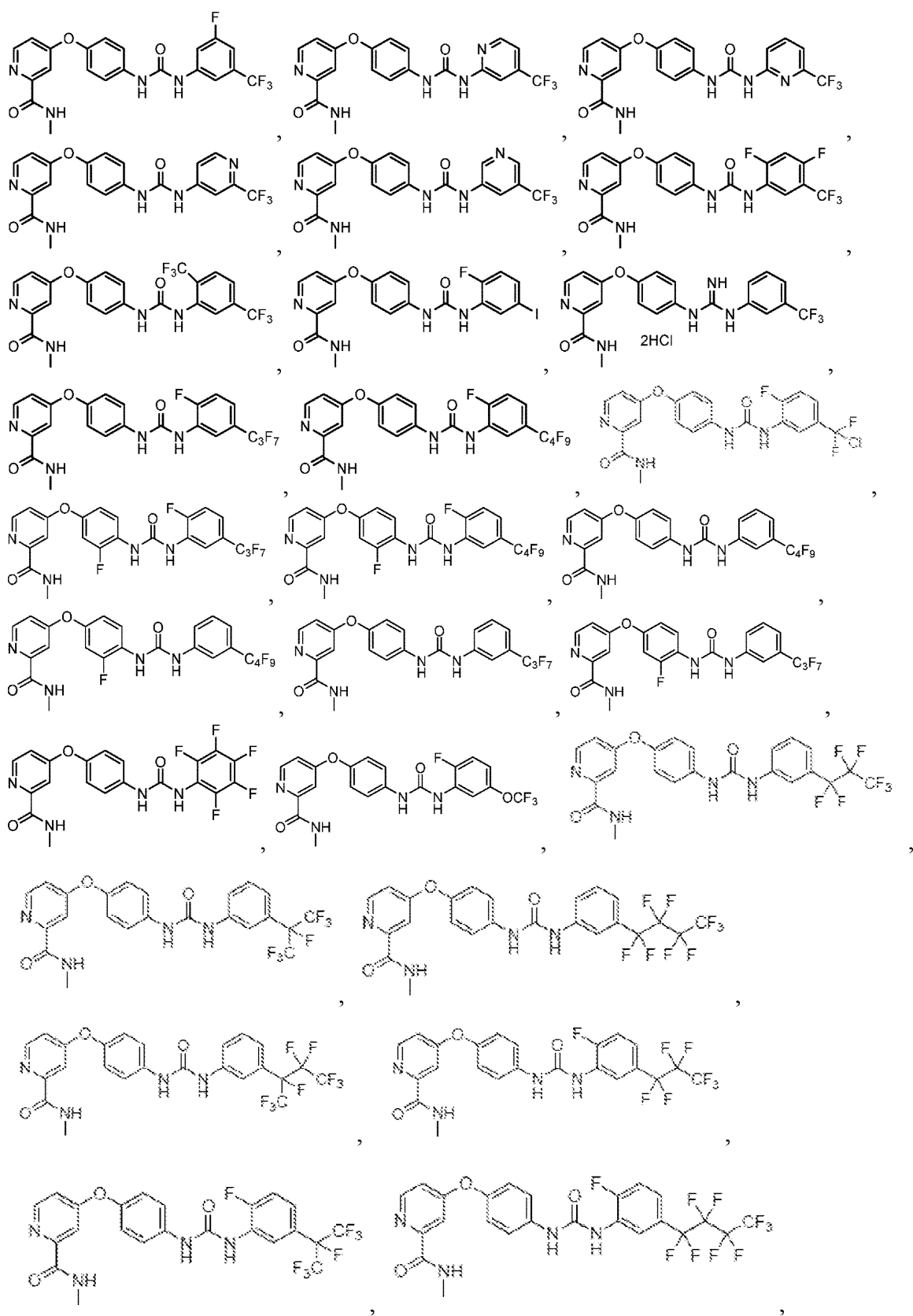
30



40









50

により授与された助成金第W 8 1 X W H - 1 5 - 1 - 0 1 1 1号に基づく政府の支援を受けてなされた。政府は本発明において一定の権利を有する。

【0003】

発明の分野

本発明は、キナーゼ阻害物質化合物、該化合物を含有する組成物、及びがんの治療方法に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

がんなどの複雑な疾患において、薬物の併用は、治療が持続的に奏効し、有害事象を最小限に抑え、且つ耐性の発生を制限する可能性を有する（U . S . Department of Health and Human Services Food and Drug Administration , “ Guidance for Industry . Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination , ” (June 2013) (非特許文献1)) 。併用療法に類似した関連するものとしては、多標的キナーゼ阻害物質などの単剤多重薬理学的薬物がある。しかしながら、体系的な設計アプローチが欠如し、且つ歴史的に偶然の発見に頼ってきたことにより、新規な多重薬理学的薬物の数は限定されてきた（Anighoro et al . , “ Polypharmacology : Challenges and Opportunities in Drug Discovery , ” J . Med . Chem . 57 : 7874 - 7887 (2014) (非特許文献2) ; Reddy et al . , “ Polypharmacology : Drug Discovery for the Future , ” Expert Rev . Clin . Pharmacol . 6 : 41 - 47 (2013) (非特許文献3)) 。特に動物全身の状況における、多重薬理学的薬物に対する計画的で合理的な取り組みによって、複合的な治療薬を開発する能力が著しく拡大されることとなろう。更に、動物全身の状況において、「バランスのとれた多重薬理学的薬物」を達成すれば、細胞ネットワーク及び組織ネットワークに対する薬物の効果のバランスをとることによって、全体的な毒性を低減することが可能になる。

【0005】

本発明は、当該技術分野におけるこれら及びその他の欠如している点を克服することに向けしている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】U . S . Department of Health and Human Services Food and Drug Administration , “ Guidance for Industry . Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination , ” (June 2013)

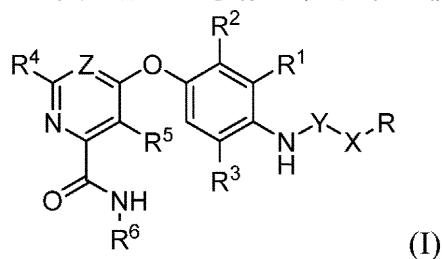
【非特許文献2】Anighoro et al . , “ Polypharmacology : Challenges and Opportunities in Drug Discovery , ” J . Med . Chem . 57 : 7874 - 7887 (2014)

【非特許文献3】Reddy et al . , “ Polypharmacology : Drug Discovery for the Future , ” Expert Rev . Clin . Pharmacol . 6 : 41 - 47 (2013)

【発明の概要】

【0007】

本発明の一態様は、以下の構造を有する式 (I)



の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物に関し、

10

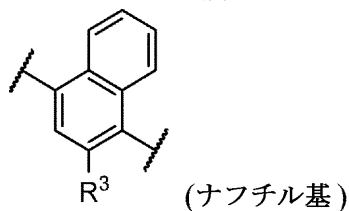
式中、

R は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、-N(C₁ ~ 6 アルキル)₂、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは任意で、R^{1 3} で n 回置換されていてもよく、

R¹ は H であり、

R² は H であるか、

または R¹ 及び R² が、R¹ 及び R² が結合しているフェニル環と結合して、



20

を形成し、

R³ は H もしくはハロゲンであり、

R⁴ は H、ハロゲン、もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであり、

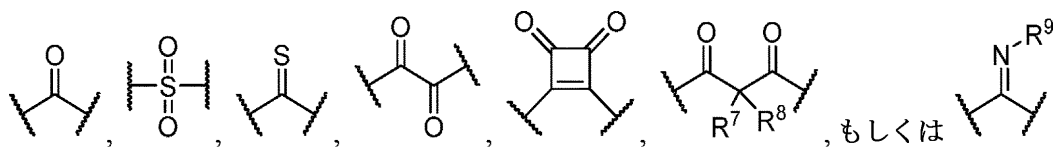
R⁵ は H、ハロゲン、もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R⁶ は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

X は、任意であり、且つ、存在する場合には NH であり、

30

Y は



であり、

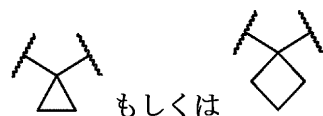
Z は C(R^{1 2}) もしくは N であり、

R⁷ は H もしくは Me であり、

R⁸ は H もしくは Me であるか、

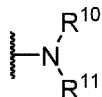
または、R⁷ 及び R⁸ が、R⁷ 及び R⁸ が結合している炭素原子と一緒にあって、

40



を形成し、

R⁹ は H、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリル、-CN、もしくは



であり、

R¹⁰ は H、C₁ ~ 6 アルキル、もしくは C₃ ~ 6 シクロアルキルであり、

50

R^{11} は H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

R^{12} は H、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{13} は、 R^{13} のそれぞれの場合において、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 $CClF_2$ 、 $CBrF_2$ 、 CIF_2 、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 C_4F_9 、 OCF_3 、及びヘテロシクリルからなる群より独立に選択され、且つ

n は 1 ~ 5 であり、

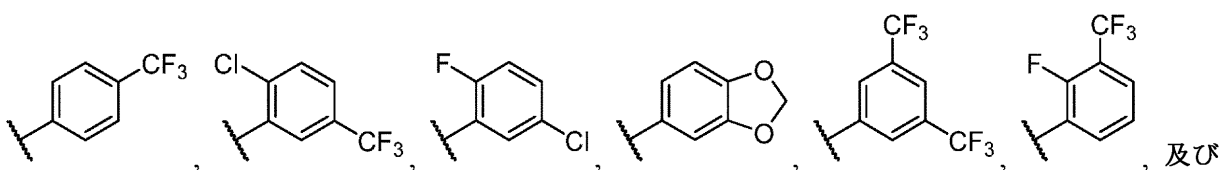
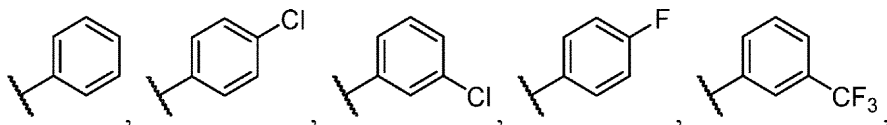
但し、

i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、且つ Y が

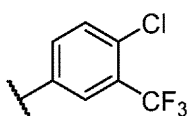


10

である場合、R は



20



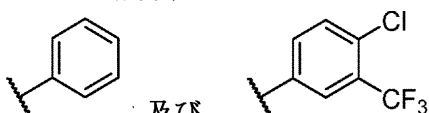
であることができず、

ii) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が存在せず、且つ Y が



30

である場合、R は



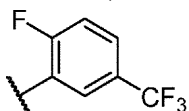
であることができず、

iii) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、Y が



40

であり、且つ n が 2 である場合、R は

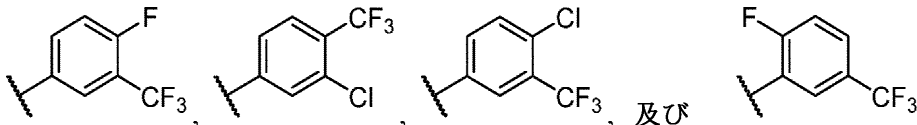


であることができず、

iv) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が F であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、Y が



であり、且つ n が 2 である場合、 R は

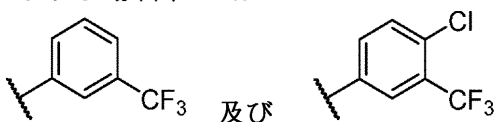


であることができず、

v) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、 Z が CH であり、 X が存在せず、且つ Y が

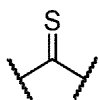


である場合、 R は

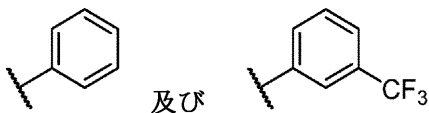


であることができず、且つ

vi) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、 Z が CH であり、 X が NH であり、且つ Y が



である場合、 R は



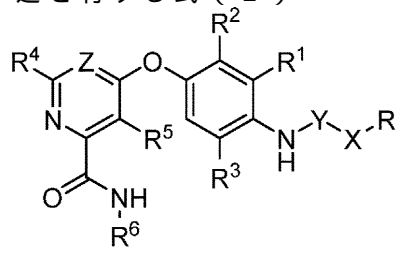
であることができない。

【0008】

本発明の別の態様は、本明細書に記載の式 (I) の化合物及び担体を含む、組成物に関する。

【0009】

本発明の更なる態様は、対象におけるがんの治療方法に関する。この方法は、以下の構造を有する式 (I)



(I)

の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップであって、

式中、

R は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは任意で、 $R^1 \sim 3$ で n 回置換されていてもよく、

R^1 は H であり、

10

20

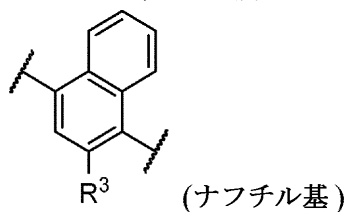
30

40

50

R^2 は H であるか、

または、 R^1 及び R^2 が、 R^1 及び R^2 が結合しているフェニル環と結合して、



を形成し、

R^3 は H もしくはハロゲンであり、

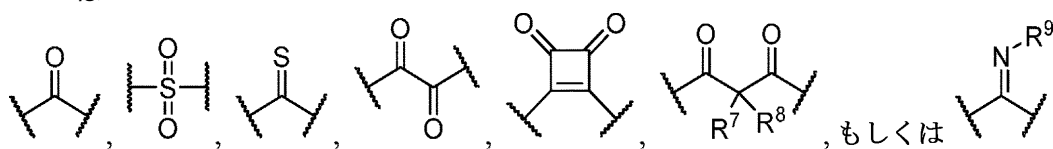
R^4 は H、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^5 は H、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

X は、任意であり、且つ、存在する場合には NH であり、

Y は



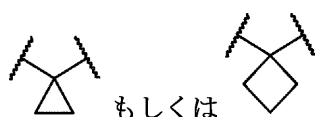
であり、

Z は $C(R^{12})$ もしくは N であり、

R^7 は H もしくは Me であり、

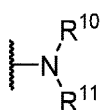
R^8 は H もしくは Me であるか、

または、 R^7 及び R^8 が、 R^7 及び R^8 が結合している炭素原子と一緒にあって、



を形成し、

R^9 は H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリル、 $-CN$ 、もしくは



であり、

R^{10} は H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

R^{11} は H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

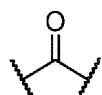
R^{12} は H、ハロゲン、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{13} は、 R^{13} のそれぞれの場合において、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_2F_5 、 CHF_2 、 $CClF_2$ 、 $CBrF_2$ 、 CIF_2 、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 C_4F_9 、 OCF_3 、及びヘテロシクリルからなる群より独立に選択され、且つ

n は 1 ~ 5 であり、

但し、

i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、且つ Y が



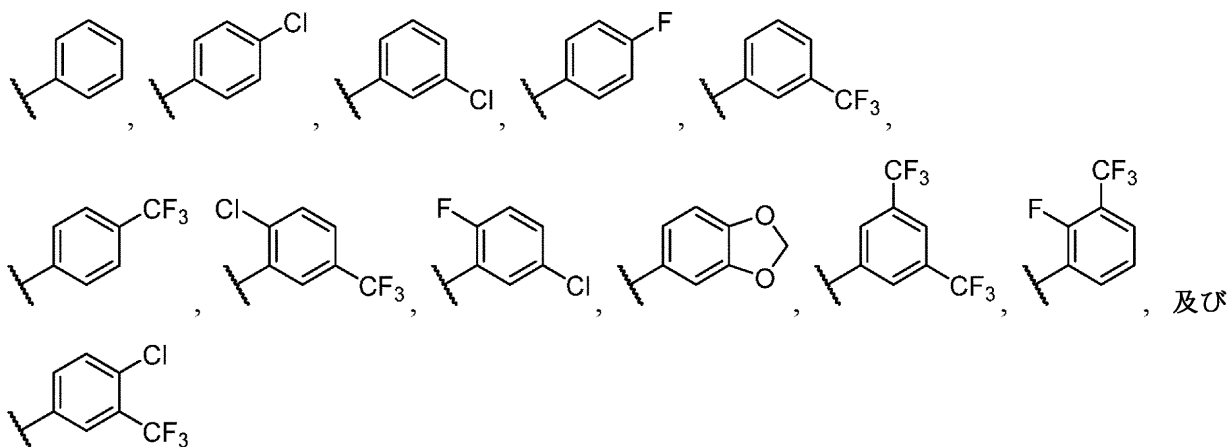
である場合、R は

10

20

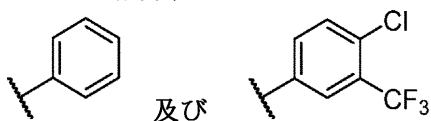
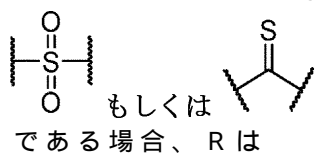
30

40



であることができず、

i i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が存在せず、且つ Y が

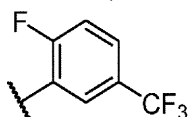


であることができず、

i i i) R¹ が H であり、R² が H であり、R³ が H であり、R⁴ が H であり、R⁵ が H であり、R⁶ が CH₃ であり、Z が CH であり、Y が



であり、且つ n が 2 である場合、 R は

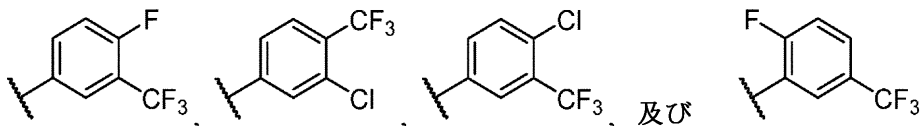


であることができず、

i v) R¹ が H であり、R² が H であり、R³ が F であり、R⁴ が H であり、R⁵ が H であり、R⁶ が CH₃ であり、Z が CH であり、X が NH であり、Y が



であり、且つ n が 2 である場合、 R は

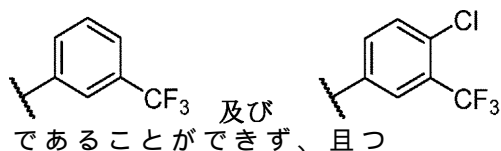


であることができず、

v) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が存在せず、且つ Y が

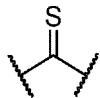


である場合、 R は

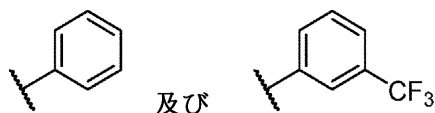


であることができず、且つ

v i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、且つ Y が



である場合、R は



であることができない、前記ステップを含む。

【0010】

多重薬理学的キナーゼ阻害物質は、複数の結節で且つ複数の経路を介して生物学的ネットワークを標的とする。臨床上認可されたがん治療薬ソラフェニブを含むかかる薬物は、設計の複雑さ、著しい毒性、及び投与上の問題のために歴史的に制限されてきた。これらの問題点をなくすことにより、患者において耐性を生じ難いこと及び長期にわたる奏効に関する潜在的能力といった望ましい特性を浮かび上がらせることができる。しかしながら、計画的に多重薬理学的薬物を設計するために利用可能な方法はほとんどない。化学的修飾剤及び遺伝的変更因子のスクリーニングを組み合わせた集学的アプローチを用いて、確立された甲状腺髄様がんの $ptc > dRet^{M955T}$ ショウジョウバエ (*Drosophila*) モデルにおける FDA 認可キナーゼ阻害物質ソラフェニブの離散的な一連の生物学的プロターゲット及びアンチターゲットを特定した。当初意図したソラフェニブの標的である Raf、及び MKNK1 は、それぞれ高次の複雑なアセンブリー及びパスウェイフィードバックの結果として出現する重要な薬理学的アンチターゲットであることが実証された。この情報をリード化合物の段階的な合成による精密化と組み合わせることによって、アンチターゲット活性が低下し、それによって動物全身の状況において治療指数が大幅に向上した、新規なクラスの「ソラフェログ (sorafelogs)」が得られた。より概括的には、このプラットフォームを種々の疾患及び候補治療薬リード化合物に適用することにより、新規な種類の高有効性/低毒性の多重薬理学的薬物を開発するための合理的で計画的な道筋を提供することが可能になる。

【0011】

ショウジョウバエは、創薬及び薬物開発のための有用な動物全身モデルとして既報である (Vidal et al., "ZD6474 Suppresses Oncogenic RET Isoforms in a *Drosophila* Model for Type 2 Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes and Papillary Thyroid Carcinoma," *Cancer Res.* 65:3538-3541 (2005); Rudrapatna et al., "*Drosophila* Cancer Models," *Dev. Dyn.* 241:107-118 (2012); Dar et al., "Chemical Genetic Discovery of Targets and Anti-Targets for Cancer Polypharmacology," *Nature* 486:80-84 (2012)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。

【0012】

本出願は、臨床に用いられる抗がん剤ソラフェニブの治療指数を合理的に向上させるための、ショウジョウバエにおける遺伝的変更因子及び化学的修飾剤のスクリーニングの使用に関する。動物全身の遺伝的変更因子のスクリーニングを計算化学及び反復的な化学ア

10

20

30

40

50

プローチと組み合わせることにより、最適化されたプロターゲット及びアンチターゲットプロファイルを有する新規なソラフェニブ類縁体（「ソラフェログ」）が開発された。驚くべきことに、Rafキナーゼに対する活性を除去することによって治療指数が大幅に向上した。総じて、合理的、段階的な方法で、治療指数が著しく向上した新規化合物が開発された。

【図面の簡単な説明】

【0013】

- 【図1】化合物LS1-11-2のLC-MSデータを示す図である。
- 【図2】化合物LS1-11-2の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図3】ソラフェニブのLC-MSデータを示す図である。
- 【図4】ソラフェニブの¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図5】化合物LS1-15のLC-MSデータを示す図である。
- 【図6】化合物LSI-15の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図7】レゴラフェニブのLC-MSデータを示す図である。
- 【図8】レゴラフェニブの¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図9】化合物APS-3-69-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図10】化合物APS-3-69-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図11】化合物APS-4-61-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図12】化合物APS-4-61-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図13】化合物APS4-70-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図14】化合物APS4-70-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図15】化合物APS4-70-2のLC-MSデータを示す図である。
- 【図16】化合物APS4-70-2の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図17】化合物APS4-34-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図18】化合物APS4-34-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図19】化合物APS4-34-2のLC-MSデータを示す図である。
- 【図20】化合物APS4-34-2の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図21】化合物APS4-54のLC-MSデータを示す図である。
- 【図22】化合物APS4-54の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図23】化合物APS5-16-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図24】化合物APS5-16-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図25】化合物APS5-16-2のLC-MSデータを示す図である。
- 【図26】化合物APS5-16-2の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図27】化合物APS5-31-3のLC-MSデータを示す図である。
- 【図28】化合物APS5-31-3の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図29】化合物APS5-31-4のLC-MSデータを示す図である。
- 【図30】化合物APS5-31-4の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図31】化合物APS6-45のLC-MSデータを示す図である。
- 【図32】化合物APS6-45の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図33】化合物APS4-64-2のLC-MSデータを示す図である。
- 【図34】化合物APS4-64-2の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図35】化合物APS4-64-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図36】化合物APS4-64-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図37】化合物APS4-63-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図38】化合物APS4-63-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図39】化合物APS4-67-4のLC-MSデータを示す図である。
- 【図40】化合物APS4-67-4の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図41】化合物APS4-67-1のLC-MSデータを示す図である。
- 【図42】化合物APS4-67-1の¹H NMRスペクトルを示す図である。
- 【図43】化合物APS4-67-2のLC-MSデータを示す図である。

10

20

30

40

50

【図 4 4】化合物 A P S 4 - 6 7 - 2 の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 4 5】化合物 A P S 4 - 6 8 - 4 の LC - MS データを示す図である。

【図 4 6】化合物 A P S 4 - 6 8 - 4 の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 4 7】化合物 A P S 4 - 6 8 - 3 の LC - MS データを示す図である。

【図 4 8】化合物 A P S 4 - 6 8 - 3 の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 4 9】化合物 A P S 4 - 6 8 - 1 の LC - MS データを示す図である。

【図 5 0】化合物 A P S 4 - 6 8 - 1 の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 5 1】化合物 A P S 4 - 6 8 - 2 の LC - MS データを示す図である。

【図 5 2】化合物 A P S 4 - 6 8 - 2 の ^1H NMR スペクトルを示す図である。

【図 5 3】図 5 3 A ~ C は、ショウジョウバエがんモデルを用いた薬物スクリーニングにおけるソラフェニブの同定を示す図である。図 5 3 A は、薬物及び化合物のスクリーニングに用いる、定量的な「致死からのレスキュー」ショウジョウバエプラットフォームを示す概略図である。p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T} ハエにおいて、p a t c h e d (p t c) プロモーターは、いくつかの組織においてショウジョウバエ R e t (d R e t ^{M 9 5 5 T}) の発がん性変異体アイソフォームを駆動し、これが成虫としての羽化の前に死に至らしめる。幼虫は候補薬剤を食べ尽くし、薬効は、レスキューされた成虫の数 (A) を蛹の総数 (P) で除することによって定量化される。図 5 3 B は、p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T} ハエにおける F D A 認可抗がん性キナーゼ阻害物質の試験を示すグラフである。M T C に対して認可された 2 種類の薬物には下線が引かれている。最も成功したソラフェニブで約 5 % のレスキューを増進したに過ぎなかった。エラーバーは 3 回繰り返しの実験における標準誤差を表す。アスタリスクはスチューデントの t 検定において $p < 0.05$ を表し、D M S O ビヒクル対照との比較を反映する。図 5 3 C はインビボ細胞遊走アッセイの結果を示す。左側の写真は、G F P 標識した、d R e t ^{M 9 5 5 T} 発現形質転換細胞を有する発生中の翅原基 (w i n g d i s c) を示す。青色の D A P I 染色は翅原基縁部の輪郭を示す。中央上段及び右側上段の写真はそれぞれ、ビヒクル及びソラフェニブによって処理した場合の頂端側 (a p i c a l) 拡大画像である。矢印は遊走細胞の例を示す。下段の写真は、上段の写真において点線で示す平面から見た、仮想 z シリーズの共焦点画像であり、組織を p h o s p h o (p) - S r c に対して染色する (赤)。矢印は、基底側における (b a s a l l y) p S r c を発現する遊走形質転換細胞を示す (赤)。

【図 5 4】図 5 4 A ~ D は、ソラフェニブ類縁体、ソラフェログの生成及び有効性を示す図である。図 5 4 A は、ソラフェニブが 4 のドメインで構成されていることを示す概略図である。左側の図は、D F G - o u t (すなわち不活性な) 立体配座 (灰色) の種々のキナーゼに結合した場合のソラフェニブの立体配座を示し、表示する構造の P D B I D を括弧内に記載する。例えば、B R A F に結合する場合、ソラフェニブ (黄色の配座) は、A T P 結合ポケットのヒンジ領域及び C - ヘリックス (E 8 8 5) の保存されたグルタミン酸残基と、それぞれヒンジバインダー及びリンカー領域を用いて相互作用する。ソラフェニブのキャップ基は、それ以前は、D F G - i n (すなわち活性な) 立体配座においてフェニルアラニン (F 1 0 4 7) によって占有されていた D F G - ポケットを占有する。右側の図は、ソラフェニブの化学構造及びモジュール方式の合成計画に適した 4 種類の単純なビルディングブロックへの概念的な分割を示す。ヒンジバインダーはこれらの研究においては変化させなかった。図 5 4 B はソラフェログの段階的誘導体化を示す略図である。ソラフェログの第 1 のセットは、薬化学によって生成したスパーサー / リンカー / キャップの間の組み合わせを含む。p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T} ハエを用いた薬物スクリーニング実験により、L S 1 - 1 5 が最良の誘導体として特定され、その後の遺伝学的スクリーニングにより、ソラフェニブ及び L S 1 - 1 5 に対するプロターゲット及びアンチターゲットが明らかになった。計算によって、分子内立体障害などの化合物間での物理化学的特徴、及びキャップのアンチターゲットに対する結合を妨げるための該キャップの修飾を比較し、新規化学種 A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 が指し示された。図 5 4 C は誘導体化したソラフェニブのセグメントを示す。グレーの構造は p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T} ハエで評価して効果のない構成要素である。図 5 4 D はソラフェニブによる p t c >

10

20

30

40

50

d R e t^{M 9 5 5 T} ハエのレスキューを示すグラフである。L S 1 - 1 5 (「j」) がソラフェニブ (a) 及びレゴラフェニブ (b) よりも有意に良好に生存率を回復させたことを示すグラフであり、(丸で囲んだ) フッ素の追加及び (x で示した) 塩素が存在しないことがソラフェニブとの際立った構造上の違いである。嵩高いキャップを有する A P S 5 - 1 6 - 2 も有意なレスキューを示した (k) 一方、最も大きなキャップを有する A P S 6 - 4 5 が、A D 8 0 を超える最も強い有効性 (o) を示す。T はハエに対して有毒な用量を表す。エラーバーは 3 回繰り返しの実験における標準誤差を表す。下部の事例を表す文字は図 5 8 A における文字に対応している。

【図 5 5】図 5 5 A ~ C は、遺伝学的スクリーニングによって特定された L S 1 - 1 5 に対するプロターゲット及びアンチターゲットを示す図である。図 5 5 A は、p t c > d R e t^{M 9 5 5 T} ハエにおける L S 1 - 1 5 の有効性の遺伝的変異因子を特定するためのスクリーニングアプローチを示す概略図である。ハエキノーム遺伝子を、(- / +) ヘテロ接合体として、上記遺伝的変異因子が L S 1 - 1 5 の有効性を増加または減少させる場合、それぞれ「プロターゲット」または「アンチターゲット」として特定した。図 5 5 B は、L S 1 - 1 5 のプロターゲットの例 (E P H、F R K) 及びアンチターゲットの例 (M K N K 1) を示すグラフである。例えば、L S 1 - 1 5 の存在下で L k 6 の 1 つの機能的コピー (p t c > d R e t^{M 9 5 5 T}、L k 6 - / +) を削除すると全てが致死となった。図 5 5 C は、L S 1 - 1 5 のプロターゲット及びアンチターゲットによって規定される代表的なシグナル伝達及び細胞経路を示す概略図である。全てのデータは図 5 9 及び 6 0 に示す。23 で L S 1 - 1 5 による処理を行った対照ハエの約 5 0 % の生存率と比較して、> 9 1 % 及び < 9 % の生存率を与える、それぞれ強力なプロターゲット及び強力なアンチターゲットを示す。ヒトオルソログを (括弧内に) 示す。アスタリスクは、スチューデントの t 検定において、対照と比較して $p < 0.05$ であることを表す。

【図 5 6】図 5 6 A ~ D は、アンチターゲット M K N K 1 及び B R A F を低減することによる新規ソラフェログ A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 の開発を示す図である。図 5 6 A は成虫のハエにおける翅脈形成アッセイの結果を示す。全翅原基ドライバ 7 6 5 - g a l 4 によって駆動された d R e t^{M 9 5 5 T} では異所性翅脈物質 (矢印) が誘導され、7 6 5 - g a l 4 単独を対照として示す。低用量の L S 1 - 1 5 によって余分な翅脈形成及び翅縁部の切欠きも増加した一方、高用量では両方共抑制された。M E K 阻害物質トラメチニブが異所性翅脈形成を強力に抑制し、異所性翅脈形成が R a s / R a f 経路活性の上昇によるものであることが実証された。図 5 6 B は翅脈形成アッセイの定量化を示す。L S 1 - 1 5 及びソラフェニブは 2 つの要素を含む効果を示した。すなわち、低用量では翅脈形成が高められた一方で、高用量では翅脈形成が抑制された。(丸で囲んだ) 嵩高いキャップの下位基を有する A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 は専ら翅脈形成を抑制した。アスタリスクはピヒクル対照と比較して $p < 0.05$ であることを表す。# は L S 1 - 1 5 単独処理と比較して $p < 0.05$ であることを表す。エラーバーは翅の数が > 1 5 である場合における標準誤差を表す。図 5 6 C は、ヒト R E T、その活性変異体 R E T (M 9 1 8 T)、ならびにアンチターゲット B R A F 及び M K N K 1 に対するソラフェログの K d 値を示すグラフである。図 5 6 D は、D F G - o u t 配置のヒト R E T、B R A F、及び M K N K 1 の D F G ポケットを示す。D F G ポケットは色付きの表面によって描かれており、L S 1 - 1 5、A P S 5 - 1 6 - 2、または A P S 6 - 4 5 のキャップと重ね描きされている。矢印は、上記キャップとポケットとの間の代表的な立体的衝突を示し、D F G - B R A F に関する挿入図は、衝突を視覚化するための A P S 6 - 4 5 の側面図を示す。誤差は 1 0 回の計算の標準誤差である。

【図 5 7】図 5 7 A ~ D は、新規ソラフェログ A P S 6 - 4 5 が破格の有効性を示したことを示す図である。図 5 7 A は、L k 6 変異が異常な翅脈形成を高め、全体的な翅構造に影響を与えたことを示す。矢印は過剰な翅脈物質を強調している。対照としては図 5 6 A を参照されたい。図 5 7 B は、R a s / M A P K 経路シグナル伝達の M K N K 1 阻害の可能性のある一モデルを示す概略図である。図 5 7 C は、ソラフェログの存在下で L k 6 を低減することの細胞遊走に対する効果を示す。L k 6 がヘテロ接合の翅原基によって、

10

20

30

40

50

d R e t^{M 9 5 5 T}に誘導される細胞遊走が高められることが示され、この細胞遊走はソラフェニブ及びL S 1 - 1 5によって更に高められたが、A P S 5 - 1 6 - 2またはA P S 6 - 4 5によっては高められなかった。矢印は遊走細胞を示す（頂端側画像）。図5 7 Dは、ラフアイ（r o u g h e y e）表現型に対する化合物の効果を示す。p t c > d R e t^{M 9 5 5 T}は成虫の前眼部において個眼領域の乱れ（かぎ括弧）を示した。A P S 6 - 4 5はラフアイ表現型を強力にレスキューし、p t c - g a l 4対照と同様の滑らかに配列された個眼が生じた（矢印）。ビヒクル処理した対照ハエは、成虫期まで生存しなかったことから、蛹の状態で解剖した。

【図5 8】図5 8 A ~ Bは多重薬理学的薬物の最適化を示す。図5 8 Aはソラフェニブの化学進化を示す図である。x軸はキャップ（- R）の修飾の進化を示す。白い領域は、内部の立体障害を試験するためのキャップである。陰影を付けた領域は、（丸で囲んだ）キャップの下位基中のフッ素の数に関して一貫したS A Rを示す（2）- フッ素化化合物である。アスタリスクは、S 1及びS 2の両方のスペーサーに関してレスキューがみられないことを表す。図5 8 Bは各ソラフェログの作用機序のモデルを示す。（左側の図）ソラフェニブはR E Tなどのプロターゲットを阻害する。但し、低用量ではかかる阻害はそれほど強力ではなく、B R A Fは活性化されて毒性を生じることすらある。かかる望ましくない作用はより高濃度では消失するが、同時に起こるアンチターゲットの阻害によって治療域が制限される。（中央の図）L S 1 - 1 5は更にプロターゲットE P H及びF R Kを阻害し、ソラフェニブよりも大きな治療域が生じる。L S 1 - 1 5は、ソラフェニブと同様にB R A Fを活性化するため、低用量であってもなお毒性を生じる。（右側の図）A P S 5 - 1 6 - 2及びA P S 6 - 4 5ではアンチターゲットB R A Fに対する結合力が低下しており、そのため低用量ではB R A Fの活性化を妨げる。別のアンチターゲットM K N K 1も阻害されないままであり、ソラフェニブよりも顕著な治療効果に繋がる。

【図5 9】ソラフェニブ及びL S 1 - 1 5のプロターゲットを示す表である。遺伝子のヘテロ接合性によって、薬物の存在下でp t c > d R e t^{M 9 5 5 T}ハエの生存率が統計的に有意に増加する、該遺伝子の一覧。p t c > d R e t^{M 9 5 5 T}ハエをキナーゼ変異ハエと交雑させ、成虫の数を蛹の総数で除して生存率を算出した。交雑において親ハエの性別が入れ替わっているために、キナーゼ発現能力をもつ対照の生存率が、異なる染色体についてのデータセット間で異なる（図6 2 A ~ H）。W、M、及びSは、それぞれ統計的に有意に弱い効果、中程度の効果、及び強い効果を表し、X染色体上の遺伝子については、それぞれ弱い効果（2 1 ~ 5 0 %の生存率）、中程度の効果（5 1 ~ 8 0 %の生存率）、及び強い効果（8 1 ~ 1 0 0 %の生存率）、第2、第3、及び第4染色体上の遺伝子については、それぞれ弱い効果（5 1 ~ 7 0 %の生存率）、中程度の効果（7 1 ~ 9 0 %の生存率）、及び強い効果（9 1 ~ 1 0 0 %の生存率）を表す。S Eは3回繰り返しの実験についての標準誤差を表す。アスタリスクは、薬物の非存在下でのキナーゼ発現能力をもつ対照と比較した、キナーゼ変異による%表記の生存率の統計的に有意な変化を表す。-、s o r a f、及びL 1 5はそれぞれ、ビヒクル処理したハエ、ソラフェニブ処理したハエ、及びL S 1 - 1 5処理したハエを表す。

【図6 0】ソラフェニブ及びL S 1 - 1 5のアンチターゲットを示す表である。遺伝子のヘテロ接合性によって、薬物の存在下でp t c > d R e t^{M 9 5 5 T}ハエの生存率%が統計的に有意に低下する、該遺伝子の一覧。凡例は、W、M、及びSが、X染色体上の遺伝子については、それぞれ弱い効果（1 1 ~ 1 7 %の生存率）、中程度の効果（6 ~ 1 0 %の生存率）、及び強い効果（0 ~ 5 %の生存率）、または第2、第3、及び第4染色体上の遺伝子については、それぞれ弱い効果（3 0 ~ 4 7 %の生存率）、中程度の効果（1 0 ~ 2 9 %の生存率）、及び強い効果（0 ~ 9 %の生存率）を表す以外は、図5 9におけるものと同一である。

【図6 1】キナーゼに対するインビトロ阻害データを示す表である。ソラフェログによるヒトキナーゼ活性の阻害率であり、赤は8 0 %を超える阻害率、白は4 1 ~ 8 0 %の阻害率、青は4 0 %未満の阻害率、灰色は有用なデータなしを表す。

【図6 2】図6 2 A ~ Hは、ショウジョウバエ M T Cモデルにおける阻害物質の効果の

判定またはキナーゼ遺伝子のヘテロ接合性の決定を示す図である。p t c - g a l 4、U A S - G F P、U A S - d R e t ^{M 9 5 5 T} / S M 5 (t u b - g a l 8 0) - T M 6 B ハエにおいて、チュープリンプロモーター駆動 g a l 8 0 は g a l 4 活性を阻害して d R e t ^{M 9 5 5 T} 発現を抑制した。薬物スクリーニングのために、上記のハエを w⁻ ハエと交雑し、蛹期に T b 対照ハエと形態学的に識別可能な非 T b、発がん性 p t c - g a l 4、U A S - G F P ; U A S - d R e t ^{M 9 5 5 T} (p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T}) ハエを作製した (図 6 2 A)。ハエの後代を薬物でまたは薬物なしで処理し、25 で飼育した。遺伝学的スクリーニングを目的として、p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T} ハエを、X 染色体上 (図 6 2 B ~ C)、第 2 染色体上 (図 6 2 D ~ E)、第 3 染色体上 (図 6 2 F ~ G)、または第 4 染色体上 (図 6 2 H) のいずれかのキナーゼ遺伝子についての変異体であるハエと交雑し、それらの後代を、23 で薬物を含むまたは含まないハエ用の餌で飼育した。親ハエにおける変異対立遺伝子は、T b 対立遺伝子 (図 6 2 B、6 2 D、及び 6 2 F) と平衡にあるか、またはホモ接合性 (図 6 2 C、6 2 G、及び 6 2 H) のいずれかであった。

10

【図 6 3】細胞遊走に対するソラフェログの明確な効果を示す図である。翅原基における細胞遊走 (中段) 及び非発がん性 w⁻ ハエにおける全身毒性 (下段) に対するソラフェログ (上段) の効果である。丸及びバツはソラフェニブと比較した修飾部分を表す。矢印は、p t c ドメインから離れて遊走する d R e t ^{M 9 5 5 T} 発現形質転換細胞を示す (頂端側画像)。アスタリスクは、スチューデントの t 検定において、薬物を用いない対照と比較して p < 0.05 であることを表す。

20

【図 6 4】ソラフェログの物理化学的特徴を計算した結果を示す図である。リンカー / キャップ及びリンカー / スペースのねじれ角の回転エネルギーは、ヒートマップに表される当該化合物の相対的な立体配座の分布に変換されている。ほとんどのソラフェログはスペース領域上に置換基を有していないことから、リンカー / スペースは 180° で対称であった。ソラフェニブ、A P S 5 - 16 - 1、及び A D 57 には、おそらくリンカー / キャップの回転に起因して、2 種類の優勢な立体配座分布、シス及びトランスの配座異性体がある。これとは逆に、L S 1 - 15、A P S 5 - 16 - 2、及び A D 80 では、おそらく、尿素アミド水素とフッ素との間の多極相互作用 (破線)、及びトランス立体配座異性体におけるフッ素と尿素カルボニル酸素との間の強い静電反発力 (円弧) に起因して、トランス立体配座よりもシス立体配座が優先される。

30

【図 6 5】図 6 5 A ~ C は共通する及び固有のプロ / アンチターゲットを示す図である。図 6 5 A は、ソラフェニブ及び / または L S 1 - 15 に対するプロターゲット及びアンチターゲットを表示するベン図を示す。強力なプロターゲット及び強力なアンチターゲットが示されており、それらのヘテロ接合性によって、薬物の存在下で p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T} ハエの生存率がそれぞれ > 91% 及び < 9% となる。図 6 5 B は、L k 6 のヘテロ接合性が対照ハエの生存率に影響を及ぼさなかったことを示すグラフである。対照 (w⁻) ハエまたは L k 6 ヘテロ接合体 (w⁻ ; L k 6^{- / +}) の幼虫を薬物でまたは薬物なしで処理した。生存率を蛹及び成虫の数を用いて測定した。図 6 5 C は、ソラフェログによるプロターゲットキナーゼの明確な阻害を示すグラフである。キナーゼ活性の阻害率はインビトロアッセイによって測定した。

40

【図 6 6】図 6 6 A ~ E は A P S 6 ~ 45 のインビボでの有効性を示す図である。図 6 6 A は、ハエのラファイ表現型に対する化合物ソラフェニブ (400 μ M)、L S 1 - 15 (200 μ M)、A P S 5 - 16 - 2 (100 μ M)、A P S 6 - 45 (100 μ M)、及び A D 80 (100 μ M) の効果を示す。図 6 6 B は A P S 5 - 16 - 2 及び A P S 6 - 45 によるヒト M T C コロニー形成の抑制を示す。図 6 6 C は A P S 6 - 45 によるインビボでのヌードマウスにおける T T 細胞増殖の抑制を示す。図 6 6 D は処理前のベースラインに対する 30 日目の腫瘍量の変化率を示す。図 6 6 E は、処理がマウスの体重に対して影響を与えないことを示す。

【図 6 7】マウスにおける A P S 6 - 45 の投与実験を示す図である。40 匹のメスのヌードマウスに T T 細胞を皮下移植した。腫瘍量が約 120 mm³ に達した時点でマウスを

50

無作為に 4 群に分け、それぞれの群に、週当たり 5 日、ビヒクル（水で 4 倍希釈したクレモファー E L / エタノール（1 : 1））または 10 mg / kg / 日のカボザンチニブ（LC Laboratories）、ソラフェニブ（LC Laboratories）、もしくは APS 6 - 45 を経口投与した。

【図 6 8】 p t c > d R E T M 9 5 5 T ハエにおける類縁体の試験を示すレスキュープロットの図である。

【発明を実施するための形態】

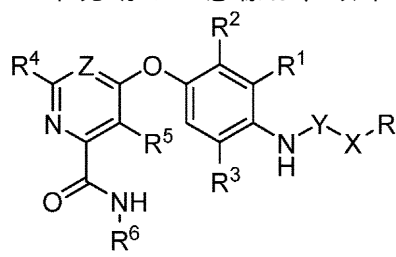
【0014】

発明の詳細な説明

本発明は、臨床に用いられるキナーゼ阻害物質の多重薬理学のバランスをとるための段階的アプローチに関する。このアプローチに従って、新規なキナーゼ阻害物質化合物が合成された。本発明は、かかる化合物、該化合物を含有する組成物、及びがんの治療方法を対象とする。

【0015】

本発明の一態様は、以下の構造を有する式（I）



の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物に関し、

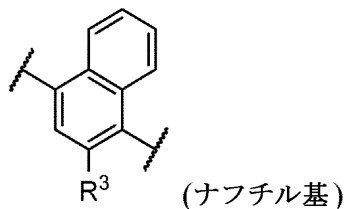
式中、

R は、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、-N(C₁ ~ 6 アルキル)₂、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは任意で、R¹⁻³ で n 回置換されていてもよく、

R¹ は H であり、

R² は H であるか、

または、R¹ 及び R² が、R¹ 及び R² が結合しているフェニル環と結合して、



を形成し、

R³ は H もしくはハロゲンであり、

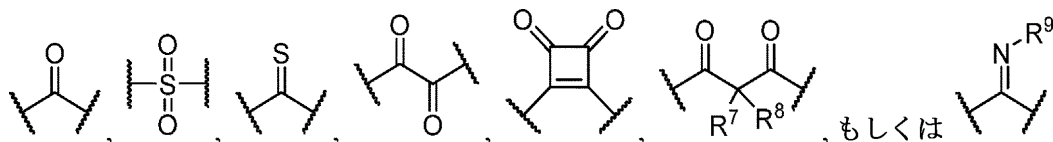
R⁴ は H、ハロゲン、もしくは C₁ ~ 6 アルキルであり、

R⁵ は H、ハロゲン、もしくは C₁ ~ 6 アルキルであり、

R⁶ は C₁ ~ 6 アルキルであり、

X は、任意であり、且つ、存在する場合には NH であり、

Y は



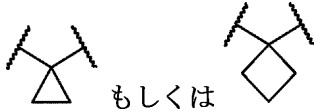
であり、

ZはC(R^{1 2})もしくはNであり、

R⁷はHもしくはMeであり、

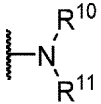
R⁸はHもしくはMeであるか、

または、R⁷及びR⁸が、R⁷及びR⁸が結合している炭素原子と一緒にあって、



を形成し、

R⁹はH、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、アリル、-CN、もしくは



であり、

R¹⁰はH、C₁~6アルキル、もしくはC₃~6シクロアルキルであり、

R¹¹はH、C₁~6アルキル、もしくはC₃~6シクロアルキルであり、

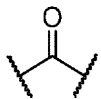
R¹²はH、ハロゲン、もしくはC₁~C₆アルキルであり、

R¹³は、R¹³のそれぞれの場合において、H、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₂H₅F、CHF₂、CClF₂、CBrF₂、CIF₂、CF₃、C₂F₅、C₃F₇、C₄F₉、OCF₃、及びヘテロシクリルからなる群より独立に選択され、且つ

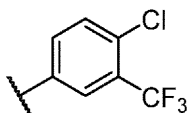
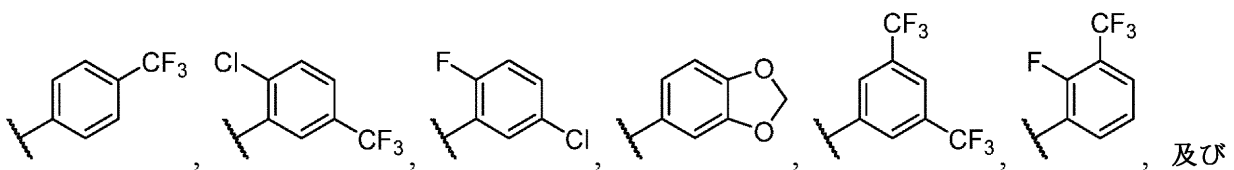
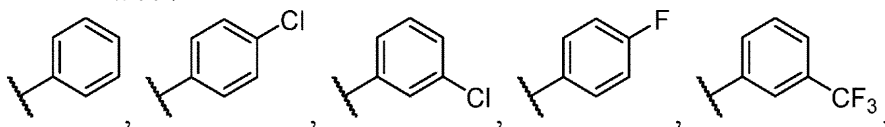
nは1~5であり、

但し、

i) R¹がHであり、R²がHであり、R³がHであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がCH₃であり、ZがCHであり、XがNHであり、且つYが

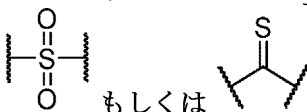


である場合、Rは

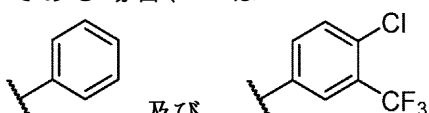


であることができず、

ii) R¹がHであり、R²がHであり、R³がHであり、R⁴がHであり、R⁵がHであり、R⁶がCH₃であり、ZがCHであり、Xが存在せず、且つYが



である場合、Rは



であることができず、

10

20

30

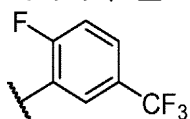
40

50

i i i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、Y が



であり、且つ n が 2 である場合、R は



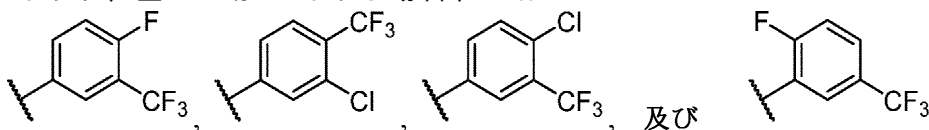
であることができず、

10

i v) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が F であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、Y が



であり、且つ n が 2 である場合、R は



20

であることができず、

v) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が存在せず、且つ Y が



である場合、R は



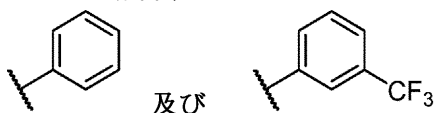
30

であることができず、且つ

v i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が H であり、 R^6 が CH_3 であり、Z が CH であり、X が NH であり、且つ Y が



である場合、R は



40

であることができない。

【 0 0 1 6 】

上記に用いられたように、及び本明細書の記述の全体を通じて、別段の指示がない限り、以下の用語は以下の意味を有すると理解されるべきものである。本明細書で用いられる全ての技術用語及び科学用語は、本明細書において別段の定義がなされない限り、本技術が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書中の用語に関して複数の定義がある場合には、別段の明記がない限り、本節の定義が優先する。

【 0 0 1 7 】

本明細書では、用語「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意

50

味する。

【 0 0 1 8 】

用語「アルキル」とは、連鎖中に約 1 ～ 約 6 個の炭素原子（または、 $n \sim n$ が炭素原子の数値範囲である、「 $C_n \sim n$ 」によって示される数の炭素）を有する直鎖または分枝鎖であってよい脂肪族炭化水素基を意味する。分枝鎖とは、メチル、エチル、もしくはプロピルなどの 1 つまたは複数の低級アルキル基が直鎖アルキル鎖に結合していることを意味する。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、 n - プロピル、 i - プロピル、 n - ブチル、 t - ブチル、 n - ペンチル、及び 3 - ペンチルが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

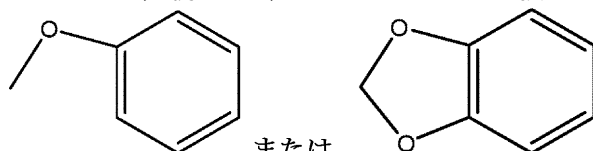
用語「シクロアルキル」とは、約 3 ～ 約 7 個の炭素原子、好ましくは約 5 ～ 約 7 個の炭素原子の、非芳香族、飽和または不飽和の、単環式または多環式（*multi-cyclic*）環系を意味し、該環系は少なくとも 1 つの二重結合を含んでいてもよい。例示的なシクロアルキル基としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロフェニル、*anti* - ビシクロプロパン、及び *syn* - トリシクロプロパンが挙げられる。

10

【 0 0 2 0 】

用語「アルコキシ」とは、酸素を介して親構造に結合した、1 ～ 8 個の炭素原子の直鎖状、分岐鎖状、または環状の配置及びそれらの組み合わせの基を意味する。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシとは 1 ～ 6 個の炭素を含有する基をいう。本特許出願の意図に関して、アルコキシは、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシも含み、当該メチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基において、ペンダントしている原子、連鎖、または環に対して、それぞれの酸素原子が環を形成するように結合している。したがって、例えば、アルコキシで置換されたフェニルは

20



または

であってもよい。

30

【 0 0 2 1 】

用語「アリール」とは、6 ～ 約 19 個の炭素原子、好ましくは 6 ～ 約 10 個の炭素原子の芳香族単環式または多環式（多環式（*polycyclic*））環系を意味し、アリールアルキル基を包含する。上記アリール基の環系は任意で置換されていてもよい。本発明の代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、アズレニル、フェナントレニル、アントラセニル、フルオレニル、ピレニル、トリフェニレニル、クリセニル、及びナフタセニルなどの基が挙げられるが、これらに限定はされない。

【 0 0 2 2 】

用語「ヘテロアリール」とは、約 5 ～ 約 19 個の環原子、好ましくは約 5 ～ 約 10 個の環原子の芳香族単環式または多環式環系であって、該環系中の 1 つまたは複数の原子が炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素、または硫黄である、前記芳香族単環式または多環式環系を意味する。多環式環系の場合、当該環系が「ヘテロアリール」と定義されるためには、それらの環のうちの 1 つのみが芳香族であればよい。好ましいヘテロアリールは約 5 ～ 6 個の環原子を含有する。ヘテロアリールの前の接頭辞アザ、オキサ、チア、またはチオとは、それぞれ、少なくとも窒素、酸素、または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。上記ヘテロアリール環中の窒素、炭素、または硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、上記窒素は任意で四級化されていてもよい。代表的なヘテロアリールとしては、ピリジル、2 - オキソ - ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリ

40

50

ル、チアジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリニル、2 - オキシインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [1 , 3] ジオキサリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル、ベンゾ [1 , 2 , 3] トリアジニル、ベンゾ [1 , 2 , 4] トリアジニル、4 H - クロメニル、インドリジニル、キノリジニル、6 a H - チエノ [2 , 3 - d] イミダゾリル、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジニル、[1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジニル、[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジニル、チエノ [2 , 3 - b] フラニル、チエノ [2 , 3 - b] ピリジニル、チエノ [3 , 2 - b] ピリジニル、フロ [2 , 3 - b] ピリジニル、フロ [3 , 2 - b] ピリジニル、チエノ [3 , 2 - d] ピリミジニル、フロ [3 , 2 - d] ピリミジニル、チエノ [2 , 3 - b] ピラジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジニル、6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジニル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル、3 , 3 - ジメチル - 2 - オキシインドリニル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル、ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾリル、ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] チアジアゾリル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジニル、[1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジニル、3 - オキソ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 2 (3 H) - イルなどが挙げられる。

10

20

30

40

【 0 0 2 3 】

本明細書中では、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」とは、炭素原子ならびに窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子の安定な 3 ~ 18 員環 (ラジカル) をいう。上記ヘテロ環は単環式または多環式 (p o l y c y c l i c) 環系であってよく、該環系は縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系を含んでいてもよく、上記ヘテロ環中の窒素、炭素、または硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、上記窒素原子は任意で四級化されていてもよく、上記環は部分的にまたは完全に飽和していてもよい。かかるヘテロ環の例としては、限定はされないが、アゼピニル、アゾカニル、ピラニル ジオキサニル、ジチアニル、1 , 3 - ジオキサラニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピロリジニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリジニル、イソチアジアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソアゼピニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ペリリジニル、ペペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアジアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、及びチアモルホリニルスルホンが挙げられる。更なるヘテロ環及びヘテロアリールは、K a t r i t z k y e t a l . , e d s . , C o m p r e h e n s i v e H e t e r o c y c l i c C h e m i s t r y : T h e S t r u c t u r e , R e a c t i o n s , S y n t h e s i s a n d U s e o f H e t e r o c y c l i c C o m p o u n d s , V o l . 1 - 8 , P e r g a m o n P r e s s , N . Y . (1 9 8 4) に記載されており、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される。

【 0 0 2 4 】

語句「任意で置換された」とは、ある基が当該の基のそれぞれの置換可能な原子に置換基を有していてもよく (単一の原子上の 2 つ以上の置換基を含む) 、それぞれの置換基の種類は他の置換基とは独立であることを指す。

【 0 0 2 5 】

用語「置換された」とは、指定された原子上の 1 つまたは複数の水素が、当該指定され

50

た原子の通常の原子価を超えないとの条件で、指定された群からの選択物で置換されていることを意味する。「未置換」原子は、該原子の原子価により決定される全ての水素原子を有する。置換基がオキソ（すなわち＝O）である場合、当該原子上の2つの水素が置換されている。置換基及び／または変数の組み合わせは、かかる組み合わせによって安定な化合物が生じる場合に限って許容される。「安定な化合物」とは、反応混合物から有用な純度への単離及び有効な治療薬への製剤化に耐えるのに十分堅固である化合物を意味する。

【0026】

「本発明の化合物」及びこれと同等の表現は、本明細書に記載の化合物を意味し、その表現は、それらのプロドラッグ、薬学的に許容される塩、酸化物、及び溶媒和物、例えば水和物を、それらが文脈上許容される場合に包含する。

10

【0027】

用語「治療」とは、本明細書に記載の疾患もしくは障害に関連する症状及び／または影響の改善または除去を意味する。

【0028】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含んでいてもよく、したがって鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性の形態を生じてもよい。各キラル中心は、絶対立体化学の観点から、(R)-または(S)-として規定されてもよい。本発明は、全てのかかる可能な異性体、ならびにラセミ体及び光学的に純粋な形態を含む上記異性体の混合物を含むことを意図する。光学活性な(R)-及び(S)-、(-)-及び(+)-、または(D)-及び(L)-異性体は、キラルな出発原料またはキラルな反応剤を用いて調製してもよく、または従来技法を用いて分割してもよい。全ての互変異性体も包含されることが意図される。

20

【0029】

当業者に理解されるとおり、「化合物」との記述は、当該化合物の塩、溶媒和物、酸化物、及び包接錯体、ならびに任意の立体異性体、または当該化合物の任意のかかる形態の任意の比率の混合物を包含することを意図している。したがって、本発明のいくつかの実施形態によれば、医薬組成物、治療方法、及び化合物それら自体の状況においてなどの、本明細書に記載の化合物は塩の形態として提供される。

【0030】

用語「溶媒和物」とは、適宜の溶媒の分子が結晶格子中に取り込まれている固体状態の化合物をいう。治療のための投与に好適な溶媒は、投与される用量において生理学的に忍容性のあるものである。治療のための投与に好適な溶媒の例はエタノール及び水である。水が上記溶媒である場合、当該溶媒和物は水和物と呼ばれる。一般に溶媒和物は、当該化合物を適宜の溶媒に溶解し、冷却するまたは貧溶媒を用いることにより当該溶媒和物を単離することにより形成される。上記溶媒和物は一般的には周囲条件下で乾燥または共沸される。

30

【0031】

包接錯体はRemington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. 1:176-177 (1995)に記載されており、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される。最も一般的に用いられる包接錯体はシクロデキストリンとの包接錯体であり、天然物及び合成物の全てのシクロデキストリン錯体がとりわけ本発明に包含される。

40

【0032】

用語「薬学的に許容される塩」とは、無機酸及び無機塩基ならびに有機酸及び有機塩基を含む薬学的に許容される無毒性の酸または塩基から調製される塩をいう。

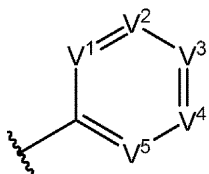
【0033】

用語「薬学的に許容される」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒト及び下等動物の細胞と接触する使用に適し、且つ合理的なベネフィット／リスク比に見合うことを意味する。

50

【0034】

一実施形態では、式(I)の化合物において、Rは



であり、

ここで、

V¹はC(R¹⁴)またはNであり、

V²はCHまたはNであり、

V³はC(R¹⁵)またはNであり、

V⁴はC(R¹⁶)またはNであり、

V⁵はCHまたはNであり、

R¹⁴はHまたはハロゲンであり、

R¹⁵はHまたはハロゲンであり、且つ

R¹⁶は、ハロゲンで2～13回置換されたC₁～C₆アルキルであり、

ここで、V¹～V⁵の1つのみがNである。

10

【0035】

別の実施形態では、式(I)の化合物において、R¹⁶はフッ素で2～13回置換されたC₁～C₆アルキルである。この実施形態によれば、R¹⁶は、CH₂F、CHF₂、CClF₂、CBrF₂、CIF₂、CF₃、C₂F₅、C₃F₇、及びC₄F₉からなる群より選択されてもよい。

20

【0036】

別の実施形態では、式(I)の化合物において、R¹⁴はFである。

【0037】

更に別の実施形態では、式(I)の化合物において、R³はFである。

【0038】

別の実施形態では、式(I)の化合物において、XはNHであり、且つYは

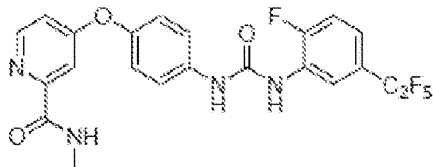


30

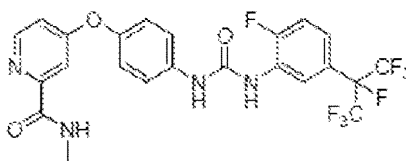
である。

【0039】

更に別の実施形態において、式(I)の化合物は



及び

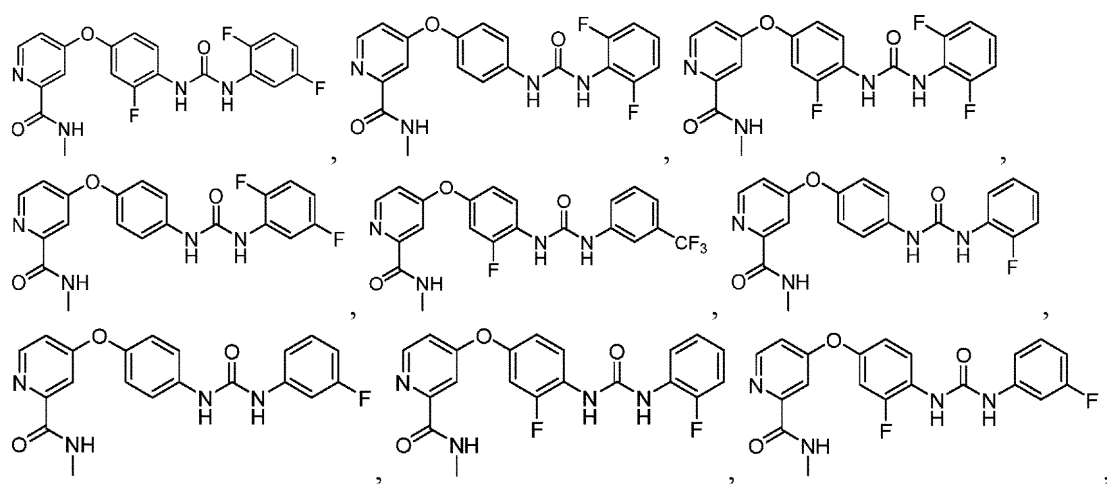


40

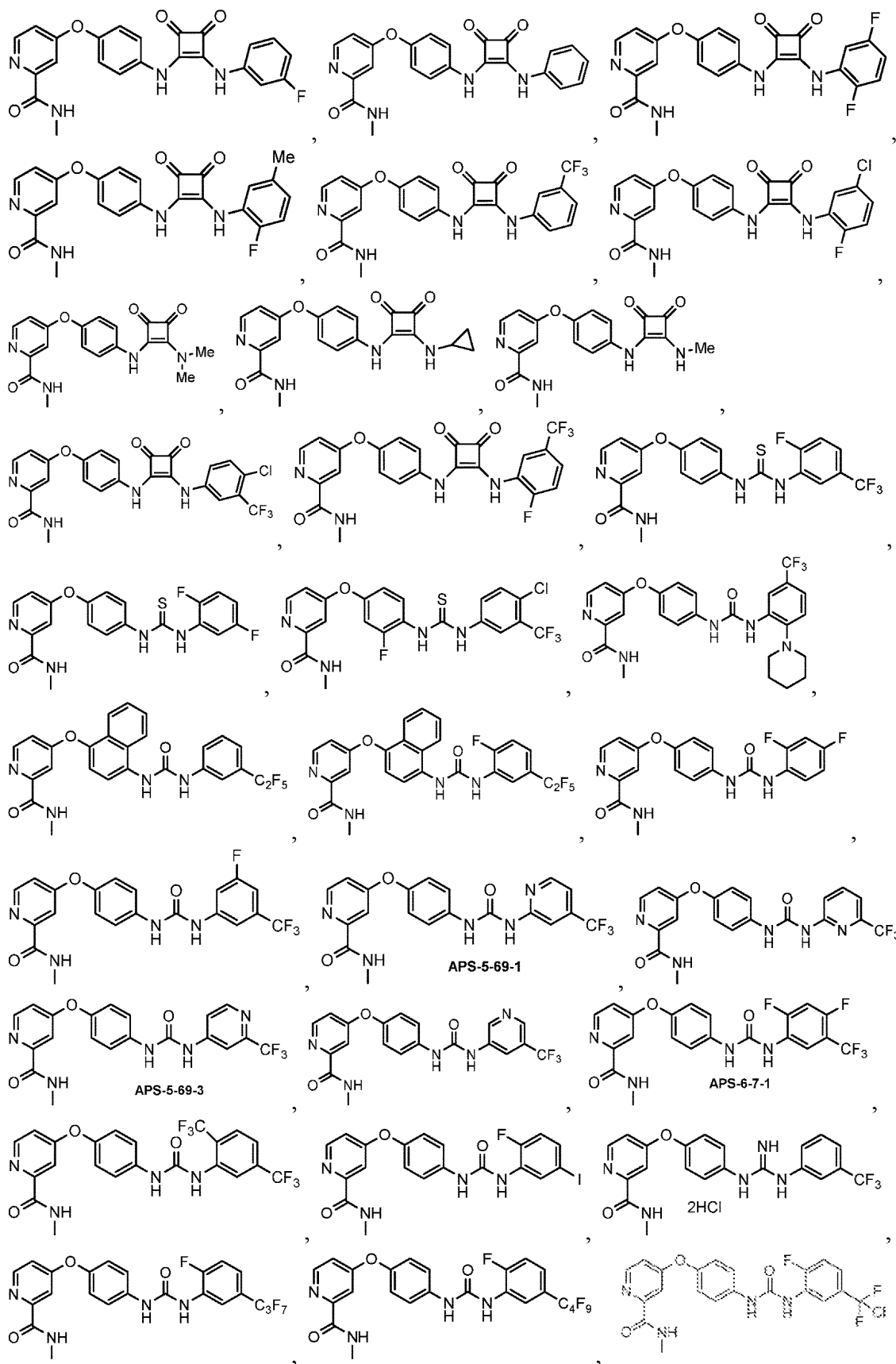
からなる群より選択される。

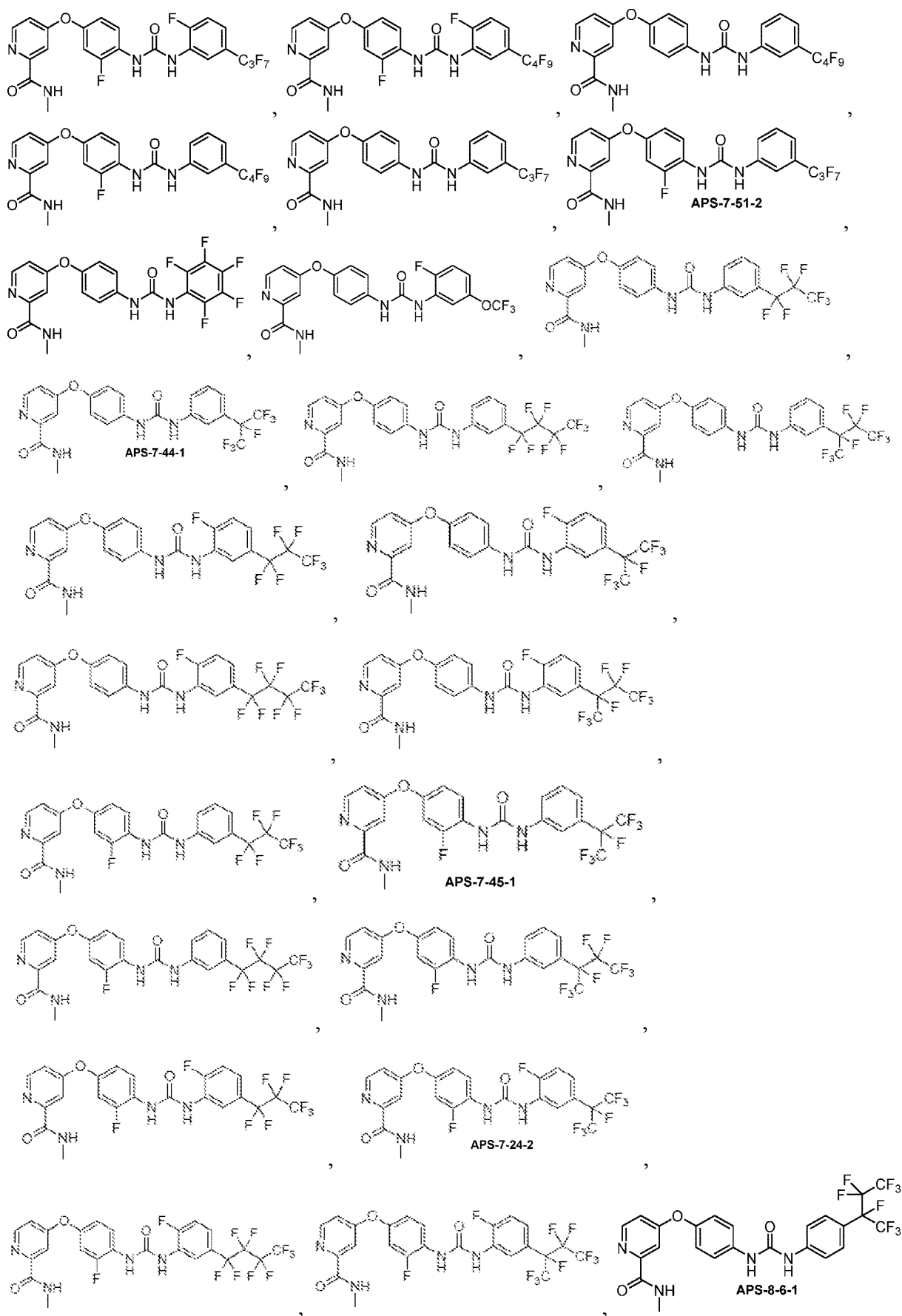
【0040】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、







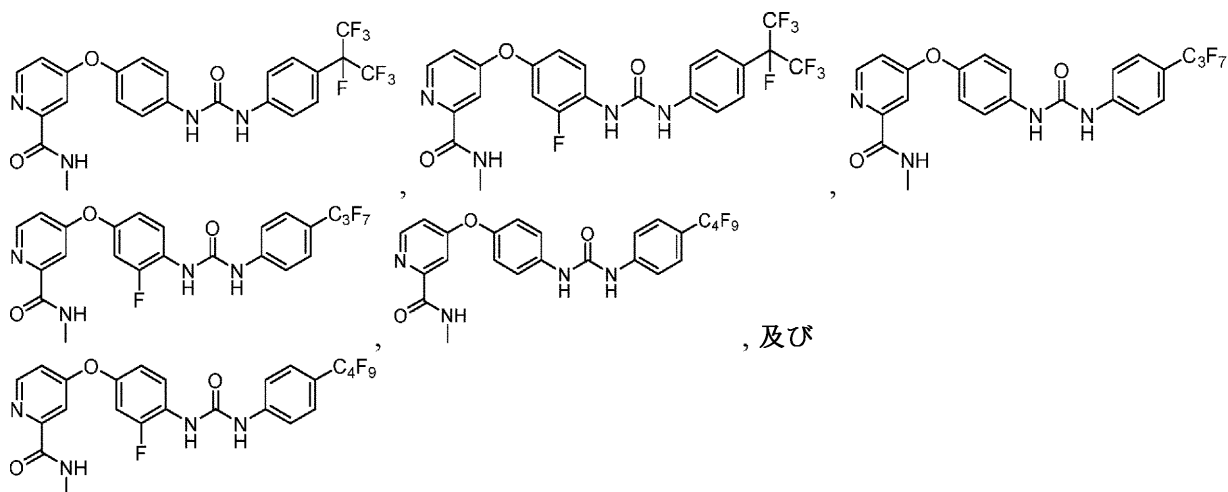


10

20

30

40



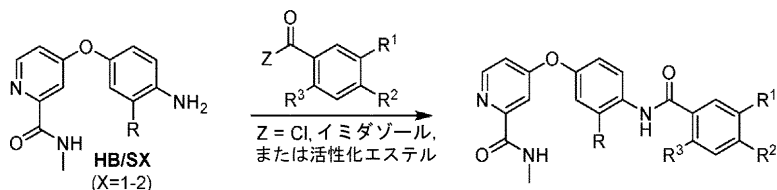
10

からなる群より選択される。

【0041】

式(I)の尿素リンカー(L1)ソラフェログは、例えばアミンHB/SXをハロゲン化アシル、アシルイミダゾール、または活性化エステルと反応させることによって調製することができる(スキーム1)。

スキーム1

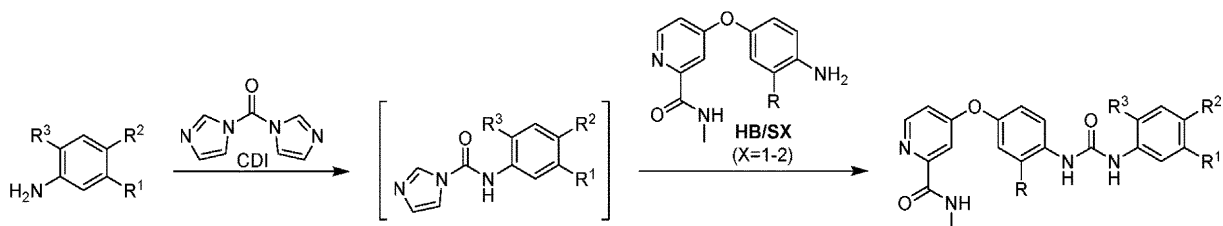


20

【0042】

アニリンとN,N-カルボニルジイミダゾール(CDI)との間の反応によってアシルイミダゾールが形成される(スキーム2)。尿素リンカー(L1)ソラフェログは、アシルイミダゾールをアミンHB/SXと反応させることによって調製することができる。

スキーム2

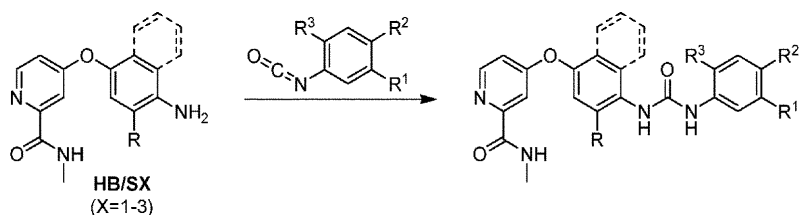


30

【0043】

式(I)の尿素リンカー(L1)ソラフェログは、アミンHB/SXをイソシアナートと反応させることによって調製することができる(スキーム3)。

スキーム3

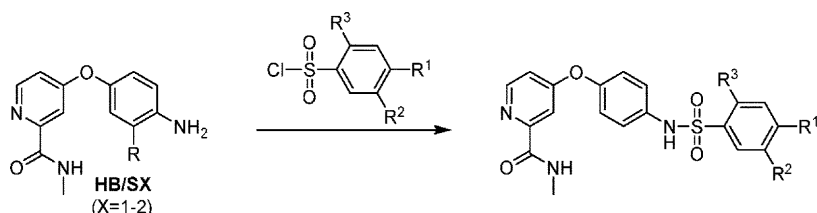


40

【0044】

式(I)のスルホンアミドリンカーソラフェログは、アミンHB/SXを塩化スルホン誘導体と反応させることによって調製することができる(スキーム4)。

スキーム4



【 0 0 4 5 】

式 (I) の化合物 (及び上記の方法によって製造された本明細書に記載の他の化合物) は、公知の方法、例えば、溶媒の蒸留後の残渣を分配、抽出、再沈殿、再結晶、または別の精製方法もしくは精製方法の組み合わせに供することによって、単離及び精製することができる。

10

【 0 0 4 6 】

本発明の更なる態様は、本発明の化合物及び担体を含む、組成物を対象とする。

【 0 0 4 7 】

一実施形態において、上記担体は薬学的に許容される担体であり、組成物は医薬組成物である。

【 0 0 4 8 】

「医薬組成物」とは、本発明の化合物と、投与形態及び剤形の性格に応じて、防腐剤、増量剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香味料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤、及び分散剤などの、薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを含む少なくとも 1 種類の成分とを含む組成物を意味する。

20

【 0 0 4 9 】

用語「薬学的に許容される担体」は、本明細書に記載される任意の担体、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを意味するために用いられる。

【 0 0 5 0 】

懸濁剤の例としては、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、またはこれらの物質の混合物が挙げられる。

【 0 0 5 1 】

微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確保することができる。

30

【 0 0 5 2 】

等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを含むことが望ましい場合もある。

【 0 0 5 3 】

吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを用いることによって、注射用剤形の吸収を長期化させることができる。

【 0 0 5 4 】

好適な担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール、それらの適宜の混合物、植物油 (オリーブ油など) 、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。

40

【 0 0 5 5 】

賦形剤の例としては、ラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、及びリン酸二カルシウムが挙げられる。

【 0 0 5 6 】

崩壊剤の例としては、デンプン、アルギン酸、及び特定の複合シリケートが挙げられる。

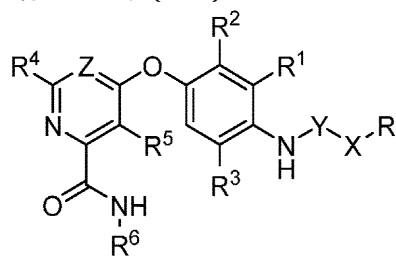
【 0 0 5 7 】

潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ならびに高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

【 0 0 5 8 】

50

本発明の別の態様は対象におけるがんの治療方法に関する。この方法は、以下の構造を有する式 (I)



(I)

の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含み、式中、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、Z、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は本明細書に定義されたとおりである。

【0059】

対象への化合物及び/または医薬組成物の投与は、治療有効量を投与することを含んでもよく、治療有効量とは、対象における明示した疾病及び/または障害を治療するのに有効な化合物の量を意味する。かかる量は一般に、十分当業者の領域内である多数の因子によって変化する。これらの因子としては、限定はされないが、特定の対象、ならびに当該対象の年齢、体重、身長、全般的な健康状態、及び病歴、用いる特定の化合物、ならびに、当該化合物が該担体中で製剤される担体、及び当該化合物に対して選択される投与経路、ならびに治療を受けている疾病の性質及び重篤度が挙げられる。

【0060】

投与は一般的に、薬学的に許容される剤形を投与することを含み、該薬学的に許容される剤形は本明細書に記載の化合物の剤形を意味し、該剤形としては、例えば、錠剤、糖衣錠、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁液剤を含む液体製剤、噴霧剤、吸入剤錠剤、トローチ剤、乳剤、溶液剤、顆粒剤、カプセル剤、及び坐剤、ならびにリポソーム製剤を含む注射用液体製剤が挙げられる。技法及び製剤は、概括的に Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 最新版に記載され、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される。

【0061】

投与は、経口投与、局所投与、経皮投与、非経口投与、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、鼻腔内注入、腔内もしくは膀胱内注入、眼内投与、動脈内投与、病巣内投与、または粘膜への適用によって行われてもよい。化合物は単独でまたは適宜の医薬担体と共に投与されてもよく、錠剤、カプセル剤、散剤、溶液剤、懸濁液剤、もしくは乳剤などの固体または液体形態であってよい。

【0062】

本発明のこの態様を実施する際に、治療を受けるのに適した対象としては、ヒトなどの哺乳動物が挙げられる。

【0063】

本発明の治療方法に適したがんとしては、限定はされないが、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、副腎皮質がん (Adrenocortical Carcinoma)、副腎皮質がん (Adrenal Cortex Cancer)、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞がん、肝外胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、心(心臓)腫瘍、子宮頸がん、胆管細胞がん、慢性リンパ性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄増殖性腫瘍、大腸がん、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管がん (DCIS)、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫、骨悪性線維性組織球腫、骨肉腫、胆嚢がん、胃がん (Gastric (Stomach) Cancer)、消化管カル

チノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍（GIST）、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、肝細胞（肝臓）がん、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼球内黒色腫、カボジ肉腫、腎がん、ランゲルハンス細胞組織球症、白血病、肺がん、リンパ腫、甲状腺髄様がん、黒色腫、眼球内（眼）黒色腫、メルケル細胞がん、悪性中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発骨髄腫／形質細胞腫瘍、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、及び慢性骨髄増殖性腫瘍、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、上咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔がん、口唇及び口腔がん、中咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん及び膵臓神経内分泌腫瘍（膵島細胞腫）、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔がん及び鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発骨髄腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞（腎）がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリ－症候群、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮がん、扁平上皮性頸部がん、胃がん（Stomach（Gastric）Cancer）、T細胞リンパ腫、精巣がん、喉頭がん、胸腺腫及び胸腺がん、甲状腺がん、腎盂及び尿管の移行上皮がん、尿道がん、子宮がん、子宮内膜及び子宮肉腫、膣がん、外陰部がん、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ならびにウィルムス腫瘍が挙げられる。

10

【0064】

本発明のこの態様の特定の一実施形態において、本治療方法は甲状腺がん、肝臓及び腎細胞がん、または大腸がんを治療するために実施される。

20

【実施例】

【0065】

実施例 1 - 一般的な化学的方法

全ての溶媒はSigma-Aldrichから購入し、受け入れた状態のまま使用した。化学反応には無水溶媒を使用し、水系での後処理、再結晶、及びクロマトグラフィーにはHPLCグレードの溶媒を使用した。水素化反応に用いる固体担体担持パラジウム金属は、50% w/wの水が添加された（Degussa型）、（乾燥ベースで）活性炭10% w/w担持物としてSigma-Aldrichから購入し、手順においては「活性炭5% w/w担持物」と表記した。他の試薬は様々な供給元から購入し、受け入れた状態のまま使用した。反応は、標準的なダブルマニホールド及び注射器技法を用いて、個々の手順に記載したようにして実施した。ガラス器具は使用前に130 °Cのオーブン中で12時間加熱することによって乾燥するか、または火炎乾燥した。水溶液のpHはpH試験紙を用いて見積もった。真空ろ過は施設に設置の真空ライン（約100トル）を用いて実施した。個々の手順において、語句「真空下での濃縮」及び「濃縮乾固した」とは、（自動真空度調整器を備えた）ダイヤフラムポンプを用い、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、残存する微量の揮発分を高真空（<1トル）オイルポンプで除去したことを意味する。別段の明示がない限り、用語「フラスコ」とは丸底型をいう。反応を、EMDシリカゲル60 F254（250 µm）のガラスで裏打ちされたプレートを用いたTLC（UV蛍光の消光によって可視化し、塩基性KMnO₄溶液で染色）によって、及び液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS）によって監視した。逆相LC-MSによる分析は、Waters Aquity I-Class UPLCシステム上で、C18カラム（2.1×30 mm；1.7 µm粒径）を用い、50 °Cに加熱し、溶離速度0.6 mL/分で、水/アセトニトリル（それぞれに0.1% v/vのギ酸を添加）からなる移動相による3分間の直線勾配法、すなわち、95:5 1:99（0~2.5分）、次いで1:99（2.5~3分）を用いて実施した。試料分析を、交互のポジティブ/ネガティブエレクトロスプレーイオン化（50~1000 amu）及び254 nmでのUV検出を用いて監視した。ろ過またはフラッシュクロマトグラフィー用のプラグ、パッド、及びカラムの寸法は、（（直径×長さ）cm）として記載する。ろ過及びマイクロスケールフラッシュクロマトグラフィーに用いた5³/₄ インチピペット（4 mL）は、Fisher Scientificから購入した（製品番号22-378-89

30

40

50

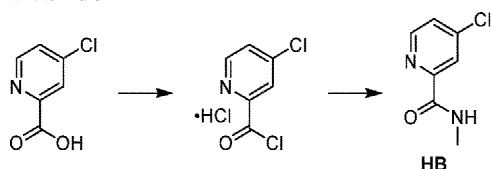
3)。自動分取順相及び逆相クロマトグラフィーは、ダイオードアレイ検出器（分析を220～400nmで監視）を備えたInterchim Puriflash 450精製システムを用いて実施した。予め充填されたシリカゲルカートリッジ（12、25、及び40g；粒径15μm）を順相（シリカゲル）クロマトグラフィーに用い、20～30mL/分で溶離させた。逆相クロマトグラフィーにはC18カラム（30×150mm；5μm粒径）を用い、50バールの圧力制限による15～20mL/分で溶出させた。炭素デカップリング¹H NMRスペクトルは、Bruker分光計上、400MHzで記録し、内部標準として残留溶媒シグナル（ジメチルスルホキシド-d₆=2.50ppm）を用いてppm単位で報告する。データは以下、すなわち、{（シフト）, [（s = シングレット、d = ダブルレット、dd = ダブルレットのダブルレット、dddd = ダブルレットのダブルレットのダブルレット、t = トリプレット、dt = トリプレットのダブルレット、q = カルテット、m = マルチプレット、br = ブロード、ap = 見掛け）,（J = Hz 単位での結合定数）,（積分値）}] のように報告する。プロトンデカップリング¹³C NMRスペクトルは、Bruker分光計上、100MHzで記録し、内部標準として残留溶媒シグナル（ジメチルスルホキシド-d₆=39.5ppm）を用いてppm単位で報告する。プロトンデカップリング¹⁹F NMRスペクトルは、Bruker分光計上、376MHzで記録し、内部標準として添加したCFCl₃（0.00ppm）を用いてppm単位で報告する。1つのシグナルのみを有する化合物は、既知量の上記内部標準との対比で積分した。

10

20

【0066】

実施例2 - 4-クロロ-N-メチルピコリンアミド（HB）の調製



火炎乾燥し、Ar下で冷却した250mLのフラスコに、4-クロロピコリン酸（10.0g、63.5mmol）、及びTHF（125mL）を投入した。この混合物を0に冷却し、塩化オキサリル（6.70mL、79.2mmol）を注射器で5分間かけて滴下により添加した後、DMF（0.1mL）を注射器で一気に加えた（注意：ガスが急激に発生）。30分後にこの反応混合物を室温まで自然に加温し、Ar入り風船下で15時間撹拌した。得られた褐色溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、KOHペレットを充填した乾燥管を用いて残留HClを捕捉した。残留した油状物をトルエン（3×10mL）から濃縮乾固し、次いで高真空下で更に乾燥させて固体を得た。この粗4-クロロピコリノイルクロリド塩酸塩をAr下に置き、THF（50mL）を加えた。この暗色溶液を0に冷却し、メチルアミン（160mL、2.0M THF溶液、320mmol）を注射器で20分間かけて滴下により添加した。5分後にこの反応混合物を室温まで自然に加温し、16時間撹拌した。この反応混合物を水（200mL）で希釈し、EtOAc（3×150mL）で抽出した。有機抽出液をプールし、水（100mL）及び飽和食塩水（2×100mL）で洗浄し、脱水し（Na₂SO₄）、ろ過した。真空下で濃縮して、約11gの赤褐色油状物を得、これを、30mL/分で溶離し、カラム容量の30倍の容量にわたるヘキサン/EtOAc 100:0:100の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー（40gカートリッジ）によって精製した。適切な画分をプールし、濃縮乾固した。残留した無色透明な油状物（約10g）をヘキサン/CH₂Cl₂（4:1; 150mL）の混合物に溶解し、-20で12時間静置した。生成した沈殿を真空ろ過により単離し、ヘキサン（2×30mL）で洗浄し、風乾して8.90g（82%）の標記化合物を白色固体として得た。

30

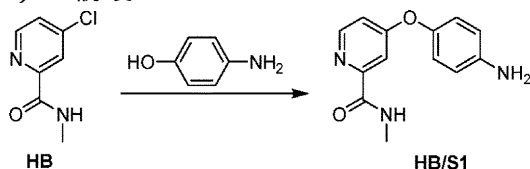
40

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (br ap d, J=3.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J=5.3, 0.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=5.3, 2.2 Hz, 1H), 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 163.1, 151.8, 150.0, 144.5, 126.3, 121.8, 26.1; LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₇H₈ClN₂O 171.0; Found 171.1

【 0 0 6 7 】

実施例 3 - 4 - (4 - アミノフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (H B / S 1) の調製



10

100 mL の二口フラスコ (注入口アダプター及びセプタムを備えた) を真空下で火炎乾燥し、Ar 下で冷却した。このフラスコに 4 - アミノフェノール (2 . 09 g、19 . 2 mmol) 及び DMF (30 mL) を投入した。この溶液に攪拌下でカリウム tert - ブトキシド (2 . 14 g、19 . 1 mmol) を 1 分間かけて少しずつ添加した。得られた淡褐色の混合物を 2 時間攪拌し、次いで 4 - クロロ - N - メチルピコリンアミド (2 . 17 g、12 . 7 mmol) を一度に添加し、この反応混合物を Ar 入り風船下、80 で 4 時間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷し、次いで攪拌下の氷水 (100 mL) に注ぎ込んだ。攪拌を 15 分間継続し、次いでこの混合物を EtOAc (1 × 100 mL 及び 2 × 50 mL) で抽出した。有機抽出液をプールし、1 M KOH (3 × 50 mL)、水 (50 mL)、及び飽和食塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、ろ過した。真空下で濃縮して 3 . 23 g の橙色油状物を得、これを、30 mL / 分で溶離し、カラム容量の 35 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 100 : 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カートリッジ) によって精製した。2 . 69 g (87 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

20

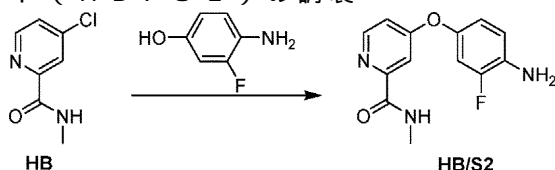
¹H NMR (400

30

MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (br q, J=4.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=5.5, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.78 (d, J=4.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.8, 163.9, 152.3, 150.1, 146.9, 142.8, 121.6, 114.9, 113.7, 108.3, 26.0; LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₄N₃O₂ 244.1; Found 244.2

【 0 0 6 8 】

実施例 4 - 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (H B / S 2) の調製



40

オーブン乾燥した 100 mL の二口フラスコ (注入口アダプター及びセプタムを備えた) に Ar 下で、4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (1 . 12 g、8 . 81 mmol) 及び DMF (18 mL) を投入した。攪拌下のこの溶液にカリウム tert - ブトキシド (978 mg、8 . 72 mmol) を 2 分間かけて少しずつ添加した。得られた暗紫色の混合物を 3 時間攪拌し、次いで 4 - クロロ - N - メチルピコリンアミド (1 . 06 g、6

50

． 2 1 m m o l) を一度に添加し、この反応混合物を A r 入り風船下、9 0 ° で 1 0 時間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷し、次いで攪拌下の氷水 (5 0 m L) に注ぎ込んだ。攪拌を 1 5 分間継続し、次いでこの混合物を E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した。有機抽出液をプールし、1 M K O H (3 × 5 0 m L) 、水 (5 0 m L) 、及び飽和食塩水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、ろ過した。真空下で濃縮して褐色固体を得、これを、3 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 3 8 倍の容量にわたるヘキサン / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (4 0 g カートリッジ) によって精製した。8 8 2 m g (5 4 %) の標記化合物を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (br q, J=4.6 Hz, 1H),

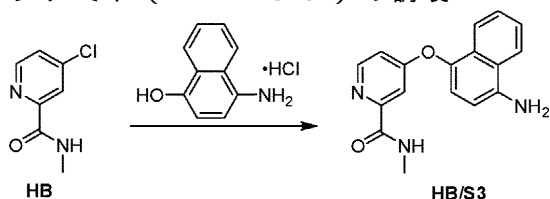
8.47 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=11.9, 2.6 Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 5.22 (br s, 2H), 2.78 (d, J=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F

NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -130.7 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z: [M+H]⁺ Calcd for

C₁₃H₁₃FN₃O₂ 262.1; Found 262.1

【 0 0 6 9 】

実施例 5 - 4 - ((4 - アミノナフタレン - 1 - イル) オキシ) - N - メチルピコリンアミド (H B / S 3) の調製



オープン乾燥した 1 0 0 m L の二口フラスコ (注入口アダプター及びセブタムを備えた) に A r 下で、4 - アミノナフタレン - 1 - オール塩酸塩 (1 . 3 3 g 、 6 . 8 0 m m o l) 及び D M F (8 m L) を投入した。攪拌下のこの溶液にカリウム t e r t - ブトキシド (1 . 5 2 g 、 1 3 . 5 m m o l) を 2 分間かけて少しずつ添加した。得られた暗紫色の混合物を 3 時間攪拌し、次いで 4 - クロロ - N - メチルピコリンアミド (6 4 0 m g 、 3 . 7 5 m m o l) を一度に添加し、この反応混合物を A r 入り風船下、8 0 ° で 3 時間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷し、次いで攪拌下の氷水 (5 0 m L) に注ぎ込んだ。攪拌を 1 5 分間継続し、次いでこの混合物を E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した。有機抽出液をプールし、1 M K O H (3 × 5 0 m L) 、水 (5 0 m L) 、及び飽和食塩水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、ろ過した。真空下で濃縮して褐色の半固体を得、これを、3 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 3 8 倍の容量にわたるヘキサン / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (4 0 g カートリッジ) によって精製した。得られた固体を E t O A c で粉体化し、真空ろ過により単離し、集取した固体を E t O A c (× 1) 及びヘキサン (× 2) で洗浄し、次いで風乾した。6 4 0 m g (5 8 %) の標記化合物を明褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (br q, J=4.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=5.6,

0.5 Hz, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.28 (d, J=2.5 Hz, 1H),

7.10-7.15 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 2.75 (d, J=4.9 Hz, 3H); ¹³C NMR

(100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.2, 163.8, 152.4, 150.3, 143.6, 138.0, 126.8, 126.6, 124.5, 123.4,

123.3, 120.8, 119.0, 113.5, 108.2, 106.3, 26.0; LC-MS (ESI+) m/z: [M+H]⁺ Calcd for

C₁₇H₁₆N₃O₂ 294.1; Found 294.2

【 0 0 7 0 】

10

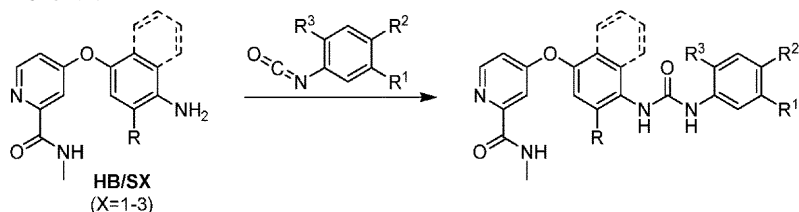
20

30

40

50

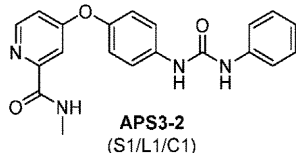
実施例 6 - イソシアナートを用いた尿素リンカー (L 1) ソラフェログの合成の一般的手法



火炎乾燥したバイアル中、Ar下で、撹拌下のHB/SX (X = 1 ~ 3) 及びCH₂Cl₂の溶液 (0.1 ~ 0.5 M) に、上記イソシアナート (ニートまたはCH₂Cl₂溶液として) を注射器で1 ~ 3分間かけて滴下により添加した。この反応混合物の上部のヘッドスペースをArで覆い、バイアルをねじ込み蓋で密封し (テフロンテープで包み)、この反応混合物を、MeOHで希釈した反応混合物アリコートでLC-MS分析によって完結したと判断されるまで撹拌した。生成物は一般的には溶液から沈殿し、これを真空ろ過により単離し、集取した固体をCH₂Cl₂ (×2) 及びヘキサン (×2) で洗浄し、次いで風乾し、最後に高真空下で乾燥した。この合成計画によって調製したソラフェログに関する具体的な反応の詳細及び特性決定データを以下に記載する。

【 0 0 7 1 】

実施例 7 - N - メチル - 4 - (4 - (3 - フェニルウレイド) フェノキシ) ピコリンアミド (S1 / L1 / C1 (APS3 - 2)) の調製



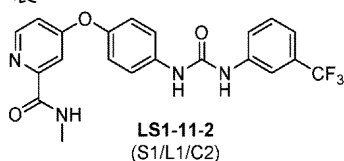
8 mL のバイアル中、イソシアナトベンゼン (30.0 μL、0.276 mmol) 及びHB/S1 (65.0 mg、0.267 mmol) のCH₂Cl₂ (0.6 mL) 溶液から合成した。18時間撹拌し、真空ろ過により単離した。85.4 mg (88%) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.81 (s, 1H), 8.76 (br ap d, J=4.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H), 6.98 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J=4.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.0, 163.8, 152.6, 152.4, 150.4, 147.4, 139.6, 137.6, 128.8, 121.9, 121.4, 119.9, 118.3, 114.0, 108.6, 26.0; LC-MS (ESI+) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₉N₄O₃ 363.2; Found 363.2

【 0 0 7 2 】

実施例 8 - N - メチル - 4 - (4 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) ピコリンアミド (S1 / L1 / C2 (LS1 - 11 - 2)) の調製



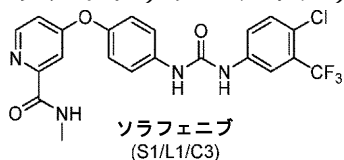
4 mL のバイアル中、1 - イソシアナト - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (21.2 μL、0.154 mmol) 及びHB/S1 (36.8 mg、0.151 mmol) のCH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液から合成した。24時間撹拌し、真空ろ過により生成物を単離した。53.4 mg (84%) の標記化合物を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.52 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.8 (s, 3F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 431.1; Found 431.3 (図1-2)

【 0 0 7 3 】

実施例 9 - N - メチル - 4 - (4 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) ピコリンアミド (S 1 / L 1 / C 3 (ソラフェニブ)) の調製

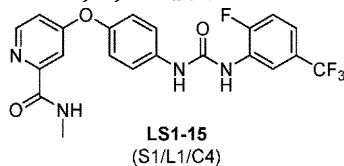


20 mL のバイアル中の HB / S 1 (500 mg、2.06 mmol) 及び CH_2Cl_2 (5 mL) の溶液に、1 - クロロ - 4 - イソシアナト - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (463 mg、2.09 mmol) 及び CH_2Cl_2 (5 mL) の溶液を添加した。24 時間攪拌し、生成物を真空ろ過により単離した。889 mg (93%) の標記化合物を白色粉末として得た (Bankston et al., " A Scalable Synthesis of BAY 43 - 9006 : A Potent Raf Kinase Inhibitor for the Treatment of Cancer, " Org. Process Res. Dev. 6 : 777 - 781 (2002)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 4H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 2.78 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.0 (s, 3F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 465.1; Found 465.3 (図3-4)

【 0 0 7 4 】

実施例 10 - 4 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 1 / L 1 / C 4 (LS1 - 15)) の調製



20 mL のバイアル中、1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (720 μL 、4.98 mmol) 及び HB / S 1 (1.09 g、4.48 mmol) の CH_2Cl_2 (16 mL) 溶液から合成した。72 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。1.92 g (96%) の標記化合物を白色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.76 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J=7.3$, 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J=10.6$, 8.9 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.19 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.2 (s, 3F), -123.7 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ 449.1; Found 449.3 (図5-6)

【 0 0 7 5 】

10

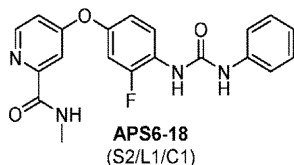
20

30

40

50

実施例 11 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - フェニルウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S2/L1/C1 (APS6-18)) の調製



8 mL のバイアル中、イソシアナトベンゼン (50.0 μ L、0.460 mmol) 及び HB/S2 (100 mg、0.383 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。24 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。115 mg (79%) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

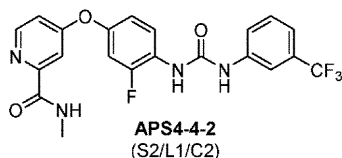
δ 9.08 (s, 1H), 8.78 (br q, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.18 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H);

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.1 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$ 381.1; Found 381.2

【0076】

実施例 12 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S2/L1/C2 (APS4-4-2)) の調製



8 mL のバイアル中、1 - イソシアナト - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (45.0 μ L、0.327 mmol) 及び HB/S2 (78.4 mg、0.300 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。24 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。57.4 mg (43%) の標記化合物を白色固体として得た。

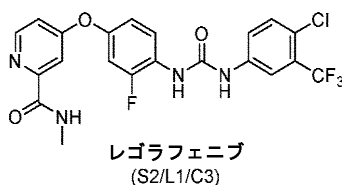
^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.78 (br q, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=5.6, 0.5$ Hz, 1H), 8.19 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.42 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J=8.9, 2.7, 1.1$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.9 (s, 3F), -124.3 (s, 1F); LC-MS

(ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ 449.1; Found 449.2

【0077】

実施例 13 - 4 - (4 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S2/L1/C3 (レゴラフェニブ)) の調製



10

20

30

40

50

8 mL のバイアル中の HB / S 2 (450 mg、1.72 mmol) 及び CH₂Cl₂ (2.5 mL) の溶液に、1 - クロロ - 4 - イソシアナト - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (384 mg、1.73 mmol) 及び CH₂Cl₂ (2.5 mL) の溶液を添加した。24 時間攪拌し、真空ろ過により生成物を単離した。720 mg (87%) の標記化合物を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

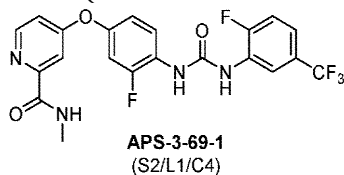
d₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.78 (br q, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.10-8.20 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.42 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=11.5, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=5.5, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (100 MHz,

DMSO-d₆) δ -61.1 (s, 3F), -124.0 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for

C₂₁H₁₆ClF₄N₄O₃ 483.1; Found 483.2 (図 7-8)

【 0078 】

実施例 14 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S2 / L1 / C4 (APS3 - 69 - 1)) の調製



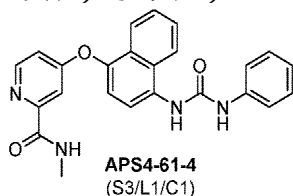
4 mL のバイアル中、1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (31.0 μL、0.214 mmol) 及び HB / S 2 (52.3 g、0.200 mmol) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液から合成した。18 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。82.6 mg (88%) の標記化合物を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.78 (br ap d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J*=7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J*=5.6, 0.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=9.1, 9.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=10.7, 8.9 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.35 (dd, *J*=11.7, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J*=9.0, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.7 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz,

DMSO-d₆) δ -60.3 (s, 3F), -123.5 (s, 1F), -124.6 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₆F₅N₄O₃ 467.1; Found 467.3 (図 9-10)

【 0079 】

実施例 15 - N - メチル - 4 - ((4 - (3 - フェニルウレイド) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) ピコリンアミド (S3 / L1 / C1 (APS4 - 61 - 4)) の調製



8 mL のバイアル中、イソシアナトベンゼン (45.0 μL、0.414 mmol) 及び HB / S 3 (100 mg、0.341 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液から合成した。72 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。135 mg (96%) の標記化合物を淡紫色固体として得た。

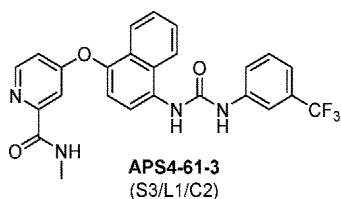
^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=5.6$, 0.5 Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=8.3$, 0.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=8.7$, 1.1 Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.22 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 2.76 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.4, 163.7, 152.9, 152.5, 150.5, 144.0, 139.7, 132.8, 128.9, 127.4, 127.1, 126.8, 126.6, 122.3, 121.9, 121.5, 118.2, 117.8, 117.6, 113.8, 108.4, 26.0; LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 413.2; Found 413.3

10

【 0 0 8 0 】

実施例 16 - N - メチル - 4 - ((4 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) ピコリンアミド (S 3 / L 1 / C 2 (A P S 4 - 6 1 - 3)) の調製



20

8 mL のバイアル中、1 - イソシアナト - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (5 5 . 0 μL 、0 . 3 9 9 mmol) 及び HB / S 3 (1 0 0 mg、0 . 3 4 1 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液から合成した。72 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。133 mg (78%) の標記化合物を淡桃色固体として得た。

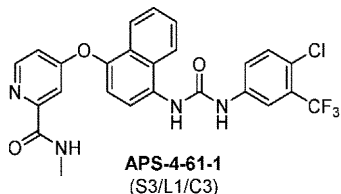
^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.52-7.66 (m, 3H), 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.9 (s, 3F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 481.2; Found 481.3

30

【 0 0 8 1 】

実施例 17 - 4 - ((4 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 3 / L 1 / C 3 (A P S 4 - 6 1 - 1)) の調製



40

8 mL のバイアル中の HB / S 3 (1 0 0 mg、0 . 3 4 1 mmol) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 mL) の溶液に、1 - クロロ - 4 - イソシアナト - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (8 3 . 1 mg、0 . 3 7 5 mmol) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 mL) の溶液を添加した。72 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。136 mg (77%) の標記化合物を淡桃色固体として得た。

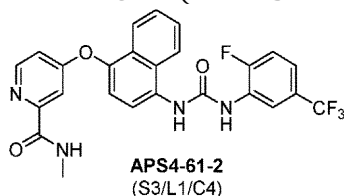
^1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=5.6$, 0.5 Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.4$, 0.6 Hz, 1H), 7.57-7.73 (m, 4H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.0 (s, 3F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 515.1; Found 515.2 (図11-12)

【 0 0 8 2 】

10

実施例 18 - 4 - ((4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 3 / L 1 / C 4 (A P S 4 - 6 1 - 2)) の調製



8 mL のバイアル中、1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (55.0 μL 、0.380 mmol) 及び HB/S3 (100 mg、0.341 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液から合成した。72 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。139 mg (85%) の標記化合物を淡紫色固体として得た。

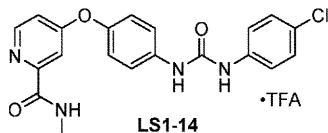
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J=7.3$, 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.4$, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=8.2$, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=10.8$, 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 2.76 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.3 (s, 3F), -123.7 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ 499.1; Found 499.3

30

【 0 0 8 3 】

実施例 19 - 4 - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (L S 1 - 1 4) の調製



4 mL のバイアル中の HB/S1 (36.8 mg、0.151 mmol) 及び CH_2Cl_2 (0.3 mL) の溶液に、1 - クロロ - 4 - イソシアナトベンゼン (23.7 mg、0.154 mmol) 及び CH_2Cl_2 (0.3 mL) の溶液を添加した。14 時間攪拌し、沈殿を真空ろ過により単離した。わずかに不純物を含む白色固体を、20 mL / 分で溶離し、20 分間にわたる H_2O (0.1% v/v の TFA を含む) / MeCN : 80 : 20 5 : 95 の直線勾配を用いた逆相クロマトグラフィーにより精製した。57.4 (74%) の標記化合物を白色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

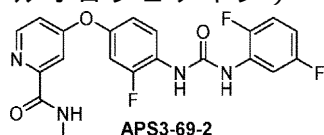
8.86 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), (br ap d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.11-7.20 (m, 3H), 2.78 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.0, 16.8, 152.5, 152.4, 150.4, 147.5, 138.6, 137.4, 128.6, 125.4, 121.4, 120.1, 119.8, 114.0, 108.6, 26.0; LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 397.1; Found 397.2

【 0 0 8 4 】

10

実施例 20 - 4 - (4 - (3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (APS 3 - 6 9 - 2) の調製



8 mL のバイアル中、1, 4 - ジフルオロ - 2 - イソシアナトベンゼン (2 5 . 0 μL 、 0 . 2 1 3 mmol) 及び HB / S 2 (5 2 . 3 mg 、 0 . 2 0 0 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。24 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。7 5 . 2 mg (9 0 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

20

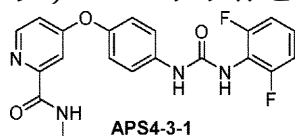
^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (br s, 1H), 8.78 (br q, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=5.6$, 0.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=9.2$, 9.2 Hz, 1H), 8.06 (ddd, $J=11.1$, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=2.7$, 0.5 Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J=9.0$, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (ddt, $J=8.9$, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.7$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116.2 (s, 1F), -124.7 (s, 1F), -134.8 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 417.1; Found 417.2

30

【 0 0 8 5 】

実施例 21 - 4 - (4 - (3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (APS 4 - 3 - 1) の調製



8 mL のバイアル中の HB / S 1 (7 3 . 0 mg 、 0 . 3 0 0 mmol) 及び CH_2Cl_2 (0 . 8 mL) の溶液に、1, 3 - ジフルオロ - 2 - イソシアナトベンゼン (5 0 . 0 mg 、 0 . 3 2 2 mmol) 及び CH_2Cl_2 (0 . 3 mL) の溶液を添加した。4 8 時間攪拌し、沈殿を真空ろ過により単離した。1 1 1 mg (9 3 %) の標記化合物を白色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s,

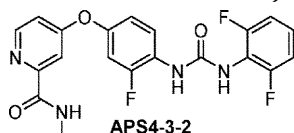
1H), 8.76 (br ap d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 5H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -118.4 - -118.3 (m, 2F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 399.1; Found 399.2

【 0 0 8 6 】

50

実施例 22 - 4 - (4 - (3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 3 - 2) の調製



8 m L のバイアル中の H B / S 2 (78 . 4 m g 、 0 . 300 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (0 . 8 m L) の溶液に、 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - イソシアナトベンゼン (50 . 0 m g 、 0 . 322 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (0 . 3 m L) の溶液を添加した。 48 時間攪拌し、沈殿を真空ろ過により単離した。 114 m g (91 %) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br

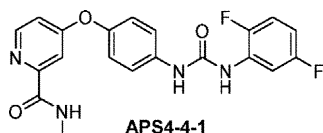
s, 1H), 8.78 (br ap d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.47-8.58 (m, 2H), 8.15 (dd, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H);

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -118.4 - -118.3 (m, 2F), -124.7 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*:

[*M*+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₆F₃N₄O₃ 417.1; Found 417.1

【 0 0 8 7 】

実施例 23 - 4 - (4 - (3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 4 - 1) の調製



8 m L のバイアル中、 1 , 4 - ジフルオロ - 2 - イソシアナトベンゼン (38 . 0 μ L 、 0 . 324 m m o l) 及び H B / S 1 (73 . 0 m g 、 0 . 300 m m o l) C H ₂ C l ₂ (1 m L) 溶液から合成した。 24 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。 113 m g (94 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

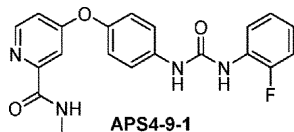
¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.76 (br q, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J*=11.1, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J*=10.9, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J*=5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.78-6.88 (m, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -116.3 (s, 1F), -135.2

(s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [*M*+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇F₂N₄O₃ 399.1; Found 399.2

【 0 0 8 8 】

実施例 24 - 4 - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 9 - 1) の調製



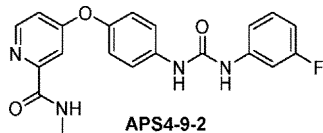
8 m L のバイアル中、 1 - フルオロ - 2 - イソシアナトベンゼン (40 . 0 μ L 、 0 . 357 m m o l) 及び H B / S 1 (73 . 0 m g 、 0 . 300 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 溶液から合成した。 48 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。 110 m g (96 %) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.50 (ddd, $J=8.2$, 8.2, 1.4 Hz, 1H) 7.58 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J=11.6$, 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 4H), 6.97-7.05 (m, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -129.5 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$ 381.1; Found 381.2

【 0 0 8 9 】

10

実施例 25 - 4 - (4 - (3 - (3 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ)
N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 9 - 2) の調製



8 mL のバイアル中、1 - フルオロ - 3 - イソシアナトベンゼン (41 . 0 μL 、0 . 359 mmol) 及び H B / S 1 (73 . 0 mg、0 . 300 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。48 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。111 mg (97 %) の標記化合物を白色固体として得た。

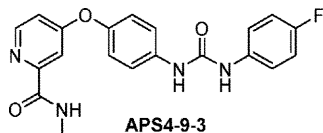
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.76 (br ap d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.50 (ddd, $J=11.9$, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.1$, 8.1 Hz, 1H), 7.09-7.21 (m, 4H), 6.79 (ddd, $J=8.5$, 2.1, 2.1 Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -111.8 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$ 381.1; Found 381.2

【 0 0 9 0 】

30

実施例 26 - 4 - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) -
N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 9 - 3) の調製



8 mL のバイアル中、1 - フルオロ - 4 - イソシアナトベンゼン (41 . 0 μL 、0 . 359 mmol) 及び H B / S 1 (73 . 0 mg、0 . 300 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。48 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。109 mg (96 %) の標記化合物を白色固体として得た。

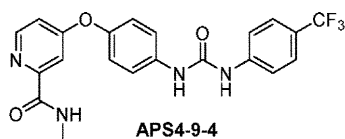
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67-8.87 (m, 3H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 5H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -121.0 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$ 381.1; Found 381.2

【 0 0 9 1 】

実施例 27 - N - メチル - 4 - (4 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)
ウレイド) フェノキシ) ピコリンアミド (A P S 4 - 9 - 4) の調製

50



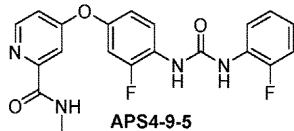
8 mL のバイアル中、1 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (51.0 μ L、0.357 mmol) 及び HB/S 1 (73.0 mg、0.300 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。48 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。123 mg (95%) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.47-8.53 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=5.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -59.6 (s, 3F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 431.1; Found 431.2

【0092】

実施例 28 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (APS4-9-5) の調製



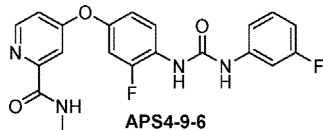
8 mL のバイアル中、1 - フルオロ - 2 - イソシアナトベンゼン (40.0 μ L、0.357 mmol) 及び HB/S 2 (78.4 mg、0.300 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。48 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。108 mg (90%) の標記化合物を灰白色の固体として得た。

^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 8.78 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.27 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.33 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.98-7.11 (m, 2H), 2.79 (d, $J=4.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -124.9 (s, 1F), -129.3 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 399.1; Found 399.2

【0093】

実施例 29 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (3 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (APS4-9-6) の調製



8 mL のバイアル中、1 - フルオロ - 3 - イソシアナトベンゼン (41.0 μ L、0.359 mmol) 及び HB/S 2 (78.4 mg、0.300 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液から合成した。48 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。110 mg (92%) の標記化合物を灰白色固体として得た。

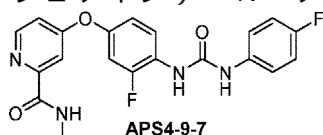
¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.80 (br q, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.20 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J*=12.0, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.18 (dd, *J*=5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.81 (td, *J*=8.4, 2.7 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -111.6 (s, 1F), -124.6 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇F₂N₄O₃ 399.1; Found 399.2

【 0 0 9 4 】

10

実施例 3 0 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 9 - 7) の調製



8 m L のバイアル中、1 - フルオロ - 4 - イソシアナトベンゼン (4 1 . 0 μ L 、 0 . 3 5 9 m m o l) 及び H B / S 2 (7 8 . 4 m g 、 0 . 3 0 0 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 溶液から合成した。4 8 時間撹拌し、沈殿を真空ろ過により単離した。わずかに不純物を含む固体を E t O A c / E t O H / ヘキサン (1 : 1 : 1 、 約 2 m L) から再結晶した。7 1 . 5 m g (6 0 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

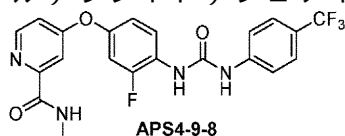
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (br q, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.21 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=11.5, 2.7 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.06 (ddd, *J*=8.9, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -120.7 (s, 1F), -124.9 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇F₂N₄O₃ 399.1; Found 399.2

【 0 0 9 5 】

30

実施例 3 1 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 9 - 8) の調製



8 m L のバイアル中、1 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (5 1 . 0 μ L 、 0 . 3 5 7 m m o l) 及び H B / S 2 (7 8 . 4 m g 、 0 . 3 0 0 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m L) 溶液から合成した。4 8 時間撹拌し、真空ろ過により単離した。1 1 7 m g (8 7 %) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR

40

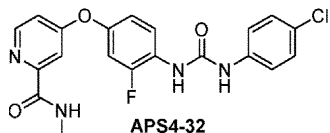
(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.70-8.83 (m, 2H), 8.53 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 4H), 7.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=11.6, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=8.9, 1.3 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -59.7 (s, 3F), -124.4 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₇F₄N₄O₃ 449.1; Found 449.2

【 0 0 9 6 】

50

実施例 3 2 - 4 - (4 - (3 - (4 - クロロフェニル) ウレイド) - 3 - フルオロフ

エノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 3 2) の調製



8 m L のバイアル中の H B / S 2 (1 0 0 m g 、 0 . 3 8 3 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (0 . 5 m L) の溶液に、 1 - クロロ - 4 - イソシアナトベンゼン (8 2 . 3 m g 、 0 . 5 3 6 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (1 m L) の溶液を添加した。 2 4 時間攪拌し、沈殿を真空ろ過により単離した。 1 5 5 m g (9 7 %) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H),

8.78 (br q, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, *J*=9.2 Hz, 1H),

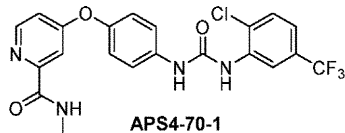
7.50 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.18 (dd, *J*=5.5, 2.6 Hz, 1H),

7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -124.8 (s, 1F);

LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇ClFN₄O₃ 415.1; Found 415.2

【 0 0 9 7 】

実施例 3 3 - 4 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 7 0 - 1) の調製



4 m L のバイアル中、 1 - クロロ - 2 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (2 7 . 0 μ L 、 0 . 1 8 0 m m o l) 及び H B / S 1 (3 6 . 5 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (0 . 6 m L) 溶液から合成した。 1 4 時間攪拌し、真空ろ過により単離した。 5 4 . 5 m g (7 8 %) の標記化合物を白色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.77 (br q, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.65 (d, *J*=2.2 Hz,

2H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H),

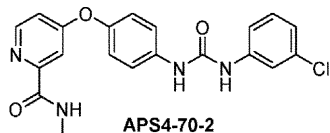
7.19 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J*=5.6, 2.7 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376

MHz, DMSO-d₆) δ -60.9 (s, 3F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₇ClF₃N₄O₃ 465.1;

Found 465.2 (図13-14)

【 0 0 9 8 】

実施例 3 4 - 4 - (4 - (3 - (3 - クロロフェニル)ウレイド)フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 7 0 - 2) の調製



4 m L のバイアル中、 1 - クロロ - 3 - イソシアナトベンゼン (2 2 . 0 μ L 、 0 . 1 8 1 m m o l) 及び H B / S 1 (3 6 . 5 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (0 . 6 m L) 溶液から合成した。 1 4 時間攪拌した後、 E t ₂ O (3 m L) で希釈した。生じた沈殿を真空ろ過により単離し、ヘキサンで洗浄した。 5 0 . 7 m g (8 5 %) の標記化合物を白色粉末として得た。

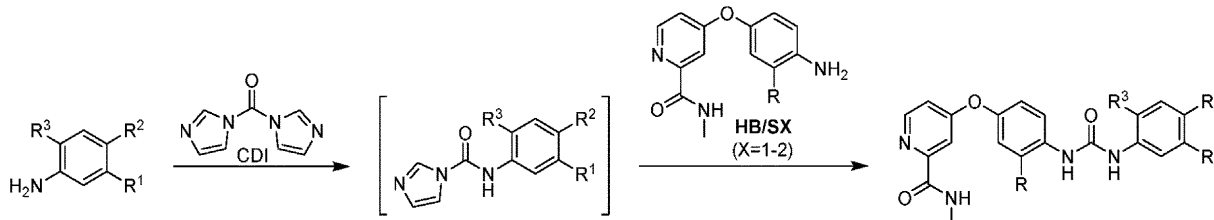
^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.92 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 8.76 (br q, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.02 (dt, $J=6.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.0, 163.8, 152.43, 152.42, 150.4, 147.6, 141.2, 137.3, 133.2, 130.4, 121.49, 121.45, 120.2, 117.6, 116.7, 114.0, 108.7, 26.0; LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 397.1; Found 397.3 (図15-16)

10

【 0 0 9 9 】

実施例 3 5 - アニリン及び N, N - カルボニルジイミダゾール (C D I) を用いる尿素リンカー (L 1) ソラフェログの合成の一般的手法



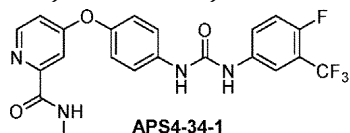
火炎乾燥したバイアル (s e p c a p を備えた) 中、Ar 下で、0 の C D I (0 . 2 ~ 1 . 0 M) 及び CH_2Cl_2 の溶液に、上記アニリン (ニートまたは CH_2Cl_2 溶液として) を注射器で 1 0 分間かけて滴下により添加した。2 - 置換アニリンについては 1 5 分後に冷浴を外した一方、他のアニリン (2 - 置換基をもたない) については、反応混合物を、冷浴の氷が融解するのに伴って、自然に室温まで徐々に加温した (一般的には 2 ~ 3 時間) 。上記アシルイミダゾール中間体の形成が完結するまで反応混合物を攪拌し、反応混合物アリコートに MeOH 中でクエンチし、当該アニリンの当該カルバミン酸メチルへの転化を観測することによって進行を監視した。1 2 ~ 2 4 時間後に固体の H B / S X (X = 1 ~ 2) を一度に添加し、この反応混合物を Ar 下で更に 1 ~ 2 4 時間攪拌した。一部の反応においては、生成物が溶液から沈殿し、これを真空ろ過により単離し、集取した固体を CH_2Cl_2 ($\times 2$) 及びヘキサン ($\times 2$) で洗浄し、風乾した。生成物が溶液から沈殿しなかった場合は、粗反応混合物をクロマトグラフィーにより直接精製した。全ての生成物を高真空下で 2 4 時間乾燥した。

20

30

【 0 1 0 0 】

実施例 3 6 - 4 - (4 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 3 4 - 1) の調製



APS4-34-1

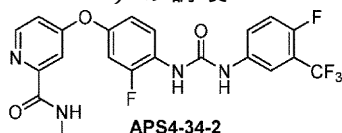
4 m L のバイアル中の C D I (5 1 . 6 m g 、 0 . 3 1 8 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 m L) に、4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (3 9 . 0 μL 、 0 . 3 0 3 m m o l) をニートで添加した。1 0 分後にこの反応混合物を自然に室温まで加温し、1 6 時間攪拌し、次いで H B / S 1 (7 3 . 8 m g 、 0 . 3 0 3 m m o l) を一度に添加し、攪拌を 1 2 時間継続した。2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 7 倍の容量にわたるヘキサン / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g カートリッジ) によって精製した。1 0 5 m g (7 7 %) の標記化合物を白色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (br q, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=6.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, $J=8.3$, 3.8 Hz, 1H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 3H), 2.78 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -59.8 - -59.7 (m, 3F), -124.5 - -124.2 (m, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ 449.1; Found 449.3 (図17-18)

【 0 1 0 1 】

実施例 3 7 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 3 4 - 2) の調製

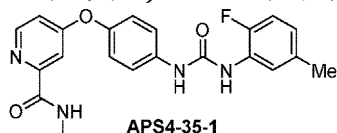


4 mL のバイアル中の C D I (5 1 . 6 m g 、 0 . 3 1 8 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 m L) に、 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (3 9 . 0 μL 、 0 . 3 0 3 m m o l) をニートで添加した。 1 0 分後にこの反応混合物を室温まで自然に加熱し、 1 6 時間撹拌し、次いで H B / S 2 (7 9 . 1 m g 、 0 . 3 0 3 m m o l) を一度に添加し、撹拌を 1 2 時間継続した。 2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 7 倍の容量にわたるヘキサン / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g カートリッジ) によって精製した。 8 4 . 6 m g (6 0 %) の標記化合物を白色固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.78 (br q, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.16 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=6.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=11.6$, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.8$, 1.5 Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -59.8 - -59.7 (m, 3F), -124.0 - -123.9 (m, 1F), -124.1 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$ 467.1; Found 467.2 (図19-20)

【 0 1 0 2 】

実施例 3 8 - 4 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 4 - 3 5 - 1) の調製



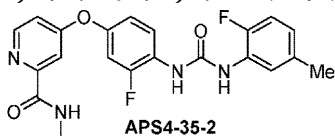
4 mL のバイアル中の C D I (5 1 . 0 m g 、 0 . 3 1 5 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 . 0 m L) に、 2 - フルオロ - 5 - メチルアニリン (3 4 . 0 μL 、 0 . 3 0 1 m m o l) をニートで添加した。 1 0 分後にこの反応混合物を室温まで自然に加熱し、 1 6 時間撹拌し、次いで H B / S 1 (7 3 . 0 m g 、 0 . 3 0 0 m m o l) を一度に添加し、撹拌を 1 2 時間継続した。 2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 7 倍の容量にわたるヘキサン / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (2 5 g カートリッジ) によって精製した。 7 3 . 5 m g (6 2 %) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.45-8.56 (m, 2H), 7.98 (dd, $J=7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 4H), 6.78-6.84 (m, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -134.2 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_3$ 395.2;

Found 395.3

【 0 1 0 3 】

実施例 39 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (APS 4 - 35 - 2) の調製

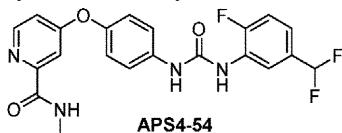


4 mL のバイアル中の CDI (51.0 mg、0.315 mmol) 及び CH_2Cl_2 (1.0 mL) に、2 - フルオロ - 5 - メチルアニリン (34.0 μL 、0.301 mmol) をニートで添加した。10 分後にこの反応混合物を室温まで自然に加温し、16 時間攪拌し、次いで HB / S 2 (78.4 mg、0.300 mmol) を一度に添加し、攪拌を 12 時間継続した。20 mL / 分で溶離し、カラム容量の 27 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 100 : 0 - 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。68.2 mg (55%) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.27 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=11.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=5.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=11.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.82 (ddd, $J=5.4, 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -124.9 (s, 1F), -134.0 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 413.1; Found 413.3

【 0 1 0 4 】

実施例 40 - 4 - (4 - (3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (APS 4 - 54) の調製



8 mL のバイアル中の 0 の CDI (106 mg、0.654 mmol) 及び CH_2Cl_2 (1 mL) の溶液に、5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロアニリン (APS 4 - 53 ; 100 mg、0.621 mmol) 及び CH_2Cl_2 (1 mL) の溶液を添加した。10 分後にこの反応混合物を室温まで自然に加温し、22 時間攪拌し、次いで HB / S 1 (151 mg、0.621 mmol) を添加し、攪拌を 14 時間継続した。生成物が沈殿し、これを真空ろ過により単離した。199 mg (75%) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 9.28 (s, 1H), 8.73-8.82 (m, 2H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J=7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=5.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J_{\text{HF}}=55.7$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6)

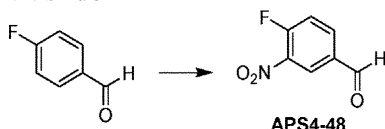
δ -108.2 (s, 2F), -126.1 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 431.1;

Found 431.2 (図21-22)

【 0 1 0 5 】

10

実施例 4 1 - 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアルデヒド (A P S 4 - 4 8) の調製



50 mL のフラスコに 4 - フルオロベンズアルデヒド (2 . 20 mL、20 . 5 mmol) 及び濃硫酸 (10 mL) を投入した。この溶液を 0 に冷却し、発煙硝酸 (1 . 10 mL、90 % w / w 水溶液、23 . 3 mmol) をピペットで 5 分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を 2 . 5 時間攪拌し、氷浴の水が融解するのに伴って自然に加熱した。この反応混合物を素早く攪拌下の氷水 (150 mL) に注ぎ込み、更に 15 分間攪拌した。生じた沈殿を真空ろ過により集取し、この集取した固体を水 (2 × 10 mL) で洗浄した。風乾して、1 . 84 g (53 %) の標記化合物を白色固体として得た。

20

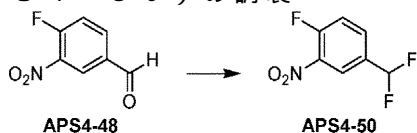
^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.68 (dd, $J=7.5, 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (ddd, $J=8.6, 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=11.0, 8.6$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109.6 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_7\text{H}_5\text{FNO}_3$ 170.0; Found 170.1

【 0 1 0 6 】

実施例 4 2 - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (A P S 4 - 5 0) の調製

30



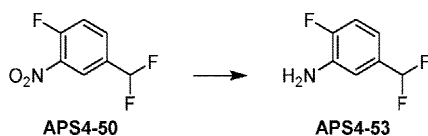
火炎乾燥し Ar 下で冷却した 50 mL のフラスコに、4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアルデヒド (A P S 4 - 4 8 ; 715 mg、4 . 23 mmol) 及び CH_2Cl_2 (12 mL) を投入した。この溶液を - 78 に冷却し、(ジエチルアミノ) トリフル化硫黄 (D A S T ; 1 . 12 mL、8 . 48 mmol) を注射器で 3 分間かけて滴下により添加した。得られた明黄色の不均一な反応混合物を - 78 で 3 時間攪拌したところ、この間にこの反応混合物は均一且つ淡赤色となった。冷浴を外し、この溶液を室温まで自然に加熱した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで水 (10 mL) でクエンチした。水層の pH を飽和 NaHCO_3 溶液で約 7 に調整し、この混合物を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で抽出した。有機抽出液をプールし、脱水し (Na_2SO_4)、ろ過した。真空中で濃縮して 790 mg の橙色油状物を得、これを、20 mL / 分で溶離し、カラム容量の 18 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 100 : 0 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。608 mg (75 %) の標記化合物を黄色油状物として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37-8.41 (m, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.17 (t, J_{HF} =55.3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109.8 (s, 2F), -114.8 (s, 1F)

【 0 1 0 7 】

実施例 4 3 - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロアニリン (APS 4 - 5 3) の調製



10

50 mL のフラスコに、4 - (ジフルオロメチル) - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (597 mg、3.12 mmol)、MeOH (15 mL)、及び鉄粉 (871 mg、15.6 mmol) を逐次投入した。この混合物を室温で撹拌し、HCl 水溶液 (8.0 mL、4.0 M 水溶液、32 mmol) を 1 ~ 2 分間かけて滴下により添加した。1 時間後に、この反応混合物を未反応の鉄からデカントし、残った溶液を CH_2Cl_2 (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。水相の pH を 6 N NaOH (約 5.3 mL) で約 7 に調整し、次いでこの混合物を分液ロートに移し、層を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) で抽出した。有機抽出液をプールし、脱水し (Na_2SO_4)、ろ過した。真空下で濃縮して黄色油状物を得、これを、20 mL / 分で溶離し、カラム容量の 20 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 100 : 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。257 mg (51%) の標記化合物を無色透明油状物として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.04-7.13 (m, 1H), 6.91-

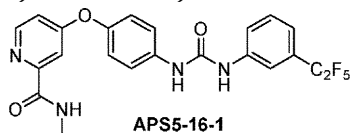
6.97 (m, 1H), 6.86 (t, J_{HF} =56.1 Hz, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 5.42 (br s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz,

DMSO- d_6) δ -108.0 (s, 2F), -131.5 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{N}$

162.1 Found 162.1

【 0 1 0 8 】

実施例 4 4 - N - メチル - 4 - (4 - (3 - (3 - (ペルフルオロエチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) ピコリンアミド (APS 5 - 16 - 1) の調製



30

8 mL のバイアル中の 0 の CDI (122 mg、0.752 mmol) 及び CH_2Cl_2 (1.5 mL) の溶液に、3 - (ペルフルオロエチル) アニリン (APS 5 - 9 ; 158 mg、0.748 mmol) 及び CH_2Cl_2 (2 mL) の溶液を添加した。この反応混合物を 2 時間かけて室温まで自然に加温し、20 時間撹拌し、次いで HB / S 1 (173 mg、0.711 mmol) を一度に添加し、撹拌を 8 時間継続した。20 mL / 分で溶離し、カラム容量の 24 倍の容量にわたる CH_2Cl_2 / EtOAc : 100 : 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。203 mg (59%) の標記化合物を白色固体として得た。

40

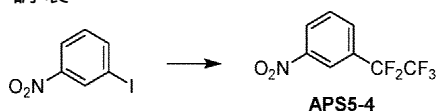
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (br q, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -83.6 - -83.5 (m, 3F), -113.2 - -113.1 (m, 2F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$ 481.1; Found 481.4 (図 23-24)

【 0 1 0 9 】

10

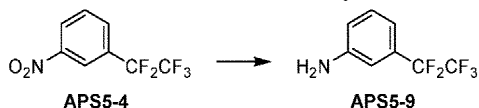
実施例 4 5 - 1 - ニトロ - 3 - (ペルフルオロエチル) ベンゼン (A P S 5 - 4) の調製



合成は公知の手法 (Serizawa et al. , “ Direct Synthesis of Pentafluoroethyl Copper From Pentafluoropropionate as an Economical C_2F_5 Source: Application to Pentafluoroethylation of Arylboric Acids and Aryl Bromides , ” Org. Lett. 16 : 3456 - 3459 (2014) 、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される) に従って実施した。25 mL のシュレンクフラスコ (10 mL の固体添加用ロートを備える) を真空下で火炎乾燥し、Ar 下で冷却した。このフラスコに塩化銅 (I) (424 mg 、 4.28 mmol ; Ar パージしたグローブバッグ中で移動) 及び DMF (15 mL) を投入した。ナトリウム tert - ブトキシド (824 mg 、 8.57 mmol ; Ar パージしたグローブバッグ中で移動) を上記添加用ロートによって 10 分間かけて少しずつ添加した。上記添加用ロートをセプタムに換装した後、この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 50 に加熱しながら、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロパン酸エチル (635 μL 、 4.29 mmol) を注射器で 2 分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を 50 で 3 時間攪拌し、次いで 0 に冷却した。三水酸化フッ化トリエチルアミン (265 μL 、 1.63 mmol) を注射器で 1 ~ 2 分間かけて滴下により添加したところ、ほぼ均一な溶液が得られた。0 で 5 分間、次いで室温で 20 分間攪拌を継続した。固体の 1 - ヨード - 3 - ニトロベンゼン (508 mg 、 2.04 mmol) を一度に添加し、この反応混合物を Ar 入り風船下、80 で 12 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した後に、1 M HCl (約 10 mL) をピペットで 1 ~ 2 分間かけて少しずつ添加した。この混合物を水 (50 mL) 及び Et₂O (50 mL) で希釈し、次いで真空下でセライトのパッド (3 x 3 cm) を通してろ過した。ろ過ケーキを Et₂O (10 mL) で洗浄し、1 つにまとめたろ液を分析ロートに移した。層を分離し、水相を Et₂O (2 x 30 mL) で抽出した。有機抽出液をプールし、飽和 NH₄Cl 溶液 / 濃 NH₄OH 溶液の 60 : 40 混合物 (2 x 50 mL) 、半飽和 NaCl 溶液 (2 x 50 mL) 、及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄) 、ろ過した。真空下で濃縮して約 500 mg の橙色油状物を得、これを更に精製することなく使用した (A P S 5 - 9 の合成を参照のこと) 。

【 0 1 1 0 】

実施例 4 6 - 3 - (ペルフルオロエチル) アニリン (A P S 5 - 9) の調製



上記粗 1 - ニトロ - 3 - (ペルフルオロエチル) ベンゼン (A P S 5 - 4 、約 2.04 mmol ; 上記の反応由来) が入った 100 mL のフラスコに、MeOH (30 mL) 及

50

び鉄粉 (570 mg、10.2 mmol) を添加した。この混合物を 0 に冷却し、濃 HCl (2.0 mL、24 mmol) をピペットで 1 ~ 2 分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を 3 時間かけて自然に室温まで加温し、更に 3 時間撹拌した。この反応混合物を未反応の鉄からデカントし、水 (50 mL) 及び CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、次いで水相の pH を 1 M KOH (24 ~ 25 mL) で約 7 に調整した。この混合物をセライト / 砂 (50 : 50) のパッドを通して真空ろ過し、ろ過ケーキを CH₂Cl₂ (30 mL) で洗浄した。1 つにまとめたろ液を分液ロートに移し、層を分離し、水相を CH₂Cl₂ (2 x 25 mL) で抽出した。有機抽出液をプールし、脱水し (Na₂SO₄)、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮すると 492 mg の橙色液体が残留し、これを、20 mL / 分で溶離し、カラム容量の 2.2 倍の容量にわたるヘキサン / CH₂Cl₂ : 100 : 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。316 mg (73%) の標記化合物を淡黄色液体として得た。¹H NMR (400 MHz,

10

DMSO-d₆) δ 7.22 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.72 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.57 (br s, 2H);

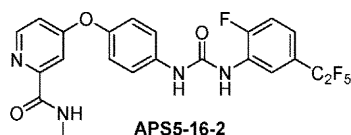
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -83.6 - -83.5 (m, 3F), -113.3 - -113.2 (m, 2F); LC-MS (ESI+)

m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₈H₇F₅N 212.1; Found 212.1

【 0 1 1 1 】

実施例 47 - 4 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - (ペルフルオロエチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (APS5 - 16 - 2) の調製

20



8 mL のバイアル中の 0 の CDI (151 mg、0.931 mmol) 及び CH₂Cl₂ (2 mL) の溶液に、2 - フルオロ - 5 - (ペルフルオロエチル) アニリン (APS5 - 11 ; 213 mg、0.930 mmol) 及び CH₂Cl₂ (1 mL) の溶液を添加した。10 分後に、この反応混合物を室温まで自然に加温し、20 時間撹拌し、次いで HBS1 (215 mg、0.884 mmol) を添加し、撹拌を 8 時間継続した。20 mL / 分で溶離し、カラム容量の 3.3 倍の容量にわたる CH₂Cl₂ / EtOAc : 100 : 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。242 mg (55%) の標記化合物を白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 9.33 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.76 (br q, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J*=7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d,

J=5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J*=10.9, 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H),

7.35 (ddd, *J*=8.6, 4.3, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J*=5.5, 2.6 Hz, 1H), 2.79 (d,

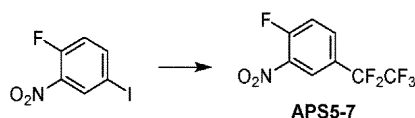
J=4.6 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -83.6 - -83.5 (m, 3F), -112.6 - -112.5 (m, 2F),

40

-123.4 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₁₇F₆N₄O₃ 499.1; Found 499.2 (図 25-26)

【 0 1 1 2 】

実施例 48 - 1 - フルオロ - 2 - ニトロ - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンゼン (APS5 - 7) の調製



合成は公知の手法 (Serizawa et al., " Direct Synthesis of Pentafluoroethyl Copper from Pen

50

tafluoropropionate as an Economical C_2F_5 Source: Application to Pentafluoroethylation of Arylboronic Acids and Aryl Bromides, "Org. Lett. 16:3456-3459 (2014)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)に従って実施した。25 mLのシュレンクフラスコ(10 mLの固体添加用ポートを備える)を真空下で火炎乾燥し、Ar下で冷却した。このフラスコに塩化銅(I)(516 mg、5.21 mmol; Arパージしたグローブバッグ中で移動)及びDMF(18 mL)を投入した。ナトリウムtert-ブトキシド(1.01 g、10.4 mmol; グローブバッグ中で移動)を上記添加用ポートによって10分間かけて少しずつ添加した。上記添加用ポートをセブタムに換装した後、この混合物を室温で2.5時間攪拌し、次いで50 に加熱しながら、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロパン酸エチル(770 μ L、5.21 mmol)を注射器で2~3分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を50 で3時間攪拌し、次いで0 に冷却した。三水酸化フッ化トリエチルアミン(325 μ L、1.99 mmol)を注射器で1~2分間かけて滴下により添加したところ、ほぼ均一な溶液が得られた。0 で5分間、次いで室温で15分間攪拌を継続した。固体の1-フルオロ-4-ヨード-2-ニトロベンゼン(662 mg、2.48 mmol)を一度に添加し、この反応混合物をAr入り風船下、80 で12時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した後、1 M HCl(約15 mL)をピペットで1~2分間かけて少しずつ添加した。この混合物を水(50 mL)及びEt₂O(50 mL)で希釈し、次いで真空下でセライトのパッド(3×3 cm)を通してろ過した。ろ過ケーキをEt₂O(20 mL)で洗浄し、1つにまとめたろ液を分析ポートに移した。層を分離し、水相をEt₂O(2×30 mL)で抽出した。有機抽出液をプールし、飽和NH₄Cl溶液/濃NH₄OH溶液の60:40混合物(3×50 mL)、半飽和NaCl溶液(2×50 mL)、及び飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、ろ過した。真空下で濃縮して約670 mgの橙色油状物を得、これを更に精製することなく使用した(APS5-11の合成を参照のこと)。

10

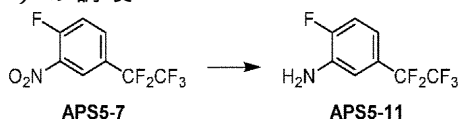
20

30

40

【0113】

実施例49 - 2-フルオロ-5-(ペルフルオロエチル)アニリン(APS5-11)の調製



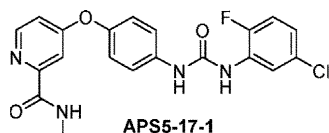
上記粗1-フルオロ-2-ニトロ-4-(ペルフルオロエチル)ベンゼン(APS5-7、約2.48 mmol; 上記の反応由来)の入った100 mLのフラスコに、MeOH(40 mL)及び鉄粉(693 mg、12.4 mmol)を添加した。この混合物を0 に冷却し、濃HCl(2.1 mL、26 mmol)をピペットで1~2分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を3時間かけて室温まで自然に加温し、更に3時間攪拌した。この反応混合物を未反応の鉄からデカントし、水(75 mL)及びCH₂Cl₂(75 mL)で希釈し、水相のpHを6 M NaOH(約4.3 mL)で約7に調整した。得られた混合物をセライト/砂(50:50)のパッドを通して真空ろ過し、ろ過ケーキをCH₂Cl₂(30 mL)で洗浄した。1つにまとめたろ液を分液ポートに移し、層を分離し、水相をCH₂Cl₂(2×30 mL)で抽出した。有機抽出液をプールし、脱水し(Na₂SO₄)、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮すると840 mgの橙褐色油状物が残留し、これを、20 mL/分で溶離し、カラム容量の24倍の容量にわたるヘキサン/EtOAc:100:0 75:25の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー(25 gカートリッジ)によって精製した。426 mg(75%)の標記化合物を橙色液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (dd, $J=11.2$, 8.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.2$, 2.3 Hz, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -83.7 - -83.7 (m, 3F), -112.6 - -112.5 (m, 2F), -129.2 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_6\text{N}$ 230.0; Found 230.2

【 0 1 1 4 】

実施例 5 0 - 4 - (4 - (3 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 5 - 1 7 - 1) の調製



10

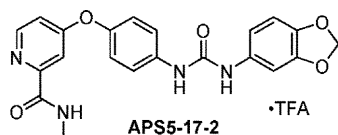
8 mL のバイアル中の C D I (7 0 . 0 m g 、 0 . 4 3 2 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 . 5 m L) に、 5 - クロロ - 2 - フルオロアニリン (4 6 . 5 μL 、 0 . 4 3 1 m m o l) をニートで添加した。この反応混合物を 1 0 分間かけて室温まで自然に加温し、 1 2 時間攪拌し、次いで H B / S 1 (1 0 0 m g 、 0 . 4 1 1 m m o l) を一度に添加し、攪拌を 4 時間継続した。生成物が溶液から沈殿し、これを真空ろ過により単離した。 6 0 . 0 m g (3 5 %) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.71-8.84 (m, 2H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J=7.1$, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=11.2$, 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J=5.6$, 2.7 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 2.79 (d, $J=4.6$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -131.5 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ 415.1; Found 415.3

20

【 0 1 1 5 】

実施例 5 1 - 4 - (4 - (3 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (A P S 5 - 1 7 - 2) の調製



30

8 mL のバイアル中の 0 の C D I (7 0 . 0 m g 、 0 . 4 3 2 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 m L) の溶液に、 3 , 4 - メチレンジオキシアニリン (5 9 . 2 m g 、 0 . 4 3 2 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 m L) の溶液を (4 5 分間かけて) 添加した。この反応混合物を 2 時間かけて室温まで自然に加温し、 1 2 時間攪拌し、次いで H B / S 1 (1 0 0 m g 、 0 . 4 1 1 m m o l) を一度に添加し、攪拌を 4 時間継続した。この反応混合物を真空下で濃縮し、 1 8 m L / 分で溶離し、 4 2 分間にわたる H_2O (0 . 1 % v / v の T F A を含む) / M e C N : 9 5 : 5 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いた逆相クロマトグラフィーによって精製した。 4 8 . 4 m g (2 3 %) の標記化合物を白色固体として得た。

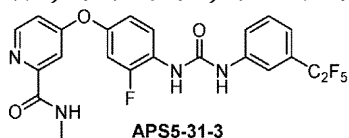
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72-8.79 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.78 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.0, 163.8, 152.7, 152.4, 150.3, 147.3, 147.2, 142.1, 137.6, 134.0, 121.4, 119.9, 114.0, 111.1, 108.6, 108.1, 101.0, 100.8, 26.0; LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$ 407.1; Found 407.3

【 0 1 1 6 】

10

実施例 5 2 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (3 - (ペルフルオロエチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 5 - 3 1 - 3) の調製



8 mL のバイアル中の 0 の C D I (4 0 . 5 m g 、 0 . 2 5 0 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 m L) の溶液に、 3 - (ペルフルオロエチル) アニリン (A P S 5 - 9 ; 5 2 . 7 m g 、 0 . 2 5 0 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 m L) の溶液を添加した。この反応混合物を 2 時間かけて室温まで自然に加温し、 2 4 時間攪拌し、次いで H B / S 2 (5 8 . 5 m g 、 0 . 2 2 7 m m o l) を添加し、攪拌を 2 4 時間継続した。 2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 4 倍の容量にわたる CH_2Cl_2 / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (2 5 g カートリッジ) によって精製した。 6 4 . 0 m g (5 7 %) の標記化合物を白色固体として得た。

20

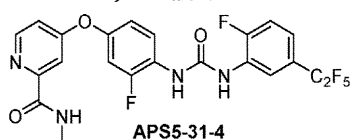
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 9.46 (s, 1H), 8.78 (br q, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.19 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.42 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=5.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J=8.9, 2.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -83.6 - -83.5 (m, 3F), -113.2 - -113.1 (m, 2F), -124.3 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$ 499.1; Found 499.2 (図 27-28)

30

【 0 1 1 7 】

実施例 5 3 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - (ペルフルオロエチル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 5 - 3 1 - 4) の調製



40

8 mL のバイアル中の 0 の C D I (5 0 . 3 m g 、 0 . 3 1 0 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 m L) の溶液に、 2 - フルオロ - 5 - (ペルフルオロエチル) アニリン (A P S 5 - 1 1 ; 7 1 . 0 m g 、 0 . 3 1 0 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 m L) の溶液を添加した。 1 0 分後に、この反応混合物を室温まで自然に加温し、 2 4 時間攪拌し、次いで H B / S 2 (7 3 . 6 m g 、 0 . 2 8 2 m m o l) を添加し、攪拌を 2 4 時間継続した。 2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 4 倍の容量にわたる CH_2Cl_2 / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (2 5 g カートリッジ) によって精製した。 4 7 . 0 m g (3 2 %) の標記化合物を白色固体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

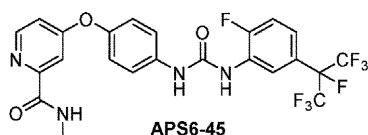
δ 9.41 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 (br q, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=7.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=10.9, 8.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=5.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J=8.8, 1.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -83.6 - -83.5 (m, 3F), -112.6 - -112.5 (m, 2F), -123.2 (s, 1F), -124.6 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_3$ 517.1; Found 517.3

(図 29-30)

10

【 0 1 1 8 】

実施例 5 4 - 4 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 5 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル) ウレイド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (A P S 6 - 4 5) の調製



4 mL のバイアル中の 0 の C D I (7 0 . 0 m g 、 0 . 4 3 2 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 4 m L) の溶液に、 2 - フルオロ - 5 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) アニン (A P S 6 - 3 9 ; 1 1 5 m g 、 0 . 4 1 2 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 6 m L) の溶液を添加した。 1 0 分後に、この反応混合物を室温まで自然に加熱し、 2 4 時間攪拌し、次いで H B / S 1 (1 0 0 m g 、 0 . 4 1 1 m m o l) を一度に添加し、攪拌を 4 時間継続した。 2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 3 0 倍の容量にわたる CH_2Cl_2 / E t O A c : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (2 5 g カートリッジ) によって精製した。 1 4 2 m g (6 3 %) の標記化合物を白色固体として得た。

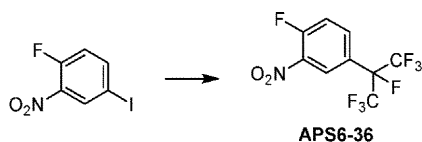
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.76 (br q, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J=7.2, 2.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=5.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.7 (d, $J=6.8$ Hz, 6F), -124.8 (s, 1F), -180.1 - -179.9 (m, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}_3$ 549.1; Found 549.3 (図 31-32)

30

【 0 1 1 9 】

実施例 5 5 - 1 - フルオロ - 2 - ニトロ - 4 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) ベンゼン (A P S 6 - 3 6) の調製



40

合成は公知の手法 (Guin et al . , “ Highly Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reaction of 1 , 3 - Bis - (silyloxy) - 1 , 3 - dienes With Aldehydes Catalyzed by Chiral Disulfonimide , ” Angew . Chem . Int . Ed . Engl . 5 1 : 8 8 5 9 - 8 8 6 3 (2 0 1 2) 、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される) に従って実施した。 1 - フルオロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (1 . 2 5 g 、 4 . 6 8 m m o l) 、活性化した銅粉末 (1 . 2 0 g 、 1 8 . 9 m m o l) 、及び脱水 DMF (1 3 m L ; Ar を 1 0 分間バブリングすることによって脱酸素した) の混合物に、ヘプタフルオロ -

50

2 - ヨードプロパン (1.00 mL、7.03 mmol) を注射器で1分間かけて添加した。この混合物をAr下で撹拌し、100 で48時間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷し、次いで真空下でセライトのパッド (3 × 3 cm) を通してろ過し、パッドをEt₂O (2 × 20 mL) で洗浄した。1つにまとめたろ液をEt₂O (100 mL) で希釈し、次いで飽和NH₄Cl溶液 / 濃NH₄OH溶液の60 : 40混合物 (3 × 30 mL)、水 (2 × 30 mL)、及び飽和食塩水 (2 × 30 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、ろ過した。真空下で濃縮して1.38 gの橙色半固体を得、これを、20 mL / 分で溶離し、カラム容量の25倍の容量にわたるヘキサン / CH₂Cl₂ : 100 : 0 80 : 20の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。860 mg (59%) の標記化合物を無色油状物として得た。

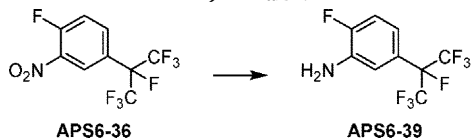
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.36 (dd, *J*=6.6, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dt, *J*=8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.6 (d, *J*=6.8 Hz, 6F), -112.9 (s, 1F), -180.1 - -179.9 (m, 1F)

【0120】

実施例 56 - 2 - フルオロ - 5 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) アニリン (APS6 - 39) の調製



20

50 mL のフラスコに、1 - フルオロ - 2 - ニトロ - 4 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル) ベンゼン (APS6 - 36; 665 mg、2.15 mmol)、MeOH (15 mL)、及び鉄粉 (720 mg、12.9 mmol) を投入した。この混合物を0 に冷却し、濃HCl (2.1 mL、26 mmol) をピペットで5分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を30分間かけて室温まで自然に加温し、更に3時間撹拌した。この反応混合物をセライトのパッド (2 × 2 cm) を通して真空ろ過して未反応の鉄粉を除去し、パッドをMeOH (5 mL) で洗浄した。1つにまとめたろ液を水 (75 mL) 及びCH₂Cl₂ (75 mL) で希釈し、水相のpHを6M NaOH溶液 (約4.3 mL) で7 ~ 8に調整した。得られた混合物をセライト (1 × 4 cm) の上に重層した砂 (3 × 4 cm) のパッド (4 × 4 cmの両方を合わせた大きさ) を通して真空ろ過し、ろ過ケーキをCH₂Cl₂ (30 mL) で洗浄した。1つにまとめたろ液を分液ロートに移し、層を分離し、水相をCH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。有機抽出液をブールし、脱水し (Na₂SO₄)、ろ過した。このろ液を真空下で濃縮すると油状物が残留し、これを、20 mL / 分で溶離し、カラム容量の25倍の容量にわたるヘキサン / CH₂Cl₂ : 100 : 0 50 : 50の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。473 mg (79%) の標記化合物を無色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (dd, *J*=11.2, 8.6 Hz, 1H),

40

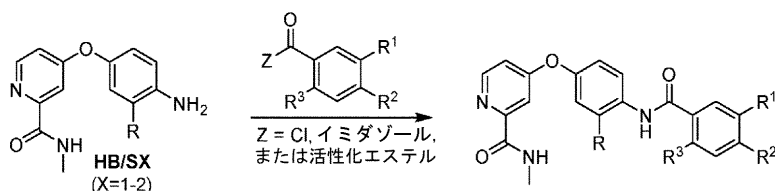
7.07 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 5.65 (br s, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆)

δ -74.8 (d, *J*=6.8 Hz, 6F), -130.6 (s, 1F), -180.4 - -180.2 (m, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺

Calcd for C₉H₆F₈N 280.1; Found 280.2

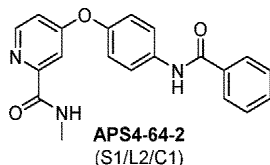
【0121】

実施例 57 - アミドリンカー (L2) ソラフェログの調製の一般的合成計画



【 0 1 2 2 】

実施例 58 - 4 - (4 - ベンズアミドフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 1 / L 2 / C 1 (A P S 4 - 6 4 - 2)) の調製



10

火炎乾燥した 8 mL のバイアルに、Ar 下で HB / S 1 (6 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 m L) を投入し、次いで撹拌下の上記溶液に、塩化ベンゾイル (3 5 . 0 μL 、 0 . 3 0 2 m m o l) を 1 分間かけて滴下により添加した。得られた混合物にピリジン (2 5 . 0 μL 、 0 . 3 0 9 m m o l) を添加したところ、透明な溶液が生成した。この反応混合物を 1 4 時間撹拌し、次いで MeOH (1 m L) を添加し、撹拌を 3 0 分間継続した。この溶液を濃縮乾固し、残留した物質を、2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 4 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g カートリッジ) によって精製した。3 9 . 6 m g (4 6 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

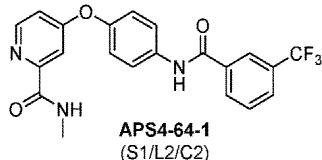
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1 H), 8.77 (br q, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.95-8.00 (m, 2 H), 7.92 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 7.51-7.65 (m, 3 H), 7.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.17 (dd, $J=5.6, 2.7$ Hz, 1 H), 2.79 (d, $J=4.6$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 165.9, 165.6, 163.8, 152.5, 150.4, 148.8, 137.0, 134.9, 131.6, 128.4, 127.7, 122.1, 121.3, 114.1, 108.7, 26.0; LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ 348.1; Found 348.2 (図 33-34)

30

【 0 1 2 3 】

実施例 59 - N - メチル - 4 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェノキシ) ピコリンアミド (S 1 / L 2 / C 2 (A P S 4 - 6 4 - 1)) の調製



火炎乾燥した 8 mL のバイアルに、Ar 下で HB / S 1 (6 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 m L) を投入し、次いで撹拌下の上記溶液に、3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (4 5 . 0 μL 、 0 . 2 9 8 m m o l) を 1 分間かけて滴下により添加した。得られた混合物にピリジン (2 5 . 0 μL 、 0 . 3 0 9 m m o l) を添加したところ、透明な溶液が生成した。この反応混合物を 1 4 時間撹拌し、次いで MeOH (1 m L) を添加し、撹拌を 3 0 分間継続した。この溶液を濃縮乾固し、残留した物質を、2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 4 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g カートリッジ) によって精製した。7 5 . 8 m g (7 4 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

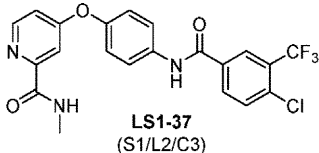
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.77 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.24-8.34 (m, 2H), 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.76-7.85 (m, 1H), 7.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.6 (s, 3F); LC-MS (ESI+)

m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 416.1; Found 416.2 (図 35-36)

【 0 1 2 4 】

実施例 60 - 4 - (4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 1 / L 2 / C 3 (L S 1 - 3 7)) の調製



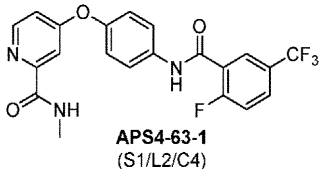
オーブン乾燥した 8 mL のバイアルに、Ar 下で 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (138 mg、0.615 mmol) 及び C D I (100 mg、0.617 mmol) を投入し、次いで撹拌しながら T H F (1 mL) を加えところ、ガスが急激に発生した。この溶液を室温で 1 時間撹拌し、次いで 45 で 2 時間加熱した。この溶液を室温に冷却した後、H B / S 1 (100 mg、0.411 mmol) を一度に添加し、撹拌を 2 時間継続した。この反応混合物を M e O H (3 mL) で希釈し、20 mL / 分で溶離し、26 分間にわたる $\text{H}_2\text{O} / \text{MeCN}$: 90 : 10 5 : 95 の直線勾配を用いた逆相クロマトグラフィーによって精製した。177 mg (96%) の標記化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (br s, 1H), 8.77 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.8 (s, 3F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 450.1; Found 450.2

【 0 1 2 5 】

実施例 61 - 4 - (4 - (2 - フルオロ - 5 (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 1 / L 2 / C 4 (A P S 4 - 6 3 - 1)) の調製



8 mL のバイアル中の 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (75.3 mg、0.364 mmol)、H A T U (140 mg、0.368 mmol)、及び D M F (1 mL) の溶液に、D I P E A (70.0 μL 、0.402 mmol) を注射器で 1 分間かけて滴下により添加した。この溶液を 30 分間撹拌し、次いで H B / S 1 (80.0 mg、0.329 mmol) を一度に添加し、撹拌を 12 時間継続した。この反応混合物を NaHCO_3 の飽和溶液 (20 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) で抽出した。有機抽出液をプールし、脱水し (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、20 mL / 分で溶離し、カラム容量の 1.8 倍の容量にわたるヘキサノール / E t O A c : 100 : 0 0 : 100 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (25 g カートリッジ) によって精製した。139 mg (97%) の標記化合物を黄褐色固体として得た。

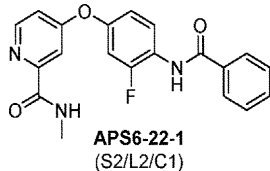
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

10.76 (s, 1H), 8.77 (br q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=6.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J=8.5, 4.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.9 (s, 3F), -108.3 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$ 434.1; Found 434.2 (図 37-38)

【 0 1 2 6 】

10

実施例 6 2 - 4 - (4 - ベンズアミド - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 2 / L 2 / C 1 (A P S 6 - 2 2 - 1)) の調製



火炎乾燥した 8 mL のバイアルに、Ar 下で HB / S 2 (1 0 0 m g 、 0 . 3 8 3 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 . 5 m L) を投入し、次いで攪拌下の上記溶液に、塩化ベンゾイル (6 5 . 0 μL 、 0 . 5 6 0 m m o l) を注射器で 1 分間かけて滴下により添加した。得られた混合物にトリエチルアミン (8 0 . 0 μL 、 0 . 5 7 4 m m o l) を添加したところ、透明な溶液が生成した。この反応混合物を 1 2 時間攪拌し、次いで MeOH (2 m L) を添加し、攪拌を 3 0 分間継続した。この溶液を濃縮乾固し、残留した物質を、2 5 m L / 分で溶離し、カラム容量の 3 0 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g カートリッジ) によって精製した。8 9 . 6 m g (6 4 %) の標記化合物を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.80 (br ap d, $J=4.9$

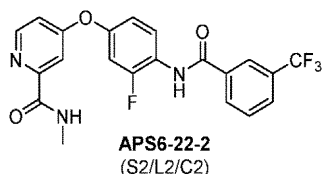
20

Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=10.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=4.6$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -115.9 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3$ 366.1; Found 366.2

30

【 0 1 2 7 】

実施例 6 3 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 2 / L 2 / C 2 (A P S 6 - 2 2 - 2)) の調製



40

火炎乾燥した 8 mL のバイアルに、Ar 下で HB / S 2 (1 0 0 m g 、 0 . 3 8 3 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 . 5 m L) を投入し、次いで攪拌下の上記溶液に、3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (8 5 . 0 μL 、 0 . 5 6 4 m m o l) を 1 分間かけて滴下により添加した。得られた混合物にトリエチルアミン (8 0 . 0 μL 、 0 . 5 7 4 m m o l) を添加したところ、透明な溶液が生成した。この反応混合物を 1 2 時間攪拌し、次いで MeOH (2 m L) を添加し、攪拌を 3 0 分間継続した。この溶液を濃縮乾固し、残留した物質を、2 0 m L / 分で溶離し、カラム容量の 2 4 倍の容量にわたるヘキサン / EtOAc : 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラ

50

フィー（１２ｇカートリッジ）によって精製した。７２．９ｍｇ（４４％）の標記化合物を白色固体として得た。

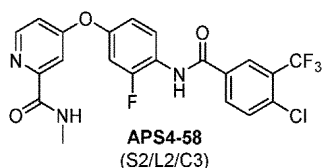
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.80 (br q, $J=4.6$

Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.74 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=5.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.7, 1.6$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.7 (s, 3F), -115.9 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$ 434.1; Found 434.3

10

【 0 1 2 8 】

実施例 6 4 - 4 - (4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 2 / L 2 / C 3 (A P S 4 - 5 8)) の調製



20

８ｍＬのバイアル中の４ - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸（５２．５ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）、１ - [ビス（ジメチルアミノ）メチレン] - １Ｈ - １，２，３ - トリアゾロ[４，５ - ｂ]ピリジニウム３ - オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ；８８．９ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、Ｎ，Ｎ - ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ；４５．０μＬ、０．２５８ｍｍｏｌ）を注射器で１分間かけて滴下により添加した。この溶液を２時間攪拌し、次いでＨＢ／Ｓ２（５５．５ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）を一度に添加し、攪拌を１８時間継続した。この溶液をＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、２０ｍＬ／分で溶離し、２５分間にわたるＨ₂Ｏ／ＭｅＣＮ：９０：１０ ０：１００の直線勾配を用いた逆相クロマトグラフィーによって精製した。クロマトグラフィーから得られた生成物はわずかに不純物を含み、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）から再結晶して、５７．９ｍｇ（５８％）の標記化合物を白色固体として得た。

30

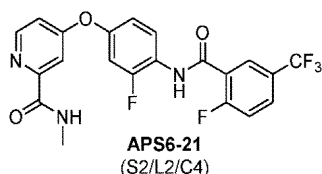
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.80 (br q, $J=4.4$

Hz, 1H), 8.56 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=5.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (dt, $J=8.6, 1.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -60.9 (s, 3F), -116.0 (s, 1F); LC-MS (ESI+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ 468.1; Found 468.2

40

【 0 1 2 9 】

実施例 6 5 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 2 / L 2 / C 4 (A P S 6 - 2 1)) の調製



８ｍＬのバイアル中の２ - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸（９６．０

50

mg、0.461 mmol)、HATU (175 mg、0.460 mmol)、及びDMF (1 mL) の溶液に、DIPEA (80.0 μ L、0.459 mmol) を1分間かけて滴下により添加した。この溶液を2時間攪拌し、次いでHB/S2 (100 mg、0.383 mmol) を一度に添加し、攪拌を14時間継続した。この溶液をMeOH (5 mL) で希釈し、20 mL / 分で溶離し、42分間にわたるH₂O/MeCN: 90:10 0:100の直線勾配を用いた逆相クロマトグラフィーによって精製した。93.0 mg (54%) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50

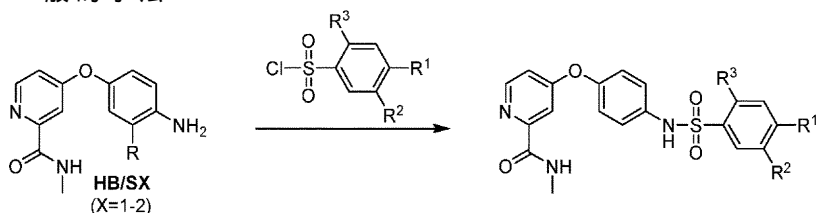
(s, 1H), 8.80 (br ap d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 7.95 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=5.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.8$, 1.5 Hz, 1H), 2.80 (d, $J=4.9$ Hz, 3H);

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -60.1 (s, 3F), -107.6 (s, 1F), -117.6 (s, 1F); LC-MS (ESI+)

m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₁₅F₅N₃O₃ 452.1; Found 452.3

【0130】

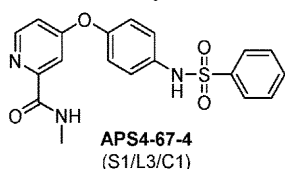
実施例66 - 塩化スルホニルを用いたスルホンアミドリソラフェログの合成の一般的手法



火災乾燥し、Ar下で冷却した8 mLのバイアルに、HB/SX (X = 1 ~ 2) 及びCH₂Cl₂ (0.5 ~ 1 mL) を投入した。攪拌下の上記溶液に、塩化スルホニル (ニートまたは0.5 mLのCH₂Cl₂中の溶液として) 及びピリジンを逐次添加し、両者共に注射器で1分間かけて滴下により添加した。この反応混合物の上部のヘッドスペースをArで覆い、バイアルをねじ込み蓋で密封し (テフロンテープで包み)、この反応混合物を24時間攪拌した。この群の全ての反応混合物は、20 mL / 分で溶離し、カラム容量の20倍の容量にわたるCH₂Cl₂/EtOAc: 100:0 0:100の直線勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カートリッジ) によって精製した。全ての生成物を高真空下で24時間乾燥した。この合成計画によって調製したソラフェログに関する具体的な詳細及び特性決定データを以下に記載する。

【0131】

実施例67 - N-メチル-4-(4-フェニルスルホンアミド)フェノキシ)ピコリンアミド (S1/L3/C1 (APS4-67-4)) の調製



HB/S1 (50.0 mg、0.206 mmol) 及びCH₂Cl₂ (1 mL) の溶液に、ベンゼン-1-スルホニルクロリド (32.0 μ L、0.251 mmol; ニート)、次いでピリジン (25.0 μ L、0.309 mmol) を添加した。58.1 mg (74%) の標記化合物を灰白色固体として得た。

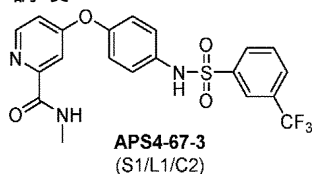
¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.75 (q, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.55-7.67 (m, 3H), 7.30 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, *J*=5.6, 2.7 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*=4.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 165.6, 163.7, 152.5, 150.4, 149.6, 139.3, 135.3, 133.0, 129.3, 126.6, 122.5, 121.8, 114.1, 108.7, 26.0; LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₈N₃O₄S 384.1; Found 384.2 (図 39-40)

【 0 1 3 2 】

10

実施例 68 - N - メチル - 4 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) フェノキシ) ピコリンアミド (S 1 / L 3 / C 2 (A P S 4 - 6 7 - 3)) の調製



H B / S 1 (5 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 6 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (1 m L) の溶液に、 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (4 0 . 0 μ L 、 0 . 2 5 0 m o l ; ニート) 、 次いでピリジン (2 5 . 0 μ L 、 0 . 3 0 9 m m o l) を添加した。 3 7 . 4 m g (4 0 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

20

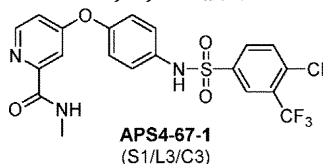
¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (br s, 1H), 8.75 (br q, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.96-8.08 (m, 3H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 4H), 7.06 (dd, *J*=5.6, 2.7 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*=4.6 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61.1 (s, 3F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇F₃N₃O₄S 452.1; Found 452.2

30

【 0 1 3 3 】

実施例 69 - 4 - (4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 1 / L 3 / C 3 (A P S 4 - 6 7 - 1)) の調製

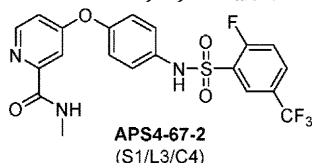


H B / S 1 (5 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 6 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (0 . 5 m L) の溶液に、 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (6 9 . 0 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l ; 0 . 5 m L の C H ₂ C l ₂ 中の溶液として) 、 次いでピリジン (2 5 . 0 μ L 、 0 . 3 0 9 m m o l) を添加した。 8 5 . 7 m g (8 6 %) の標記化合物を灰白色固体として得た。

40

Calcd for $C_{20}H_{16}ClF_3N_3O_4S$ 486.1; Found 486.2 (Fig. 41-42)

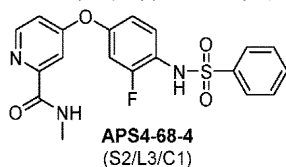
実施例 70 - 4 - (4 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S 1 / L 3 / C 4 (A P S 4 - 6 7 - 2)) の調製



HB / S 1 (5 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 6 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (0 . 5 m L) の溶液に、 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (6 5 . 0 m g 、 0 . 2 4 8 m m o l ; 0 . 5 m L の CH_2Cl_2 中の溶液として) 、 次いでピリジン (2 5 . 0 μL 、 0 . 3 0 9 m m o l) を添加した。 5 4 . 6 m g (5 6 %) の標記化合物を灰白色固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1 H), 8.76 (m, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.14 - 8.20 (m, 1 H), 8.06 (dd, *J*=6.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.74 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H), 7.06 (dd, *J*=5.5, 2.6 Hz, 1 H), 2.78 (d, *J*=4.9 Hz, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -60.4 (s, 3F), -102.8 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₆F₄N₃O₄S 470.1; Found 470.2 (Fig 43-44)

実施例 71 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (フェニルスルホンアミド) フェノキシ) -
N - メチルピコリンアミド (S 2 / L 3 / C 1 (A P S 4 - 6 8 - 4)) の調製



HB / S 2 (6 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 0 m m o l) 及び CH_2Cl_2 (1 m L) の溶液に、ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (3 5 . 0 μL 、 0 . 2 7 4 m o l ; ニート)、次いでピリジン (2 8 . 0 μL 、 0 . 3 4 6 m m o l) を添加した。4 4 . 5 m g (4 8 %) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.78 (ap br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.52-7.78 (m, 5H), 7.38 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.5, 2.6 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -118.0 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₇FN₃O₄S 402.1; Found 402.3

(図 45-46)

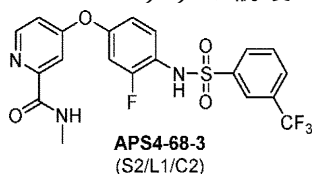
10

20

30

40

実施例 72 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S2 / L3 / C2 (APS4 - 68 - 3)) の調製



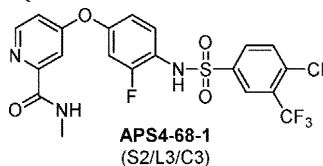
H B / S 2 (60 . 0 m g 、 0 . 230 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (1 m L) の溶液に、3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (45 . 0 μ L 、 0 . 281 m o l ; ニート)、次いでピリジン (28 . 0 μ L 、 0 . 346 m m o l) を添加した。23 . 5 m g (22 %) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (br s, 1H), 8.78 (br q, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.95-8.03 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.40 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.34 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J*=8.8, 1.3 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61.1 (s, 3F), -118.1 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₆F₄N₃O₄S 470.1; Found 470.3 (図 47-48)

【 0 1 3 7 】

実施例 73 - 4 - (4 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド) - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S2 / L3 / C3 (APS4 - 68 - 1)) の調製



H B / S 2 (60 . 0 m g 、 0 . 230 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (0 . 5 m L) の溶液に、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (77 . 0 m g 、 0 . 276 m m o l ; 0 . 5 m L の C H ₂ C l ₂ 中の溶液として)、次いでピリジン (28 . 0 μ L 、 0 . 346 m m o l) を添加した。78 . 4 m g (68 %) の標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.78 (br ap d, *J*=4.4

Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.89-8.04 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.5, 2.6 Hz, 1H), 7.07

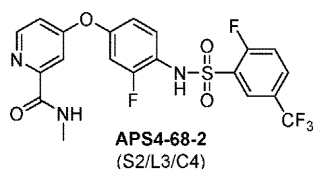
(dd, *J*=8.7, 1.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61.5 (s, 3F),

-118.0 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₅ClF₄N₃O₄S 504.0; Found 504.2

(図 49-50)

【 0 1 3 8 】

実施例 74 - 4 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (S2 / L3 / C4 (APS4 - 68 - 2)) の調製



H B / S 2 (6 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 0 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (0 . 5 m L) の溶液に、 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (7 2 . 5 m g 、 0 . 2 7 6 m m o l ; 0 . 5 m L の C H ₂ C l ₂ 中の溶液として) 、 次いでピリジン (2 8 . 0 μ L 、 0 . 3 4 6 m m o l) を添加した。 7 8 . 4 m g (7 0 %) の標記化合物を白色固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.78 (ap br d, *J*=4.9

Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.15-8.22 (m, 1H), 7.98 (dd, *J*=6.1, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=9.2

Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, *J*=10.8, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.07

(ddd, *J*=8.7, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 2.79 (d, *J*=4.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -60.4 (s,

3F), -102.6 (s, 1F), -117.9 (s, 1F); LC-MS (ESI+) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₅F₅N₃O₄S 488.1;

Found 488.2 (図 51-52)

【 0 1 3 9 】

20

実施例 7 5 - 材料及び方法

ハエ系統

キナーゼ変異ハエ系統及びバランサーハエ系統は B l o o m i n g t o n D r o s o p h i l a S t o c k C e n t e r (B D S C ; B l o o m i n g t o n , I N) から入手した。X 染色体上に変異キナーゼ遺伝子を有する F M 7 a または F M 7 c のバランサーがとれたハエを、F M 7 a - T b - R F P のバランサーがとれたハエと異系交雑し、C y O または S M 5 のバランサーがとれたハエを C y O - T b - R F P バランサーと再平衡化した (L a t t a o e t a l . , “ T u b b y - T a g g e d B a l a n c e r s f o r t h e D r o s o p h i l a X a n d S e c o n d C h r o m o s o m e s , ” F l y 5 : 3 6 9 - 3 7 0 (2 0 1 1) 、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される) 。同様に、T M 3 または M K R S のバランサーがとれたハエを T M 6 B バランサーと再平衡化した。d R e t の活性変異型 (d R e t ^{M 9 5 5 T}) は、M E N 2 B 型患者に見られる M 9 1 8 T 変異に相当する M 1 0 0 7 T 変異を有する (V i d a l e t a l . , “ Z D 6 4 7 4 S u p p r e s s e s O n c o g e n i c R E T I s o f o r m s i n a D r o s o p h i l a M o d e l f o r T y p e 2 M u l t i p l e E n d o c r i n e N e o p l a s i a S y n d r o m e s a n d P a p i l l a r y T h y r o i d C a r c i n o m a , ” C a n c e r R e s . 6 5 : 3 5 3 8 - 3 5 4 1 (2 0 0 5) 、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される) 。p t c - g a l 4 、U A S - G F P ; U A S - d R e t ^{M 9 5 5 T} / S M 5 (t u b - g a l 8 0) - T M 6 B トランスジェニックハエを標準的なプロトコールに従って調製し、薬物スクリーニング及びキヌーム遺伝学的スクリーニング用に、それぞれ w⁺ 及びキナーゼ変異ハエと交雑した (図 6 2 A ~ H) 。遺伝学的スクリーニングの結果を検証するために、プロターゲットに対する 1 0 種類の更なる対立遺伝子を実験的に選び出して試験した。得られた結果は 9 種類の遺伝子についての結果と本質的に類似しており、プロターゲットを決定するための上記実験設計が完全なものであることが確認された。ハエ遺伝子のヒトオルソログを D I O P T (w w w . f l y r n a i . o r g / c g i - b i n / D R S C _ o r t h o l o g s . p l) により予測した。

30

40

【 0 1 4 0 】

ハエアッセイ

50

FDA 認可薬物及びソラフェログは、Selleck Chemicals (Houston, TX)、LC Laboratories (Woburn, MA)、及びTocris Bioscience (UK) から購入するか、または施設内で合成した。AD80は既報 (Dar et al., "Chemical Genetic Discovery of Targets and Anti-Targets for Cancer Polypharmacology," Nature 486:80-84 (2012)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される) のとおりに合成した。全ての化合物をDMSOに溶解し、一部組成が不明なハエ用培地 (BDSC) と混合して、薬物入りの餌 (0.1%の最終DMSO濃度) を作製した。キナーゼ変異を有するまたは有さない約100個のptc>dRet^{M955T}胚を、23で15日間 (遺伝学的スクリーニング) または25で13日間 (薬物スクリーニング及び翅脈形成アッセイ)、薬物入りの餌で成虫期まで飼育した。蛹が空の事例の数 (図53AのP) を蛹の事例の総数 (A) で除して、%表記の生存率を測定した。

【0141】

細胞遊走及び翅脈形成アッセイ

インビボ細胞遊走アッセイのために、三齢幼虫を解剖して発生中の翅原基を採取した。4%パラホルムアルデヒドのPBS溶液で固定化した後、原基を全組織標本とし、共焦点顕微鏡下、GFPで標識したdRet^{M955T}発現細胞を観測した。それぞれの遺伝子型または処理に対して少なくとも20の翅原基を調べた。Phospho-Srcを抗Src (pY418) 抗体 (Invitrogen) で染色した。翅脈形成アッセイのために、翅特異的な765-gal4ドライバ系統をUAS-dRet^{M955T}ハエと交雑した。15を超える成虫の翅が異常な翅脈形成のスコアとなった。

【0142】

がん細胞株を用いたMTTアッセイ

TTヒトMTC細胞を、10%のウシ胎児血清、100単位/mlのペニシリン、及び0.1mg/mlのストレプトマイシンの混合物を追加したRPMI 1640中、37で培養した。細胞を96ウェルプレート中で種々の用量のキナーゼ阻害物質と共に5日間インキュベートし、チアゾリルブルーテトラゾリウムブロミド (MTT; SIGMA, St. Louis, MO) を用い、製造元のプロトコールに従って細胞生存率を測定した。

【0143】

キナーゼ阻害率測定

上記ソラフェログを一連の精製ヒトキナーゼ (ThermoFisher) に対してアッセイし、阻害率の値を測定し、キノームプロファイルを導き出した (図61)。全ての化合物を、2つの生物学的レプリケートを用い、1μMでスクリーニングし、阻害率の値を測定した。キナーゼ反応の詳細な手法及びアッセイ形式は、www.thermoFisher.com/kinaseprofilingに記載されている。

【0144】

Kd測定

ビーズベースの競合アッセイ (KINOMEscan) を用い、DiscoverXによってKd値を測定した。簡単に説明すると、キナーゼをファージ上で発現させ、活性部位特異的リガンドを介してビーズ上に固定化した。試験化合物をキナーゼと予備混合し、固定化リガンドに対して競合する能力についてアッセイした。結合定数は、標準的な用量-応答曲線及びヒルの式を用いて算出し、ヒルの勾配を-1に設定した。この方法はキナーゼ阻害物質結合データを特性決定するために広く使用されてきた (Davis et al., "Comprehensive Analysis of Kinase Inhibitor Selectivity," Nat. Biotechnol. 29:1046-51 (2011); Young et al., "Structure of the Kinase Domain of an Imatinib-Resistant Abl Mutant in Complex with the

10

20

30

40

50

Aurora Kinase Inhibitor VX-680, " Cancer Res. 66:1007-14 (2006)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。各ソラフェログ-キナーゼ対について、3倍希釈での30,000~0.5 nMの範囲の段階希釈液11点を用いてKd値を導き出した。Kd値、及び平均値の標準誤差(SEM)は、2つの生物学的レプリケートの平均値である。

【0145】

計算：DFG-outのモデル化

ソラフェニブ及び他の関連するキナーゼ阻害物質は、DFG-out立体配座に結合する公知のII型阻害物質であることから、ソラフェログもまたII型キナーゼ阻害物質であるとの仮説を立てた。強力なII型阻害物質を合理的に設計するためには、プロターゲット及びアンチターゲットのそれらのDFG-out立体配座における原子構造が必要であった。一部のプロターゲット/アンチターゲットについてはそれらのDFG-out立体配座における構造が判明していないが、ホモロジーモデル化を用いてそれらの構造を予測した。特に、活性なDFG-in構造または配列情報のみからDFG-out立体配座をモデル化するDFGモデルを用いた(Ung et al., "DFGmodel: Predicting Protein Kinase Structures in Inactive States for Structure-Based Discovery of Type-II Inhibitors," ACS Chem. Biol. 10:269-278 (2015)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)。

【0146】

簡単に説明すると、標的キナーゼの配列を、DFG-out立体配座の特有の範囲を表す一組のテンプレートキナーゼ構造にアラインした。次いでDFGモデルは、当該DFG-out立体配座のホモロジーモデルを作製するようにMODELLERの自動マルチテンプレート機能(Sali et al., "Comparative Protein Modelling by Satisfaction of Spatial Restraints," J. Mol. Biol. 234:779-815 (1993)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)を求めた。各アラインメントに対して50種類の初期モデルを構築し、DFG-outモデルに対するキナーゼ-阻害物質結合の良好な予測ツールであることが明らかになっているPOVME v2.0(Durrant et al., "POVME 2.0: An Enhanced Tool for Determining Pocket Shape and Volume Characteristics," J. Chem. Theory Comput. 10:5047-5056 (2014)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)によって計算した阻害物質結合部位の体積に従ってランク付けを行った。各キナーゼについて、公知のII型阻害物質を該キナーゼに対して結合しないものと区別する能力に基づいて10種類のDFG-outモデルを選定し、それにより、タンパク質-II型阻害物質の相補性に関して上記モデルを最適化した。

【0147】

計算：ねじれ角

N-置換基に対する上記尿素リンカーのねじれエネルギーを、水溶液中の分子力学OPLS_2005力場を用いたSchrodinger's Maestro (Maestro, version 10.3, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2015、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)によって計算した。ねじれ角は2度の間隔で走査した。相対ねじれエネルギーをねじれ角に対してプロットし、基準となるソラフェニブのX線結晶構造において観測された相当するねじれ角と比較した。

【0148】

計算：DFD-ポケット

DFGモデルによって作製した上位10種類のDFG-outモデルのDFGポケット

の平均体積を、POVME 2.0 (Durrant et al., "POVME 2.0: An Enhanced Tool for Determining Pocket Shape and Volume Characteristics," J. Chem. Theory Comput. 10:5047-5056 (2014)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)を用いて計算した。

【0149】

実施例76 - ソラフェニブはショウジョウバエ MTCモデルにおいて有効であった治療指数と呼ばれる、腫瘍抑制と全般的な毒性の両方が関わる治療域によって、臨床に使用される抗がん剤の有効性が明らかになる。現在、31種類のキナーゼ阻害物質が患者への使用に対してFDAの認可を受けている。これらの薬物の大部分は、(i)腫瘍の複雑さ及び、(ii)(i)と結びついた、毒性を最小限にするために、正常組織中のものを含む適切な細胞ネットワークを維持することの重要性に起因して、狭い治療指数を示す。総じて、抗がん剤の治療の成功率は主要な疾患向けの薬物の中で最低のままであり、失敗の大部分は治療指数の制限によるものである (Meanwell, N. A., "Improving Drug Candidates by Design: A Focus on Physicochemical Properties as a Means of Improving Compound Disposition and Safety," Chem. Res. Toxicol. 24:1420-1456 (2011); Hay et al., "Clinical Development Success Rates for Investigational Drugs," Nat. Biotechnol. 32:40-51 (2014)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。標的治療薬に対する耐性が生じると、全生存期間を延ばす上での該治療薬の有効性が制限されることが多い。

10

20

30

40

【0150】

patched (ptc) プロモーターが、ヒト発がん性アイソフォームRET (M918T)をモデル化するように設計されたショウジョウバエ RetのM955Tアイソフォームの発現を導く、甲状腺髄様がん (MTC) のトランスジェニックショウジョウバエモデルは既報である (Dar et al., "Chemical Genetic Discovery of Targets and Anti-Targets for Cancer Polypharmacology," Nature 486:80-84 (2012); Mulligan, "RET Revisited: Expanding the Oncogenic Portfolio," Nat. Rev. Cancer 14:173-186 (2014)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。ptc > dRet^{M955T}ハエを25で培養すると、該ハエの100%が成虫期の前に死亡し、これは候補薬物の効率的且つ定量的な「致死からのレスキュー」アッセイとなる (図53A及び62A; (Dar et al., "Chemical Genetic Discovery of Targets and Anti-Targets for Cancer Polypharmacology," Nature 486:80-84 (2012)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される))。このアッセイは分子を治療指数に基づいて分類し、該アッセイにおいて、有効な化合物は発がん性のRetに誘導される毒性を抑制する一方で、正常なハエの発生に際しては毒性作用を示さないことが必要である。次いで、有望な中した化合物を、該化合物のRet媒介形質転換を低減する能力に関して評価した。

50

【0151】

改良を行うべき薬物を選択するために、2015年現在でがん治療薬としてFDAに認可された臨床に使用されるキナーゼ阻害物質のスクリーニングを実施した。薬物をハエ培地に混合し、それによって経口送達した。31種類の被検キナーゼ阻害物質のうち、ソラフェニブがptc > dRet^{M955T}ハエを最も強力に致死からレスキューした (図5

3 B)。しかしながら、ハエの生存率を最も強力に向上させたにもかかわらず、ソラフェニブレスキューは低く(約5%)、且つ治療域は小さかった(ハエ用の餌中で200~400 μ Mの範囲に過ぎない;図54D参照)。これはヒトの患者に由来する報告、すなわち、ソラフェニブは肝臓及び腎細胞がんならびに分化甲状腺がんの治療において限界効力を示し、治療を受けた患者における下痢、脾臓萎縮、及び皮膚腫瘍の発生を含む重度の副作用を伴うとの報告(Hescot et al., "Pancreatic Atrophy - A New Late Toxic Effect of Sorafenib," N. Engl. J. Med. 369:1475-1476 (2013); Fu et al., "Inhibition of BET Bromodomains as a Therapeutic Strategy for Cancer Drug Discovery," Oncotarget. 6:5501-5516 (2015); Gharwan et al., "Kinase Inhibitors and Monoclonal Antibodies in Oncology: Clinical Implications," Nat. Rev. Clin. Oncol. 13:209-227 (2016), which are hereby incorporated by reference in their entirety、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)と一致する。注目すべきは、更なるフッ素原子を有するソラフェニブ類縁体である大腸がん治療薬レゴラフェニブ(Wilhelm et al., "Regorafenib (BAY 73-4506): A New Oral Multikinase Inhibitor of Angiogenic, Stromal and Oncogenic Receptor Tyrosine Kinases with Potent Preclinical of Antitumor Activity," Int. J. Cancer 129:245-255 (2011)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)の有効性も弱いことが判ったことである(図54D)。

【0152】

ptc>dRet^{M955T}導入遺伝子は、後期における致死性を導くことに加えて、発生中の翅原基上皮の正中線にある縦縞の細胞に対するdRet^{M955T}発現を標的とし、細胞が、含まれるUAS-GFP導入遺伝子によって可視化された。これらのptc>dRet^{M955T}細胞は上皮間葉転換(EMT)及びそれに続く翅上皮下への浸潤を起こし、細胞形質転換及び転移における初期段階のモデルになった(Vidal et al., "Csk-Deficient Boundary Cells are Eliminated from Normal Drosophila Epithelia by Exclusion, Migration, and Apoptosis," Dev. Cell 10:33-44 (2006); Rudrapatna et al., "A Jnk-Rho-Actin Remodeling Positive Feedback Network Directs Src-Driven Invasion," Oncogene 33(21):2801-2806 (2014)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。ソラフェニブは一貫してdRet^{M955T}発現翅細胞のEMT及び遊走の両方を抑制し(図53C)、これにより複数の態様の形質転換を低減するソラフェニブの能力が実証された。

【0153】

実施例77 - ソラフェニブは顕著な構造活性相関を示す

ソラフェニブはRET、BRAF、及びKDR/VEGFRを含む複数のキナーゼに結合する(Wilhelm et al., "BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis," Canc

er Res. 64:7099-7109 (2004)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)。これらのキナーゼ及び他のキナーゼに結合したソラフェニブの結晶構造によって、類似の結合ポーズが明らかになった(図54A、左側の図)。構造解析に基づいて、ソラフェニブを4種類のサブユニット、すなわち、(i)標的キナーゼのATP結合部位を占めるヒンジバインダー(本発明者らの研究においては一定に保持される)、(ii)スパーサー、(iii)リンカー、及び(iv)キャップに概念的に分解した。キャップは、キナーゼ間で組成及び大きさが異なる、キナーゼドメイン内の構成要素である疎水性のDFGポケットまで延在する(図54A; (Ung et al., "DFGmodel: Predicting Protein Kinase Structures in Inactive States for Structure-Based Discovery of Type-II Inhibitors," ACS Chem. Biol. 10:269-278 (2015)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される))。

10

20

30

40

50

【0154】

化学的修飾剤アプローチの一部として、ptc>dRet^{M955T}モデルにおけるSAR解析に用いるために、ソラフェニブ類縁体(「ソラフェログ」)を開発した(図54B)。ソラフェログシリーズには、様々なリンカー(L1~L6)、スパーサー(S1~S4)、または4種類の異なるキャップ(C1~C4、図54C)の状況における組み合わせを有する分子が含まれていた。初期のシリーズに関しては、約100種類のソラフェログを合成し、これらの化合物の活性をptc>dRet^{M955T}ハエのレスキューに基づいて評価した(図54D及び58A)。この解析からいくつかの概括的な特徴が明らかになった。例えば、キャップ試験群(C1~C4)の状況においては、リンカーL4、L5、及びL6、ならびにスパーサーS4は効果がなく(レスキュー率0%、図54Cにおいて灰色)、アミド(L2)リンカー及びスルホンアミド(L3)リンカーが弱い活性を示した。総じて、キャップ位置の変化を伴う尿素(L1)が最も有効であることが明らかになった(図54D)。

【0155】

初期のシリーズから、L1/S1/C4:jのリンカー-スパーサー-キャップ構造を有する化合物であるソラフェログLS1-15が、ptc>dRet^{M955T}ハエの致死性をレスキューするのに最も有効であると特定した(図54C及び54D)。LS1-15はソラフェニブ(L1/S1/C3:a)よりも有意に有効であった。更に、ソラフェニブ及びLS1-15の両方が、それぞれ、スパーサーS2を有するそれらの対照化合物であるレゴラフェニブ(L1/S2/C3:b)及びAPS-3-69-1(L1/S2/C4:n)よりも有効であった。総じて、スパーサーS2を含有するソラフェログは、スパーサーS1を有する類縁化合物と比較して毒性の増加を示した(図63)。

【0156】

ソラフェニブと同様に、LS1-15及びAPS3-69-1もまたptc>dRet^{M955T}媒介EMT及び浸潤を強力に抑制した(図63)。対照的に、LS1-37(L2/S1/C3)は細胞遊走を悪化させ、このことはLS1-37がdRet^{M955T}形質転換ネットワークを活性化したことを示している。更に、LS1-37は、対照である非形質転換ハエに給餌した場合でも毒性があることが明らかになり、全身毒性を示した(図63)。まとめると、これらの研究により、Ret媒介形質転換を抑制するための最も有用なスパーサー-リンカー-キャップ構造を明確にすることが可能になった。

【0157】

実施例78 - 有望な化合物構造のコンピューター誘導決定

上記ソラフェログは、上記ハエにおける動物全身の治療指数に関する定量的SARデータを提供した。特に、ソラフェログのキャップ基の微妙な構造上の変化によって、Ret駆動の致死性からのレスキューに著しい違いが生じたことが特記された。観測されたSARをよりよく理解するために、インシリコでこれらのキャップ構造の物理的特徴を調査し、構造と動物全身の機能との間の相関関係を探索した。部分電荷分布、pKa、及び分子

双極子を含むいくつかのキャップの特性は、有効性と有意に相関しなかった。更に、主要なプロターゲットに対する化合物のドッキングのモデルにおける自由エネルギーの計算も、ソラフェニブの有効性と強い相関はなかった。

【0158】

有効性とN-置換リンカー（尿素）-キャップのねじれ角との間には有意な相関関係が認められた（図64）。（i）上記キャップの4位の塩素原子（ソラフェニブ）を（ii）該キャップの2位のフッ素原子（LS1-15）に交換することによって、ソラフェニブと比較して、非結合状態におけるLS1-15の好ましい立体配座が有意に変化した。注目すべきことに、この好ましいLS1-15の立体配座は、キナーゼ共結晶構造について報告されたソラフェニブの結合状態での立体配座と厳密に一致した（図54A及び64）。LS1-15の好ましい立体配座は、恐らくは、（i）上記キャップ中の2位のフッ素と尿素酸素との間の反発的相互作用、及び（ii）2位のフッ素と尿素水素との間の有利な多極相互作用に起因していた。これらの相互作用はソラフェニブ及びレゴラフェニブの両方には存在しない。すなわち、LS1-15の非結合状態での立体配座をその最適なキナーゼ結合立体配座に「予め一致する」ように拘束することは、動物全身の有効性が強力に向上したと相互に関連があった。

10

【0159】

しかしながら、リード化合物を更に改善するための指針を提供するにあたって、立体配座動態及び物理的特徴のみが限定されていた。例えば、AP54-54及びAP54-35-1は、同様に拘束されたねじれ角動態であるにもかかわらず、LS1-15と比較して動物全身において低い活性を示した（図58A）。最適な治療標的のfull plateをよりよく理解することが、ソラフェニブ及びLS1-15に対して更に改良を加えるのに役立つことが想定された。

20

【0160】

実施例79 - LS1-15及びソラフェニブに対するプロターゲット及びアンチターゲットの特定

上記リード分子の有効性を増加させるために、遺伝学的アプローチを用いて、ハエの発生全体を通じて減少させた場合にLS1-15またはソラフェニブのptc>dRet^{M955T}の致死性を抑制する能力が変化するキナーゼを特定した。GAL4ドライバの活性を制御するために温度を用いて、LS1-15の存在下で約50%までのptc>dRet^{M955T}ハエの生存率のキャリブレーションを行った。この増感アッセイを用いて、主要な「プロ（プロスペクティブ）ターゲット」遺伝子及び「アンチターゲット」遺伝子、すなわち、ヘテロ接合の場合に薬効をそれぞれ増加させるまたは減少させる遺伝子をスクリーニングした（図54B、55A、及び62B~H）。プロターゲットはソラフェニブの有効性の正の変更因子としての役割を果たした。アンチターゲットは、腫瘍ネットワーク内における負の変更因子であって、これらの因子が阻害された場合に薬物の有効性を低下させることまたは薬物の全身毒性を促進することができる、上記変更因子としての役割を果たした。

30

【0161】

例えば、LS1-15はptc>dRet^{M955T}を50%の生存率までレスキューしたが、Lk6の1つの活性な対立遺伝子を除去すると（ptc>dRet^{M955T}, Lk6^{-/-}）、ハエの成中になるまでの生存率は0%となった（図55B）。このことから、Lk6はLS1-15のアンチターゲットであることが明らかになった。Lk6は、新たに見出されたがん標的である哺乳動物のMKNK1（例えば、Joshiet al., "Mnk Kinase Pathway: Cellular Functions and Biological Outcomes," World J. Biol. Chem. 5:321-333 (2014); Teo et al., "An Integrated Approach for Discovery of Highly Potent and Selective Mnk Inhibitors: Screening, Synthesis and SAR Analy

40

50

sis, " Eur. J. Med. Chem. 103:539-550 (2015); Basnet et al., " Identification of a Highly Conserved Allosteric Binding Site on Mnk1 and Mnk2, " Mol. Pharmacol. 88:935-948 (2015)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)のハエオルソログであり、本願は、少なくとも一部の状況において、MKNK1があまり有効ではない治療標的であることが明らかになる可能性があることを示唆している。対照的に、遺伝子型に関して $ptc > dRet^{M955T}, phl^{-/+}$ であるハエを LS1-15 で処理すると生存率が96%となった。 phl は Raf のショウジョウバエオルソログであり、Raf が LS1-15 のプロターゲットであることが明らかになった (図55C、60、及び65A)。

10

【0162】

LS1-15の存在下で206種類の遺伝子を試験したが、これは予測されたショウジョウバエキノームの80%を超える範囲に及ぶ。LS1-15に対する22種類の強力なプロターゲット遺伝子が特定され、これらの遺伝子において、ヘテロ接合性によって生存率の有意な向上(>91%)が促進された(図55B、55C、59、及び65A)。LS1-15が作用するネットワークがソラフェニブとどのように異なっているかを理解するために、ソラフェニブに対して類似のキノームスクリーニングを実施した。注目すべきことに、17種類のLS1-15特異的プロターゲットが、ソラフェニブとは同様の機能的相互作用を示さず(図65A~C)、このことは、LS1-15とソラフェニブとが有意に異なる細胞活性を有することを示している。無細胞キナーゼ阻害アッセイにおいて、LS1-15は少なくとも2種類のプロターゲット、EPH及びFRKを阻害することが判っているが(図61)、それにもかかわらず、この遺伝的変異因子のデータは、LS1-15は、EPHまたはFRKの阻害が更に増加すれば、更に効果が高くなるであろうことを示している。Lk6を含む、LS1-15に対する8種類の強力なアンチターゲット及びソラフェニブに対する6種類の強力なアンチターゲットも特定された(図55C及び65A)。このことは、Lk6/MKNK1に対する活性を低下させることが、ソラフェニブの有効性の向上に繋がるはずであることを示している。興味深いことに、ショウジョウバエのmTORオルソログTorはアンチターゲットとして特定されなかった。Torは既報(Dar et al., " Chemical Genetic Discovery of Targets and Anti-Targets for Cancer Polypharmacology, " Nature 486:80-84 (2012)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)においてAD57に対するアンチターゲットとして特定されており、このことは、ソラフェニブはAD57と重複してはいるが異なるネットワーク上で作用することを示している。

20

30

【0163】

実施例80 - Rafはプロターゲット及びアンチターゲットの両方である

これらの研究の過程で、ソラフェニブ及びLS1-15の状況において、ショウジョウバエ Raf に関する二重の要件、すなわち、 $raf^{-/+}$ が高い薬物用量ではプロターゲットとして作用したが、低用量ではアンチターゲットとして作用したことを観察したのは驚くべきことであった。最近の研究では、第一世代のBRAf阻害物質が「阻害物質誘導トランス活性化」により低用量でBRAfを活性化できること、すなわち、薬物が結合したRAFプロトマーが薬物を含まないRAFプロトマーのキナーゼ活性を刺激し、下流のMAPKを活性化することができるが実証されている(Poulikakos et al., " RAF Inhibitors Transactivate RAF Dimers and ERK Signalling in Cells with Wild-Type BRAF, " Nature 464:427-430 (2010); Weeraratna, " RAF Around the Edges - The Paradox of BRAF Inhibitors, " N. Engl. J. Med. 366:271-273 (2012)、該文献は本記載をもってそれらの

40

50

全体が参照により援用される)。薬物を含まないRAFプロトマーの数、延いてはBRAF/MAPK活性を低下させるためには、より高い薬物用量が必要であった。

【0164】

ソラフェニブは、元来比較的中程度の結合活性のRAF阻害物質として開発され(Lyons et al., "Discovery of a Novel Raf kinase Inhibitor," Endocr. Relat. Cancer 8: 219 - 225 (2001)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)、このことによって、ソラフェニブ及びソラフェログが、本発明者らのショウジョウバエプラットフォームにおいて同様の低用量での活性化/高用量での阻害へと導く可能性が高くなる。成虫のハエにおける翅脈形成を用いて、動物全身の状況における、MAPKシグナル伝達活性に対するソラフェログの用量効果を調べた。以前の研究により、Ras/MAPK経路の活性を高めることによって、発生に際して異所性翅脈形成が促進されることが実証されており(Karim et al., "Ectopic Expression of Activated Ras1 Induces Hyperplastic Growth and Increased cell Death in Drosophila Imaginal Tissues," Development 125: 1 - 9 (1998)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)、このことは、dRet^{M955T}が翅原基特異的ドライバ765-gal4によって駆動されるdRet^{M955T}ハエにおいて観察されたものであった(図56A)。

10

20

【0165】

対照幼虫に低用量(10 µM)のソラフェニブまたはLS1-15を給餌することにより、有意に過剰な翅脈物質が刺激された(図56A及び56B)。これらの結果は、ソラフェニブまたはLS1-15の低用量での処理によって、Ras/MAPKが有意に活性化されることを示した。この所見と一致して、低用量LS1-15を、RAKの下流で作用する強力なRas経路阻害物質であるMEK阻害物質トラメチニブ(Slack et al., "The Ras-Erk-ETS-Signaling Pathway Is a Drug Target for Longevity," Cell 162: 72 - 83 (2015)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)と共に給餌すると、異所性翅脈形成が強力に抑制された(図56A及び56B)。対照的に、ptc > dRet^{M955T}の生存率を高成績でレスキューしたより高濃度のソラフェニブまたはLS1-15は、異所性翅脈形成を促進しなかった(図56A及び図56B)。

30

40

【0166】

総じて、ソラフェニブ及びLS1-15を用いた結果は阻害物質誘導トランス活性化モデルと一致した。すなわち、ソラフェニブまたはLS1-15は、ptc > dRet^{M955T}の成虫がレスキューされなかった中程度の用量では、対照動物における翅脈形成を増加させた一方、ptc > dRet^{M955T}の成虫がレスキューされたより高い用量では、異所性翅脈形成を生じなかったという、釣り鐘状の用量曲線であることが特定された(図56B)。これらの結果はまた、RAFキナーゼが標的として除去された場合、上記ソラフェログがより広い治療域を有することになるという興味深い可能性も示唆した。すなわち、そのRAFはアンチターゲットとしてのみならず、プロターゲットとしても作用する可能性があり、これは試験済みの可能性である。

【0167】

実施例81 - 新規阻害物質APS5-16-2及びAPS6-45の開発

インビトロ結合アッセイにより、ヒトBRAFに対するソラフェニブ及びLS1-15の有意な結合が明らかになった(図56C)。翅脈形成の結果に基づいて、Rafキナーゼに対するソラフェログの活性を、該ソラフェログのキャップの大きさに注目することによって低下させることに研究の焦点を絞った。

【0168】

50

D F G - o u t 立体配座における重要な標的 R E T の相同性モデルによって、それが約 1 6 3³ のアロステリック D F G - ポケットを含むキナーゼクレフトを有することが明らかになった。対照的に、実験的に決定された B R A F の構造及び B R A F の相同性モデルの解析によって、そのアロステリック D F G ポケットは 1 3 6³ と推定され、有意に小さいことが明らかになった (図 5 6 D)。したがって、R a f キナーゼに対する活性はキャップ基に対する修飾に対して非常に敏感であろうと推論した。

【 0 1 6 9 】

次いで、研究を上記キャップ中の 5 位の - C F₃ に集中させた。これは、ソラフェログの S A R 内に見られた重要な傾向によって裏付けられたアプローチである。L S 1 - 1 5 の - C F₃ から単一のフッ素原子 (A P S 4 - 5 4 : i) または全てのフッ素原子 (A P S 4 - 3 5 - 1) を除去したところ、p t c > d R e t^{M 9 5 5 T} の生存率のレスキューが低下した (図 5 4 D 及び 5 8 A)。L S 1 - 1 5 の 2 - フルオロ基の除去も生存率を低下させた (L S 1 - 1 1 - 2 : e、図 5 4 D 及び 5 8 A)。すなわち、- C F₃ 基を減少させるとソラフェログの有効性が低下し、これにより、上記のように - C F₃ を保持してキャップ基全体の回転を拘束することが重要であることが強く示された (図 6 4)。次いで、この基を大きくした場合の効果を試験した。

10

【 0 1 7 0 】

L S 1 - 1 5 の - C F₃ キャップ基を - C₂ F₅ または - イソ - C₃ F₇ で置換することによって拡張することにより、化合物 A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 が生成した。計算において、キャップの 5 位におけるこれらの置換により、R A F の D F G ポケットとの立体的衝突が生じるであろうことが予測された (図 5 6 B 及び 5 6 D)。事実、無細胞インビトロ試験において、A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 は両方共、ソラフェニブ及び L S 1 - 1 5 と比較して、R E T 阻害を保持しつつ有意に B R A F 結合の低下を示すことが明らかになった (図 5 6 C)。インビボでは、A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 は両方共、7 6 5 > d R e t^{M 9 5 5 T} ハエにおいて異所性翅脈形成を促進しなかった (図 5 6 B)。このデータは、試験したいずれの用量でも、A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 が共に R a s 経路を活性化しなかったことを示しており、これはおそらく、A P S 5 - 1 6 - 2 及び A P S 6 - 4 5 が R a f に結合してそれを活性化することができないことを反映していると考えられる。

20

【 0 1 7 1 】

最も重要なことは、A P S 5 - 1 6 - 2 及び特に A P S 6 - 4 5 の経口投与によって、最適用量における L S 1 - 1 5 を超えて p t c > d R e t^{M 9 5 5 T} の全生存率が大幅に増加したことである (図 5 4 D 及び 5 8 A)。A P S 6 - 4 5 によって p t c > d R e t^{M 9 5 5 T} ハエは驚くべき 8 4 % の全生存率までレスキューされた (図 5 4 D 及び 5 8 A)。このレスキューのレベルは、既報の最適化された化合物 A D 8 0 を含む、過去に試験された全ての化合物よりも高く、A D 8 0 自体並外れた多重薬理学的特性を示していた (D a r e t a l . , “ C h e m i c a l G e n e t i c D i s c o v e r y o f T a r g e t s a n d A n t i - T a r g e t s f o r C a n c e r P o l y p h a r m a c o l o g y , ” N a t u r e 4 8 6 : 8 0 - 8 4 (2 0 1 2)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)。更に、A P S 6 - 4 5 の最適用量範囲は、ソラフェニブまたは L S 1 - 1 5 と比較してより低い用量に移動した (図 5 4 D 及び 5 8 B)。興味深いことに、A P S 6 - 4 5 はインビトロで、ソラフェニブもしくは本明細書に記載のソラフェログ (図 5 6 C) と比較して、野生型または発がん性の R E T に対してより低い活性を示し、細胞ネットワークに対するその全体的な活性が重要であることが強く示された。

30

40

【 0 1 7 2 】

実施例 8 2 - A P S 6 - 4 5 は複数の手段により R a s 経路活性を阻害する

発生中の眼球上皮への d R a s^{G 1 2 V} または d R e t^{M 9 5 5 T} のいずれかの発現を標的化することによる R a s - M A P K シグナル伝達の活性化によって、複数の態様の形質転換が生じ、ラフアイ表現型が発生する (H u a n g e t a l . , “ A M i s

50

expression Screen Identifies Genes that can Modulate RAS1 Pathway Signaling in *Drosophila Melanogaster*, " *Genetics* 156:1219-1230 (2000); Read et al., "A *Drosophila* Model of Multiple Endocrine Neoplasia type 2, " *Genetics* 171:1057-1081 (2005)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。切開した瀕死の(ビヒクル処理した) $ptc > dRet^{M955T}$ 蛹を解剖することによって、最前眼部領域においてラファイ表現型が観測され(図57D)、これは前眼部領域内の ptc の発現と整合した(Shyamala et al., "A Positive Role for Patched-Smoothed Signaling in Promoting Cell Proliferation During Normal Head Development in *Drosophila*, " *Development* 129:1839-1847 (2002)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)。APS6-45は、蛹においても及びレスキューされた成虫においてもこの前眼部のラファイ表現型を強力に抑制したのに対して、他のソラフェログのみならずAD80でも抑制は起こらなかった(図57D)。更にこれらの結果は、APS6-45が特に高レベルで、動物全身に対する毒性が最小限でありながら、Rasシグナル伝達を阻害することを示している。

10

20

【0173】

最後に、APS5-16-2及びAPS6-45の有効性の向上は、おそらく他のプロターゲット及びアンチターゲットの変化も反映しているものと考えられる。例えば、MKNK1オルソログLk6は、ソラフェニブ及びLS1-15の両方の特に強力なアンチターゲットであることが明らかになった(図55B及び55C)。以前の研究により、Lk6がRas経路活性の抑制と結び付けられた(Huang et al., "A Misexpression Screen Identifies Genes that can Modulate RAS1 Pathway Signaling in *Drosophila Melanogaster*, " *Genetics* 156:1219-1230 (2000)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される)。この所見と一致して、 $765 > dRet^{M955T}$, Lk6-/+ハエは、 $765 > dRet^{M955T}$ の翅と比較して、翅脈形成が増強され且つ翅構造が不十分となり、これらの翅の欠陥は、Ras経路阻害物質トラメチニブによって抑制された(図57A及び57B)。

30

40

【0174】

実験的に決定されたMKNK1の構造及びMKNK1の相同性モデルの解析によって、そのアロステリックDFGポケットも、150³と推定され、RETよりも小さいことが明らかになった(図56D)。事実、APS6-45ではソラフェニブと比較してインビトロMKNK1結合がごく僅かに減少した一方、APS5-16-2では有意にMKNK1結合が減少した(図56C)。インビボデータはこれらの計算した活性と一致した。Lk6を低減すると($765 > dRet^{M955T}$, Lk6-/+), ソラフェニブまたはLS1-15による $765 > dRet^{M955T}$ の細胞遊走の抑制が逆転し(図57C)、これはLk6が両化合物に対してアンチターゲットとして作用することと整合する。対照的に、APS5-16-2及びAPS6-45の有効性はLk6の低下による影響を受けず(図57C)、これはMKNK1に対するAPS5-16-2及びAPS6-45の結合がより低いことと整合する。

【0175】

まとめると、これらの結果は、MKNK1に対する化合物の活性を低下させると、Raf-MAPKシグナル伝達の阻害が増強される場合があることを示唆している。総じて、ソラフェニブ及びLS1-15などのソラフェログは、(i)キャップ基の回転を拘束すること、ならびに(ii)-CF₃基を拡張して、RAF、及び潜在的にはMKNK1な

50

どの他のアンチターゲットに対する結合を低下させることによって改良することができることが結論付けられた。

【0176】

実施例 83 - 新規 TCI APS6-45 のインビボ有効性

ハエのラフアイ表現型に対する化合物の効果を評価した。ptc > dRet^{M955T} は、成虫の前眼部に個眼領域の乱れを含む形質転換様表現型を示した。APS6-45 は、ラフアイ表現型を強力にレスキューし、ptc - gal4 対照と同様の滑らかに配列された個眼が生じた。ビヒクル処理した対照ハエは、成虫期まで生存しなかったことから、蛹の状態 で解剖した。薬物濃度は、ソラフェニブ (400 μM)、LS1-15 (200 μM)、APS5-16-2 (100 μM)、APS6-45 (100 μM)、及び AD80 (100 μM) であった (図 66A)。APS5-16-2 及び APS6-45 による MTC コロニー形成の抑制を図 66B に示す。TT ヒト MTC 細胞を、TCI の存在下で軟寒天アッセイにおいてコロニー形成活性についてアッセイした。3 週目におけるコロニーの代表的な形態を図 66B (上段の写真) に示す。矢印 (図 66B) は増殖中のコロニーの例である。40 倍で撮影した。コロニー形成効率に対する TCI の効果を図 66B (下段) に示す。3 週目におけるコロニー数を播種細胞数で除してコロニー形成効率を判定した。各実験において 150 ~ 200 個の細胞を採点した。エラーバーは 3 回繰り返しの実験における標準誤差を表す。アスタリスクは、スチューデントの t 検定において、ソラフェニブ (sora f) と比較して $p < 0.05$ であることを表す。# は、スチューデントの t 検定において、APS5-16-2 と比較して $p < 0.05$ であることを表す。

10

20

【0177】

図 66C ~ E は、異種移植片を有するマウスに対する APS6-45 の経口投与の有効性を示す。APS6-45 によるインビボ TT 細胞増殖の抑制である。ヌードマウスの皮下に TT 細胞腫瘍 (約 120 mm³) を定着させた後、0 日目に投与 (各 10 mg / kg / 日) を開始した。エラーバーは標準誤差 (n = 10) を表す。Cabo はカボザンチニブ、sora f はソラフェニブを表す。アスタリスクは、スチューデントの t 検定において、ビヒクル対照と比較して $p < 0.05$ であることを示し、# 記号は、スチューデントの t 検定において、ソラフェニブ及びカボザンチニブと比較して $p < 0.05$ であることを示す (図 66C)。図 66D 及び図 67 は、処理前のベースラインに対する 30 日目の腫瘍量の変化率を示すウォーターフォールプロットを示す。各バーは 1 匹の動物を表す。線はベースラインからの 30% の腫瘍の大きさの低下、すなわち、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Eisenhauer et al., "New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline," Eur. J. Cancer, 45: 228 - 247 (2009)、該文献は本記載をもってその全体が参照により援用される) によって定義される部分奏効を示す最小の減少率を示す。アスタリスクは完全奏効を表す。実験の過程で 2 匹のマウスが原因不明により死亡した。図 66E (図 66C と同一の凡例) に示すように、APS6-45 の投与によるマウスの体重への影響は見られなかった。

30

40

【0178】

実施例 84 - マウスにおける投与実験

全てのマウス実験は、American Association for Accreditation of Laboratory Animal Science (AAALAC) または国立衛生研究所 (NIH) の実験動物福祉局 (OLAW) によって示された指針に従って実施した。

【0179】

APS6-45 の忍容性アッセイは Washington Biotechnology (Baltimore, MD) によって実施された。簡単に説明すると、5 匹のメスの無胸腺ヌードマウス (5 ~ 6 週齢) に、APS6-45 を、0.1 mg / kg / 日で開

50

始し用量を増加させて経口投与し、体重減少、嘔吐、及び病的状態などの臨床的苦痛の徴候について2日間観察した。用量を最大160mg/kg/日まで徐々に増加させたが、かかる徴候は観察されなかった。

【0180】

APS6-45の薬物動態学的アッセイは、Medicilon Preclinical Research (Shanghai, China)によって実施された。20mg/kgのAPS6-45をオスのICRマウス(5~6週齢)に経口投与し、その血漿濃度を投与の0.25、0.5、1、2、4、8、10、及び24時間後に測定した。投与後に処理に関連する臨床徴候は観察されなかった。

【0181】

異種移植アッセイもWashington Biotechnologyによって実施された。40匹のメスのヌードマウス(5~6週齢)にTT細胞を皮下移植した。腫瘍量が約120mm³に達した時点でマウスを無作為に4群に分け、それぞれの群に、週当たり5日、ビヒクル(水で4倍希釈したクレモファーEL/エタノール(1:1))、または10mg/kg/日のカボザンチニブ(LC Laboratories)、ソラフェニブ(LC Laboratories)、もしくはAPS6-45を経口投与した。これらの投与によって、各薬物の臨床上意義のあるAUC及び最大血漿濃度が得られることが予想された(Bentzien et al., "In Vitro and In Vivo Activity of Cabozantinib (XL184), an Inhibitor of RET, MET, and VEGFR2, in a Model of Medullary Thyroid Cancer," Thyroid. 23:1569-1577 (2013); Clark et al., "Safety and Pharmacokinetics of the Dual Action Raf Kinase and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor, BAY 43-9006, in patients with Advanced, Refractory solid Tumors," Clin Cancer Res. 11:5472-5480 (2005); Kurzrock et al., "Activity of XL184 (Cabozantinib), an Oral Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Medullary Thyroid Cancer," J. Clin. Oncol. 29:2660-2666 (2011); Lacy et al., "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cabozantinib," Clin. Pharmacokinet. 56:477-491 (2017); Minami et al., "Phase I and Pharmacokinetic Study of Sorafenib, an Oral Multikinase Inhibitor, in Japanese Patients with Advanced Refractory Solid Tumors," Cancer Sci. 99:1492-1498 (2008); Strumberg et al., "A Clinical Phase II Study with Sorafenib in Patients with Progressive Hormone-Refractory Prostate Cancer: A Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV," Br. J. Cancer 97:1480-1485 (2007); Zarrinkar et al., "A Quantitative Analysis of Kinase Inhibitor Selectivity," Nature Biotechnol. 26:127-132 (2009)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。統計的解析はPRISM (GraphPad Software, Inc.; La

10

20

30

40

50

J o l l a , C A) を用いて実施した。

【 0 1 8 2 】

実施例 8 5 - p t c > d R e t M 9 5 5 T ハエにおける類縁体の試験

2 種類の臨床上認可されたキナーゼ阻害物質ソラフェニブ及びレゴラフェニブ (1 - 3 1 - 1 とともに表示される) が最適用量で増進したレスキュー率は 5 % 未満であった。化合物名と濃度 (単位は μM) を x 軸に表示する。p t c > d R e t ^{M 9 5 5 T} ハエを用いたこのアッセイにおいて、p a t c h e d (p t c) プロモーターはいくつかの組織においてショウジョウバエ R e t (d R e t ^{M 9 5 5 T}) の発がん性変異体アイソフォームを駆動し、これによって成虫として羽化する前に致死に導かれる。幼虫は候補薬物を食べ尽くす。薬効 (Y 軸) は、レスキューされた成虫の数 (A) を蛹の総数 (P) で除することによって定量化される (図 6 8)。

10

【 0 1 8 3 】

実施例 8 6 - 考察

本明細書に記載の研究は、ショウジョウバエ遺伝学を薬化学及び計算化学と組み合わせ、合理的、段階的な方法で多重薬理学的薬物を開発するプラットフォームを明示している。研究は、臨床上重要であるにもかかわらず、臨床において著しい禁忌を示しているがん治療薬としての F D A 認可キナーゼ阻害物質ソラフェニブ (H e s c o t e t a l . , “ P a n c r e a t i c A t r o p h y - A N e w L a t e T o x i c E f f e c t o f S o r a f e n i b , ” N . E n g l . J . M e d . 3 6 9 : 1 4 7 5 - 1 4 7 6 (2 0 1 3) ; H e s s e l i n k e t a l . , “ T h e r a p y o f E n d o c r i n e D i s e a s e : R e s p o n s e a n d T o x i c i t y o f S m a l l - M o l e c u l e T y r o s i n e K i n a s e I n h i b i t o r s i n P a t i e n t s w i t h T h y r o i d C a r c i n o m a : A S y s t e m a t i c R e v i e w a n d M e t a - A n a l y s i s , ” E u r . J . E n d o c r i n o l . 1 7 2 : R 2 1 5 - 2 5 (2 0 1 5) ; Z h a n g e t a l . , “ M e t a - A n a l y s i s o f D e r m a t o l o g i c a l T o x i c i t i e s A s s o c i a t e d w i t h S o r a f e n i b , ” C l i n . E x p . D e r m a t o l . 3 6 : 3 4 4 - 3 5 0 (2 0 1 1) を参照されたく、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される) に焦点を当てた。

20

30

【 0 1 8 4 】

本願は、ソラフェニブを改善した 2 つのステップを示している。第 1 のステップでは、動物全身の構造 / 活性関係研究により、分子内回転を拘束し、動物においてより最適な立体配座に固定されたソラフェログを得ることの重要性が確認された。第 2 のステップでは、動物全身の状況においてソラフェログに対する重要なプロターゲット及び特にアンチターゲットを特定した。例えば、R A F キナーゼに対する活性によって、ソラフェログを改善することができるレベルが制限されるという証拠が見出された。D F G - o u t 立体配座におけるアロステリックポケットの相同性モデル化 (図 5 6 D) に基づいて、キャップ構造の修飾を拡大し、その結果、R A F キナーゼに対する活性の低下、ならびに M T C に対して現在認可されている薬物であるカボザンチニブ及びバンデタニブよりも有効性の高い化合物が得られた。

40

【 0 1 8 5 】

重要なことに、ソラフェログの有効性は単に R E T に対する活性に追従するものではなかった。例えば、A P S 6 - 4 5 は最も強力な有効性を示したが、最も弱い R E T 結合を示した (図 5 6 C)。インビボ遺伝学的スクリーニングによって、他のプロターゲット及びアンチターゲットもまたソラフェログによる全体的なネットワーク効果に寄与していることが明らかになった。インビトロアッセイによって、明確なレスキュー効果を有するソラフェログによるプロターゲット D D R 2、A B L 2、L C K、L R R K 1、及び H C K の漸進的な阻害が明らかになった (図 6 5 C)。これらの結果は、これらのプロターゲットががん細胞の増殖及び浸潤を制御するという既報 (M o n t e r o e t a l . ,

50

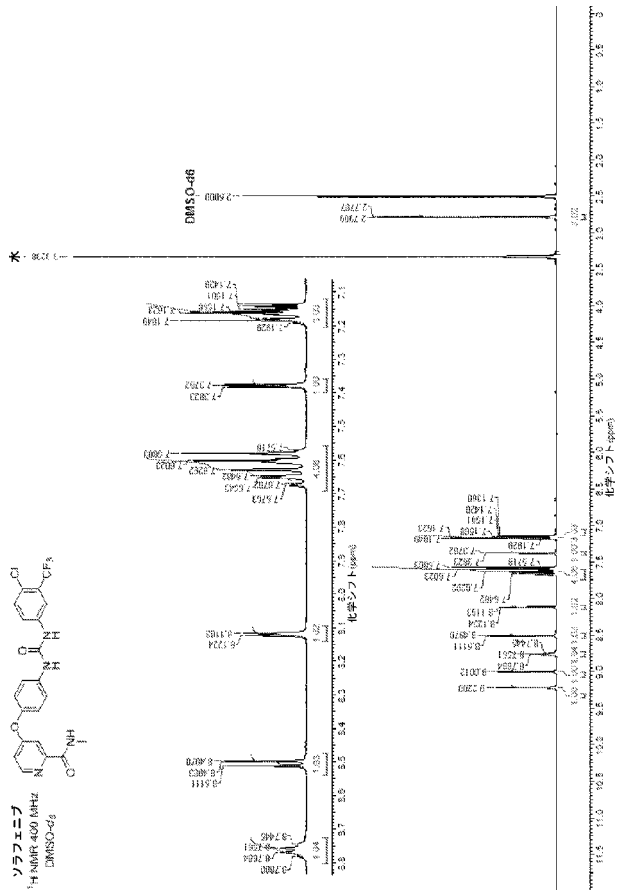
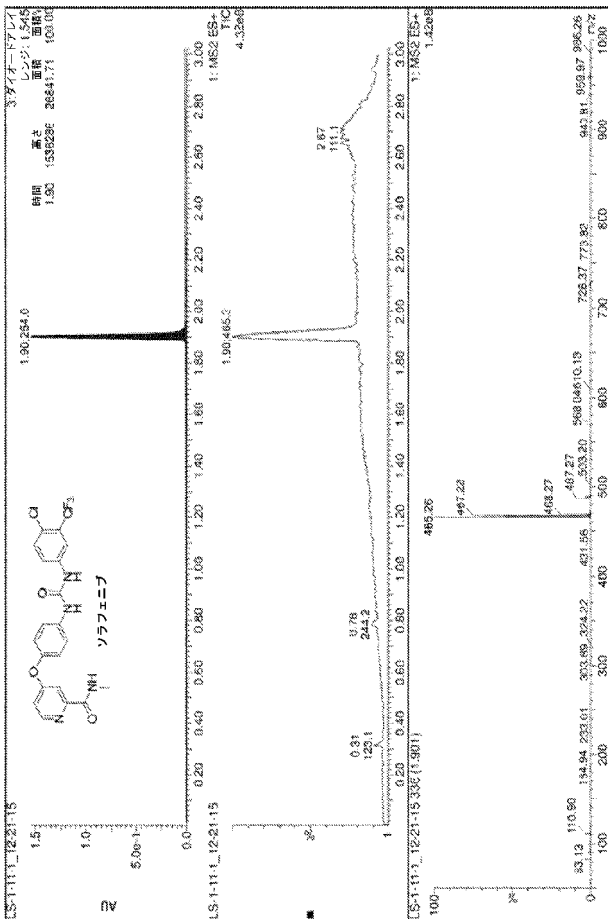
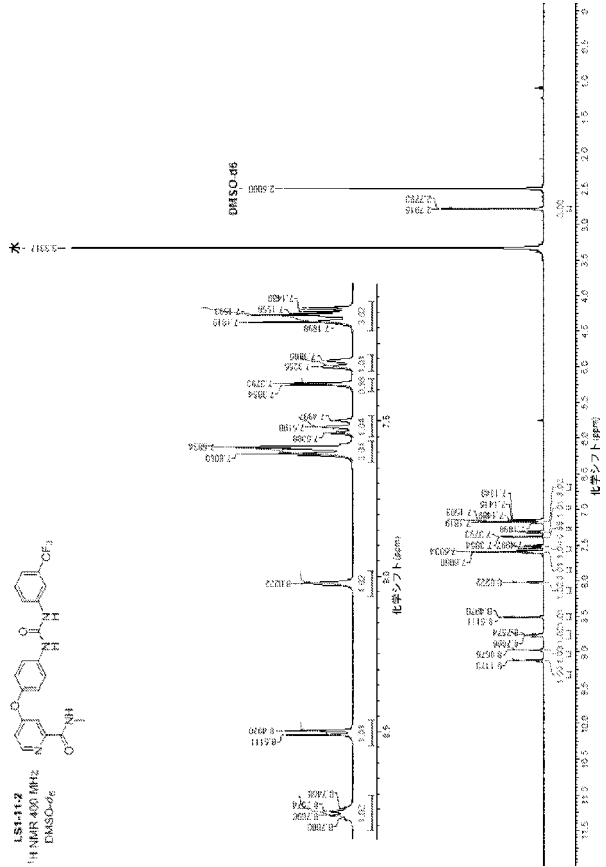
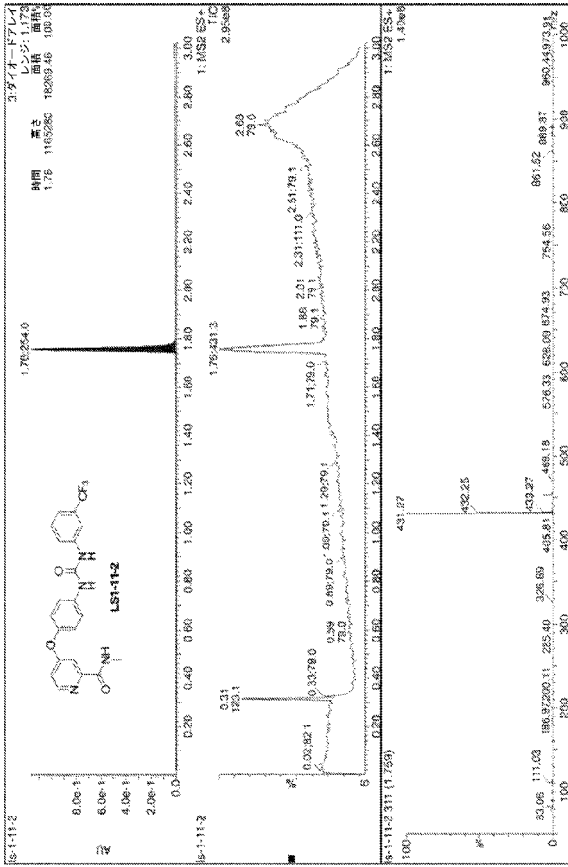
“Inhibition of SRC Family Kinases and Receptor Tyrosine Kinases by Dasatinib: Possible Combinations in Solid Tumors,” Clin. Cancer Res. 17:5546-5552 (2011); Greuber et al., “Role of ABL Family Kinases in Cancer: from Leukaemia to Solid Tumours,” Nat. Rev. Cancer 13:559-571 (2013); Rammal et al., “Discoidin Domain Receptors: Potential Actors and Targets in Cancer,” Front. Pharmacol. 7:55 (2016)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)と一致する。また注目すべきことに、アンチターゲットMKNK1を減少させることによってRas経路活性が増加した。MKNK1はハエ及び哺乳動物の両方においてeIF-4Eをリン酸化する(Joshi et al., “Mnk Kinase Pathway: Cellular Functions and Biological Outcomes,” World J. Biol. Chem. 5:321-333 (2014); Arquier et al., “Drosophila Lk6 Kinase Controls Phosphorylation of Eukaryotic Translational Initiation Factor 4E and Promotes Normal Growth and Development,” Curr. Biol. 15:19-23 (2005)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される)。既報において、eIF-4E活性化因子mTORがRas経路の活性化を介してアンチターゲットとしても作用する場合があることが明らかになった(Dar et al., “Chemical Genetic Discovery of Targets and Anti-Targets for Cancer Polypharmacology,” Nature 486:80-84 (2012); Dibble et al., “Regulation of mTORC1 by PI3K Signaling,” Trends Cell Biol. 25:545-555 (2015)、該文献は本記載をもってそれらの全体が参照により援用される。まとめると、このデータは、MKNK1、mTOR、eIF-4E、及びその翻訳標的が、RET依存性がんにおける「アンチターゲット経路」を構成することを示唆している。

【0186】

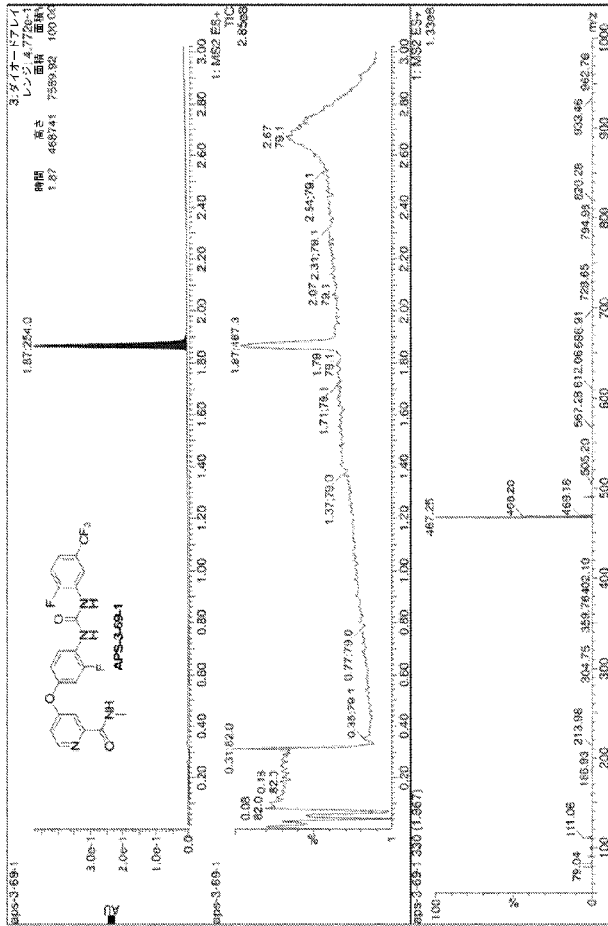
近年、がん治療薬における重要な発展は、焦点が単一の標的である精密治療薬に向かった動きである。本願は、腫瘍内及び全身の状況の両方における細胞ネットワークに最適化された多重薬理学的薬物を生み出すための、代替的で補完的なアプローチ、効率的で安価なプラットフォームを提供する。このアプローチは、全身的または長期にわたる治療を行うことによって全身ネットワークに対する考慮が必要となる、及び創薬が困難であり且つ多額の費用を要することを明らかにすることができる、神経疾患ならびに心血管疾患などの他の疾患向けの創薬計画において有用であることが明らかな場合がある。

【0187】

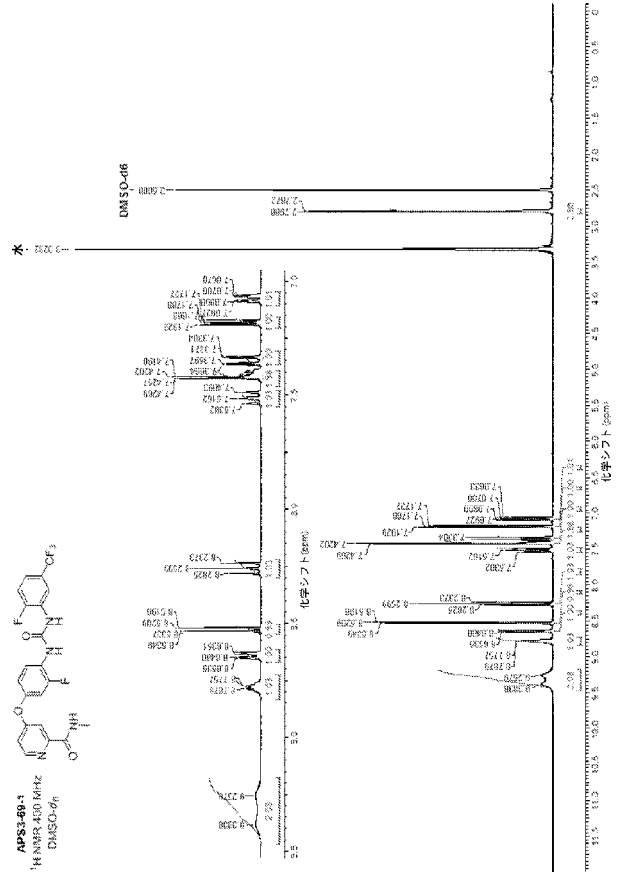
本明細書において、好ましい実施形態を詳細に図示及び説明してきたが、本発明の趣旨から逸脱することなく、様々な修正、追加、置換などを行うことができること、及び、それ故に、これらの修正、追加、置換などは添付の特許請求の範囲に規定される本発明の範囲内であるものと見なされることは当業者には明らかであろう。



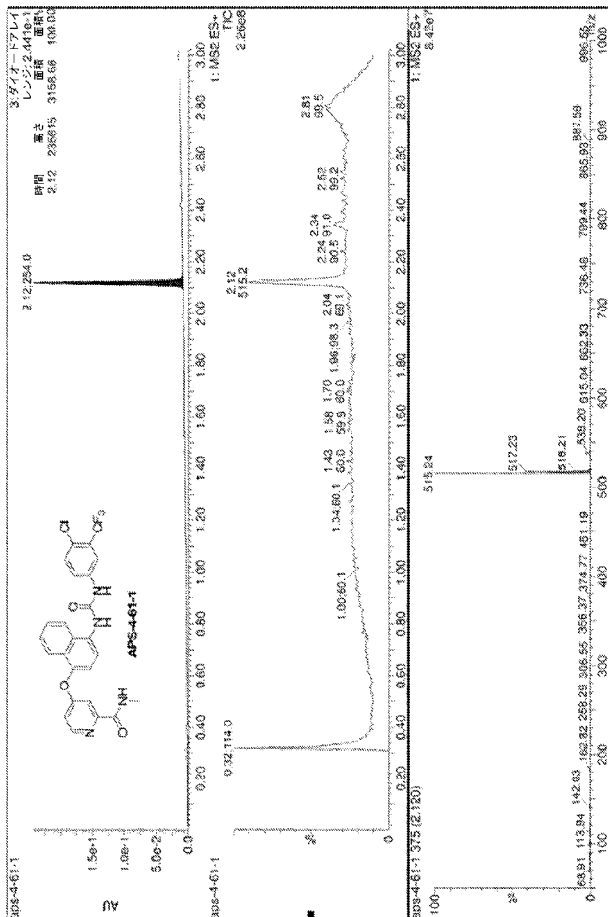
【図 9】



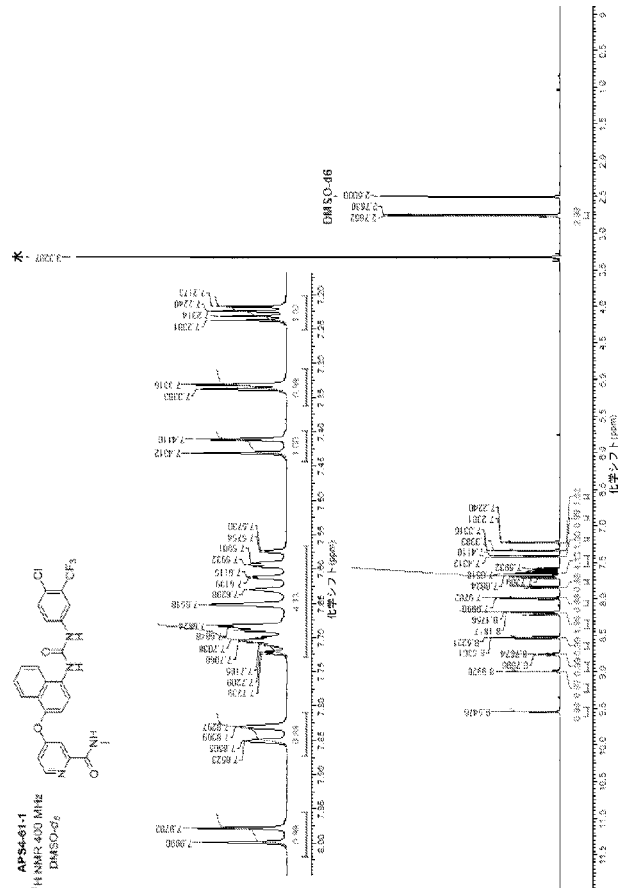
【図 10】



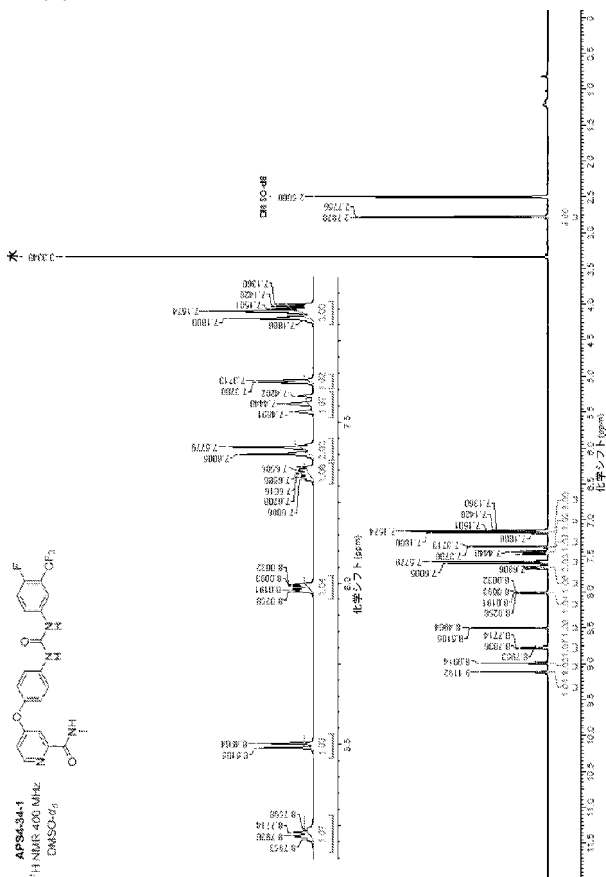
【図 11】



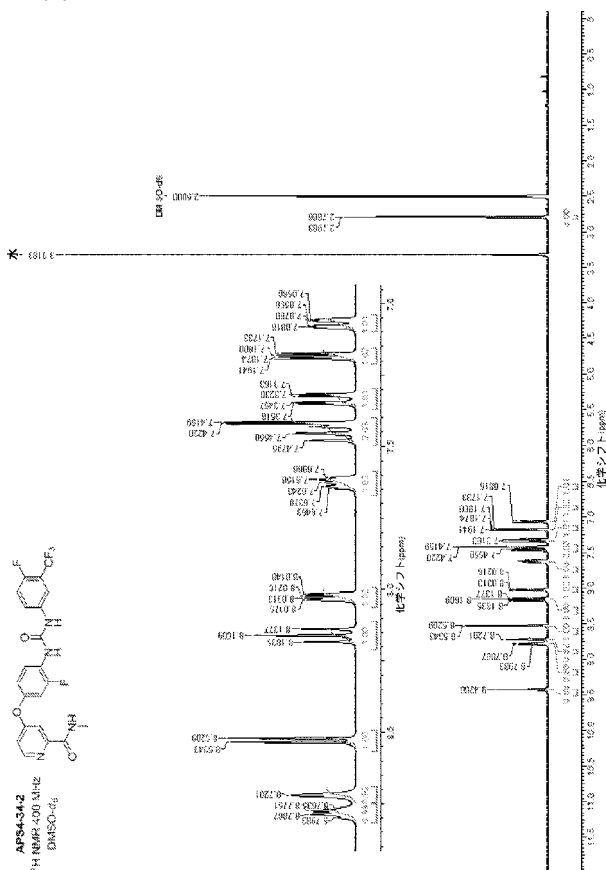
【図 12】



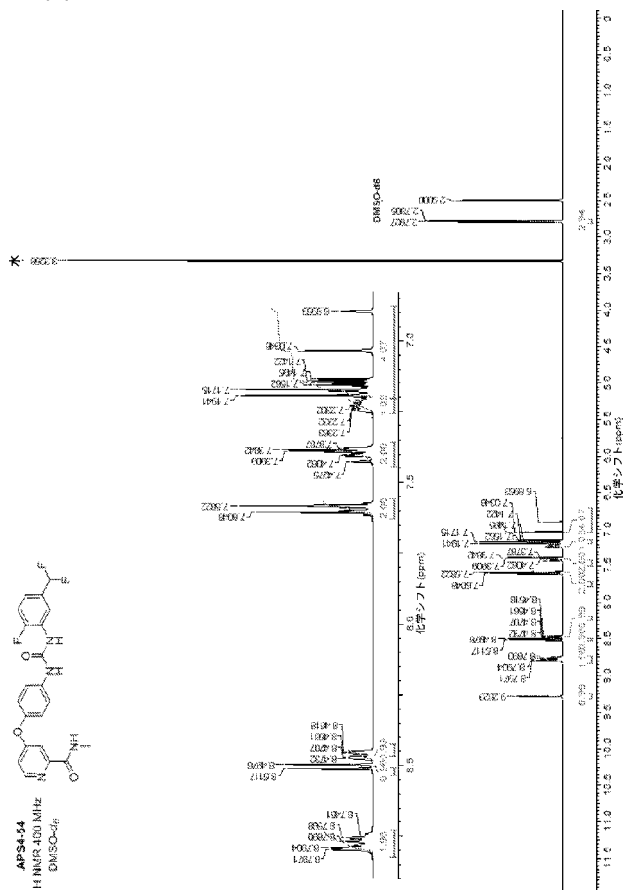
【 図 1 8 】



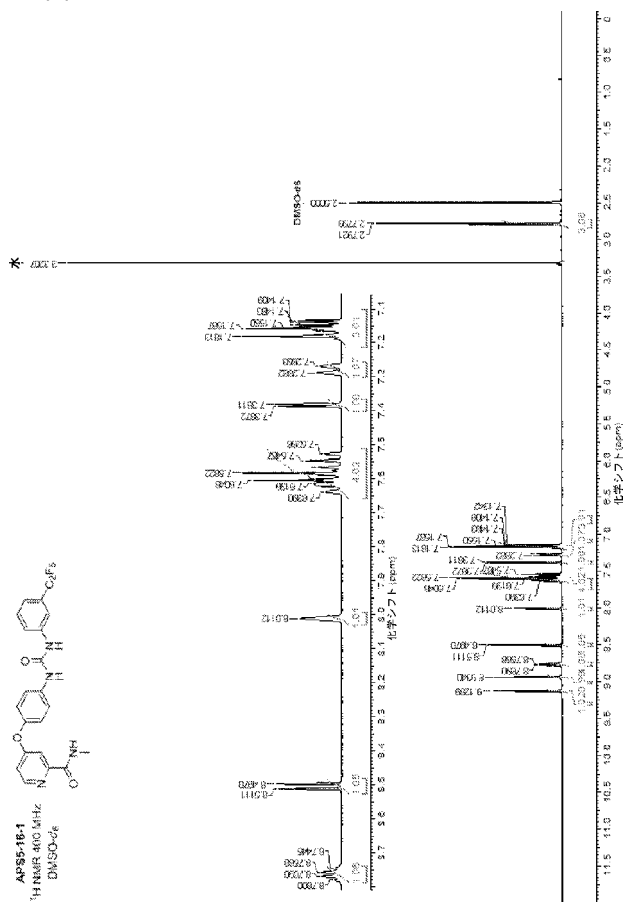
【 図 2 0 】



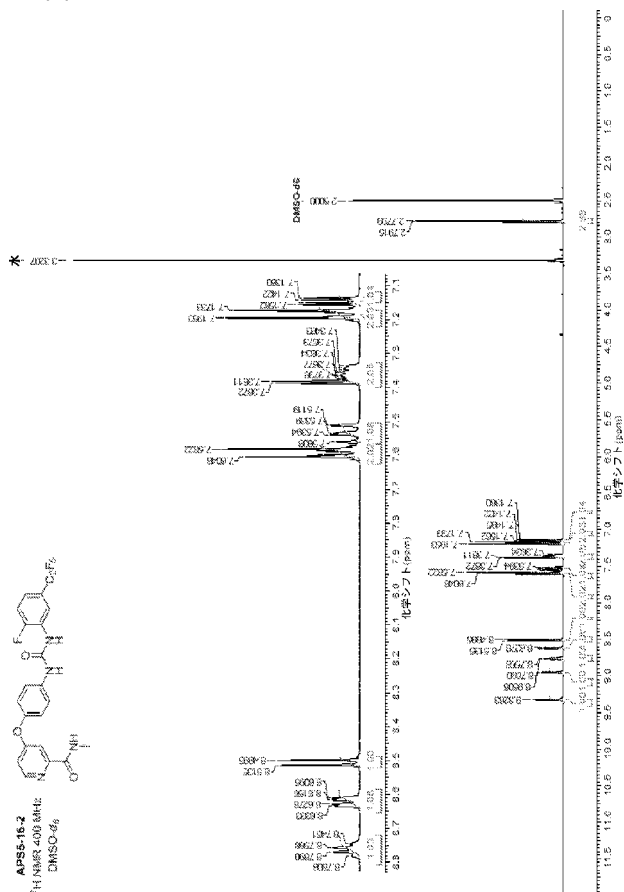
【 図 2 2 】



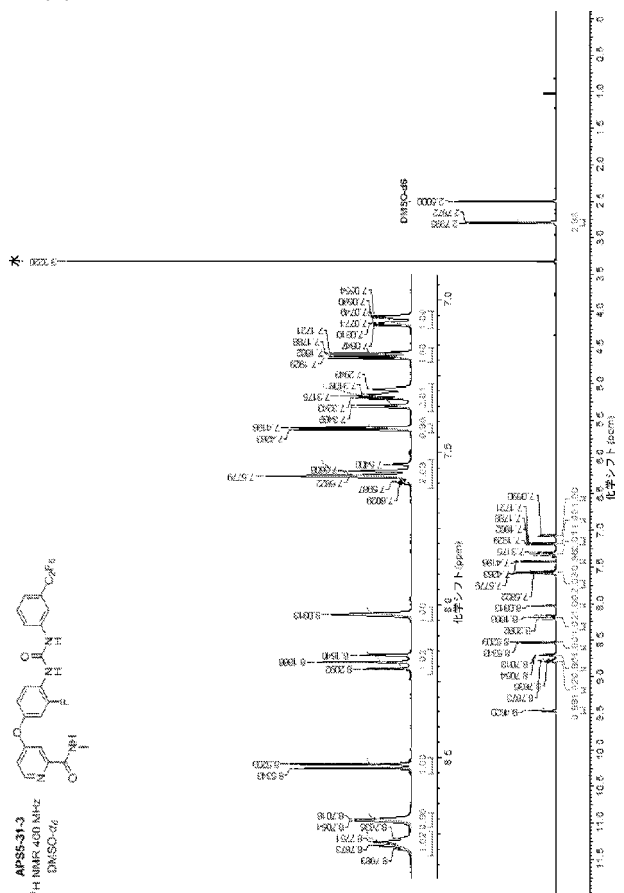
【 図 2 4 】



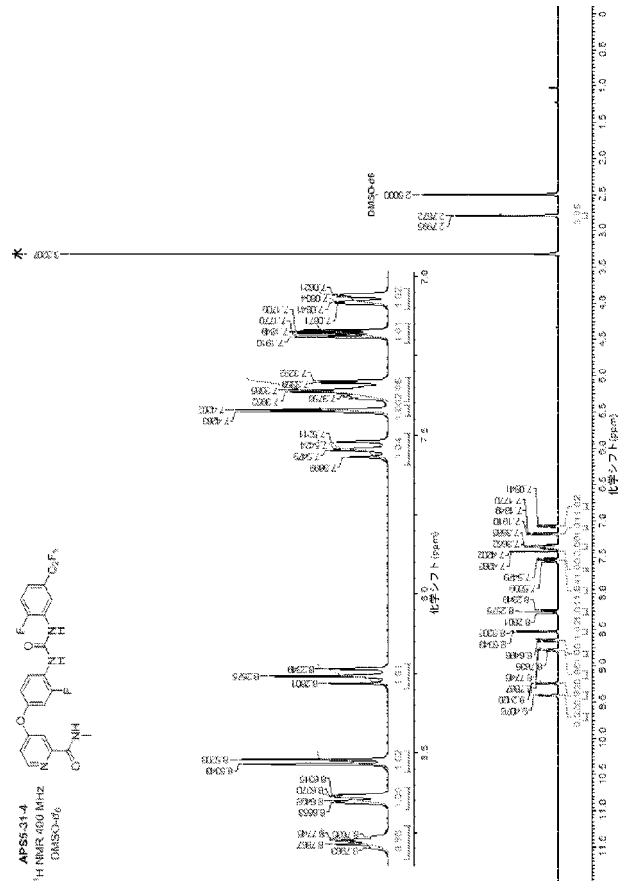
【 図 2 6 】



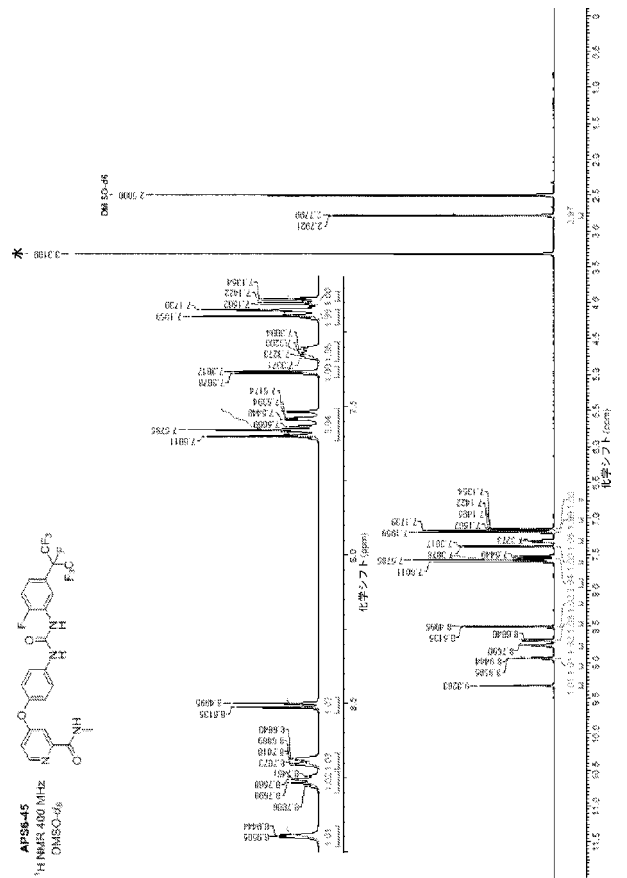
【 図 2 8 】



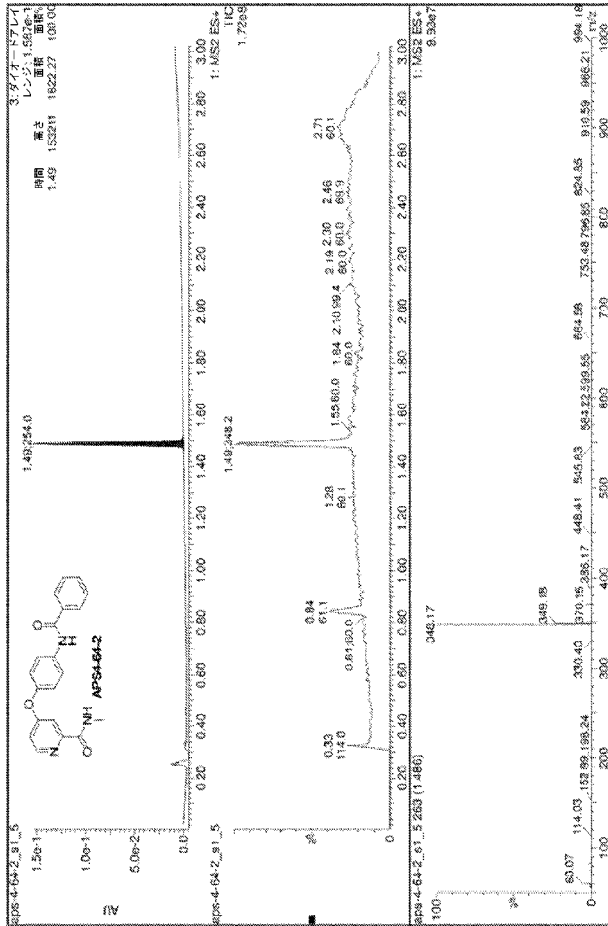
【 図 3 0 】



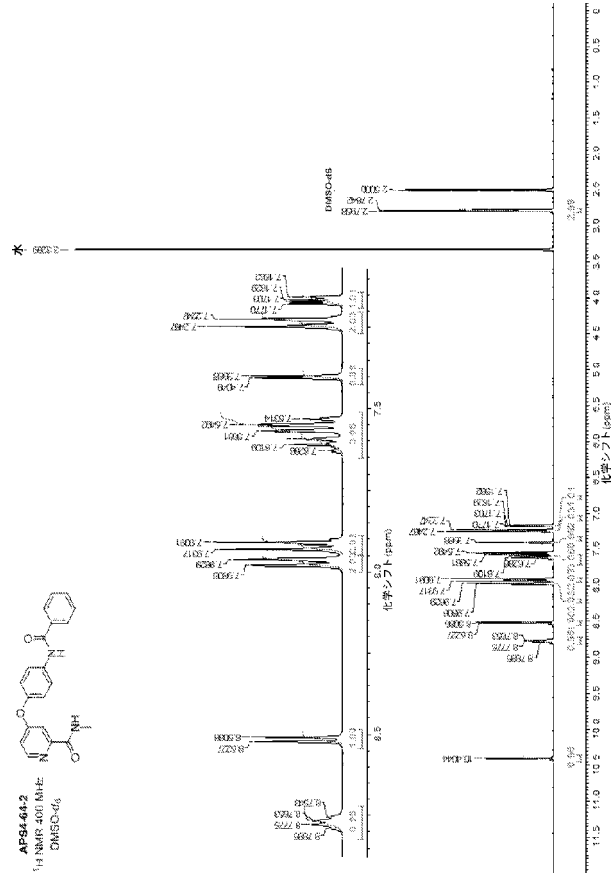
【 図 3 2 】



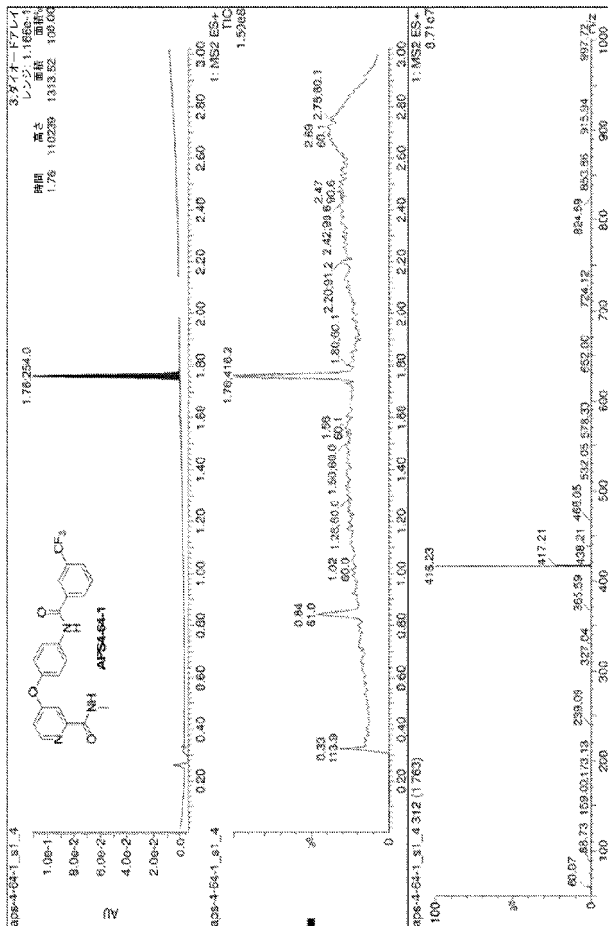
【図 33】



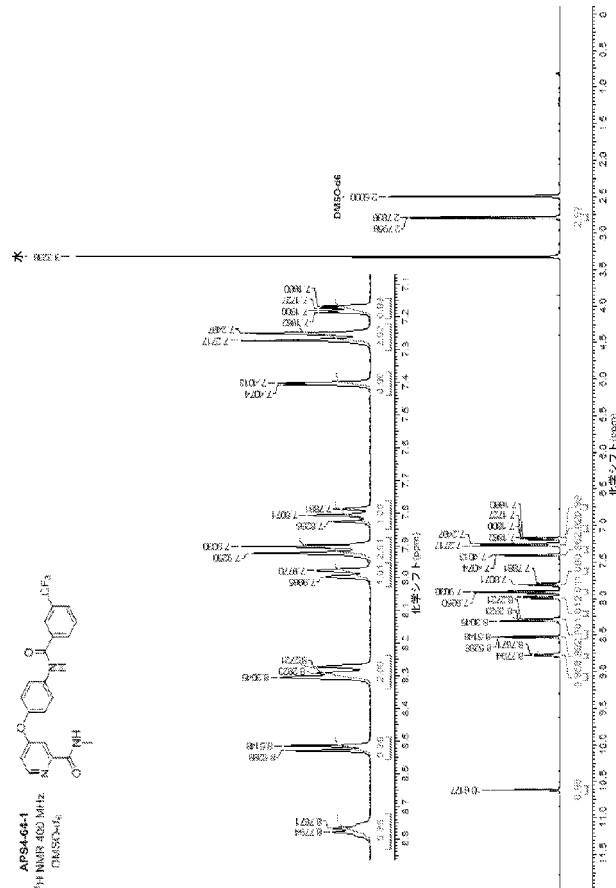
【図 34】



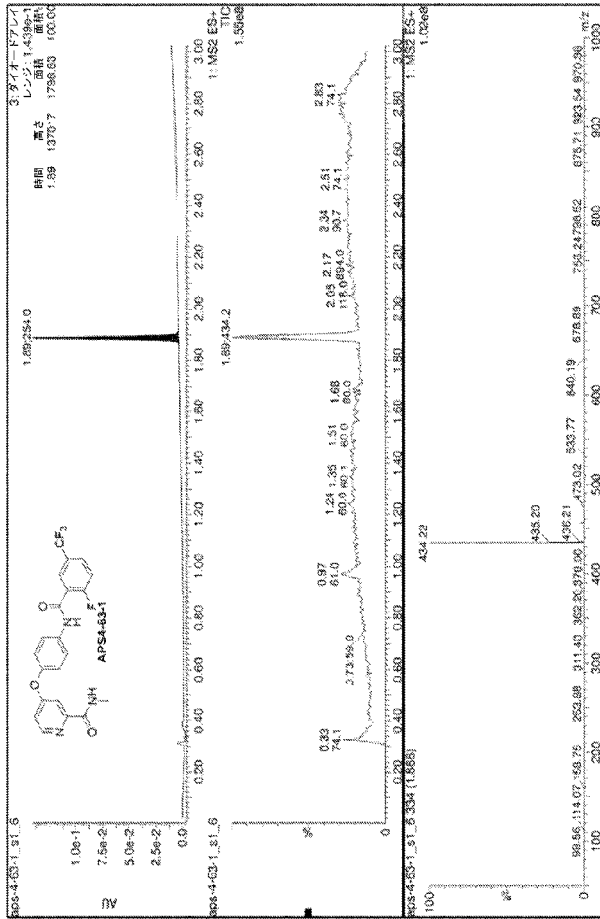
【図 35】



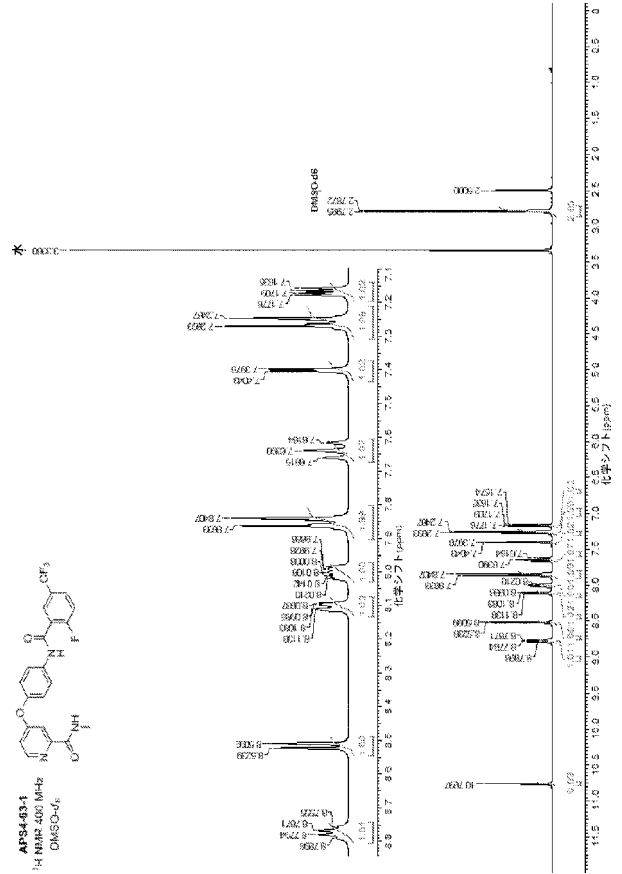
【図 36】



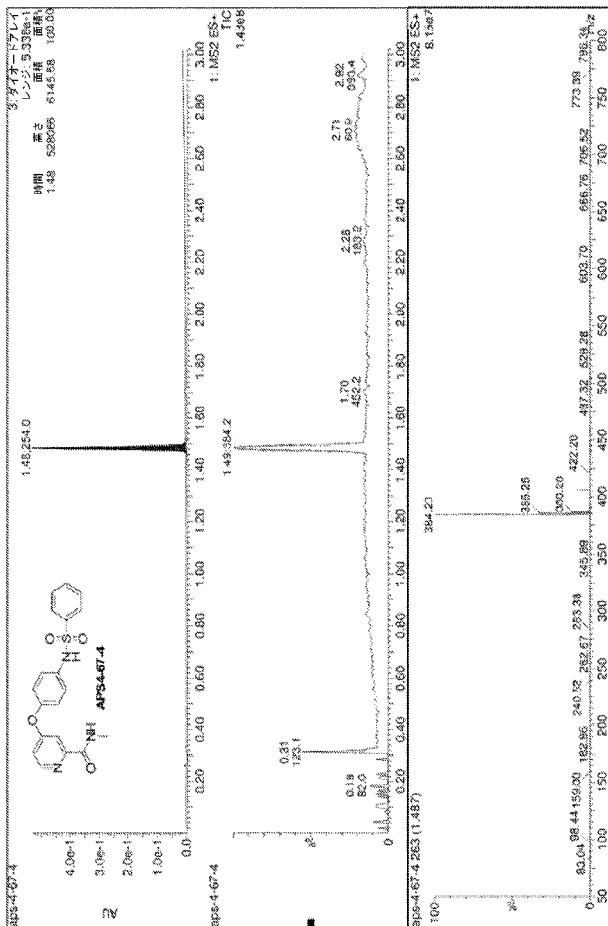
【図 37】



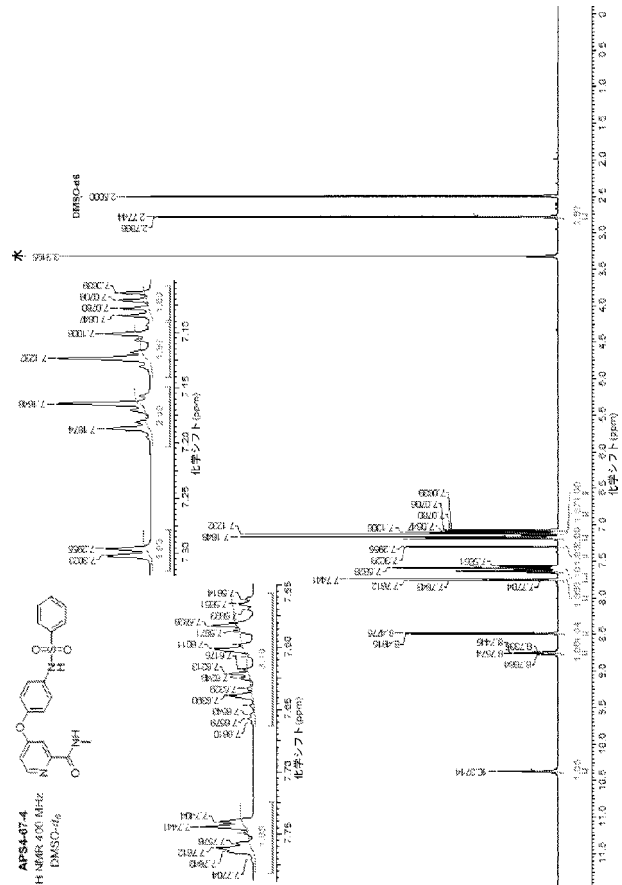
【図 38】



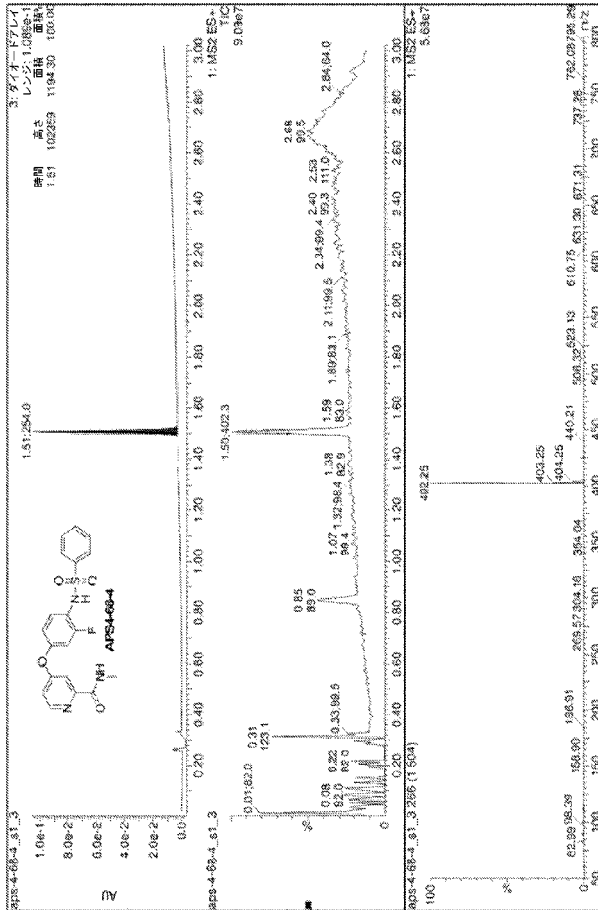
【図 39】



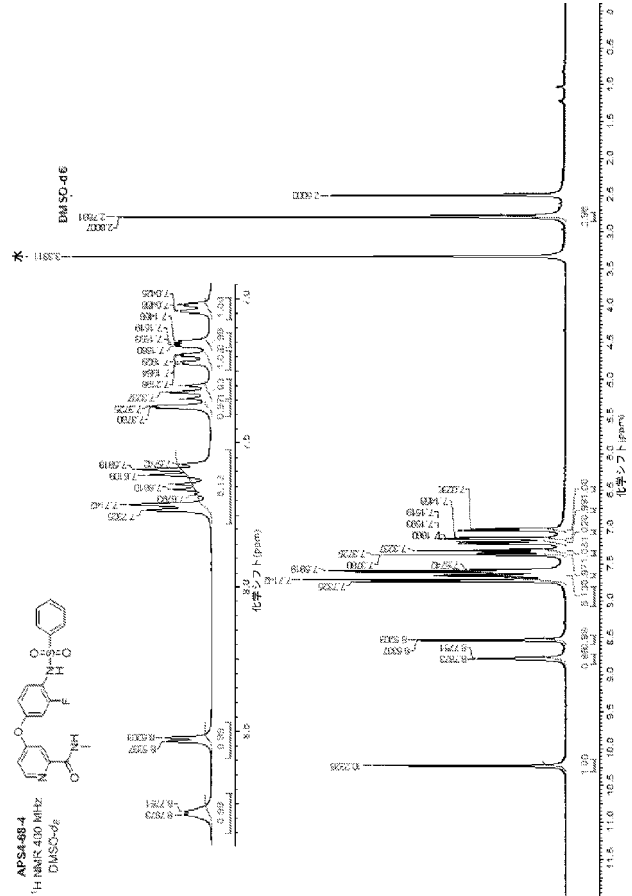
【図 40】



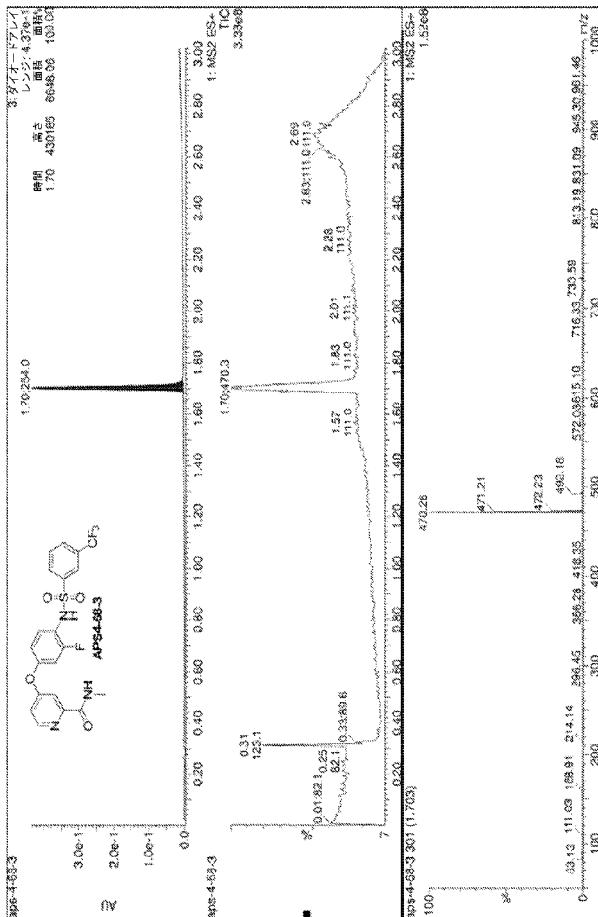
【図 45】



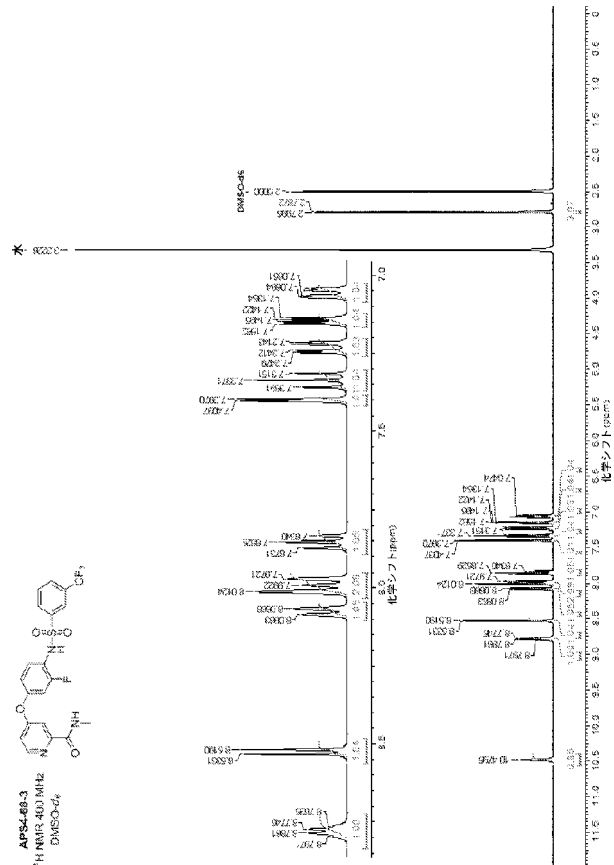
【図 46】



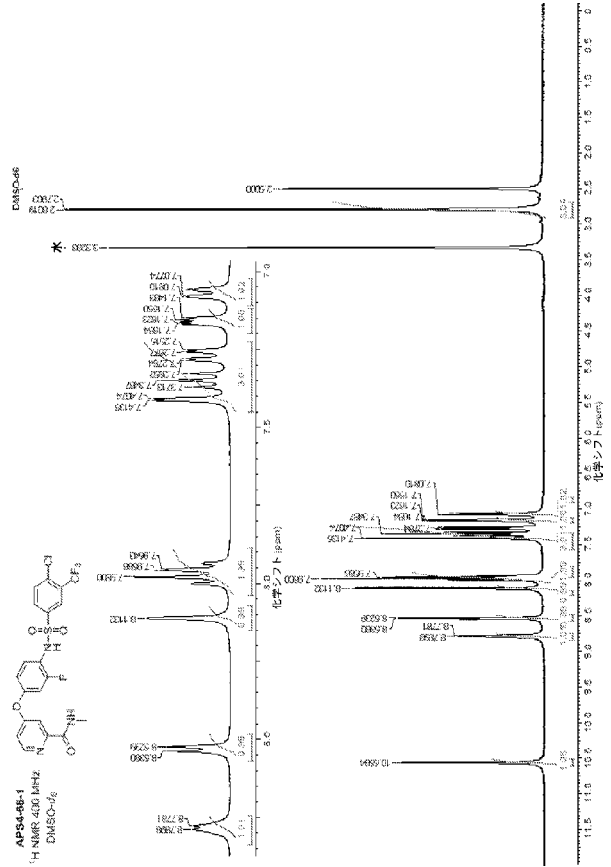
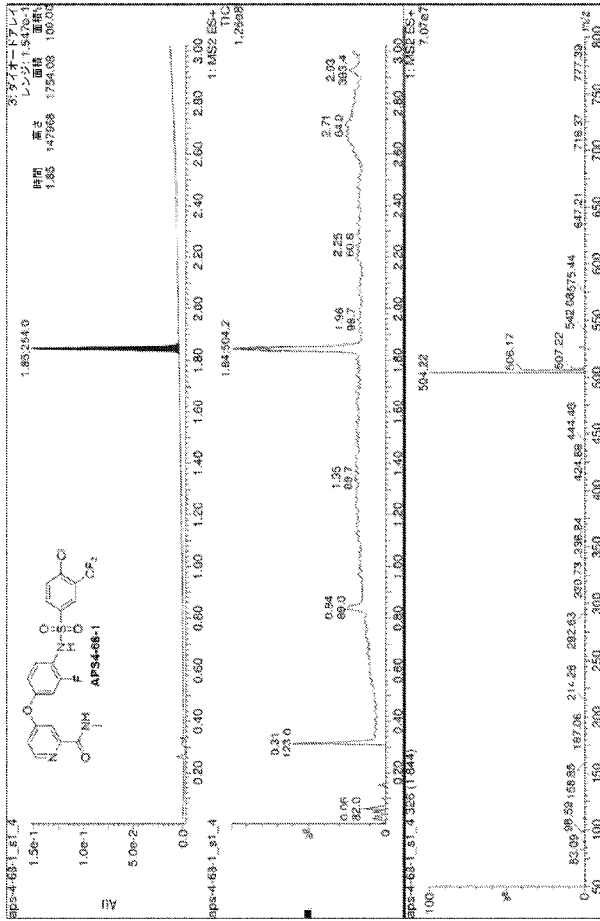
【図 47】



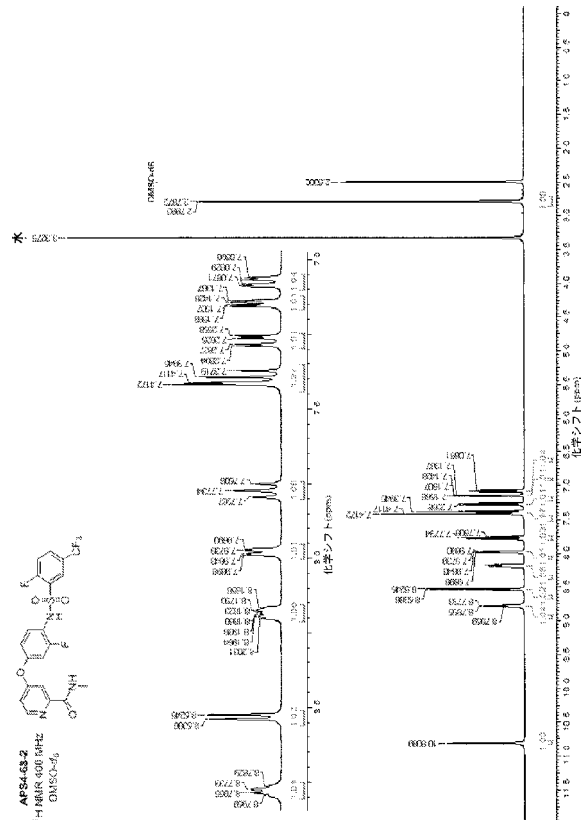
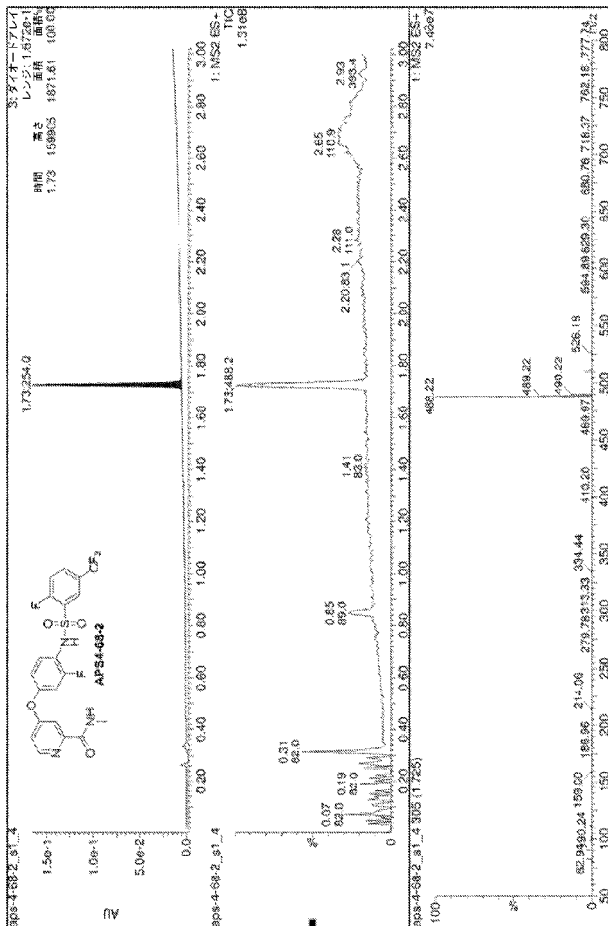
【図 48】



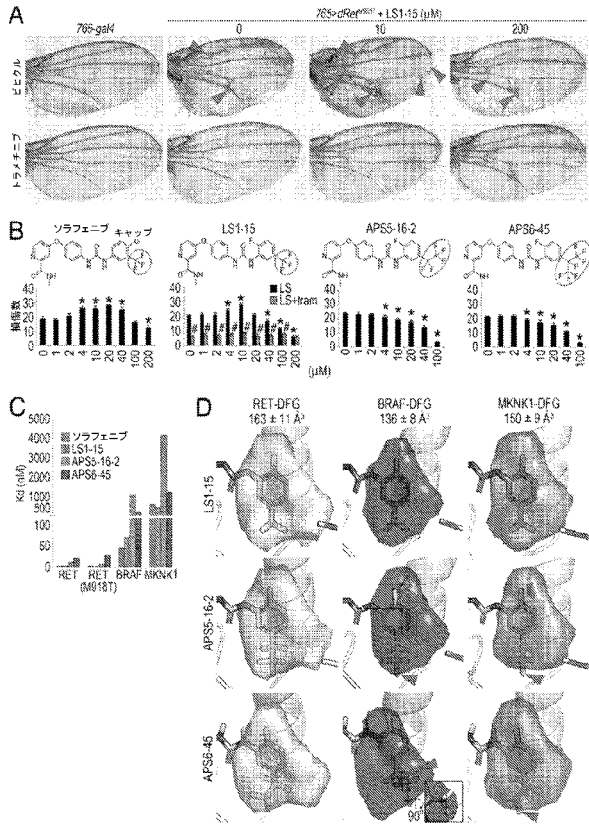
【 図 5 0 】



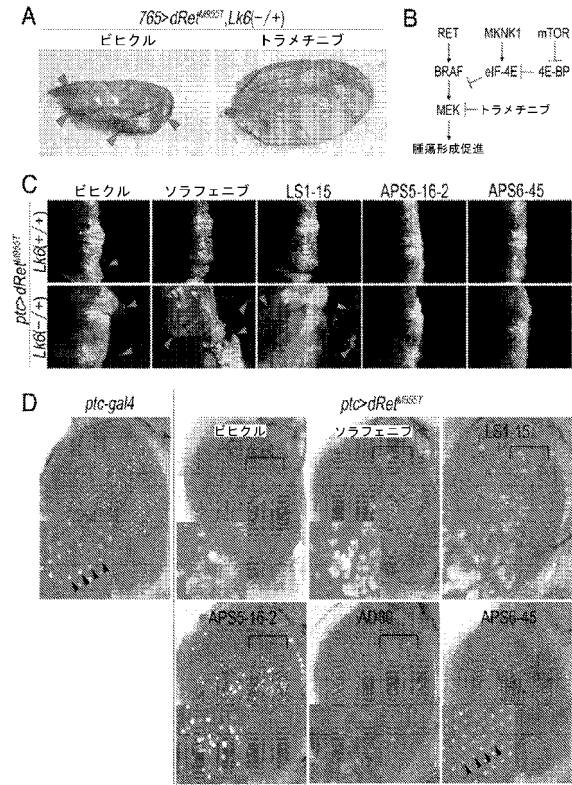
【 図 5 2 】



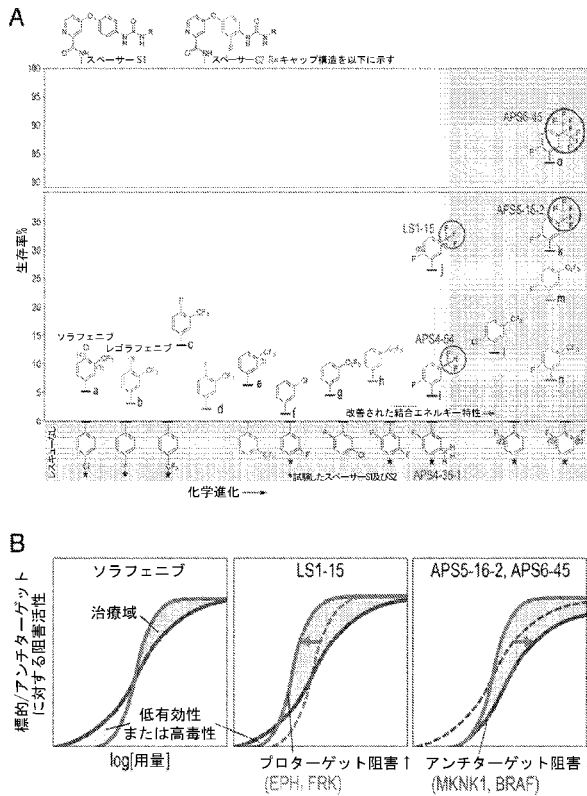
【図 5 6】



【図 5 7】



【図 5 8】



【図 5 9 - 1】

X染色体

薬物	遺伝子記号	生存率%	SE
- soraf L15	ハエ	- soraf L15	- soraf L15
対照	ヒト	3 18 20	1 1 4

ソラフェニブに対するプロターゲット

* M	Pk17E	SGK494	19	67	43	4	5	18
LSI-15に対するプロターゲット								
* M	sgg	GSK3A	13	29	69	2	14	13
* M	png	NEK11	26	35	63	8	4	7
* M	tkk	TLK2	35	42	59	2	6	9
* M	sev	ROS1	17	30	54	4	8	8
* W	ls(1)h	BRD3	31	38	47	6	10	7
* W	Cklα	CSNK1A1 (CK1α)	37	14	43	3	10	1
* W	Pink1	PINK1	33	19	42	5	4	7
* W	mnf	DYRK1A	2	29	36	1	5	1

ソラフェニブ及びLSI-15の両方に対するプロターゲット

* M	S	phl	BRAF	100	90	96	0	7	4
* S	S	tu	STK36 (Ft)	76	93	88	9	7	13
* S	S	SNF1A	PRKAA2 (AMPK)	29	86	81	3	9	10
* M	M	Dsar1	MEK	78	55	80	6	3	20
* M	M	hgp	JAK	45	63	78	9	11	9
* W	M	Tao	TAOK1	24	46	75	12	17	3
* M	M	lic	MAP2K6 (MKK6)	36	54	75	10	8	13
* W	M	rok	ROCK1	32	42	67	15	2	7
* M	M	Drak	STK17A (DRAK1)	14	64	65	9	9	6
* M	M	hep	MAP2K7 (MKK7)	20	55	58	6	2	5
* M	W	mei-41	ATR	10	61	39	3	6	1
* W	W	l(1)G0148	CDC7	0	24	21	0	4	1

【図 59 - 2】

第2、第3、及び第4染色体

薬物	遺伝子記号	生存率%	SE
— soraf L15	ハエ	— soraf L15	— soraf L15
	対照	28 48 52	3 5 9

ソラフェニブに対するプロターゲット

M	KSR2	51	76	69	6	2	13
M	Gsk3i	STK24 (MST3)	61	73	67	12	7
M	iro5	IKBK1B	47	89	57	5	2
M	fray	STK39 (PASK)	54	71	52	3	8
M	Abi	ABL	18	70	42	6	3
M	Mekk1	MAP3K4 (MTK1)	12	72	36	4	5

LSI-15に対するプロターゲット

M	Wts	LATS1 (WART3)	70	56	96	10	4
M	Ca99Ca	KDR	44	46	89	13	5
M	Pkc53E	PRKCA	55	51	87	11	5
M	Ack1	TNK1	42	56	87	6	4
M	CG7616	ADCK5	84	63	86	5	7
M	cdc2c	CDK2	78	54	85	4	3
M	gloh	CSNK1G3	58	51	83	12	10
M	CaMKI	CAMK1D	56	43	83	4	3
M	Dit-2	RYK	63	58	83	13	5
M	JIL-1	RPS6KA5 (MSK1)	75	32	83	5	11
M	cdc2	CDK1	58	56	82	7	16
M	Pak	PAK1	65	30	81	3	5
M	Fps85D	FER	72	50	81	2	13
M	CG3216	NPR1	37	39	80	2	10
M	shark	SYK	63	48	80	13	7
M	utl	PTK7	41	64	80	8	2
M	Cdk4	CDK4B	50	53	79	6	12
M	trb1	TRIB2	38	44	77	6	7
M	dnt1	RYK	33	60	75	3	6
M	Lkb1	LKB1	61	61	74	8	7
M	gnd	MASTL (GWL)	61	36	74	7	5
M	sar	ACVR1	35	52	73	1	2
M	CG8876	VRK3	43	46	73	2	1
M	sh	CIT	58	43	72	9	8
M	S4K	PLK4	64	39	72	7	5
M	Cdk12	CDK12	66	47	72	2	6
M	nmo	NLK	69	45	71	3	0
M	Tor	MTOR	43	46	70	9	5
M	CASK	CASK	48	53	68	3	9
M	pou	PLK1	39	24	66	9	12
M	S6k	RPS6KB1 (p70S6K)	61	39	66	9	7
M	msn	MINK1	42	34	66	6	4
M	Ddr	DDR2	49	37	65	6	12
M	lefy	ATM	29	61	62	4	2

【図 59 - 4】

第2、第3、及び第4染色体(続き)

薬物			遺伝子記号		生存率%		SE			
—	soraf	L15	ハエ	ヒト	—	soraf	L15	—	soraf	L15
			対照		28	48	52	3	5	9
*	M	M	Cdk8	CDK8	84	78	83	4	5	4
	W	M	CG3008	RICK3	49	69	83	9	2	3
*	M	M	Strm-Mick	MYLK	61	85	83	2	4	2
	M	M	Pdk	PDK3	16	71	83	4	16	6
*	M	M	for	PRKG1	55	73	82	4	14	2
	M	M	Pkg21D	PRKG2	41	73	82	7	3	4
*	M	M	Cxlla	CSNK2A1	69	93	82	4	7	7
	M	M	p38c	MAPK11 (p38b)	63	93	81	6	7	3
*	M	M	Unc-69	SPEG	68	78	81	1	9	10
	M	M	slrk	STK10 (LOK)	68	83	81	3	4	1
*	M	M	CaMKII	CAMK2D	72	78	81	6	9	8
	M	M	wit	BMPR2	78	74	81	1	2	1
*	M	M	Fak	PTK2 (FAK)	58	81	80	2	3	7
	M	M	Eip63E	CDK14	72	73	80	6	6	6
*	W	M	par-1	MARK3	67	70	79	6	7	10
	M	M	wee	WEE1	16	78	78	5	9	4
*	M	M	PI3K92E	PIK3CA	59	72	78	5	7	3
	W	M	PI3K58D	PIK3C2A	49	63	78	8	10	6
*	M	M	Hipped-A	TRRAP	66	82	78	12	2	4
	M	M	Mkk4	MAP2K4 (MKK4)	56	75	78	4	6	12
*	W	M	Alg1	ULK1 (ATG1)	79	61	78	8	1	1
	W	M	Mpk2	MAPK14 (p38a)	82	51	78	1	1	2
*	W	M	p38b	MAPK11 (p38b)	39	69	77	4	3	6
	W	M	yeta	SCYL1	91	70	77	7	13	4
*	W	M	CG5790	CDC7	31	61	76	9	13	3
	W	M	Gprk2	GRK5	64	70	73	5	2	5
*	W	M	Asator	TTBK1 (BDTK)	60	67	72	9	7	4
	M	M	sqa	MYLK2	67	77	72	5	6	4
*	W	M	CG10738	NPR1	45	64	71	5	6	2
	M	W	ri	MAPK1 (ERK)	53	71	69	4	5	10
*	M	W	aPKC	PRKCI	35	78	68	7	2	1
	M	W	CG4629	NIM1	29	79	68	2	2	10
*	M	W	Src64B	SRC	70	74	67	2	3	2
	M	W	CG4945	SBK2	25	76	67	9	1	0
*	M	W	aux	GAK	56	71	67	3	5	7
	M	W	Nak	AAK1	42	77	66	5	7	5
*	W	W	Pka-C3	PRKX	49	70	66	5	3	4
	M	W	Btk29A	BTX	60	81	63	2	4	4
*	M	W	CG11221	SBK1	31	86	56	5	7	6

【図 59 - 3】

第2、第3、及び第4染色体(続き)

薬物	遺伝子記号	生存率%	SE
— soraf L15	ハエ	— soraf L15	— soraf L15
	対照	28 48 52	3 5 9

ソラフェニブ及びLSI-15の両方に対するプロターゲット

M	babo	TGFBF1 (ALK5)	98 96 100	2 2 0
M	Lmk	LRRK1	94 87 98	2 3 1
M	happy	MAP4K3 (GLK)	95 89 97	1 5 1
M	Nrk	MUSK	77 79 95	5 5 3
M	sm35A	DYRK4	64 70 95	10 8 3
M	Pkn	PKN2	88 93 94	2 2 3
M	SRPK	SRPK	77 89 94	7 11 4
M	PKD	PRKD1	83 84 94	4 3 1
M	CG4839	PRKG1	60 74 93	14 2 2
M	Ack	TNK2	70 71 93	1 6 4
M	Ilk	ILK	85 78 93	1 5 6
M	gek	CDC42BPA	47 81 92	8 2 1
M	grp	CHEK1	78 67 92	5 4 3
M	wnd	MAP3K13 (LZK)	33 82 92	5 5 4
M	srpk79D	SRPK	88 87 92	6 4 4
M	Src42A	FRK	88 80 91	6 9 5
M	bsk	JNK	76 88 91	6 3 5
M	Eph	EPH	72 64 91	2 4 3
M	Akt1	AKT1	51 69 91	7 3 2
M	Pka-C1	PRKACA (PKA)	50 71 90	4 4 7
M	bt	TTN	78 82 90	6 4 4
M	Bub1	BUB1	45 80 90	4 13 2
M	Sk2	SPHK2 (SK2)	67 68 89	1 8 7
M	dco	CSNK1E	90 72 89	8 8 6
M	Cdk9	CDK9	48 61 89	4 8 2
M	Ret	RET	73 69 88	3 4 6
M	Pvr	FLT1	69 71 88	4 9 2
M	Egfr	EGFR	86 76 88	1 4 1
M	Gyc32E	NPR2	61 76 87	8 4 4
M	Sik3	SIK3	43 67 86	3 4 4
M	hpo	STK3 (MST2)	66 76 86	3 8 6
M	CG1951	SCYL2	31 71 86	8 14 1
M	CG1344	SCYL3	67 73 86	7 9 2
M	CG7028	PRPF4B	57 65 86	4 5 2
M	CG32944	STK32B (YANK2)	60 80 86	4 6 2
M	CG43143	NUAK1	62 69 84	4 7 6
M	cdi	TESK2	82 66 83	6 12 12

【図 60】

X chr

X染色体

薬物	遺伝子記号	生存率%	SE
— soraf L15	ハエ	— soraf L15	— soraf L15
	対照	3 18 20	1 1 4

LSI-15に対するアンチターゲット

M	nonC	SMG1	3 31 2	3 10 2
M	LIMK1	LIMK1	1 22 8	1 9 4

ソラフェニブ及びLSI-15の両方に対するアンチターゲット

M	Erk7	MAPK15 (ERK7)	0 0 0	0 0 0
M	Tak1	MAP3K7 (TAK1)	3 8 2	3 4 2
M	S6kII	RPS6KA3 (p90RSK)	0 8 4	0 7 4

第2、第3、及び第4染色体

薬物	遺伝子記号	生存率%	SE
— soraf L15	ハエ	— soraf L15	— soraf L15
	対照	28 48 52	3 5 9

ソラフェニブに対するアンチターゲット

M	csk	CSK	43 22 58	11 5 6
---	-----	-----	----------	--------

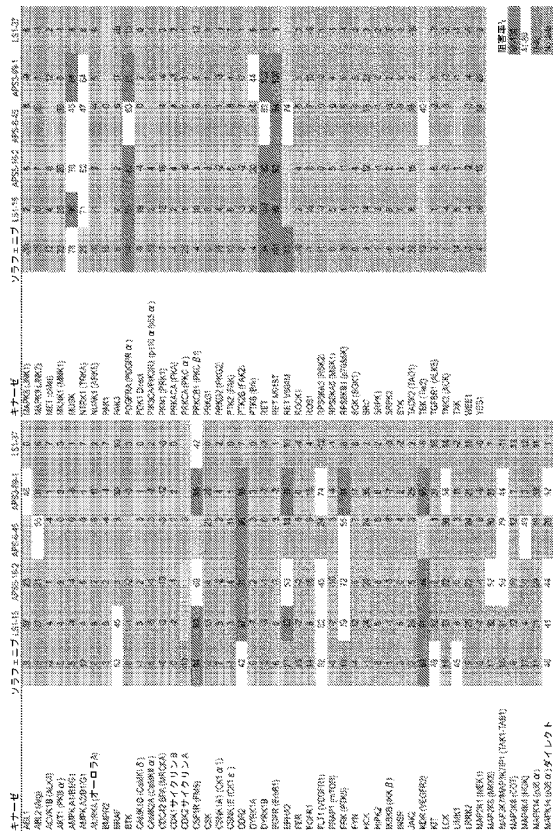
LSI-15に対するアンチターゲット

M	trc	STK38	3 34 14	1 12 2
M	ninaC	MYO3A	14 48 25	2 3 4
M	Pk92B	MAP3K15 (ASK3)	16 40 36	4 8 1

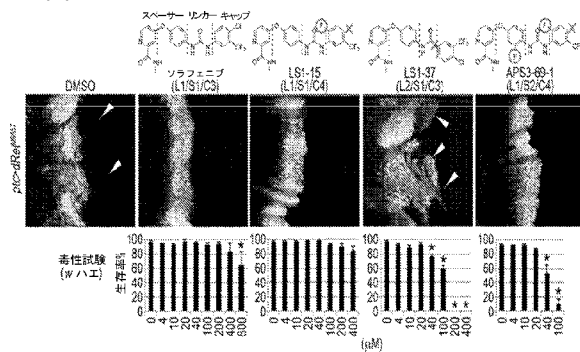
ソラフェニブ及びLSI-15の両方に対するアンチターゲット

M	Pdk1	PDPK1	0 0 0	0 0 0
M	hipk	HIPK2	0 0 0	0 0 0
M	Mps1	TTK	1 0 0	1 0 0
M	Lk6	MKNK1	0 0 0	0 0 0
M	Pak3	PAK3	14 6 20	8 4 2

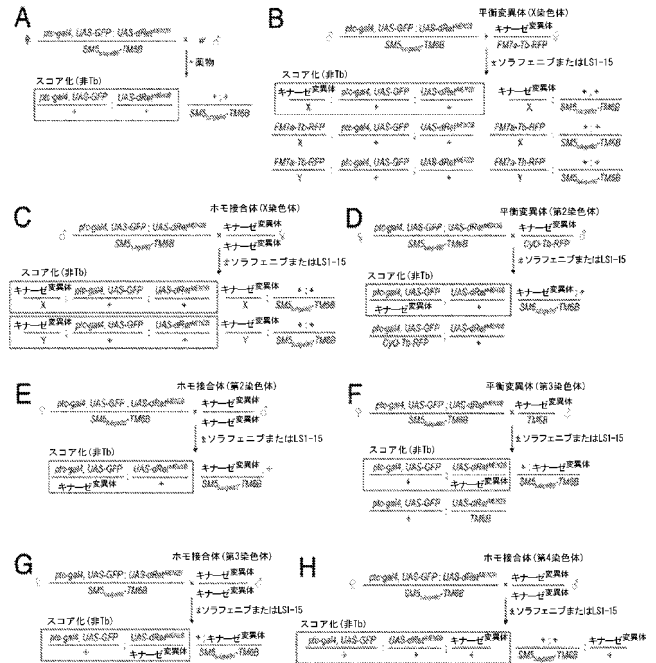
【図 6 1】



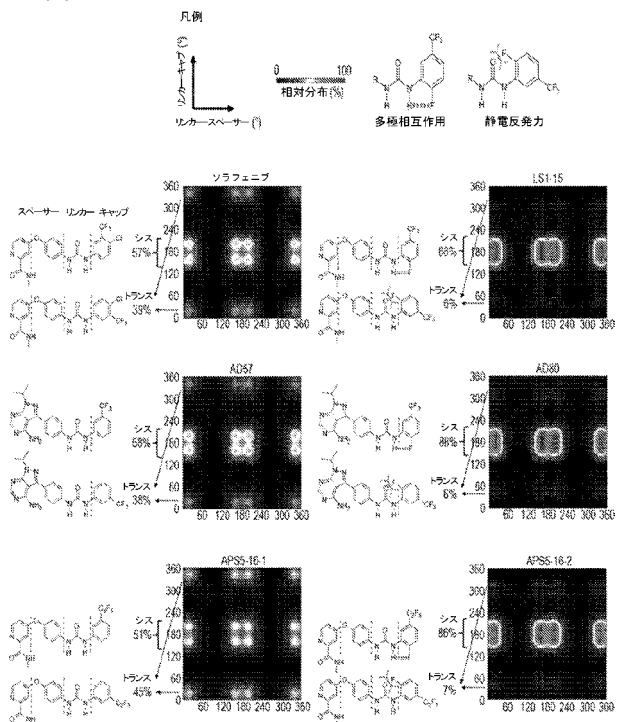
【図 6 3】



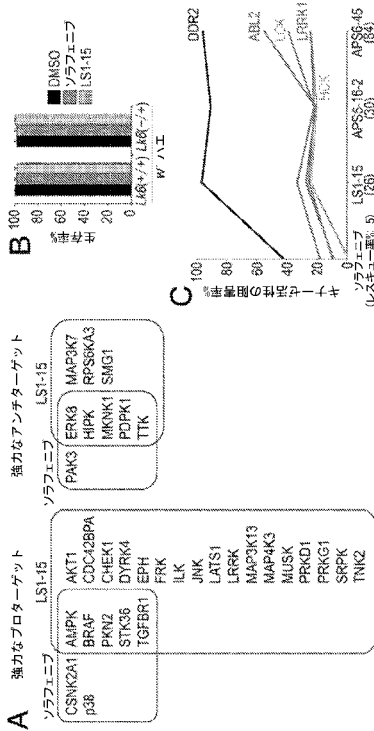
【図 6 2】



【図 6 4】

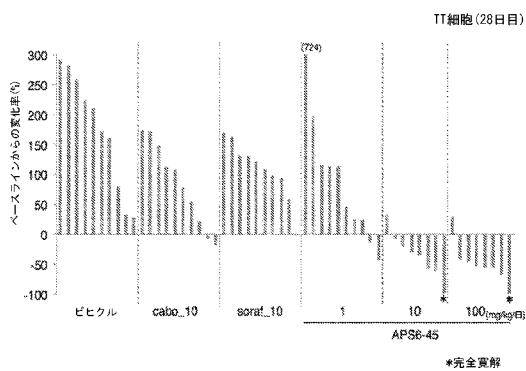


【 図 6 5 】

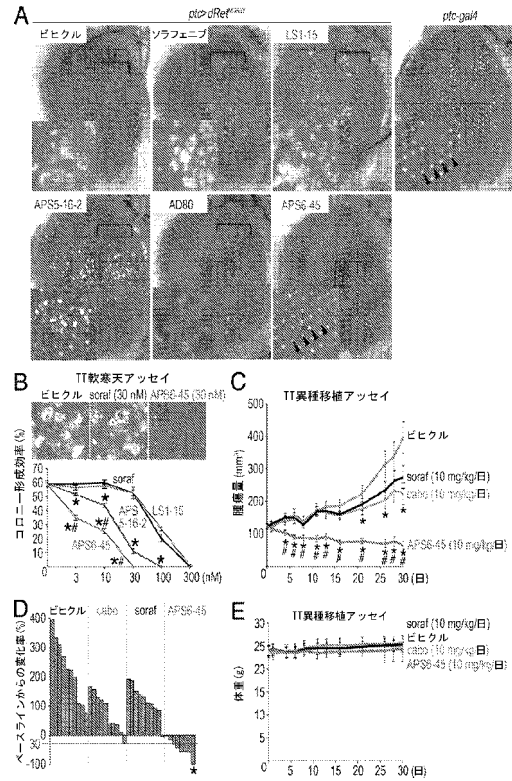


【 図 6 7 】

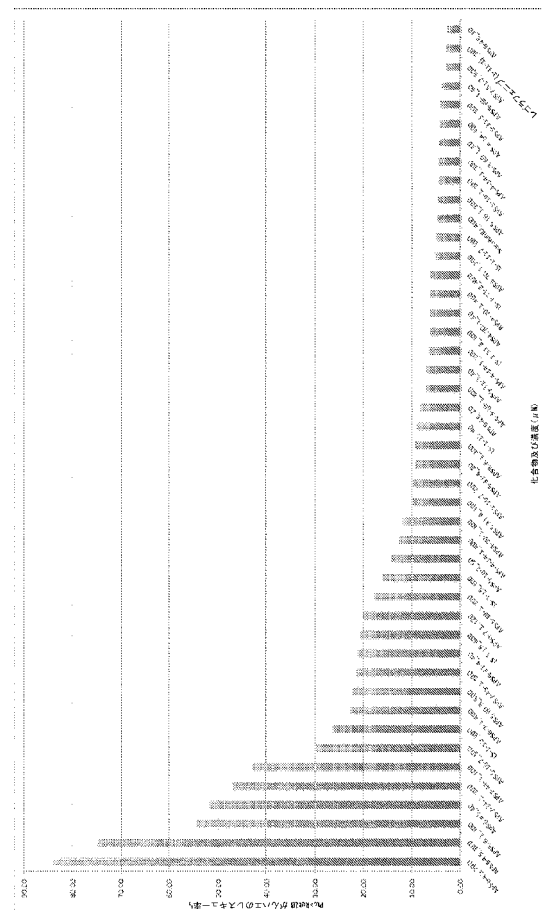
APS6-45によるインビボでのMTC増殖の抑制



【 図 6 6 】



【 ㊦ 6 8 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/47383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/44; A61P 35/00; C07D 213/81 (2017.01)

CPC - C07D 213/81; A61K 31/44; A61K 31/17

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)

See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History Document

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

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2011/046991 A2 (GILEAD CONNECTICUT, INC.) 21 April 2011 (21.04.2011) para [0005], [0019], [0023], [0037], [0056], [0065], [0101]	1-4, 6-7, 10-12, 15-17 5, 8-9, 13-14
Y	US 2015/0197511 A1 (CROWN BIOSCIENCE INC.) 16 July 2015 (16.07.2015) para [0009]-[0010], pg 103, pg 109, Table; para [0513], Table	5, 8-9, 13-14
A	WO 2015/051149 A1 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 09 April 2015 (09.04.2015) Entire Document	1-17
A	US 2007/0020704 A1 (WILHELM et al.) 25 January 2007 (25.01.2007) Entire Document	1-17
A	WO 2005/009961 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION) 03 February 2005 (03.02.2005) Entire Document	1-17
A	US 2015/0191467 A1 (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY) 09 July 2015 (09.07.2015) Entire Document	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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 2017 (29.09.2017)

Date of mailing of the international search report

03 NOV 2017

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. テフロン

(74)代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
 弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
 弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
 弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
 弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ダー アーヴィン シー .
 アメリカ合衆国 1 0 0 7 5 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト セブンティナインス
 ストリート 3 3 0 # 8 エー

(72)発明者 ケイガン ロス エル .
 アメリカ合衆国 1 0 0 7 5 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト セブンティナインス
 ストリート 4 6 0 アパートメント 2 0 ビー

(72)発明者 スコープトン アレックス ピー .
 アメリカ合衆国 1 0 1 2 8 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト ナインティセカンド
 ストリート 3 4 3 # 2 イー

(72)発明者 ソノシタ マサヒロ
 アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト ナインティセブンス
 ストリート 5 1 アパートメント 5 ビー

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA58 BB02 CA01 DA42 DB10
 4C063 AA01 BB07 CC81 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 GA02 GA08 MA01 MA04 MA52 MA55
 MA56 MA58 MA59 MA63 MA65 MA66 NA14 ZB26 ZB27 ZC20